



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA *JÚLIO DE MESQUITA FILHO*
FACULDADE DE MEDICINA

LARISSA CRISTINA TOZIN CERIGATTO

**Análise Do Real Valor Do Índice Preditor De Resposta Terapêutica
Na Quimioterapia Neoadjuvante Em Portadores De Carcinoma
Mamário Localmente Avançado Por Cintilografia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista *Júlio de Mesquita Filho*, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientadora: Profa. Ass. Dra. Sonia Marta Moriguchi

Co orientadora: Profa. Dra. Adriana Camargo Ferrasi

Botucatu

2018

LARISSA CRISTINA TOZIN CERIGATTO

**Análise Do Real Valor Do Índice Preditor De Resposta Terapêutica
Na Quimioterapia Neoadjuvante Em Portadores De Carcinoma
Mamário Localmente Avançado Por Cintilografia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista *Júlio de Mesquita Filho*, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre (a) em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientadora: Profa. Ass. Dra. Sonia Marta Moriguchi

Co orientadora: Profa. Dra. Adriana Camargo Ferrasi

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Cerigatto, Larissa Cristina Tozin.
Análise do real valor do índice preditor de resposta
terapêutica na quimioterapia neoadjuvante em portadores de
carcinoma mamário localmente avançado por cintilografia /
Larissa Cristina Tozin Cerigatto. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Sonia Marta Moriguchi
Coorientador: Adriana Camargo Ferrasi
Capes: 20904002

1. Mamas - Câncer. 2. Exploração por radioisótopos. 3.
Medicina nuclear. 4. Quimioterapia.
Palavras-chave: câncer de mama; cintilografia; medicina
nuclear; quimioterapia.

Dedicatória

*Dedico aos meus pais, minha irmã e meu marido que me
incentivaram durante todos os anos que estive distante durante
este projeto.*

Agradecimientos

*Agradeço, primeiramente a **Deus**, que me
guiou e me deu energia e forças para concluir
este trabalho.*

Agradeço à minha família,

*Meus pais, minha irmã e meu marido, que me
incentivaram durante todos os anos que estive distante
durante este projeto.*

A minha orientadora,

*Profa. Ass. Dra Sonia Moriguchi que, com sua
imensa paciência e bondade me instruiu durante toda a
minha trajetória.*

A minha co-orientadora,

*Profa. Dra Adriana Camargo Ferrasi, por me
acolher e me orientar no início projeto.*

A Chefe do Serviço de Medicina Nuclear

Dra Kátia Hiromoto Koga por permitir a
coleta de dados e processamento das imagens, sem
os quais esse projeto não seria realizado.

Ao médico nuclear,

Dr. Henrique Soldera Freddi, por me
incentivar nos estudos.

*Aos meus colegas e amigos do Serviço de
Medicina Nuclear, pelo apoio e incentivo no
desenvolvimento dessa pesquisa.*

*A toda equipe da Pós-Graduação em
Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia
Médica)*

*Pelo convívio e ensinamento, em especial à
secretária **Janisse** que, em todos os momentos me
auxiliou nas minhas dúvidas.*

A equipe do EAP

*Em especial, à profissional **Eloisa Elena
Paschoalinotte**, pela realização das análises
estatísticas desse projeto, pela disponibilidade,
sempre com muito envolvimento e paciência.*

Epígrafe

A mente que se abre a uma nova ideia, jamais volta ao seu tamanho original

Albert Einstein

RESUMO

CERIGATTO, L.C.T. **Análise Do Real Valor Do Índice Preditor De Resposta Terapêutica Na Quimioterapia Neoadjuvante Em Portadores De Carcinoma Mamário Localmente Avançado Por Cintilografia.** 2018. 83 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2018.

O câncer de mama é o tipo mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo, com 28% de novos casos a cada ano. O diagnóstico tardio pode identificar carcinoma de mama localmente avançado (CMLA) que necessita tratamento sistêmico quimioterápico pré-operatório que visam reduzir o tamanho do tumor e da carga tumoral. A quimiorresistência pode estar relacionada à expressão de glicoproteína P (GpP), que promove o efluxo celular da droga, diminuindo o tempo de permanência da droga na célula e, conseqüentemente a apoptose celular. O sestamibi-^{99m}Tc utilizado na realização da cintilografia de mamas (CM) é um substrato dessas proteínas, similar às drogas quimioterápicas, sendo o único método de imagem a representar o tempo de permanência dessa droga. O índice preditor da resposta quimioterápica por cintilografia tem sido utilizado para prever o tempo de permanência dessas drogas nessas células. O objetivo desse estudo foi verificar se o índice preditor de resposta quimioterápica neoadjuvante obtido por cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc proposto por Alonso e cols. relacionou-se com resposta quimioterápica do estudo anatomopatológico da mama pós-cirurgia (AP), considerado padrão ouro, analisando-se os índices isolados: índice precoce (IP) e índice tardio (IT) e associados (IP+IT). Tratou-se de estudo transversal, observacional e descritivo, com coleta retrospectiva de dados de prontuários de portadores de CMLA atendidas nessa Instituição no período de 2012-2017, que foram submetidas à CM, considerando os valores dos índices de boa resposta isolados ou combinados de IP>1,5 e IT>1,4, quimioterapia neoadjuvante com o esquema AC-T e posterior mastectomia ou quadrantectomia, com redução do tamanho tumoral >30% (G>30%) considerados de boa resposta ao AP. Nível de significância p<0,005. A amostra foi composta de 151 mulheres com idade média de 54,00 ±10,71 anos (26 a 77 anos) sendo 72 do lado direito e 79 do lado esquerdo. O tipo histológico predominante foi o ductal (n=141; 93,38%), seguido do lobular (n=6; 3,97%), metaplásico (n=2; 1,32%) e papilífero (n=2; 1,32%). A classificação

imunohistoquímica evidenciou predominância do tipo luminal B (n=47, 32,41%), seguido dos tipos triplo negativo (n=31; 21,38%), HER 2 positivo (n=24; 16,55%), híbrido (n=24; 16,55%), luminal A (n=18; 12,41%) e luminal não A não B (n= 1; 0,69%). O tamanho inicial dos tumores variou de 0,20 a 16,00 cm, com média de $3,40 \pm 2,26$ cm. O tamanho final do tumor variou de 0,00 a 11,00 cm, com média de $1,63 \pm 2,01$ cm. Em média, houve um percentual de redução do tamanho tumoral de $51,72 \pm 58,46\%$ variando de -185,71 a 100%, pois alguns tumores apresentaram progressão de tamanho. Não houve associação significativa entre IP X $G > 30\%$ (p=0,8054); IT X $G > 30\%$ (p=0,2097), (IP+IT) X $G > 30\%$ (p=0,1289). Em conclusão, não existe associação entre os índices preditores de boa resposta descritos na cintilografia com a resposta de redução do tamanho observado no AP em portadoras de CLMA tratadas com o esquema quimioterápico AC-T.

Palavras chave: câncer de mama, cintilografia, quimioterapia, medicina nuclear.

Abstract

ABSTRACT

CERIGATTO, L.C.T. **What is the real value of the predictor index value of neoadjuvant chemotherapy response in breast scintigraphy of patients with breast carcinoma locally advanced?** 2018. 83 f. Thesis (Master) Botucatu Medical School – Sao Paulo State University, Botucatu, 2018

Breast cancer is the most common cancer among women, both in Brazil and globally, with 28% of cases each year being new. Delayed diagnosis can identify locally advanced breast carcinoma (LABC), which requires preoperative systemic chemotherapy that aims to reduce the size and load of the tumor. The chemo-resistance may be related to expression of glycoprotein P (GpP) that promotes cellular efflux of the drug, diminishing not only its time within the cell but consequently cellular apoptosis. Sestamibi-^{99m}Tc, utilized in performing scintimammography (SMM), is a substrate of these proteins, similar to chemotherapeutic drugs, being the only imaging method to represent the permanence time of this drug. The predictive index of chemotherapeutic response by SMM has been utilized to predict the permanence time of chemotherapeutic drugs into these cells. This study aimed to verify whether the predictive index of neoadjuvant chemotherapeutic response, obtained by SMM with sestamibi-^{99m}Tc proposed by Alonso and colleagues, is related to the chemotherapeutic response, as shown by postoperative anatomopathological study of the breasts (AP), considered the gold standard, analyzing the isolated indices, early index (EI) and late index (LI), and associated index (EI+LI). This was a transversal, observational and descriptive study, with retrospective data collected from charts of patients who were carriers of LABC attended at this Institution in the period from 2012 to 2017, that were submitted to SMM, defining the values of isolated or combined good response indices as EI>1.5 and LI>1.4, neoadjuvant chemotherapy with AC-T scheme and posterior mastectomy or quadrantectomy, with tumor size reduction >30% (G>30%) considered a good response to AP. The significance level was p<0.005. The sample was composed of 151 women with mean age of 54.00 ±10.71 years (26 to 77 years, of which 72 were afflicted on the right side and 79 on the left side. The predominant histological type was ductal (n=141; 93.38%), followed by lobular (n=6; 3.97%), metaplastic (n=2; 1.32%) and papilliferous (n=2; 1.32%). Immunohistochemical classification evidenced

predominance of luminal type B (n=47, 32,41%), followed by the types triple-negative (n=31; 21,38%), HER 2 positive (n=24; 16,55%), hybrid (n=24; 16,55%), luminal A (n=18; 12,41%) and luminal non-A non-B (n=1; 0,69%). The initial size of the tumors varied from 0.20 to 16.00 SB, with a mean of $3,40 \pm 2,26$ SB. The final tumor size ranged from 0.00 to 11.00 SB, with a mean of $1,63 \pm 2,01$ SB. On average, the percentage reduction of tumor size was $51,72 \pm 58,46\%$, varying from -185.71 to 100%, since some tumors presented a progression of size. There was no significant association between EI versus $G > 30\%$ ($p=0,8054$); LI vs. $G > 30\%$ ($p=0,2097$), and (EI+LI) vs. $G > 30\%$ ($p=0,1289$). In conclusion, no association exists between the predictive indices of good response described in SMM and the size reduction response observed in AP in LABC carriers treated with the AC-T chemotherapeutic scheme.

Keywords: breast neoplasms, radionuclide imaging, antineoplastic agents, nuclear medicine.

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática do acúmulo e efluxo do Sestamibi-^{99m}Tc.....**Erro! Indicador não definido.**

Figura 2 - CM com sestamibi-^{99m}Tc padrão de apresentação. Na primeira linha estão apresentadas as projeções laterais. A segunda linha apresenta as projeções oblíquas posteriores. A terceira linha a projeção anterior de tórax e axilas. Hiperconcentração focal do radiofármaco é identificada na mama (seta curta) e axila esquerdas (seta longa)5254

Figura 3 - Cálculo do Índice Preditor. Cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc. Imagens laterais de mama direita. A: Imagem Precoce obtida aos 10 minutos. B: Imagem tardia obtida após 60 minutos. Realização de áreas de interesse circundando a lesão (L) e área de referencia (BG), em espelho, na metade oposta da mama nas duas imagens, para cálculo dos IP e IT, respectivamente. Na imagem apresentada, o IP foi de 3,31 e o IT de 2,63, preditor de boa resposta556

Tabela 1 - Associação do Índice Preditor associado (IP+IT), classificado como preditor de resposta inadequada ou adequada, com a porcentagem de redução do tumor em estudo anatomopatológico após quimioterapia neoadjuvante, classificados em menor ou igual a 30% ou maior que 30%, de 151 casos de carcinoma localmente avançado da mama, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu5960

Tabela 2 - Associação do Índice Precoce isolado (IP) classificado como preditor de resposta inadequada ou adequada com a porcentagem de redução do tumor em estudo anatomopatológico após quimioterapia neoadjuvante classificados em menor ou igual a 30% ou maior que 30%, de 151 casos de carcinoma localmente avançado da mama, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu590

Tabela 3 - Associação do Índice Precoce (IT) classificado como preditor de resposta inadequada ou adequada com a porcentagem de redução do tumor em estudo anatomopatológico após quimioterapia neoadjuvante classificados em menor ou igual a 30% ou maior que 30%, de 151 casos de carcinoma localmente avançado da mama, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu6061

Tabela 4 - Estatística descritiva dos valores dos Índices Precoces Isolados (IP) e Tardios Isolados (IT) na amostra total (n=151) e nos grupos $G \leq 30\%$ (n=38) e $G > 30\%$ (n=113) de 151 casos de carcinoma localmente avançado da mama, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu6162

Tabela 5 - Estatística descritiva dos valores dos Índices Precoces e tardios isolados, distribuídos segundo a classificação imunoistoquímica dos tumores da mama de 145 casos de carcinoma localmente avançado da mama, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu 6263

Lista de Abreviaturas

AC	Cloridrato de Doxorrubicina e Ciclofosfamida
AC-T	Cloridrato de Doxorrubicina, Ciclofosfamida e Taxano
AP	Estudo anatomopatológico
BG	<i>Background</i>
cm	Centímetros
CM	Cintilografia de mamas com sestamibi- ^{99m} Tc
CMF	Ciclofosfamida, Metotrexate e 5-Fluorouracil
CMLA	Carcinoma de mama localmente avançado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FAC	Cloridrato de Doxorrubicina, Ciclofosfamida e 5-Fluorouracil
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicina e Ciclofosfamida
GpP	Glicoproteína P
G≤30%	Grupo com redução menor ou igual a 30% ao estudo anatomopatológico, após a quimioterapia neoadjuvante
G>30%	Grupo com redução maior que 30% ao estudo anatomopatológico, após a quimioterapia neoadjuvante
HER2	Receptor de fator de crescimento epidérmico humano
IP	Índice precoce isolado
IT	Índice tardio isolado
IP+IT	Índices precoce e tardio associados ou concomitantes
kDa	Kilo Dalton
Ki-67	Fator de proliferação tumoral
L	Lesão
mCi	miliCurie
MBq	MegaBequerel
MDR	Multirresistência à droga
nm	Nanômetro
PCNA	Fator de proliferação tumoral
PET	Tomografia por emissão de pósitron
QT NEO	Quimioterapia neoadjuvante
RNA	Ácido Ribonucleico
RM	Ressonância Magnética
T	Taxano
^{99m} Tc	Tecnécio 99 metaestável
Sestamibi	Hexa-metoxi-isobutilisonitrila

Sestamibi-^{99m}Tc Sestamibi marcado com tecnécio 99 metaestável

Lista de Símbolos

- = Igual
- ± Mais ou menos
- > Maior
- ≤ Menor ou igual
- % Porcentagem

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1. Revisão de Literatura.....	19
1.1.1 Câncer de mama.....	19
1.1.2 Quimioterapia neoadjuvante.....	20
1.1.2.1 Quimiorresistência.....	23
1.1.3 Cintilografia de mamas.....	24
1.2 Referências Bibliográficas.....	29
2. PUBLICAÇÃO.....	41
2.1. Introdução.....	42
2.2. Objetivos.....	51
2.2.1 Objetivo Geral.....	51
2.2.2 Objetivos Específicos.....	51
2.3 Casuística e Metodologia.....	52
2.3.1 Característica do estudo.....	52
2.3.2 Casuística.....	52
2.3.3 Metodologia.....	53
2.3.3.1 Cintilografia de mamas com Sestamibi- ^{99m} Tc.....	53
2.3.3.1.1 Cálculo do índice.....	54
2.3.3.2 Estudo anátomo-patológico.....	55
2.3.3.3 Quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante.....	56
2.3.3.4 Análise estatística.....	57
2.4 Resultados.....	58
2.5 Discussão.....	64

2.6 Conclusão	68
2.7 Referências Bibliográficas	69
3.ANEXOS.....	81
3.1.Aprovação CEP.....	82

Introdução

1.1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1. Câncer de mama

O câncer de mama é o segundo tipo mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo com aproximadamente 28% de novos casos ao ano após as lesões de pele não melanoma. A estimativa para o ano de 2018 é de 59.700 novos casos.¹ A incidência está relacionada à idade, hábitos alimentares, prática de atividades físicas, histórico familiar, etnias, entre outros, e tende a crescer progressivamente a partir dos 40 anos, intensificando-se após os 50 anos de idade, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento.^{1,2,3} Dados do Inca¹ revelam que até 28% dos casos de câncer de mama poderiam ser evitados com mudanças de hábitos alimentares e diminuição do peso corporal. Entretanto, Mcpherson e cols.⁴ relataram que o histórico familiar é um fator substancial de risco da doença, sendo maior em situações nas quais familiares de primeiro grau desenvolvam a doença antes dos 50 anos.

