

KATIA HIROMOTO KOGA

**CINTILOGRAFIA DE MAMAS COM SESTAMIBI-^{99m}Tc NA
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA QUIMIOTERÁPICA PRÉ-
OPERATÓRIA – ANÁLISE QUANTITATIVA**

*Dissertação apresentada junto ao Programa de Pós
Graduação do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia
e Mastologia da Faculdade de Medicina – Campus
Botucatu – Universidade Estadual Paulista – Unesp para
obtenção do Título de Mestre
Área de concentração: Tocoginecologia*

Orientador: Prof.Dr. Jorge Nahás Neto

Co-orientadora: Profa. Dra. Sonia Marta Moriguchi

Botucatu

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Koga, Kátia Hiromoto.

Cintilografia de mamas com sestamibi-99mTc na avaliação da resposta quimioterápica pré-operatória: análise quantitativa / Kátia Hiromoto Koga – Botucatu : [s.n.], 2009.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2009.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Nahás Neto

Co-orientador: Prof^a. Dr^a. Sonia Marta Moriguchi

Assunto CAPES: 40101150

1. Mama – Câncer. 2. Exploração por radioisótopos. 3. Quimioterapia. 4. Câncer – Quimioterapia.

CDD 616.994

Palavras chave: Análise quantitativa; Câncer de mama; Cintilografia de mamas; Quimioterapia neoadjuvante; Sestamibi-99mTc.

Dedicatórias

*À minha mãe, **Laura**, exemplo de perseverança,
dedicação e força, responsável por tudo que acontece em
minha vida e acompanhou de perto mais esta jornada, sem a
sua insistência e luta, eu não teria conseguido.*

*Ao meu tio, **Shigueharu**, responsável pela minha
educação e formação, sem o seu incentivo, nada
disso seria possível.*

*A toda minha família que de alguma
maneira contribui para o término deste trabalho*

Compartilho

Compartilho este estudo com a Profa. Dra. Sonia Marta Moriguchi, amiga, paciente, perseverante, dedicada e guerreira. Muito obrigada pelos ensinamentos em Medicina Nuclear e do dia-a-dia, pelo apoio, incentivo, confiança, carinho, amizade e, sobretudo, pelo auxílio e orientação deste estudo, sem os quais a viabilização não seria possível.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Jorge Nahás Neto, pelo apoio, confiança e orientação, indispensáveis para a viabilização deste estudo.

À Profa. Dra. Beatriz Lotufo Griva, pelos primeiros ensinamentos em Medicina Nuclear que persistem até hoje, pelo incentivo, paciência e determinação que contribuíram para conclusão desta etapa e pela minha formação ética e profissional.

Ao Prof. Dr. Yoshio Kiy, pelos ensinamentos em Medicina Nuclear durante estes anos, que foram de fundamental importância para minha formação.

À amiga Rachel Starling Assad de Camargo, pelo companheirismo, confiança e apoio compartilhados neste trabalho e em todos os momentos da vida.

Ao físico Eduardo Tinóis da Silva, pela amizade, colaboração e orientações no processamento dos dados deste estudo.

Às Dra. Claudia Monteiro Marinho e Dra. Rafaela Corte Denardi, ex-residentes deste serviço, pela amizade e horas dedicadas a esta pesquisa, indispensáveis para a realização deste projeto.

Aos residentes da Disciplina de Medicina Nuclear, pela ajuda na coleta de dados durante os anos de pesquisa.

Aos funcionários do Setor Técnico de Medicina Nuclear pelo auxílio técnico e colaboração na realização deste projeto.

À Stela Verzinhasse Peres pela abordagem criteriosa da análise estatística deste estudo.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, pela orientação precisa dos trâmites administrativos desta tese.

Aos funcionários da Biblioteca da Unesp - Campus de Botucatu, pela orientação na padronização da referência bibliográfica, formatação desta tese e confecção da ficha catalográfica.

À Ana Cláudia Garcia Mira, secretária da Pós-graduação da Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, pela ajuda e gentileza sobre a resolução das questões administrativas.

*A todos os **pacientes** que participaram deste estudo, sem os quais a coleta de dados não seria possível.*

A todas as pessoas, que de diferentes maneiras, contribuíram direta ou indiretamente na realização desta tese.

Muito Obrigada

Epígrafe

“A persistência é o caminho do êxito”

Charles Chaplin

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS.....	14
LISTA DE TABELAS.....	16
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	18
RESUMO.....	20
ABSTRACT.....	22
1. INTRODUÇÃO.....	24
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
3. OBJETIVOS.....	43
4. PUBLICAÇÃO	45
5. CONCLUSÕES.....	64
6. ANEXOS.....	66
6.1 Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa.....	67
6.2 Anexo 2 – Características do grupo avaliado.....	69

Lista de Figuras

	Página
Figura 1: Representação esquemática da captação e efluxo do sestamibi- ^{99m} Tc.....	29

Publicação

Figura 1: Disposição das áreas de