De acordo com *Medical Advisory Secretariat*,⁵ a incidência de pacientes com câncer de mama aumentou em todas as faixas etárias, porém está ocorrendo diminuição da mortalidade, atribuída ao diagnóstico precoce em conjunto com o avanço do tratamento cirúrgico. O tratamento varia de acordo com o estágio do tumor, podendo ser somente cirúrgico ou em conjunto com terapias quimioterápicas, radioterápicas ou hormonais. Para Ali e cols.², a taxa de sobrevivência do câncer de mama é dependente do tipo histológico e da localização do tumor, do tratamento e da etnia do paciente. O caminho mais importante para avaliar o prognóstico do câncer de mama é a análise dos linfonodos axilares, sendo a biópsia um método de estágio e não de tratamento.^{6,7} Trehan e cols.⁸ informaram uma perspectiva de que 25-30% dos cânceres de mama, nos países em desenvolvimento, são do tipo localmente avançados, os quais podem cursar com metástases, sendo considerada doença sistêmica. Nesse contexto, o atraso no diagnóstico pode propiciar a progressão da doença.

Carcinoma de mama localmente avançado (CMLA) são aqueles maiores que cinco centímetros (T3 e T4), ou com invasão de parede muscular ou pele, ou com acometimento linfático fixo ou carcinomas inflamatórios.^{9,10} Para esses pacientes, o tratamento padrão é multidisciplinar e sequencial, consistindo de quimioterapia pré-

operatória, cirurgia extensa ou conservadora com linfadenectomia axilar, seguida de radioterapia e/ou quimioterapia pós-operatória.^{11,12,13}

1.1.2. Quimioterapia Neoadjuvante

O tratamento do CMLA visa o controle local da doença e de metástases sistêmicas não detectadas. No contexto terapêutico, a quimioterapia neoadjuvante (QT NEO), ou também denominada pré-operatória, é considerada terapia para conservação da mama e tem apresentado resultados positivos naquelas pacientes resistentes a mastectomia. É uma das primeiras terapias realizadas em pacientes com câncer de mama operável e localmente avançado, visando diminuir o tamanho da massa e da carga tumoral, a recorrência locorregional, a incidência de nódulos linfáticos e, conseqüentemente, o aumento da sobrevida do paciente.^{14,15} No entanto, alguns tumores são resistentes a esse tratamento, prolongando o tempo para a cirurgia, sem eficácia. Novos marcadores biológicos têm sido estudados para conhecer os mecanismos que induzem a morte celular e a resistência quimioterápica. Falhas na eliminação do tumor através desse tratamento quimioterápico podem fazer com que o organismo desenvolva resistência a essas drogas.^{16,17}

Alguns fatores podem influenciar na predição da resposta clínica e patológica do tratamento primário e no prognóstico, como o grau tumoral, a quimiorresistência e os marcadores biológicos, entre eles, os fatores de proliferação celular, como o antígeno Ki-67 (Ki-67) e o antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA).^{18,19,20}

Maini e cols.²¹ e Lee e cols.²² relataram que a QT NEO é o tratamento de escolha para pacientes com CMLA e a análise da eficácia é de suma importância para planejar o tratamento quimioterápico adjuvante. A taxa de resposta clínica aos tratamentos com QT NEO varia de 47 a 88%.

A QT NEO propicia maiores chances de conservação da mama sem que ocorra aumento de recidiva tumoral que, em geral, acontece na mama ipsilateral.¹⁶ Por meio dessa terapia, há menores taxas de reaparecimento de células tumorais e melhor prognóstico para o paciente, comparado à realização do tratamento quimioterápico

pós-cirúrgico. Elnemr e cols.²³ enfatizam que os melhores resultados desse tratamento são em pacientes que tem alta expressão do antígeno Ki-67, com exceção dos pacientes triplos negativos, os quais têm alta proliferação desse marcador, porém mal prognóstico por ser um tipo de câncer muito agressivo e com alta taxa de recorrência.¹⁷

Para pacientes que visam redução do tumor primário, o sucesso nesse tipo de tratamento é em torno de 80%²⁴ e essa taxa de resposta é também para aqueles que têm expressão de HER2 com recomendação de terapia endócrina complementar, como, por exemplo, o trastuzumabe.²²

Uma vez que o câncer ocorre por descontrole da divisão celular, com perda da inibição de contato, presente em células normais, a ação das drogas quimioterápicas visa a morte celular, impedindo a divisão, em especial com dano do RNA e do DNA. Quanto mais rápido a célula se divide, maior será a atuação das drogas quimioterápicas. Infelizmente, a ação das drogas quimioterápicas também ocorre nas células normais, desencadeando os efeitos colaterais. As células normais que são acometidas com maior frequência são as células sanguíneas, da boca, do estômago, do intestino e dos folículos capilares. Diferentes drogas podem afetar diferentes partes do corpo.

No passado, o esquema quimioterápico padrão utilizado era o esquema FAC, composto por fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida.

O fluorouracil, considerado um quimioterápico antifolato, atua inibindo a biossíntese dos compostos de DNA e RNA da célula onde tem ação direta nas purinas sendo a maior parte do metabolismo realizado através do fígado.²⁵ O mecanismo de ação do composto 5-Fluorouracil está associado à toxicidade em pacientes com alterações no metabolismo das pirimidinas, o qual tem sido estudado por diversos autores.^{26, 27} O efeito colateral mais frequente ocorre no sistema nervoso central e relaciona-se com perda cognitiva, manifestando-se como confusão e perda de memória.

A ciclofosfamida é um agente alquilante, utilizado tanto em doenças malignas quanto benignas. As reações adversas relacionadas à administração de ciclofosfamida incluem supressão da medula óssea, suscetibilidade a infecção, esterilidade, amenorreia, nefrotoxicidade, cistite, bem como complicações cardiovasculares,

incluindo bradicardia sinusal, pericardite, miocardite e falência cardíaca. Esse agente também é teratogênico.

O uso de antraciclinas para tratamento de CMLA é bem estabelecido, e quando associada ao taxano, apresenta taxas de resposta patológica completa de 23,0–25,9%.^{28,29} Em geral, a administração é por via intravenosa a cada três semanas durante quatro ciclos antes da administração do taxol, com metabolização hepática e excreção por vias intestinal e urinária.³⁰ Os efeitos colaterais mais frequentes incluem perda de cabelo, náuseas, vômitos, diarreia e escurecimento de pele. A toxicidade cardiovascular é o evento mais grave e limitante para o tratamento, sendo necessária a monitoração eletrocardiográfica durante o tratamento.³¹

O tratamento quimioterápico com FAC era um dos principais esquemas básicos de terapia utilizado para o câncer de mama e sua alteração teve como objetivo a melhora da eficácia terapêutica. Houve a mudança de protocolo dada pela substituição do fluorouracil por taxol que aconteceu gradualmente, com melhora da tolerância e dos efeitos colaterais.³²

Crown e cols.³³ afirmaram que os taxanos atualmente são considerados drogas fundamentais no tratamento de cânceres de mama e, quando associado às outras duas antraciclinas, apresentam respostas mais eficazes e, de modo similar, quando é associado às terapias hormonais e em terapias neoadjuvantes. Em concordância, Hong e cols.³⁴ demonstraram melhores taxas de sobrevivência com a administração sequencial de taxol após ciclos de adriamicina (doxorrubicina) e ciclofosfamida (AC) e afirmaram que esse esquema quimioterápico é mais tolerável comparado ao esquema de adriamicina associado ao taxol.

Os taxóis agem inibindo os microtúbulos ou mitoses^{34,35,36} e tem indicação para cânceres de mama, ovário, pulmão e sarcomas. O uso em pacientes com tumores receptores hormonais positivos apresenta menor redução do risco de sobrevida livre de doença e seus benefícios para esses pacientes ainda não estão totalmente claro. Em pacientes que são receptores negativos, o efeito benéfico foi bem estabelecido. Sua ação é importante e substancial quando ocorre falha de tratamento com as antraciclinas.³⁷ Os efeitos colaterais podem ocorrer em mais de 30% dos pacientes, sendo os mais frequentes: queda temporária da contagem de células sanguíneas

perda de cabelo, artralgia, mialgia, neuropatia periférica, náuseas, vômitos, diarreia e mucosite. Reações de hipersensibilidade, como febre, rubor facial, calafrios, falta de ar ou urticária podem ocorrer após a administração da droga.

1.1.2.1. Quimiorresistência

A resistência dos tumores malignos às drogas quimioterápicas é a causa mais frequente de falha de tratamento, sendo a taxa de resposta de aproximadamente 40%, ou seja, em quase 60% dos casos o tratamento não traz benefícios, mas apenas riscos potenciais, além de promover o atraso da cirurgia. Os mecanismos da quimiorresistência são multifatoriais,³⁸ podendo ser adquirida ou também denominada tardia, presente em mais de 75% dos pacientes; ou intrínseca, observada em 18 a 51% dos carcinomas não tratados.^{39,40,41} A resistência à terapêutica é uma das barreiras desafiadoras a ser ultrapassada quando o objetivo é o sucesso no tratamento quimioterápico⁸, sendo tema de vários estudos.

O termo multirresistência às drogas (MRD) é utilizado, com frequência, para indicar a superexpressão de glicoproteínas transmembrânicas, como a glicoproteína P (GpP) e as glicoproteínas associadas à MDR.⁴²⁻⁴⁹

A GpP é uma proteína de transporte transmembrânico que regula o efluxo de mais de 100 agentes, em especial, os substratos citotóxicos. É codificada pelo gene MDR1 localizado no cromossomo 7q21-1 e tem peso molecular de 170kDa. Tem forma cilíndrica com diâmetro aproximado de 5 nm.⁵⁰ A partir da energia obtida da hidrólise da adenosina trifosfato (ATP), promove o transporte dessas substâncias do citosol para a matriz extra-celular contra o gradiente de concentração, diminuindo o tempo de permanência intracelular. Existe relação direta entre a expressão dessa proteína e o efluxo. Esse é um dos motivos descritos na literatura para a limitação e falha desses tratamentos.^{51,52} A superexpressão dessa glicoproteína é comumente relacionada à resistência às drogas quimioterápicas.⁸

1.1.3. Cintilografia de mamas

A cintilografia de mamas (CM) é uma técnica de imagem relativamente simples,

não invasiva e de baixo custo comparada à tomografia por emissão de pósitron (PET) e à ressonância magnética (RM). Há relatos do seu uso na detecção do câncer de mama desde 1992⁵³ e tem indicação bem estabelecida na complementação da investigação diagnóstica, quando a mamografia é inconclusiva, destacando-se mamas densas, densidade assimétrica e distorção arquitetural.^{40,54} Fornece informação funcional da patologia, com a oportunidade de avaliá-la durante e após tratamentos. De acordo com Chen e cols.⁵³ e Jones e cols.⁵⁵, esses exames podem apresentar alta sensibilidade, especificidade e acurácia na diferenciação de lesões benignas e malignas com exceção de lesões menores que um centímetro.

No passado, o tálio 201, um agente utilizado para avaliação cardíaca, foi o agente mais utilizado para essa finalidade.^{56,57,58} Mas, embora fosse um traçador muito útil, suas características físicas, com alta dosimetria, imagem de baixa qualidade e disponibilidade limitou sua utilização. Houve então a necessidade de pesquisar outros traçadores para investigar patologias da mama. Na década de 90, o hexa metoxi isobutil isonitrila (sestamibi) foi proposto como um traçador alternativo ao tálio 201 para estudos cardíacos. Devido à sua facilidade de marcação com o tecnécio 99 metaestável e sua maior disponibilidade, a transição para a utilização em patologias oncológicas ocorreu de forma natural.^{59,60}

O sestamibi é um cátion lipofílico cujo mecanismo de acúmulo em células tumorais ainda não é totalmente claro, mas sabe-se que é multifatorial. Alcança o tecido proporcional ao fluxo sanguíneo e penetra nas células por difusão passiva, por meio de diferença de potencial transmembrânico, principalmente com potenciais mais negativos presentes em tumores malignos. Em torno de 90% desse radiofármaco se fixa em mitocôndrias. O maior acúmulo depende da atividade e densidade mitocondrial, da celularidade e de fatores relacionados à proliferação celular, neoangiogênese e presença de vasos mal formados.^{55,61-65} Quanto mais fatores estiverem presentes no tumor e mais expressivo for cada fator, maior será a concentração do sestamibi no tumor. O pico do acúmulo do sestamibi-^{99m}Tc ocorre em alguns minutos. Moretti e cols.⁶⁶, em artigo de revisão, corroboram essas informações e acrescentam que tumores malignos que concentram pouco sestamibi-^{99m}Tc, provavelmente se relacionam à maior expressão da família do Bcl-2. Schofield e cols.⁶⁷ evidenciaram que os tumores negativos para Bcl-2, um inibidor de apoptose, tem respostas eficazes ao

tratamento, mesmo que a maioria dos marcadores biológicos não tenha associação direta. Apoptose, ou morte celular, faz parte da fisiologia normal da célula e é bom indicador de resposta terapêutica. A ausência desse gene é um indicador de uma melhor resposta ao tratamento quimioterápico.

Após a deposição do sestamibi- ^{99m}Tc na célula, a permanência intracelular é dependente da expressão de GpP, em relação inversa, quanto maior a expressão de GpP, menor o tempo de permanência de sestamibi- ^{99m}Tc na célula, de modo similar a droga quimioterápica.^{8,34,35,54,68} Ocorre efluxo tardio do sestamibi- ^{99m}Tc do citoplasma para a matriz extracelular, que se inicia em menos de uma hora, sendo possível calcular de maneira indireta, o tempo de permanência da droga na célula.⁶⁹⁻⁷² Observou-se também, que o efluxo do sestamibi- ^{99m}Tc pode ser inibido por agentes moduladores, denominados moduladores de MRD, entre eles o verapamil, quinidina e prazosin.⁷³⁻⁷⁷

O sestamibi- ^{99m}Tc foi então considerado um substrato similar às drogas quimioterápicas da GpP, contidas na membrana celular, tornando a cintilografia de mamas com sestamibi- ^{99m}Tc o único exame de imagem capaz de avaliar o tempo de permanência da droga quimioterápica na célula tumoral *in vivo*.

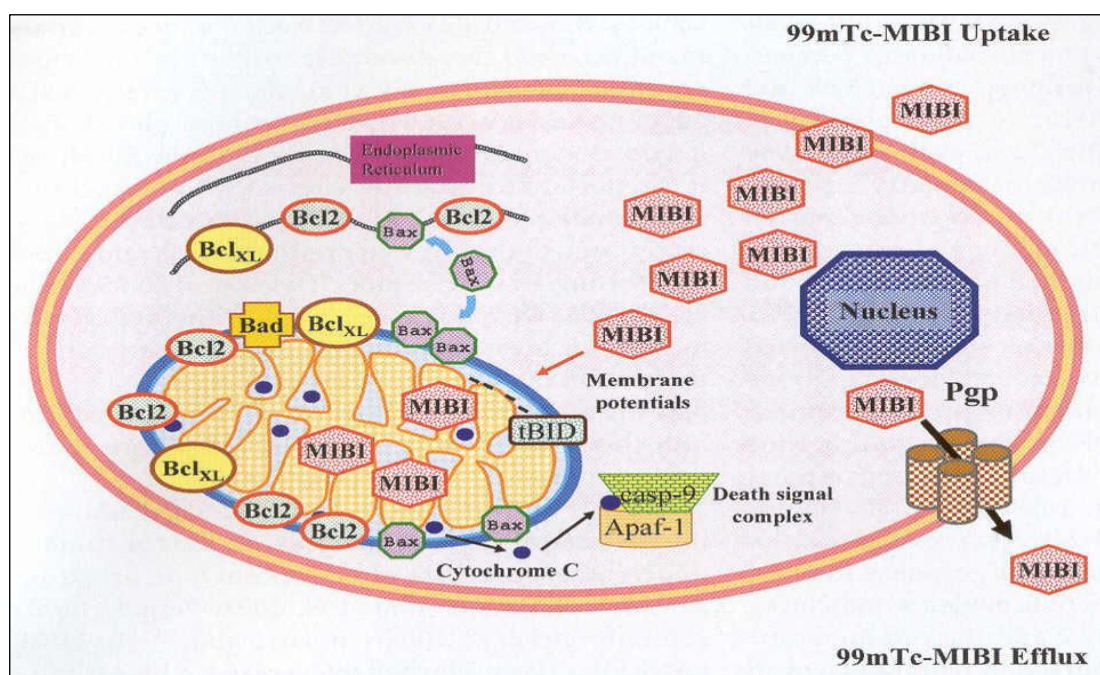
Del Vecchio e cols.⁷⁸ descreveram uma representação esquemática complexa, com mecanismos envolvidos na quimiorresistência associado ao influxo, acúmulo e efluxo do sestamibi- ^{99m}Tc na célula tumoral (Figura 1) o qual explica que o acúmulo do sestamibi- ^{99m}Tc do meio extracelular para o intracelular e sua reversível concentração dentro da mitocôndria é regulado pela membrana plasmática eletronegativa e os potenciais de membrana mitocondrial. As mitocôndrias fazem parte do processo de apoptose celular, sendo a permeabilidade de membrana mitocondrial necessária para que ela ocorra. Essa permeabilidade é regulada por agentes com ação oposta, os membros pró e contra apoptóticos da família Bcl-2. Os membros pró apoptose, Bax e Bad, promovem a liberação do citocromo C. Entretanto, Bcl-2 e Bcl-XL inibem a permeabilização da membrana mitocondrial e liberação do citocromo C. A partir do momento em que o citocromo C atinge o citosol, ele ativa as caspases-9, pela ligação ao Apaf1 para promover apoptose celular. Altos níveis de Bcl-2 impedem o sestamibi- ^{99m}Tc de acumular-se dentro da mitocôndria.

Com base nessas informações vários estudos foram realizados com a finalidade

de correlacionar o acúmulo reduzido do sestamibi- ^{99m}Tc em tumores com superexpressão de GpP.⁷⁹⁻⁸² No entanto, embora os resultados indicassem uma relação inversa entre a concentração do radiotraçador, e os níveis de GpP, esses estudos não relataram sobre o tempo de permanência do sestamibi- ^{99m}Tc na célula, pois não foram realizadas imagens tardias.

Del Vecchio e cols.⁸³ realizaram um estudo para avaliar a cinética do radiotraçador durante um período de quatro horas, e observaram correlação inversa entre os níveis dos radiotraçadores e de GpP. Desde então, vários estudos foram propostos para determinar um valor de corte para avaliar o potencial de prever a resposta ao tratamento quimioterápico, dependente dos níveis basais e de superexpressão da GpP.

Figura 1 - Representação esquemática do acúmulo e efluxo do sestamibi- ^{99m}Tc .



Fonte: Del Vecchio S, in Bombardieri, 2008 ⁷⁸

Ciarmiello e cols.⁸⁴ avaliaram o *clearence* ou *washout* do radiotraçador e encontraram uma meia vida de 204 minutos para níveis basais de GpP. Um rápido efluxo foi associado à grande quantidade de tumor residual no estudo anatomopatológico (AP), indicando falha de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante. Ao contrário, prolongado tempo de retenção relacionou-se com efetiva

resposta ao AP pós QT NEO. Sciuto e cols.⁸⁵ realizaram imagens precoces aos 10 minutos e tardias com quatro horas e observam que, efluxo do radiotraçador menor que 45%, era preditor de resposta efetiva. Mais estudos foram conduzidos com esse propósito, com tempos diferentes e encontraram resultados similares.^{86,87}

Outros estudos mostraram que a análise da imagem tardia, nos exames de cintilografia com sestamibi-^{99m}Tc em pacientes pré tratamento, pode ser empregada como preditor da resposta à QT NEO.^{21,60,78} Nesse contexto, o sestamibi-^{99m}Tc age como um preditor de resistência a múltiplas drogas através dessa imagem tardia, mediado pela GpP, porém as imagens de captação e *washout* podem causar confusões de interpretação pois há outros fatores dependentes, como o potencial de membrana da célula e da mitocôndria e presença ou ausência de efluxo celular. Mankoff e cols.⁴¹ realizaram análise da interação do fluxo sanguíneo com a imagem *washout* e a captação do sestamibi-^{99m}Tc na célula, e demonstraram que o fluxo sanguíneo tumoral é uma forte influência que pode determinar um valor de *washout* e de captação equivocado, com necessidade de novos estudos, *in vivo*.

Para Alonso e cols.⁶⁸, a CM tem um papel importante como preditor de resposta ao tratamento quimioterápico para pacientes com CMLA e para cânceres recorrentes. É funcional e não invasiva, sendo uma ferramenta essencial para o planejamento quimioterápico, já que é difícil ter uma avaliação precisa de resposta do tumor a partir da análise clínica e radiológica, pois facilmente a doença residual pode ser confundida com fibrose.⁸ Esses autores conduziram um estudo com 56 pacientes portadoras de CMLA ou recorrência submetidas ao esquema FAC de QT NEO. As imagens da cintilografia foram realizadas aos 10 e 60 minutos e índices preditores foram realizados nas duas imagens, com razão de contagens/*pixels* sobre a lesão e sobre o *background* (BG) na mesma mama. Foi estabelecido um valor de índice precoce maior que 1,5 e índice tardio maior que 1,4 para bons respondedores, baseado nos seus resultados, com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo respectivamente de 88.4%, 92.3%, 97.4%, 70.6% e 90.7%, 100.0%, 100.0%, 76.6%, respectivamente para índice precoce e para índice tardio.

Outras ferramentas utilizadas para avaliar resposta tumoral à QT NEO incluem a ressonância magnética e a tomografia por emissão de pósitron (PET). O PET com FDG-¹⁸F compara exames pré e pós-terapia, em associação com avaliação histopatológica do espécime cirúrgico. Se houver alguma captação do FDG-¹⁸F no

exame pós-tratamento indica doença residual, porém sua ausência não é um método confiável para indicar resposta patológica completa. Ambos os métodos funcionais podem promover imagens detalhadas da doença para um planejamento cirúrgico.³⁸ Comparações entre o sestamibi-^{99m}Tc e o FDG-¹⁸F para avaliar resposta terapêutica baseado no fluxo sanguíneo demonstram que são similares, porém possivelmente o sestamibi-^{99m}Tc é o mais preditor.²² Collarino e cols.⁸⁸, em estudo de metanálise recente de 2017, relataram que a CM com imagens planares é limitada na predição da resposta à QT NEO, indicando a necessidade de novos estudos com imagens tomográficas e análise individual das classes imunohistoquímicas.

1.2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da saúde. Instituto nacional do câncer (INCA). Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018.
2. Ali S, Mondal N, Choundhry H, Rasool M, Pushparaj P, Khan MA, et al. Current management strategies in breast cancer by targeting key altered molecular players. *Front Oncol*. 2016; 6(45): 1-9.
3. DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, Miller KD, Fedewa SA, Alcaraz KI et al. Cancer statistics for african americans, 2016: progress and opportunities in reducing racial disparities. *Ca Cancer J Clin* 2016; 66: 290-308.
4. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer — epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321: 624-8.
5. Medical Advisory Secretariat. Cancer screening with digital mammography for women at average risk for breast cancer, magnetic resonance imaging (MRI) for women at high risk: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser OHTAS* [Internet]. 2010 Mar [acesso 16 Mar 2016]; 10(3) 1-55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377503/>
6. Fontein DBY, Van de Walter W, Mieog JSD, Liefers G, Van de Velde CJH, et al. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy – Recommendations for clinical guidance. *EJSO* 2013; 39: 417-24.
7. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
8. Trehan R, Seam RK, Gupta MK, Sood A, Dimri K, Mahajan R, et al. Role of scintimammography in assessing the response of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *J Nucl Med*. 2014; 13(3): 163-99.

9. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62: 2507-16.
10. Beahrs OH. Staging of cancer. *Cancer J Clin* 1991; 41: 121-5.
11. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer*. 1994; 1(74): 416-23.
12. Booser DJ, Hortobagyi GN. Treatment of locally advanced breast cancer. *Semin Oncol*. 1992; 19(3): 278-85.
13. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer*. 1983; 51(5): 763-8.
14. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Câncer de mama localmente avançado. Critérios de adequação do ACR. CBR [Internet]. 2005 [acesso 2 Fev 2016]; 2 1149-58. Disponível em: <http://cbr.org.br/publicacoes-digitais/>
15. Fisher B, Brown AME, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2484-93.
16. Insa A, Chirivella I, Lluch A. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama operable. *MedClin. (Barcelona)* 2006; 126(8): 295-303.
17. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci*. 1987; 84: 265-9.

18. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008; 17(4): 323-34.
19. Kwak HS, Bae YT, Han KT, Kim IJ. The multidrug resistance-related protein and P-glycoprotein expressions, and the washout rates of Tc-99m-MIBI in infiltrating ductal carcinoma of breast, correlation with the response after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Breast Cancer*. 2007; 10(1): 29-35.
20. Palmedo H. What Can We Expect from MDR Breast Cancer Imaging with Sestamibi J Nucl Med. 2002; 43(4): 526-30.
21. Maini CL, Tofani A, Sciuto R, Semprebene A, Cavaliere R, Mottolese et al. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38(10): 1546-51.
22. Lee JH, Rosen EL, Mankoff DA. The role of radiotracer imaging in the diagnosis and management of patients with breast cancer: Part 2-Response to therapy, other indications, and future directions. *J Nucl Med* 2009; 50(5): 738-47.
23. Elnemr GM, El-RashidyAH, Osman AH, Issa LF, Abbas OA, Al-Zahrani AS, et al. Response of triple negative breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: Correlation between Ki-67 expression and pathological response. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(2): 807-13.
24. Buchholz T, Hunt KK, Whitman G, Sahin A, Hortobagyi G. Neoadjuvant Chemotherapy For Breast Carcinoma: Multidisciplinary Considerations of Benefits and Risks. *Cancer* 2003; 98(6): 1150-60.
25. Fluoruracila. Farm. Geisa Acetto Cavalari – CRF-SP nº 33.509. São Paulo: Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda. 1999. Bula de remédio.

26. Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver: population characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res* 1993; 53(22): 5433-8.
27. Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renée N, et al. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(11): 2248-53.
28. Von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2001; 19(15): 3506-15.
29. Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Mauriac L, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(24): 4958-65.
30. Doxorubicina. Luciana Righetto CRF-SP nº 32.968. Argentina: Laboratórios IMA S.A.I.C., 2013. Bula de remédio.
31. Brackstone M, Palma D, Tuck AB, Scott L, Potvin K, Vandenberg T, et al. Concurrent neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in locally advanced breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2017; 99(4): 769-76.
32. Proskurina AS, Gvozdeva TS, Potter EA, Dolgova EV, Orishchenko KE, Nikolin VP, et al. Five-years disease-free survival among stage II-IV breast cancer patients receiving FAC and AC chemotherapy in phase II clinical trials of Panagen. *BMC Cancer* 2016; 16(651): 1-9.

33. Crown J, O'Leary M, Ooi WS. Docetaxel and paclitaxel in the treatment of breast cancer: a review of clinical experience. *Oncologist* 2004; 9(2): 24-32.
34. Hong WS, Jeon JY, Kang SY, Jung YS, Ahn MS, Kang DK et al. Comparison of neoadjuvant adriamycin and docetaxel versus adriamycin, cyclofosphamide followed by paclitaxel in patients with operable breast cancer. *J Korean Surg Soc.* 2013; 85(1): 7-14.
35. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Of Systematic Review* 2007, Issue 4. Art nº: CD004421.
36. Paclitaxel. Luciana Righetto CRF-SP nº 32.968. Argentina: Laboratórios IMA S.A.I.C., 1999. Bula de remédio.
37. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer Jr. CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2019 – 27.
38. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer.* 1996; 78(1): 91-100.
39. Kedar RP, Cosgrove DO, Smith IE, Mansi JL, Bamber JC. Breast carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color Doppler flow imaging. *Radiology.* 1994; 190(3): 825-30.
40. Khalkhali I, Diggles LE, Taillefer R, Vandestreek PR, Peller PJ, Abdel-Nabi HH. Procedure guideline for breast scintigraphy. *Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med.* 1999; 40(7): 1233-5.

41. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Drucker MJ, Livingston RB. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-sestamibi scintimammography. *Cancer*. 1999; 85(11): 2410-23.
42. Loe DW, Deeley RG, Cole SP. Biology of the multidrug resistance-associated protein, MRP. *Eur J Cancer*. 1996; 32A(6): 945-57.
43. Goldstein LJ. MDR1 gene expression in solid tumours. *Eur J Cancer*. 1996; 32A(6): 1039-50.
44. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Lai SL, Gazdar A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81(2): 116-24.
45. Keith WN, Stallard S, Brown R. Expression of mdr1 and gst-pi in human breast tumours: comparison to in vitro chemosensitivity. *Br J Cancer*. 1990; 61(5): 712-6.
46. Lehnert M. Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactorial problem. *Eur J Cancer*. 1996; 32A(6): 912-20.
47. Epstein RJ. Drug-induced DNA damage and tumor chemosensitivity. *J Clin Oncol*. 1990; 8(12): 2062-84.
48. Zijlstra JG, de Vries EG, Mulder NH. Multifactorial drug resistance in an adriamycin-resistant human small cell lung carcinoma cell line. *Cancer Res*. 1987; 47(7): 1780-4.
49. Linn SC, Pinedo HM, van Ark-Otte J, van der Valk P, Hoekman K, Honkoop AH, et al. Expression of drug resistance proteins in breast cancer, in relation to chemotherapy. *Int J Cancer*. 1997; 71(5): 787-95.

50. Scheper RJ, Broxterman HJ, Scheffer GL, Kaaijk P, Dalton WS, van Heijningen TH, et al. Overexpression of a M(r) 110,000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Cancer Res.* 1993; 53(7): 1475-9.
51. Van de Wiele C, Rottey S, Goethals I, Buscombe J, Van Belle S, De Vos F, et al. 99mTc sestamibi and 99mTc tetrofosmin scintigraphy for predicting resistance to chemotherapy: a critical review of clinical data. *Nucl Med Comm.* 2003; 24(9): 945-50.
52. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, Diggles L, Venegas R, Vargas H, et al. Technetium-99m-Sestamibi scintimammography of breast lesions: clinical and pathological follow-up. *J. Nucl. Med* 1995; 36: 1784-9.
53. Chen Y, Wang WA, Chan T, Sun S, Kao A. A review of the cost-effectiveness of Tc-99m sestamibi scintimammography in diagnosis of breast cancer in Taiwanese women with indeterminate mammographically dense breast. *Surg Oncol* 2002; 11: 151–5.
54. Koga KH. Desenvolvimento de um escore preditor da eficácia do tratamento quimioterápico pré-operatório em mulheres com carcinoma de mama localmente avançado [tese doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. 2013.
55. Jones EA, Phan TD, Blanchard DA and Milley A. Breast-Specific g-Imaging: Molecular Imaging of the Breast Using 99mTc-Sestamibi and a Small-Field-of-View g-Camera. *J. Nucl. Med. Technol.* 2009; 37: 201-5.
56. Hisada K, Tonami H, Miyamae T, Hlraki Y, Yamasaki T, Maeda T et al. Clinical evaluation of tumor imaging with 201 Tl chloride. *Radiology* 1978; 129: 497-500.
57. Waxman AD, Ramanna L, Mensic LD, Foster CE, Silberman AW, Gleichman SH et al. Thallium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast. *J Nucl Med* 1993; 34(1): 18-23.

58. Özdemir A, Öznur II, Vural G, Atasever T, Karabacak NI, Gokçora N et al. TI-201 scintigraphy, mammography and ultrasonography in the evaluation of palpable and nonpalpable breast lesions: a correlative study. *Eur J Radiol* 1997; 24:154-64.
59. Buscombe JR. Monitoring therapy in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 619-24.
60. Taillefer R. The role of 99mTc-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticas in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med* 1999, 19: 16-40.
61. Pwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990; 82: 1826-38.
62. Chiu ML, Kronauge JF and Pwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) Technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990; 31: 1646-53.
63. Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, Kawamura M, Jones AG, HOman BL, et al. Subcelular distribution and analysis of technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992; 33: 516-22.
64. Omar WS, Eissa S, Moustafa H, Farag H, Ezzat I, Abdel-Dayem HM. Role of thallium 201 chloride and Tc99m methoxy-isobutyl-isonitrile sestamibi in evaluation of breast masses. Correlation with immunohistochemical characteristic parameters KI 67, PCNA, BCL-2 and angiogeneis in malignant lesions. *Anticancer Res* 1997; 17: 1639-44.
65. Cutrone JÁ, Yospur LS, Khalkhali I, Tolmos J, Devito A, Diggles L et al. Immunohistologic assesment of technetium-99mTc MIBI uptake in benign and

malignant breast lesions. J Nucl Med 1998; 39: 449-83.

66. Moretti JL, Hauet N, Caglar M, Rebillard O, Burak Z. To use MIBI or not to use MIBI? That is the question when assessing tumour cells. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32(7): 836-42.
67. Schofield AC, Pavlidou E, Miller ID, Spyranis A, Hutcheon AW, Heys S. Predicting response to primary chemotherapy in breast cancer. Br J Surg 2003; 90 (5): 626-7.
68. Alonso O, Delgado L, Núñez M, Vargas C, Lopera J, Andruskevicius P, et al. Predictive value of ^{99m}Tc sestamibiscintigraphy in the evaluation of doxorubicin based chemotherapy response in patients with advanced breast cancer. Nucl Med Comm. 2002; 23: 765-71.
69. Del Vecchio S, Zannetti A, Salvatore M, ^{99m}Tc-MIBI in the evaluation of breast cancer biology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 88-96.
70. Zeino M, Saeed ME, Kadioglu O, Efferth T. The ability of molecular docking to unravel the controversy and challenges related to P-glycoprotein- -a well-known, yet poorly understood drug transporter. Invest New Drugs 2014; 32(4): 618-25.
71. Allen JD, Brinkhuis RF, Van Deemter L, Wijnholds J, Schinkel AH. Extensive contribution of the multidrug transporters P-glycoprotein and Mrp1 to basal drug resistance. Cancer Research 2000; 60: 5761-6.
72. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical Course of Breast Cancer Patients With Complete Pathologic Primary Tumor and Axillary Lymph Node Response to Doxorubicin-Based Neoadjuvant Chemotherapy. J Clin Oncol 1999; 17: 460-9.
73. Bae KT, Piwnica-Worms D. Pharmacokinetic modeling of multidrug resistance P-glycoprotein transport of gamma-emitting substrates. Q J Nucl Med. 1997; 41(2): 101-10.

74. Cordobes MD, Starzec A, Delmon-Moingeon L, Blanchot C, Kouyoumdjian JC, Prevost G, et al. Technetium-99m-sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: correlation with *mdr* gene expression. *J Nucl Med.* 1996; 37(2): 286-9.
75. Piwnica-Worms D, Rao VV, Kronauge JF, Croop JM. Characterization of multidrug resistance P-glycoprotein transport function with an organotechnetium cation. *Biochemistry.* 1995; 34(38): 12210-20.
76. Ballinger JR, Sheldon KM, Boxen I, Erlichman C, Ling V. Differences between accumulation of 99mTc-MIBI and 201Tl-thallous chloride in tumour cells: role of P-glycoprotein. *Q J Nucl Med.* 1995; 39(2): 122-8.
77. Bender H, Friedrich E, Zamora PO, Gohlke S, Biersack HJ. Effects of induction of multi-drug resistance on accumulation of 99mTc-sestamibi in vitro. *Anticancer Res.* 1997; 17(3B): 1833-9.
78. Del Vecchio S, Zannetti A, Fonti R, Iomelli F, Salvatore M. 99mTc-MIBI in the evaluation of breast cancer biology. In: Bombardieri E, Bonadonna G, Gianni L, Editors. *Breast Cancer Nuclear Medicine in Diagnosis and therapeutic options.* Germany: Springer Berlin Heidelberg New York; 2008. p. 71-81.
79. Moretti JL, Azaloux H, Boisseron D, Kouyoumdjian JC, Vilcog J. Primary breast cancer imaging with technetium-99m sestamibi and its relation with P-glycoprotein overexpression. *Eur J Nucl Med.* 1996; 23(8): 980–6.
80. Kostakoglu L, Elahi N, Kiratli P, Ruacan S, Sayek I, Baltali E et al. Clinical validation of the influence of P-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malignant tumors. *J Nucl Med.* 38(7): 1003–8.
81. Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Lee JK, Kao CH. Expression of mediated P-glycoprotein multidrug resistance related to Tc-99m MIBI scintimammography results. *Cancer Lett.* 2000; 153: 95–100.

82. Kao CH, Tsai SC, Liu TJ, Ho YJ, Wang JJ, Ho ST et al. P-Glycoprotein and multidrug resistance-related protein expressions in relation to technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography findings. *Cancer Res.* 2001; 61(4): 1412–4.
83. Del Vecchio S, Ciarmiello A, Pace L, Potena MI, Carriero MV, Thomas R et al. Fractional retention of technetium-99m-sestamibi as an index of P-glycoprotein expression in untreated breast cancer patients. *J Nucl Med.* 1997; 38(9): 1348-51.
84. Ciarmiello A, Del Vecchio S, Silvestro P, Potena MI, Carriero MV, Thomas R et al. Tumor clearance of technetium 99m-sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16(5): 1677-83.
85. Sciuto R, Pasqualoni R, Bergomi S, Petrilli G, Vici P, Belli F et al. Prognostic Value of 99mTc-Sestamibi Washout in Predicting Response of Locally Advanced Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy. *J Nucl Med* 2002; 43: 745-1.
86. Takamura Y, Miyoshi Y, Taguchi T, Noguchi S. Prediction of chemotherapeutic response by Technetium 99m-MIBI scintigraphy in breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92(2): 232-9.
87. Mubashar M, Harrington KJ, Chaudhary KS, Lalani el-N, Stamp GW, Sinnott D et al. 99mTc-sestamibi imaging in the assessment of toremifene as a modulator of multidrug resistance in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 43(4): 519–25.
88. Collarino A de Koster EJ, Valdés Olmos RA, de Geus-Oei LF, Pereira Arias-Bouda LM. Is Technetium-99m Sestamibi imaging able to predict pathologic nonresponse to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? A meta-analysis evaluating current use and shortcomings. *Clin Breast Cancer* 2017; 9-18.

2.1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo com aproximadamente de 28% de novos casos ao ano após as lesões de pele não melanoma. A estimativa para o ano de 2018 é de 59.700 novos casos.¹ A incidência está relacionada à idade, hábitos alimentares, prática de atividades físicas, histórico familiar, etnias, entre outros, e tende a crescer progressivamente a partir dos 40 anos, intensificando-se após os 50 anos de idade, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento.^{1,2,3} Dados do Inca¹ revelam que até 28% dos casos de câncer de mama poderiam ser evitados com mudanças de hábitos alimentares e diminuição do peso corporal. Entretanto, Mcpherson e cols.⁴ relataram que o histórico familiar é um fator substancial de risco da doença, sendo maior em situações nas quais familiares de primeiro grau desenvolvam a doença antes dos 50 anos.

De acordo com *Medical Advisory Secretariat*,⁵ a incidência de pacientes com câncer de mama aumentou em todas as faixas etárias, porém está ocorrendo diminuição da mortalidade, atribuída ao diagnóstico precoce em conjunto com o avanço do tratamento cirúrgico. O tratamento varia de acordo com o estágio do tumor, podendo ser somente cirúrgico ou em conjunto com terapias quimioterápicas, radioterápicas ou hormonais. Para Ali e cols.², a taxa de sobrevivência do câncer de mama é dependente do tipo histológico e da localização do tumor, do tratamento e da etnia do paciente. Trehan e cols.⁶ informaram uma perspectiva de que 25-30% dos cânceres de mama nos países em desenvolvimento são do tipo localmente avançados, os quais podem cursar com metástase, sendo considerada doença sistêmica. Nesse contexto, o atraso no diagnóstico pode propiciar a progressão da doença.

Carcinoma de mama localmente avançado (CMLA) são aqueles maiores que cinco centímetros (T3 e T4), ou com invasão de parede muscular ou pele, ou com acometimento linfático fixo ou os carcinomas inflamatórios.^{7, 8} Para esses pacientes, o tratamento padrão é multidisciplinar e sequencial, consistindo de quimioterapia pré-operatória, cirurgia extensa ou conservadora com linfadenectomia axilar, seguida de radioterapia e/ou quimioterapia pós-operatória.^{9,10,11}

O tratamento do CMLA visa o controle local da doença e de metástases

sistêmicas não detectadas. É uma das primeiras terapias realizadas em pacientes com câncer de mama operável e localmente avançado, visando diminuir o tamanho da massa e da carga tumoral, a recorrência locorregional, a incidência de nódulos linfáticos e, conseqüentemente, o aumento da sobrevida do paciente.^{12,13} No entanto, alguns tumores são resistentes a esse tratamento, prolongando o tempo para a cirurgia, sem eficácia. Novos marcadores biológicos têm sido estudados para conhecer os mecanismos que induzem a morte celular e a resistência quimioterápica. Falhas na eliminação do tumor através desse tratamento quimioterápico podem fazer com que o organismo desenvolva resistência a essas drogas.^{14,15}

A resistência dos tumores malignos às drogas quimioterápicas é a causa mais frequente de falha de tratamento, sendo a taxa de resposta de aproximadamente 40%, ou seja, em quase 60% dos casos o tratamento não traz benefícios, mas apenas riscos potenciais, além de promover o atraso da cirurgia. Os mecanismos da quimiorresistência são multifatoriais,¹⁶ podendo ser adquirida ou também denominada tardia, presente em mais de 75% dos pacientes; ou intrínseca, observada em 18 a 51% dos carcinomas não tratados.^{17,18,19}

O termo multirresistência às drogas (MRD) é utilizado, com frequência, para indicar a superexpressão de glicoproteínas transmembrânicas, como a glicoproteína P (GpP) e as glicoproteínas associadas à MDR.²⁰⁻²⁷

A GpP é uma proteína de transporte transmembrânico que regula o efluxo de mais de 100 agentes, em especial, os substratos citotóxicos. É codificada pelo gene MDR1 localizado no cromossomo 7q21-1 e tem peso molecular de 170kDa. Tem forma cilíndrica com diâmetro aproximado de 5 nm.²⁸ A partir da energia obtida da hidrólise da adenosina trifosfato (ATP), promove o transporte dessas substâncias do citosol para a matriz extra celular contra o gradiente de concentração, diminuindo o tempo de permanência intracelular. Existe relação direta entre a expressão dessa proteína e o efluxo. Esse é um dos motivos descritos na literatura para a limitação e falha desses tratamentos.^{29,30} A superexpressão dessa glicoproteína é comumente relacionada à resistência às drogas quimioterápicas.⁶

Alguns fatores podem influenciar na predição da resposta clínica e patológica do tratamento primário e no prognóstico, como o grau tumoral, a quimiorresistência e

os marcadores biológicos, entre eles, os fatores de proliferação celular, como o antígeno Ki-67 (Ki-67) e o antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA).^{18,19,20}

Maini e cols.³¹ e Lee e cols.³² relataram que a QT NEO é o tratamento de escolha para pacientes com CMLA e a análise da eficácia é de suma importância para planejar o tratamento quimioterápico adjuvante. A taxa de resposta clínica aos tratamentos com QT NEO varia de 47 a 88%. Elnemr e cols.³³ enfatizam que os melhores resultados desse tratamento são em pacientes que tem alta expressão do antígeno Ki-67, com exceção dos pacientes triplos negativos, os quais têm alta proliferação desse marcador, porém mal prognóstico por ser um tipo de câncer muito agressivo e com alta taxa de recorrência.¹⁵

Uma vez que o câncer ocorre por descontrole da divisão celular, com perda da inibição de contato, presente em células normais, a ação das drogas quimioterápicas visa a morte celular, impedindo a divisão, em especial com dano do RNA e do DNA. Quanto mais rápido a célula se divide, maior será a atuação das drogas quimioterápicas. Infelizmente, a ação das drogas quimioterápicas também ocorre nas células normais, desencadeando os efeitos colaterais. As células normais que são acometidas com maior frequência são as células sanguíneas, da boca, do estômago, do intestino e dos folículos capilares. Diferentes drogas podem afetar diferentes partes do corpo.

No passado, o esquema quimioterápico padrão utilizado era o esquema FAC, composto por fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida.

O fluorouracil, considerado um quimioterápico antifolato, atua inibindo a biossíntese dos compostos de DNA e RNA da célula onde tem ação direta nas purinas sendo o metabolismo praticamente hepático.³⁴ O mecanismo de ação do composto 5-Fluorouracil está associado à toxicidade em pacientes com alterações no metabolismo das pirimidinas, o qual tem sido estudado por diversos autores.^{35,36} O efeito colateral mais frequente ocorre no sistema nervoso central e relaciona-se com perda cognitiva, manifestando-se como confusão e perda de memória.

A ciclofosfamida é um agente alquilante, utilizado tanto em doenças malignas quanto benignas. As reações adversas relacionadas à administração de ciclofosfamida

incluem supressão da medula óssea, suscetibilidade a infecção, esterilidade, amenorreia, nefrotoxicidade, cistite, bem como complicações cardiovasculares, incluindo bradicardia sinusal, pericardite, miocardite e falência cardíaca. Esse agente também é teratogênico.

O uso de antraciclinas para tratamento de CMLA é bem estabelecido, e quando associada ao taxano, apresenta taxas de resposta patológica completa de 23,0–25,9%^{37,38} Em geral, sua administração é por via intravenosa a cada três semanas durante quatro ciclos antes da administração do taxol, com metabolização hepática e excreção vias intestinal e urinária.³⁹ Os efeitos colaterais mais frequentes incluem perda de cabelo, náuseas, vômitos, diarreia e escurecimento de pele. A toxicidade cardiovascular é o evento mais grave e limitante para o tratamento, sendo necessária a monitoração eletrocardiográfica durante a terapia.⁴⁰

O tratamento quimioterápico com FAC era um dos principais esquemas de terapia básicos utilizado para o câncer de mama, e sua alteração teve como objetivo a melhora de sua eficácia. Houve então, a mudança de protocolo dada pela substituição do fluorouracil por taxol que aconteceu gradualmente, com melhora nos pacientes em relação à tolerância e aos efeitos colaterais.⁴¹

Crown e cols.⁴² afirmaram que os taxanos atualmente são considerados drogas fundamentais no tratamento de cânceres de mama e, quando associado às outras duas antraciclinas, apresentam respostas mais eficazes e, de modo similar, quando é associado às terapias hormonais e em terapias neoadjuvantes. Em concordância, Hong e cols.⁴³ demonstraram melhores taxas de sobrevivência com a administração sequencial de taxol após ciclos de adriamicina (doxorrubicina) e ciclofosfamida (AC) e afirmaram que esse esquema quimioterápico é mais tolerável comparado ao esquema de adriamicina associado ao taxol.

Os taxóis agem inibindo os microtúbulos ou mitoses^{43,44,45} e tem indicação para cânceres de mama, ovário, pulmão e sarcomas. O uso em pacientes com tumores receptores hormonais positivos apresenta menor redução do risco de sobrevida livre de doença e seus benefícios para esses pacientes ainda não estão totalmente claro. Em pacientes que são receptores negativos, o efeito benéfico foi bem estabelecido.

Sua ação é importante e substancial quando ocorre falha de tratamento com as antraciclinas.⁴⁶ Os efeitos colaterais podem ocorrer em mais de 30% dos pacientes, sendo os mais frequentes: queda temporária da contagem de células sanguíneas, perda de cabelo, artralgia, mialgia, neuropatia periférica, náuseas, vômitos, diarreia e mucosite. Reações de hipersensibilidade, como febre, rubor facial, calafrios, falta de ar ou urticária podem ocorrer após a administração da droga.

A cintilografia de mamas é uma técnica de imagem relativamente simples, não invasiva e de baixo custo comparada à tomografia por emissão de pósitron (PET) e à ressonância magnética (RM). Há relatos do seu uso na detecção do câncer de mama desde 1992⁴⁷ e tem indicação bem estabelecida na complementação da investigação diagnóstica, quando a mamografia é inconclusiva, destacando-se mamas densas, densidade assimétrica e distorção arquitetural.^{18,48} Fornece informação funcional da patologia com a oportunidade de avaliá-la durante e após tratamentos. De acordo com Chen e cols.⁴⁷ e Jones e cols.⁴⁹, esses exames podem apresentar alta sensibilidade, especificidade e acurácia na diferenciação de lesões benignas e malignas com exceção de lesões menores que um centímetro.

No passado, o tálio 201, um agente utilizado para avaliação cardíaca, foi o agente mais utilizado para essa finalidade.^{50,51,52} Mas, embora fosse um traçador muito útil, suas características físicas, com alta dosimetria, imagem de baixa qualidade e disponibilidade limitou sua utilização. Houve então a necessidade de pesquisar outros traçadores para investigar patologias da mama. Na década de 90, o hexa metoxi isobutil isonitrila (sestamibi) foi proposto como um traçador alternativo ao tálio 201 para estudos cardíacos. Devido à sua facilidade de marcação com o tecnécio 99 metaestável e sua maior disponibilidade, a transição para a utilização em patologias oncológicas ocorreu de forma natural.^{53,54}

O sestamibi é um cátion lipofílico cujo mecanismo de acúmulo em células tumorais ainda não é totalmente claro, mas sabe-se que é multifatorial. Alcança o tecido proporcional ao fluxo sanguíneo e penetra nas células por difusão passiva, por meio de diferença de potencial transmembrânico, principalmente com potenciais mais negativos presentes em tumores malignos e fixa-se nas mitocôndrias. Em torno de 90% desse radiofármaco se fixa em mitocôndrias. O maior acúmulo depende da

atividade e densidade mitocondrial, da celularidade e de fatores relacionados a proliferação celular, neoangiogênese e presença de vasos mal formados.⁴⁹⁻⁵⁴ Quanto mais fatores estiverem presentes no tumor e mais expressivo for cada fator, maior será a concentração do sestamibi no tumor. O pico do acúmulo do sestamibi-^{99m}Tc ocorre em alguns minutos. Moretti e cols.⁵⁵ em artigo de revisão corroboram essas informações e acrescenta que tumores malignos que concentram pouco sestamibi-^{99m}Tc, provavelmente se relacionam à maior expressão da família do Bcl-2. Schofield e cols.⁵⁶ evidenciaram que os tumores negativos para Bcl-2, um inibidor de apoptose, tem respostas eficazes ao tratamento, mesmo que a maioria dos marcadores biológicos não tenha associação direta. Apoptose, ou morte celular, faz parte da fisiologia normal da célula e é bom indicador de resposta terapêutica. A ausência desse gene é um indicador de uma melhor resposta ao tratamento quimioterápico.

Após a deposição do sestamibi-^{99m}Tc na célula, a permanência intracelular é dependente da expressão de GpP, em relação inversa, quanto maior a expressão de GpP, menor o tempo de permanência de sestamibi-^{99m}Tc na célula, de modo similar a droga quimioterápica.^{6,29,30,48,57} Ocorre efluxo tardio do sestamibi-^{99m}Tc do citoplasma para a matriz extracelular, que se inicia em menos de uma hora, sendo possível calcular de maneira indireta, o tempo de permanência da droga na célula.⁵⁸⁻⁶¹ Observou-se também, que o efluxo do sestamibi-^{99m}Tc pode ser inibido por agentes moduladores, denominados moduladores de MRD, entre eles o verapamil, quinidina e prazosin.⁶²⁻⁶⁶

O sestamibi-^{99m}Tc foi então considerado um substrato similar às drogas quimioterápicas da GpP, contidas na membrana celular, tornando a cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc o único exame de imagem capaz de avaliar o tempo de permanência da droga quimioterápica na célula tumoral *in vivo*.

Del Vecchio e cols.⁶⁷ descreveram uma representação esquemática complexa, com mecanismos envolvidos na quimiorresistência associado ao influxo, acúmulo e efluxo do sestamibi-^{99m}Tc na célula tumoral o qual explica que o acúmulo do sestamibi-^{99m}Tc do meio extracelular para o intracelular e sua reversível concentração dentro da mitocôndria é regulado pela membrana plasmática eletronegativa e os potenciais de membrana mitocondrial. As mitocôndrias fazem parte do processo de apoptose celular, sendo a permeabilidade de membrana mitocondrial necessária para que ela ocorra. Essa permeabilidade é regulada por agentes com ação oposta, os membros pró e

contra apoptóticos da família Bcl-2. Os membros pró apoptose, Bax e Bad, promovem a liberação do citocromo C. Entretanto, Bcl-2 e Bcl-XL inibem a permeabilização da membrana mitocondrial e liberação do citocromo C. A partir do momento em que o citocromo C atinge o citosol, ele ativa as caspases-9, pela ligação ao Apaf1 para promover apoptose celular. Altos níveis de Bcl2 impedem o sestamibi-^{99m}Tc de acumular-se dentro da mitocôndria.

Com base nessas informações vários estudos foram realizados com a finalidade de correlacionar o acúmulo reduzido do sestamibi-^{99m}Tc em tumores com superexpressão de GpP.^{55,68-70} No entanto, embora os resultados indicassem uma relação inversa entre a concentração do radiotraçador, e os níveis de GpP, esses estudos não relataram sobre o tempo de permanência do sestamibi-^{99m}Tc na célula, pois não foram realizadas imagens tardias.

Del Vecchio e cols.⁷¹ realizaram um estudo para avaliar a cinética do radiotraçador durante um período de quatro horas, e observaram correlação inversa entre os níveis dos radiotraçadores e de GpP. Desde então, vários estudos foram propostos para determinar um valor de corte para avaliar o potencial de prever a resposta ao tratamento quimioterápico, dependente dos níveis basais e de superexpressão da GpP.

Ciarmiello e cols.⁷² avaliaram o *clearance* ou *washout* do radiotraçador e encontraram uma meia vida de 204 minutos para níveis basais de GpP. Um rápido efluxo foi associado à grande quantidade de tumor residual no estudo anatomopatológico (AP), indicando falha de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante. Ao contrário, prolongado tempo de retenção relacionou-se com efetiva resposta ao AP pós QT NEO. Sciuto e cols.⁷³ realizaram imagens precoces aos 10 minutos e tardias com quatro horas e observam que, efluxo do radiotraçador menor que 45%, era preditor de resposta efetiva. Mais estudos foram conduzidos com esse propósito, com tempos diferentes e encontraram resultados similares.^{74,75}

Outros estudos mostraram que a análise da imagem tardia, nos exames de cintilografia com sestamibi-^{99m}Tc, em pacientes pré tratamento, pode ser empregada como preditor da resposta à QT NEO.^{31,58,74} Nesse contexto, o sestamibi-^{99m}Tc age como um preditor de resistência a múltiplas drogas através dessa imagem tardia,

mediado pela GpP, porém as imagens de captação e *washout* podem causar confusões de interpretação pois há outros fatores dependentes, como o potencial de membrana da célula e da mitocôndria e presença ou ausência de efluxo celular. Mankoff e cols.¹⁹ realizaram análise da interação do fluxo sanguíneo com a imagem *washout* e a captação do sestamibi-^{99m}Tc na célula, e demonstraram que o fluxo sanguíneo tumoral é uma forte influência que pode determinar um valor de *washout* e de captação equivocados, com necessidade de novos estudos, *in vivo*.

Outras ferramentas utilizadas para avaliar resposta tumoral à QT NEO incluem a ressonância magnética e a tomografia por emissão de pósitron (PET). O PET com FDG-¹⁸F compara exames pré e pós-terapia, em associação com avaliação histopatológica do espécime cirúrgico. Se houver alguma captação do FDG-¹⁸F no exame pós-tratamento indica doença residual, porém sua ausência não é um método confiável para indicar resposta patológica completa. Ambos os métodos funcionais podem promover imagens detalhadas da doença para um planejamento cirúrgico.³² Comparações entre o sestamibi-^{99m}Tc e o FDG-¹⁸F para avaliar resposta terapêutica baseado no fluxo sanguíneo demonstram que são similares, porém possivelmente o sestamibi-^{99m}Tc é o mais preditor.³²

Para Alonso e cols.⁵⁷, a CM tem um papel importante como preditor de resposta ao tratamento quimioterápico para pacientes com CMLA e para cânceres recorrentes. É funcional e não invasiva, sendo uma ferramenta essencial para o planejamento quimioterápico, já que é difícil ter uma avaliação precisa de resposta do tumor a partir da análise clínica e radiológica, pois facilmente a doença residual pode ser confundida com fibrose.⁶ Esses autores conduziram um estudo com 56 pacientes portadoras de CMLA ou recorrência submetidas ao esquema FAC de QT NEO. As imagens da cintilografia foram realizadas aos 10 e 60 minutos e índices preditores foram realizados nas duas imagens, com razão de contagens/*pixels* sobre a lesão e sobre o *background* (BG) na mesma mama. Foi estabelecido um valor de índice precoce maior que 1,5 e índice tardio maior que 1,4 para bons respondedores, baseado nos seus resultados, com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo respectivamente de 88.4%, 92.3%, 97.4%, 70.6% e 90.7%, 100.0%, 100.0%, 76.6% para índice precoce e para índice tardio.

O conhecimento prévio e precoce das pacientes que não responderão ao tratamento quimioterápico é de suma importância, pois pode evitar tempo de terapêutica desnecessário, com chances baixas de sucesso e os efeitos colaterais desenvolvidos pela droga. Esses fatos podem direcionar a troca de esquema terapêutico e aumentar a chance de maior sobrevida dos pacientes, que na maioria das vezes, tem pior prognóstico.⁷⁶

Outro fato importante é o impacto financeiro relacionado ao custo da terapia⁷⁷ e do tempo de aquisição e processamento das imagens.

A partir de 2012, o Serviço de Medicina Nuclear tem utilizado a metodologia proposta por Alonso e cols.⁵⁷ para verificação de índices precoces e tardios e incluídos nos laudos a informação de predição de resposta pela cintilografia sem, no entanto, influenciar no tratamento das pacientes, até o momento. Baseado no exposto, esse estudo visou verificar qual o real valor do índice preditor de resposta terapêutica na QT NEO em portadores de carcinoma mamário localmente avançado por CM.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo Geral

Verificar se o índice preditor de resposta a QT NEO obtido por CM relacionou-se com resposta quimioterápica do estudo AP da mama pós cirurgia, considerado padrão ouro.

2.2.2. Objetivos Específicos

1. Verificar se os índices precoce e tardio associados (IP+IT) protocolados no laudo de CM foram preditores da resposta AP após a QT NEO.
2. Verificar se o índice precoce (IP) isolado protocolado no laudo de CM foi preditor da resposta AP após a QT NEO.
3. Verificar se o índice tardio (IT) isolado protocolado no laudo de CM foi preditor da resposta AP após a QT NEO.
4. Verificar se existe um valor de *cut off* para o índice nessa amostra como preditor da resposta AP após a QT NEO.

2.3. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

2.3.1. Característica do estudo

Trata-se de estudo transversal, observacional e descritivo, com coleta retrospectiva de dados de prontuários de portadores de CMLA atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, no período de 2012 a 2017, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa dessa Instituição, em 05 de julho de 2016 (Número do parecer: 1.622.791) (Anexo 1).

2.3.2. Casuística

A busca inicial da listagem de pacientes no banco de dados foi realizada pelo sistema MV, com filtro em CM do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp, no período de 2012 a 2017. Foram identificados 163 pacientes elegíveis para esse estudo, com diagnóstico de carcinoma de mama confirmado por AP obtido por biópsia. Posteriormente, foram identificadas e selecionadas as cintilografias de mamas com realização do índice preditor de portadoras de CMLA e também foi realizado a busca complementar de dados, identificando-se os pacientes que foram submetidos à QT NEO e à cirurgia sequencial a esse tratamento nesse serviço, considerados critérios de inclusão. Houve uma estimativa da inclusão de 150 pacientes para esse estudo considerando 25% de prevalência com margem de erro de 7% e confiabilidade de 95%.

Foram reprocessados e adicionados ao estudo oito exames, os quais não tinham sido relatados os índices preditores de resposta devido a sua moderada captação no nódulo mamário.

Foram excluídos 20 pacientes, sendo nove pacientes com CM incompletas, dois que não possuíam o índice preditor e não foi possível o reprocessamento porque não tinha as imagens do exame no sistema PACS, um que não foi encontrado registro do AP no sistema, dois que não completaram o tratamento quimioterápico, um paciente que não foi possível calcular seu tumor residual, pois houve fragmentação, um paciente o qual o sistema do hospital não permitiu acesso e quatro pacientes que não foram realizados os cálculos de IP, pois já estavam em tratamento quimioterápico. A amostra desse estudo foi então de 151 pacientes, todas do sexo feminino.

2.3.3. Metodologia

2.3.3.1. Cintilografia de mamas com Sestamibi-^{99m}Tc

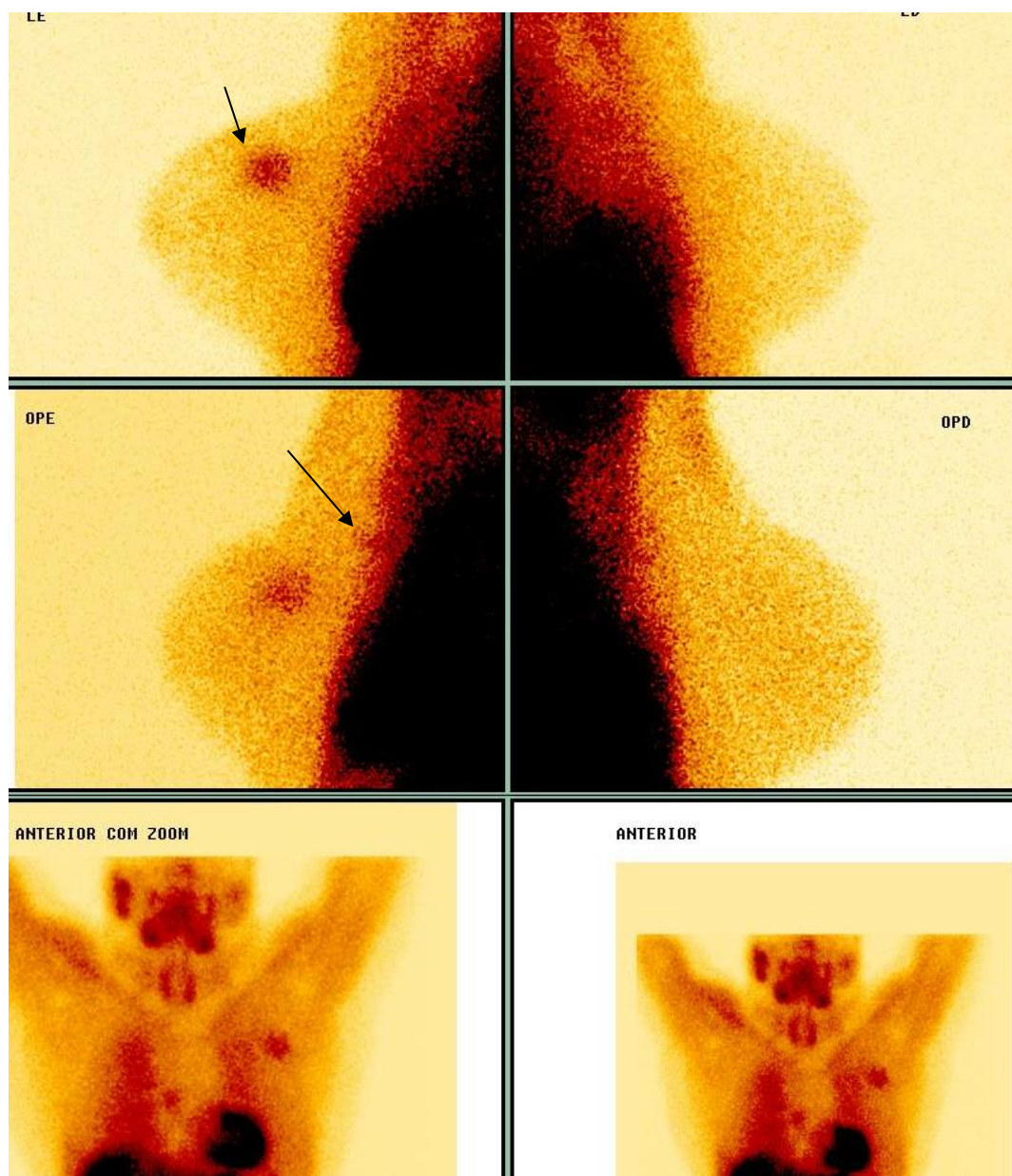
As cintilografias foram realizadas segundo protocolo padrão do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp. As imagens foram adquiridas em câmara à cintilação computadorizada de dois detectores retangulares, modelo Millenium MG, General Eletric, com colimador de baixa energia e alta resolução (LEHR), fotopico centrado em 140 KeV e janela de 15%. A matriz utilizada foi de 128 x 128 pixels, com fator 2 de magnificação, para as imagens laterais e oblíquas de mamas e sem magnificação para a projeção anterior de tórax e axilas.

Em todas as CM utilizou-se o sestamibi-^{99m}Tc, comercializado por IPEN/CNEN/SP, Brasil (MIBI-TEC®). O preparo, a marcação com o ^{99m}Tc e o controle de qualidade seguiram as orientações do fabricante. A atividade de dose administrada variou de 370 a 720 MBq (10 a 20 mCi), injetada por via endovenosa, preferencialmente em veia podal ou no braço contralateral à mama comprometida.

As imagens foram adquiridas segundo protocolo proposto por Khalkhali e cols¹⁸ e Moriguchi e cols⁷⁸, utilizando colchão de espuma especial de 30 cm de altura. Com a paciente em posição prona, foram realizadas imagens laterais e oblíquas posteriores das mamas, e com a paciente em posição supina a aquisição de imagem anterior de tórax. (Figura 2). A imagem lateral tardia da mama comprometida foi realizada aos 60 minutos após a injeção do radiofármaco para cálculo do índice preditor. Todas as imagens foram realizadas com duração de 10 minutos cada.

Figura 2 - CM com sestamibi-^{99m}Tc padrão de apresentação. Na primeira linha estão apresentadas as projeções laterais. A segunda linha apresenta as projeções oblíquas posteriores. A terceira linha a projeção anterior de tórax e axilas. Hiperconcentração

focal do radiofármaco é identificada na mama (seta curta) e axila esquerdas (seta longa)



Fonte: Acervo próprio. Serviço de Medicina Nuclear – HC - FMB-Unesp

2.3.3.1.1. Cálculo do Índice Preditor

Para o cálculo do índice preditor foram selecionadas as imagens laterais da mama comprometida de 10 minutos, considerada imagem precoce e a imagem de 60 minutos considerada tardia. O protocolo utilizado para a realização do índice foi o descrito por Alonso e cols.⁵⁷, com realização de área de interesse circundando toda a área da lesão e, outra área do mesmo tamanho em espelho na metade oposta superior ou inferior da mesma mama, equidistante da parede muscular. Foi utilizado o protocolo

do fabricante da gama câmara denominado *analysis statistics region*.

A quantificação de contagens/*pixels* foi realizada nessas áreas. O índice de concentração do sestamibi-^{99m}Tc foi gerado por cálculo da divisão, sendo o numerador com o número de contagens/*pixels* da área de interesse envolvendo a lesão (L) e, como denominador, o número de contagens/*pixels* da área de referência no parênquima mamário não comprometido da mesma mama, em espelho na metade oposta (BG). Esse índice foi realizado nas imagens de 10 e 60 minutos e foram considerados, respectivamente, como índice precoce (IP) e índice tardio (IT), conforme esquematizado abaixo e apresentado na figura 3.

$$\text{Índice Precoce (IP)} = \frac{\text{ctgs/pixels na lesão(p)}}{\text{ctgs/pixels referência(p)}} \quad \text{IP} = \frac{(Lp)}{(BGp)}$$

$$\text{Índice Tardio (IT)} = \frac{\text{ctgs/pixels na lesão(t)}}{\text{ctgs/pixels referência(t)}} \quad \text{IT} = \frac{(Lt)}{(BGt)}$$

Os valores padronizados como índice preditor para boa resposta (respondedores) utilizados nos laudos das cintilografias foram de IP > 1,5 e IT > 1,4 respectivamente, conforme proposto por Alonso e cols.⁵⁷

Classificação de boa resposta à cintilografia para as variáveis qualitativas

- Índice precoce isolado: IP > 1,5
- Índice tardio isolado: IT > 1,4
- Índices Preditores associados precoce e tardio (IP+IT): IP>1,5 e IT>1,4

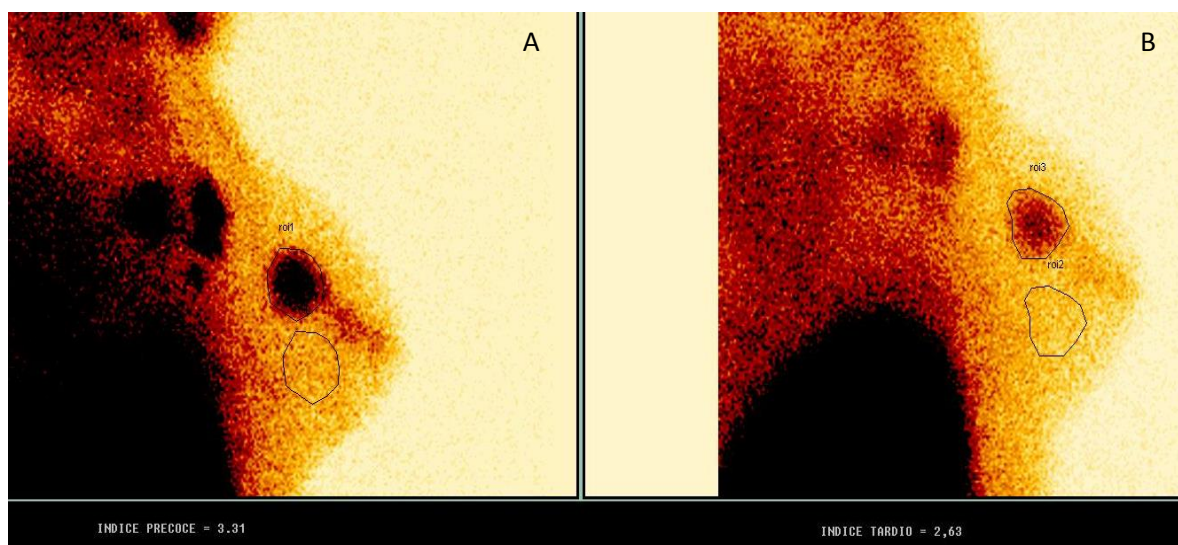
2.3.3.2. Estudo Anátomo-patológico

Os produtos da quadrantectomia ou de mastectomia foram analisados no Departamento de Patologia dessa Instituição, segundo protocolo padronizado. O produto da cirurgia foi fixado em formol tamponado a 10%, e corados com hematoxilina-eosina com cortes de quatro micras. O relatório da resposta à QT NEO foi descrito como sem resposta, resposta parcial, tumor residual e resposta completa e também com o tamanho do tumor remanescente na peça.

2.3.3.3. Quimioterapia Pré-operatória ou Neoadjuvante

Os esquemas de tratamentos realizados foram segundo o protocolo de tratamento do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas – FMB – UNESP. Houve predominância quase absoluta da terapêutica com AC-T, sendo selecionado somente esse grupo de terapêutica para esse estudo. Esse esquema é composto por cloridrato de doxorubicina (Adriblastina®, 60 mg/m² superfície corpórea), ciclofosfamida (600 mg/m² superfície corpórea) e paclitaxel, Taxol®) (100 mg/m² superfície corpórea), com aplicação dos ciclos a cada três semanas.

Figura 3 - Cálculo do Índice Predictor. Cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc. Imagens laterais de mama direita. A: Imagem Precoce obtida aos 10 minutos. B: Imagem tardia obtida após 60 minutos. Realização de áreas de interesse circundando a lesão (L) e área de referência (BG), em espelho, na metade oposta da mama nas duas imagens, para cálculo dos IP e IT, respectivamente. Na imagem apresentada, o IP foi de 3,31 e o IT de 2,63, preditor de boa resposta (bons respondedores)



Fonte: Acervo próprio. Serviço de Medicina Nuclear – HC - FMB-Unesp

2.3.3.4. Análise estatística

Análise Descritiva:

Na primeira etapa, foi realizada a análise descritiva dos dados por meio de medidas de frequência, medidas de tendência central e dispersão.

Variáveis Independentes:

As variáveis independentes deste estudo são Razão L/BG na imagem de cintilografia de 10 minutos e Razão L/BG na imagem de cintilografia de 60 minutos. Ambas variáveis são quantitativas intervalares.

Variável Dependente:

A variável dependente é a resposta à QT NEO usualmente tendo como espaço amostral (ausência de resposta, resposta parcial, tumor residual e resposta completa) do estudo AP, trata-se de variável categórica ordinal.

Análise de Dependência Através de Regressão Linear Generalizada:

Para avaliar a correlação da Resposta à QT NEO por AP com as variáveis Razão L/BG em imagem de 10 minutos e Razão L/BG em imagem de 60 minutos foi utilizado modelo de regressão linear generalizado.

A partir do modelo de regressão obtido pelo ajuste aos dados, foi calculada uma curva ROC para avaliar a existência de um valor de corte preditivo de resposta à quimioterapia.

2.4. RESULTADOS

A amostra desse estudo foi composta por 151 mulheres, com idade média de $54,00 \pm 10,71$ anos (26 a 77 anos), portadoras de carcinoma de mama confirmada por biópsia sendo 72 do lado direito e 79 do lado esquerdo. Todas as lesões apresentaram hiperconcentração focal do radiofármaco, de diferentes intensidades, com predomínio de moderada. A distribuição foi: acentuada (n= 37; 24,5%), moderada/acentuada (n= 17; 11,2%), moderada (n= 88; 58,2%), discreta/moderada (n= 2; 1,3%) e discreta (n= 7; 4,6%). Metade dessas lesões estavam localizadas na metade superior da mama (n= 76; 50%), seguido das regiões retroareolar (n= 47; 31,1%), metade inferior (n= 21; 13,9%), toda a mama (n= 6; 3,9%) e metades superior e inferior (n= 1; 0,66%).

Em relação à classificação de CMLA, foram observados 33 tumores maiores que 5 centímetros com média de $7,09 \pm 2,61$ cm (5,01 a 16cm), constando de 21,85% da amostra total e outros 118 com tamanho menor ou igual a 5 centímetros, que se apresentaram com invasão de parede ou pele ou comprometimento linfonodal, com uma média de tamanho de $2,90 \pm 0,91$ cm (0,20 a 4,64cm), sendo 78,15% da amostra total.

Dos pacientes com tumores >5 centímetros que tiveram resposta positiva em relação ao índice precoce, ou seja, valor de índice >1,5, foram 29 pacientes e daqueles com resposta negativa, foram 4 pacientes. Daqueles com tumores ≤ 5 centímetros com resposta positiva para o índice precoce, foram 100 pacientes, enquanto os com resposta negativa foram 18 (p= 0,6520).

Dos pacientes com tumores >5 centímetros com resposta positiva para o índice tardio, ou seja, >1,4 foram 31, enquanto os que tiveram resposta negativa para esse índice foram 2 pacientes e daqueles com tumores ≤ 5 centímetros com resposta positiva para o índice tardio, foram 101 pacientes e 17 com resposta negativa (p= 0,2013).

O tipo histológico predominante foi o ductal (n= 141; 93,38%), seguido do lobular (n= 6; 3,97%), metaplásico (n= 2; 1,32%) e papilífero (n= 2; 1,32%).

A classificação imunohistoquímica evidenciou predominância do tipo luminal B (n= 47, 32,41%), seguido dos tipos triplo negativo (n= 31; 21,38%), HER 2 positivo (n= 24; 16,55%), híbrido (n= 24; 16,55%), luminal A (n= 18; 12,41%) e luminal não A não B (n= 1; 0,69%).

O tamanho inicial dos tumores variou de 0,20 a 16,00 cm, com média de $3,40 \pm 2,26$ cm, mensurado pela ultrassonografia. O tamanho do tumor remanescente,

observado no AP, variou de 0,00 a 11,00 cm, com média de $1,63 \pm 2,01$ cm, mensurado na macroscopia. Em média, houve um percentual de redução do tamanho tumoral de $51,72 \pm 58,46\%$ variando de -185,71 a 100%, pois alguns tumores apresentaram progressão do tamanho.

Em relação ao esquema quimioterápico neoadjuvante aplicado, a média do número de ciclos de AC foi de $4,00 \pm 0,20$ (3,00 a 6,00 ciclos) e de T de $8,00 \pm 1,70$ ciclos (4,00 a 12,00 ciclos).

Em relação à variável qualitativa resposta ao AP, verificou-se resposta completa em 33 pacientes, resposta parcial em 89 pacientes, tumor residual em nove pacientes e ausência de resposta ou progressão em 20 pacientes. A predominância da resposta parcial nessa amostra, com ampla variabilidade da porcentagem de redução por essa classificação não apresentou aplicabilidade clínica, foco desse projeto, sendo optado pela dicotomização da porcentagem de redução do tumor ao AP pós QT NEO em grupo com redução menor ou igual a 30% ($G \leq 30\%$,) ou grupo com redução maior que 30% ($G > 30\%$), em consonância com a aplicabilidade clínica, segundo a classificação do *AJCC Cancer Staging*.⁷⁹ Foi então observado 38 pacientes para o grupo $G \leq 30\%$ e 113 pacientes para o grupo $G > 30\%$.

Três variáveis qualitativas obtidas na cintilografia (IP+IT, IP e IT), classificados como índices preditores de resposta inadequada ou adequada à QT NEO pela CM foram testadas para verificar a associação com a redução do tumor dos grupos $G \leq 30\%$ e $G > 30\%$.

Não houve associação significativa entre o Índice Preditor associado (IP+IT) classificados como preditor de resposta inadequada ou adequada, descrito nos laudos da CM com a redução do tumor, observado no AP, conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1 - Associação do Índice Preditor associado (IP+IT), classificado como preditor de resposta inadequada ou adequada, com a porcentagem de redução do tumor em estudo anatomopatológico após quimioterapia neoadjuvante, classificados em menor ou igual a 30% ou maior que 30%, de 151 casos de carcinoma localmente avançado da mama, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

ÍNDICE P+T (CINTILO)	REDUÇÃO (AP)		Total (%)	OR (IC95%)	p-value*
	G≤30%	G>30%			
Inadequada	9	16	24 (15,89)	2,028 (0,804 -5,110)	0,1289
Adequada	29	99	127 (84,11)		
Total (%)	38 (25,17)	113 (74,83)	151 (100,00)		

Índice IP+IT: Índices precoce e tardio associados descritos no laudo da cintilografia de mamas. **AP:** Estudo Anatomopatológico. **G≤30%:** Grupo de pacientes com redução menor ou igual a 30% do tumor no estudo anatomopatológico após a quimioterapia neoadjuvante. **G>30%:** Grupo de pacientes com redução maior a 30% do tumor no estudo anatomopatológico após a quimioterapia neoadjuvante. **OR:** *Oddis Ratio*. **IC95%:** Intervalo de confiança maior que 95%. **p-value:** nível de significância < 0,05.

* Regressão logística.

A análise do índice Preditor Precoce isolado (IP) como preditor de resposta inadequada ou adequada à quimioterapia neoadjuvante, não mostrou associação significativa com a redução da porcentagem do tumor no AP, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2 - Associação do Índice Precoce isolado (IP) classificado como preditor de resposta inadequada ou adequada com a porcentagem de redução do tumor em estudo anatomopatológico após quimioterapia neoadjuvante classificados em menor ou igual a 30% ou maior que 30%, de 151 casos de carcinoma localmente avançado da mama, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

IP (CINTILO)	REDUÇÃO (AP)		Total (%)	OR (IC95%)	p-value*
	G≤30%	G>30%			
Inadequada	6	16	22 (14,57)	1,238 (0,706-2,171)	0,8054
Adequada	32	97	129 (85,43)		
Total (%)	38 (25,17)	113 (74,83)	151 (100,00)		

IP: Índice Preditor Precoce isolado. **AP:** Estudo Anátomo patológico. **G≤30%:** Grupos de pacientes com redução menor ou igual a 30% do tumor no estudo anatomopatológico após a quimioterapia neoadjuvante. **G>30%:** Grupos de pacientes com redução maior a 30% do tumor no estudo anatomopatológico após a quimioterapia neoadjuvante. **OR:** *Oddis Ratio*. **IC95%:** Intervalo de confiança maior que 95%. **p-value:** nível de significância < 0,05

* Regressão logística

A análise do índice Preditor Tardio isolado (IT) como preditor de resposta inadequada ou adequada à quimioterapia neoadjuvante, não mostrou associação significativa com a redução da porcentagem do tumor no AP, conforme apresentado na tabela 3.

Tabela 3 - Associação do Índice Precoce (IT) classificado como preditor de resposta inadequada ou adequada com a porcentagem de redução do tumor em estudo anatomopatológico após quimioterapia neoadjuvante classificados em menor ou igual a 30% ou maior que 30%, de 151 casos de carcinoma localmente avançado da mama, do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

IT	REDUÇÃO		Total (%)	OR (IC95%)	p-value*
	G≤30%	G>30%			
Inadequada	7	12	19 (12,58)	1,514 (0,749 – 3,060)	0,2097
Adequada	31	101	132 (87,42)		
Total (%)	38 (25,17)	113 (74,83)	151 (100,00)		

IT: Índice Tardio isolado. **AP:** Estudo Anátomopatológico. **G≤30%:** Grupos de pacientes com redução menor ou igual a 30% do tumor no estudo anatomopatológico após a quimioterapia neoadjuvante. **G>30%:** Grupos de pacientes com redução maior a 30% do tumor no estudo anatomopatológico após a quimioterapia neoadjuvante. **OR:** Odds Ratio. **IC95%:** Intervalo de confiança maior que 95%. **p-value:** nível de significância < 0,05

* Regressão logística

Em relação aos valores numéricos, a média dos valores dos Índices precoces isolados (IP) e tardios isolados (IT) da amostra total (n=151) e dos grupos G≤30% (n=38) e G>30% (n=113) estão apresentados na tabela 4. Não houve diferença significativa na média dos valores do IP (*p-value* = 0,466) e dos valores do IT (*p-value* = 0,1969) nos grupos G≤30% e G>30%. No entanto, observou-se que a média dos IP foram maiores que a média dos IT nos dois grupos.

Tabela 1 - Estatística descritiva dos valores dos Índices Precoces Isolados (IP) e Tardios Isolados (IT) na amostra total (n=151) e nos grupos $G \leq 30\%$ (n= 38) e $G > 30\%$ (n= 113) de 151 casos de carcinoma localmente avançado da mama, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Grupos	N	Índices	Média (DP)	Mín - Máx
$G \leq 30\%$	38	IP	2,02 (0,63)	1,20 - 4,91
		IT	1,87 (0,48)	1,37 - 3,68
$G > 30\%$	113	IP	2,12 (0,75)	1,15 – 5,60
		IT	2,01 (0,66)	1,11 – 5,40
IP	151	IP	2,10 (0,72)	1,15 – 5,60
IT	151	IT	1,97 (0,62)	1,11 – 5,40

IP: Índice Precoce. **IT:** Índice Tardio. **$G \leq 30\%$:** Grupos de pacientes com redução menor ou igual a 30% do tumor no estudo anatomopatológico após a quimioterapia neoadjuvante. **$G > 30\%$:** Grupos de pacientes com redução maior a 30% do tumor no estudo anatomopatológico após a quimioterapia neoadjuvante; **n:** número de casos. **DP:** desvio-padrão. **Mín:** mínimo. **Máx:** Máximo.

* Regressão logística

Devido à falta de associação entre a resposta ao AP pós QT NEO e os índices preditores da cintilografia (IP, IT e IP+IT) a curva ROC não foi realizada.

Nas diferentes classes imunohistoquímicas analisadas, foi observado que a média dos IP foram maiores que a média dos IT em todas as classes e que os maiores índices observados foram na classe triplo negativo enquanto os menores na classe luminal A (Tabela 5).

Tabela 2 - Estatística descritiva dos valores dos Índices Precoces e tardios isolados, distribuídos segundo a classificação imunohistoquímica dos tumores da mama de 145 casos de carcinoma localmente avançado da mama, do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

CL IMH	N	Índices	Média (DP)	Mín – Máx
Luminal A	18	IP	1,85 (0,43)	1,26 – 2,64
		IT	1,75 (0,32)	1,25 – 2,40
Luminal B	47	IP	2,02 (0,70)	1,15 – 5,30
		IT	1,94 (0,70)	1,20 – 5,40
Luminal nAnB	1	IP	2,20	2,20 – 2,20
		IT	2,00	2,00 – 2,00
Híbrido	24	IP	2,14 (0,56)	1,20 – 3,48
		IT	2,05 (0,51)	1,20 – 3,17
Her 2 +	24	IP	2,13 (0,65)	1,34 – 4,14
		IT	1,91 (0,42)	1,30 – 3,01
Triplo Negativo	31	IP	2,38 (0,99)	1,17 – 5,60
		IT	2,17 (0,83)	1,11 – 4,60

CL IMH: Classificação imunohistoquímica. **IP:** Índice Precoce. **IT:** Índice Tardio. **n:** número de casos. **DP:** desvio-padrão. **Mín:** mínimo. **Máx:** Máximo

Missing: 06 casos sem classificação imunohistoquímica

2.5. DISCUSSÃO

O conhecimento prévio e precoce das pacientes que não responderão ao tratamento quimioterápico é de suma importância, pois pode evitar um tempo de tratamento desnecessário, com chances baixas de sucesso. Esse fato pode direcionar troca de tratamento e aumentar a chance de maior sobrevida dos pacientes, que na maioria das vezes, tem pior prognóstico.⁷⁶ Em consonância com essas razões, é preciso considerar também o impacto econômico e social e também da qualidade de vida dessas pacientes, visto que, os efeitos adversos são consideráveis. Nobrega e cols.⁷⁷ conduziram um estudo no Brasil para identificar o custo direto de procedimentos relacionados ao tratamento quimioterápico ambulatorial em mulheres portadoras de câncer de mama. O custo total foi calculado multiplicando-se o tempo despendido pelos profissionais envolvidos nos procedimentos terapêuticos, pelo custo unitário da mão de obra direta, somando-se ao custo dos materiais, fármacos e soluções. Para a realização dos cálculos, utilizou-se a moeda brasileira (R\$). Observou-se que custo total médio, por sessão de quimioterapia, correspondeu a R\$ 1.783,01 (100%), sendo R\$ 1.671,66 (93,75%) com fármacos, R\$ 74,98 (4,21%) com materiais, R\$ 28,49 (1,60%) com mão de obra e R\$ 7,88 (0,44%) com soluções. Durante o período de coleta de dados, observou-se a realização dos esquemas quimioterápicos Paclitaxel, Doxorrubicina+Ciclofosfamida, Trastuzumabe e CMF, como os mais utilizados no tratamento de câncer de mama. Não se presenciou a realização dos esquemas FEC e FAC, em decorrência da baixa ocorrência de sua prescrição. Embora esse estudo não tenha estudado diretamente o esquema FAC, esses resultados mostram o impacto necessário desse tipo de tratamento. Efeitos adversos secundários a essa terapia, relacionados ao custo de tratamento e impacto na qualidade de vida também devem ser considerados. Martin e cols.⁸⁰ compararam a toxicidade e o impacto na qualidade de vida de portadoras de CMLA utilizando o esquema FAC ou AC-T. Os sintomas mais graves observados foram a neutropenia febril, infecção e anemia, mais frequentes no grupo AC-T. Também mostrou o impacto da associação da profilaxia primária com fator estimulador de colonização granulocítica, diminuindo a incidência de neutropenia febril e também os dos efeitos extrahematológicos induzidos pelo AC-T. Sem dúvida esse tratamento é caro, envolve muitos profissionais e causa efeitos colaterais significativos que necessitam de tratamentos específicos e profiláticos, aumentando ainda mais seu

custo e desencadeia também alterações psicológicas significativas, que necessitam apoio específico.

A CM tem como principal objetivo demonstrar funcionalidade, no qual seu acúmulo nas células indica agressividade tumoral devido à proliferação celular e o sestamibi- ^{99m}Tc é substrato similar as drogas quimioterápicas da GpP. Assim, consegue *in vivo* analisar a resistência a múltiplas drogas.²⁸ Vários estudos com diferentes técnicas, drogas quimioterápicas e forma de avaliação corroboram essa indicação.^{71–74,81} Nesse contexto, esse serviço utilizou o protocolo proposto por Alonso e cols.⁵⁷ para avaliar o valor do índice preditor nessa população a partir do ano de 2012. A escolha baseou-se no esquema quimioterápico parcialmente similar da época, na população estudada, na facilidade de reprodução da técnica de processamento e nos valores bem determinados de *cut off* de $\text{IP} > 1,5$ e $\text{IT} > 1,4$ associados ($\text{IP} + \text{IT}$), para diferenciar respondedores de não respondedores e testar a aplicabilidade clínica dessa metodologia. Essa informação foi colocada nos laudos da cintilografia sem, no entanto, mudar a conduta das pacientes, até a validação da metodologia, proposta nesse estudo. O levantamento de seis anos mostrou que, diferente do proposto por Alonso e cols.⁵⁷ os resultados desse estudo não mostraram associação entre esses índices e a resposta ao AP. também não mostrou associação quando foram testados isoladamente IP e IT. Alguns fatores podem ter influenciado nesses achados. A população estudada pelos autores incluiu quatro pacientes com doença recorrential que haviam sido submetidas à quimioterapia no esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluoracil) e/ou radioterapia. Esses tratamentos podem ter influenciado o acúmulo do sestamibi- ^{99m}Tc em imagens precoces devido à apoptose celular, diminuição da celularidade e fibrose, assim como a mutação da GpP pode ter ocorrido pós terapia.^{74,82} A classificação de respondedores e não respondedores foi diferente. Aqueles autores utilizaram um limite de redução de 50%, enquanto em nossa amostra foi utilizada o limite de 30%, baseado na indicação da oncologia clínica e na recomendação proposta pelo *AJCC Cancer Staging*.⁷⁹ A diferença entre o esquema quimioterápico utilizado por Alonso e cols.⁵⁷ com o tratamento mais frequente atualmente, é a mudança do fluoracil para o taxol, baseado numa melhor tolerância ao taxol e contra indicações mais brandas. O taxol também é um substrato para MRD1 relacionada à GpP e assim como as outras drogas, o aumento da expressão da GpP leva ao aumento do efluxo da droga reduzindo o acúmulo da droga intracelular e

consequentemente a apoptose celular, sendo um dos principais mecanismos de resistência ao tratamento com taxol.^{83,84} Em contrapartida a timidase sintetase parece ser o principal fator de quimiorresistência do 5-fluoracil.⁸⁵ Essa mudança das drogas do esquema quimioterápico pode ter influenciado os valores dos índices, em especiais os tardios que sofrem influência da GpP. O estudo conduzido por Travaini e cols.⁸⁶ utilizou esquema quimioterápico similar ao desse trabalho, mostrou que a técnica para obter um preditor através do exame de cintilografia não é confiável, corroborando assim com os nossos achados. A literatura informa resultados contrastantes o qual podemos levar em conta o método quimioterápico utilizado.^{19,71-74} Outro fato que pode ter influenciado na não concordância dos resultados desse estudo com aqueles encontrados por Alonso e cols.⁵⁷ foi o fato daquele autor instituir valores arbitrários de IP>1,5 e IT>1,4. Provavelmente essa escolha baseou-se nos resultados encontrados da sua amostra com média dos índices para não respondedores de 1,4 (1,2-1,6) para a imagem precoce e 1,0 (1,0 – 1,4) para a imagem tardia, enquanto para os respondedores foi de 2.1 (1.2±4.0) 1.8 (1.0±3.2), respectivamente.

Em relação aos valores numéricos dos índices preditores, Alonso e cols.⁵⁷ encontraram valores maiores para IP em relação ao IT, em concordância com os nossos resultados. Esses achados corroboram os vários estudos descritos na literatura, da atuação da GpP no efluxo celular tardio do sestamibi-^{99m}Tc.^{55,58-60,68- 70} Porém, os valores numéricos dos índices desse estudo realizado por nós foi sistematicamente maior tanto na fase precoce como na tardia. Uma possível causa para esse achado pode ser o maior tamanho encontrado na nossa amostra.

Os autores⁵⁷ não relataram sobre o tipo histológico dos tumores e nem tampouco sobre a classificação imunohistoquímica. No presente estudo, análise adicional dos índices estratificados por classe imunohistoquímica, evidenciou valores menores para os classificados como Luminal, em especial o tipo A e maiores para aqueles classificados como triplo negativos. Henriques⁸⁷, em avaliação qualitativa, observou maior acúmulo do radiotraçador relacionado a maiores valores de Ki 67 e em triplos negativos, corroborando os nossos achados. Provavelmente a heterogeneidade da amostra possa ter contribuído para a não associação de resultados com Alonso e cols.⁵⁷

Em resumo, embora as informações da literatura tenham mostrado a importância da identificação daqueles respondedores e não respondedores à QT NEO,

a predição da resposta pela cintilografia ainda é limitada, conforme Collarino e cols.⁸⁸ apresentam em recentíssimo estudo de metanálise publicado em 2017. Os autores concluem que a CM com imagens planares é limitada para a predição de resposta à QT NEO. Propõem a que imagens tomográficas (SPECT) podem auxiliar.

Numa reflexão econômica, também, não se pode negligenciar o tempo adicional do posicionamento, aquisição e processamento da imagem tardia numa rotina de Serviço de Medicina Nuclear e seu impacto financeiro, assim como o tempo adicional para a paciente e muitas vezes o desconforto do posicionamento prona para portadoras de doença localmente avançada.

2.6. CONCLUSÃO

Não existe relação entre os índices preditores de bons respondedores, quer seja associados (IP+IT) ou isolados (IP e IT) com a redução do tamanho do tumor maior que 30% observado no AP em portadoras de CLMA tratadas com o esquema quimioterápico AC-T, utilizando valores propostos em literatura.

Novos estudos devem ser conduzidos, avaliando as classes imunohistoquímicas de forma estratificada e individualizada, como propostas de novos valores de *cut off* para esses índices, levando em consideração as peculiaridades de cada classe e o potencial de resposta à QT NEO às novas drogas utilizadas, às características oncogenéticas, ao perfil imunohistoquímico e à expressão de Ki 67.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da saúde. Instituto nacional do câncer (INCA). Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: *INCA*; 2018.
2. Ali S, Mondal N, Choundhry H, Rasool M, Pushparaj P, Khan MA, et al. Current management strategies in breast cancer by targeting key altered molecular players. *Front Oncol*. 2016; 6(45): 1-9.
3. DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, Miller KD, Fedewa SA, Alcaraz KI et al. Cancer statistics for african americans, 2016: progress and opportunities in reducing racial disparities. *Ca Cancer J Clin* 2016; 66: 290-308.
4. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer — epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321: 624-8.
5. Medical Advisory Secretariat. Cancer screening with digital mammography for women at average risk for breast cancer, magnetic resonance imaging (MRI) for women at high risk: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser OHTAS [Internet]. 2010 Mar [acesso 16 Mar 2016]; 10(3): 1-55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377503/>
6. Trehan R, Seam RK, Gupta MK, Sood A, Dimri K, Mahajan R, et al. Role of scintimammography in assessing the response of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *J Nucl Med*. 2014; 13(3): 163-99.
7. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62:2507-16.
8. Beahrs OH. Staging of cancer. *CA Cancer J Clin* 1991; 41: 121-5.

9. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer*. 1994; 1; (74): 416-23.
10. Booser DJ, Hortobagyi GN. Treatment of locally advanced breast cancer. *Semin Oncol*. 1992; 19(3): 278-85.
11. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer*. 1983; 51(5): 763-8.
12. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Câncer de mama localmente avançado. Critérios de adequação do ACR. CBR [Internet]. 2005 [acesso 2 Fev 2016]; 2 1149-58. Disponível em: <http://cbr.org.br/publicacoes-digitais/>
13. Fisher B, Brown AME, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2484-93.
14. Insa A, Chirivella I, Lluch A. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama operable. *MedClin. (Barcelona)* 2006; 126(8): 295-303.
15. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci*. 1987; 84: 265-9.
16. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer*. 1996; 78(1): 91-100.
17. Kedar RP, Cosgrove DO, Smith IE, Mansi JL, Bamber JC. Breast carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color Doppler flow imaging. *Radiology*. 1994; 190(3): 825-30.

18. Khalkhali I, Diggles LE, Taillefer R, Vandestreek PR, Peller PJ, Abdel-Nabi HH. Procedure guideline for breast scintigraphy. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1999; 40(7): 1233-5.
19. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Drucker MJ, Livingston RB. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-sestamibi scintimammography. *Cancer.* 1999; 85(11): 2410-23.
20. Loe DW, Deeley RG, Cole SP. Biology of the multidrug resistance-associated protein, MRP. *Eur J Cancer.* 1996; 32A(6): 945-57.
21. Goldstein LJ. MDR1 gene expression in solid tumours. *Eur J Cancer.* 1996; 32A(6): 1039-50.
22. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Lai SL, Gazdar A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81(2): 116-24.
23. Keith WN, Stallard S, Brown R. Expression of mdr1 and gst-pi in human breast tumours: comparison to in vitro chemosensitivity. *Br J Cancer.* 1990 May; 61(5): 712-6.
24. Lehnert M. Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactorial problem. *Eur J Cancer.* 1996; 32A(6): 912-20.
25. Epstein RJ. Drug-induced DNA damage and tumor chemosensitivity. *J Clin Oncol.* 1990; 8(12): 2062-84.
26. Zijlstra JG, de Vries EG, Mulder NH. Multifactorial drug resistance in an adriamycin-resistant human small cell lung carcinoma cell line. *Cancer Res.* 1987; 47(7): 1780-4.

27. Linn SC, Pinedo HM, van Ark-Otte J, van der Valk P, Hoekman K, Honkoop AH, et al. Expression of drug resistance proteins in breast cancer, in relation to chemotherapy. *Int J Cancer*. 1997; 71(5): 787-95.
28. Scheper RJ, Broxterman HJ, Scheffer GL, Kaaijk P, Dalton WS, van Heijningen TH, et al. Overexpression of a M(r) 110,000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Cancer Res*. 1993; 53(7): 1475-9.
29. Van de Wiele C, Rottey S, Goethals I, Buscombe J, Van Belle S, De Vos F, et al. 99mTc sestamibi and 99mTc tetrofosmin scintigraphy for predicting resistance to chemotherapy: a critical review of clinical data. *Nucl Med Comm*. 2003; 24(9): 945-50.
30. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, Diggles L, Venegas R, Vargas H, et al. Technetium-99m-Sestamibi scintimammography of breast lesions: clinical and pathological follow-up. *J. Nucl. Med* 1995; 36: 1784-9.
31. Maini CL, Tofani A, Sciuto R, Semprebene A, Cavaliere R, Mottolese et al. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38(10): 1546-51.
32. Lee JH, Rosen EL, Mankoff DA. The role of radiotracer imaging in the diagnosis and management of patients with breast cancer: Part 2-Response to therapy, other indications, and future directions. *J Nucl Med* 2009; 50(5): 738-47.
33. Elnemr GM, El-RashidyAH, Osman AH, Issa LF, Abbas OA, Al-Zahrani AS, et al. Response of triple negative breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: Correlation between Ki-67 expression and pathological response. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(2): 807-13.
34. Fluoruracila. Farm. Geisa Acetto Cavalari – CRF-SP nº 33.509. São Paulo:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda. 1999. Bula de remédio.

35. Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver: population characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res* 1993; 53(22): 5433-8.
36. Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renée N, et al. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(11): 2248-53.
37. Von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2001; 19(15): 3506-15.
38. Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Mauriac L, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(24): 4958-65.
39. Doxorubicina. Luciana Righetto CRF-SP nº 32.968. Argentina: Laboratórios IMA S.A.I.C., 2013. Bula de remédio.
40. Brackstone M, Palma D, Tuck AB, Scott L, Potvin K, Vandenberg T, et al. Concurrent neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in locally advanced breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2017; 99(4): 769-76.
41. Proskurina AS, Gvozdeva TS, Potter EA, Dolgova EV, Orishchenko KE, Nikolin VP, et al. Five-years disease-free survival among stage II-IV breast

cancer patients receiving FAC and AC chemotherapy in phase II clinical trials of Panagen. *BMC Cancer* 2016; 16(651): 1-9.

42. Crown J, O'Leary M, Ooi WS. Docetaxel and paclitaxel in the treatment of breast cancer: a review of clinical experience. *Oncologist* 2004; 9(2): 24-32.
43. Hong WS, Jeon JY, Kang SY, Jung YS, Ahn MS, Kang DK et al. Comparison of neoadjuvant adriamycin and docetaxel versus adriamycin, cyclophosphamide followed by paclitaxel in patients with operable breast cancer. *J Korean Surg Soc.* 2013; 85(1): 7-14.
44. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Of Systematic Review* 2007, Issue 4. Art nº: CD004421.
45. Paclitaxel. Luciana Righetto CRF-SP nº 32.968. Argentina: Laboratórios IMA S.A.I.C., 1999. Bula de remédio.
46. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer Jr. CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2019 – 27.
47. Chen Y, Wang WA, Chan T, Sun S, Kao A. A review of the cost-effectiveness of Tc-99m sestamibi scintimammography in diagnosis of breast cancer in Taiwanese women with indeterminate mammographically dense breast. *Surgical Oncology* 2002; 11: 151–5.
48. Koga KH. Desenvolvimento de um escore preditor da eficácia do tratamento quimioterápico pré-operatório em mulheres com carcinoma de mama localmente avançado [tese doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. 2013.

49. Jones EA, Phan TD, Blanchard DA and Milley A. Breast-Specific g-Imaging: Molecular Imaging of the Breast Using 99mTc-Sestamibi and a Small-Field-of-View g-Camera. *J. Nucl. Med. Technol.* 2009; 37: 201-205
50. Pwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990; 82: 1826-38.
51. Chiu ML, Kronauge JF and Pwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) Technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990; 31: 1646-53.
52. Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, Kawamura M, Jones AG, Homan BL, et al. Subcellular distribution and analysis of technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992; 33: 516-22.
53. Omar WS, Eissa S, Moustafa H, Farag H, Ezzat I, Abdel-Dayem HM. Role of thallium 201 chloride and Tc99m methoxy-isobutyl-isonitrile sestamibi in evaluation of breast masses. Correlation with immunohistochemical characteristic parameters KI 67, PCNA, BCL-2 and angiogenesis in malignant lesions. *Anticancer Res* 1997; 17: 1639-44.
54. Cutrone JÁ, Yospur LS, Khalkhali I, Tolmos J, Devito A, Diggles L et al. Immunohistologic assessment of technetium-99mTc MIBI uptake in benign and malignant breast lesions. *J Nucl Med* 1998; 39: 449-83.
55. Moretti JL, Hauet N, Caglar M, Rebillard O, Burak Z. To use MIBI or not to use MIBI? That is the question when assessing tumour cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(7): 836-42.
56. Schofield AC, Pavlidou E, Miller ID, Spyridis A, Hutcheon AW, Heys S.

- Predicting response to primary chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg* 2003; 90 (5): 626-627.
57. Alonso O, Delgado L, Núñez M, Vargas C, Lopera J, Andruskevicius P, et al. Predictive value of ^{99m}Tc sestamibiscintigraphy in the evaluation of doxorubicin based chemotherapy response in patients with advanced breast cancer. *Nucl Med Comm.* 2002; 23: 765-71.
 58. Del Vecchio S, Zannetti A, Salvatore M, ^{99m}Tc -MIBI in the evaluation of breast cancer biology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 88-96.
 59. Zeino M, Saeed ME, Kadioglu O, Efferth T. The ability of molecular docking to unravel the controversy and challenges related to P-glycoprotein- a well-known, yet poorly understood drug transporter. *Invest New Drugs* 2014; 32(4): 618-25.
 60. Allen JD, Brinkhuis RF, Van Deemter L, Wijnholds J, Schinkel AH. Extensive contribution of the multidrug transporters P-glycoprotein and Mrp1 to basal drug resistance. *Cancer Research* 2000; 60: 5761-66.
 61. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical Course of Breast Cancer Patients With Complete Pathologic Primary Tumor and Axillary Lymph Node Response to Doxorubicin-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 460-69.
 62. Bae KT, Piwnica-Worms D. Pharmacokinetic modeling of multidrug resistance P-glycoprotein transport of gamma-emitting substrates. *Q J Nucl Med.* 1997; 41(2): 101-10.
 63. Cordobes MD, Starzec A, Delmon-Moingeon L, Blanchot C, Kouyoumdjian JC, Prevost G, et al. Technetium-99m-sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: correlation with mdx gene expression. *J Nucl Med.* 1996; 37(2): 286-9.

64. Piwnica-Worms D, Rao VV, Kronauge JF, Croop JM. Characterization of multidrug resistance P-glycoprotein transport function with an organotechnetium cation. *Biochemistry*. 1995; 34(38): 12210-20.
65. Ballinger JR, Sheldon KM, Boxen I, Erlichman C, Ling V. Differences between accumulation of ^{99m}Tc-MIBI and ²⁰¹Tl-thallous chloride in tumour cells: role of P-glycoprotein. *Q J Nucl Med*. 1995; 39(2): 122-8.
66. Bender H, Friedrich E, Zamora PO, Guhlke S, Biersack HJ. Effects of induction of multi-drug resistance on accumulation of ^{99m}Tc-sestamibi in vitro. *Anticancer Res*. 1997; 17(3B): 1833-9.
67. Del Vecchio S, Zannetti A, Fonti R, Iomelli F, Salvatore M. ^{99m}Tc-MIBI in the evaluation of breast cancer biology. In: Bombardieri E, Bonadonna G, Gianni L, Editors. *Breast Cancer Nuclear Medicine in Diagnosis and therapeutic options*. Germany: Springer Berlin Heidelberg New York; 2008. p. 71-81.
68. Kostakoglu L, Elahi N, Kiratli P, Ruacan S, Sayek I, Baltali E et al. Clinical validation of the influence of P-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malignant tumors. *J Nucl Med*. 38(7): 1003–8.
69. Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Lee JK, Kao CH. Expression of mediated P-glycoprotein multidrug resistance related to Tc-99m MIBI scintimammography results. *Cancer Lett*. 2000; 153:95–100.
70. Kao CH, Tsai SC, Liu TJ, Ho YJ, Wang JJ, Ho ST et al. P-Glycoprotein and multidrug resistance-related protein expressions in relation to technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography findings. *Cancer Res*. 2001; 61(4): 1412–1414.
71. Del Vecchio S, Ciarmiello A, Pace L, Potena MI, Carriero MV, Thomas R et al. Fractional retention of technetium-99m-sestamibi as an index of P-glycoprotein expression in untreated breast cancer patients. *J Nucl Med*. 1997; 38(9): 1348-51.

72. Ciarmiello A, Del Vecchio S, Silvestro P, Potena MI, Carriero MV, Thomas R et al. Tumor clearance of technetium 99m-sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16(5): 1677-83.
73. Sciuto R, Pasqualoni R, Bergomi S, Petrilli G, Vici P, Belli F et al. Prognostic Value of 99mTc-Sestamibi Washout in Predicting Response of Locally Advanced Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy. *J Nucl Med* 2002; 43: 745-751.
74. Takamura Y, Miyoshi Y, Taguchi T, Noguchi S. Prediction of chemotherapeutic response by Technetium 99m-MIBI scintigraphy in breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92(2): 232-39.
75. Mubashar M, Harrington KJ, Chaudhary KS, Lalani el-N, Stamp GW, Sinnett D et al. 99mTc-sestamibi imaging in the assessment of toremifene as a modulator of multidrug resistance in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 43(4): 519–25.
76. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 92(3): 231-8.
77. Nobrega CR, Lima AFC. Custo de procedimentos relacionados ao tratamento quimioterápico ambulatorial de mulheres portadoras de câncer de mama. *Rev Esc Enferm USP* 2014; 698-705.
78. Moriguchi SM, De Luca LA, Griva BL, Koga KH, Da Silva ET, Vespoli HL, et al. Accuracy of 99mTc-sestamibi scintimammography for breast cancer diagnosis. *Exp Ther Med* 2010; 1(1): 205-9.
79. AJCC Cancer staging – Manual 8º edição, 633 North Saint Clair Street Chicago: *Springer International Publishing*; 2017.

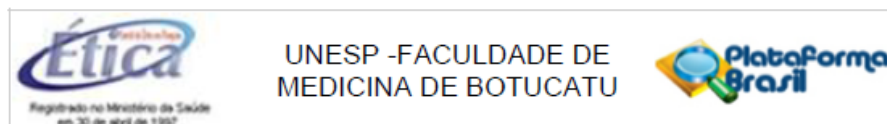
80. Martín M, Lluch A, Seguí MA, Ruiz A, Ramos M, Adrover E et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006; 17(8): 1205-12.
81. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop Jm. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res* 1993; 53(5): 977-84.
82. Listewnik MH, Birkenfeld B, Foszczynska-Kloda M, Listewnik MJ, Piwowarska-Bilska H, Zorga P. Response of malignant breast tumours to neoadjuvant chemotherapy evaluated with Tc-99m MIBI. *Ann Acad Med Stetin*. 2011; 57(1): 73-8.
83. Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 385-427.
84. Bradley G, Ling V. P-glycoprotein, multidrug resistance and tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.* 1994; 13(2): 223-33.
85. Wang W, McLeod HL, Cassidy J, Collie-Duguid ES. Mechanisms of acquired chemoresistance to 5-fluorouracil and tomudex: thymidylate synthase dependent and independent networks. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59(6): 839-45.
86. Travaini LL, Baio SM, Cremonesi M, De Cicco C, Ferrari M, Trifirò G. Neoadjuvant therapy in locally advanced breast cancer: 99m Tc-MIBI mammoscintigraphy is not a reliable technique to predict therapy response. *Breast* 2007; 16(3): 262-70.
87. Henriques LGT, Correlação da cintilografia de mama com a classificação

imunohistoquímica dos tumores mamários. [tese doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. 2016.

88. Collarino A, de Koster EJ, Valdés Olmos RA, de Geus-Oei LF, Pereira Arias-Bouda LM. Is Technetium-99m Sestamibi imaging able to predict pathologic nonresponse to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? A meta-analysis evaluating current use and shortcomings. *Clin Breast Cancer* 2017; 9-18.

Anexos

3.1. Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise do real valor do índice preditor de resposta terapêutica na quimioterapia neoadjuvante em portadores de carcinoma mamário localmente avançado por cintilografia

Pesquisador: Larissa Cristina Tozin Cerigatto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56973916.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.622.791

Apresentação do Projeto:

Projeto retrospectivo, transversal, observacional e será realizado no período de 2012 a 2014 em pacientes com carcinoma mamário local avançado (CMLA) e sob tratamento com quimioterapia neoadjuvante. O estudo avaliará 150 prontuários de pacientes com o carcinoma citado e com exames de cintilografias. O estudo avaliará a cintilografia como preditor de tratamento quimioterápico para pacientes com CMLA (carcinoma mamário local avançado).

A cintilografia é um exame funcional, não invasivo e essencial para o planejamento quimioterápico, visto que o Sestamibi-99mTC depende da expressão de GpP, em relação inversa o mesmo raciocínio deve ser adotado para a permanência dos quimioterápicos nas células e ligação com Sestamibi-99mTC.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar se o índice preditor de resposta quimioterápica neoadjuvante obtido por cintilografia de mamas com Sestamibi-99mTc relacionou-se com resposta quimioterápica do estudo anátomo-patológico da mama pós-cirurgia, considerado padrão ouro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco do estudo não existe, o projeto contempla somente avaliações de prontuários.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 **CEP:** 18.618-970
E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.622.791

O benefício será a avaliação da cintilografia destas pacientes sob novo ponto de vista e poderá auxiliar no seguimento e tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de custo reduzido e de grande valor clínico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita dispensa do TCLE. O estudo não tem envolvimento direto com o paciente, há somente levantamento de dados dos prontuários e sistema MV. O levantamento propiciará o conhecimento deste carcinoma e sugerir possíveis métodos de seguimento e tratamento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todos os documentos foram apresentados em consórcio ao solicitado por este comitê. Assim, aprovo sem restrição.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 04/07/2016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_717909.pdf	13/06/2016 17:40:40		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisa.docx	13/06/2016 17:39:45	Larissa Cristina Tozin Cerigatto	Aceito
Outros	anunciainstitucional.pdf	13/06/2016 17:12:05	Larissa Cristina Tozin Cerigatto	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	13/06/2016 17:03:58	Larissa Cristina Tozin Cerigatto	Aceito
Orçamento	Declaracao_orcamento.docx	29/05/2016 12:31:50	Larissa Cristina Tozin Cerigatto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.622.791

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BOTUCATU, 05 de Julho de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br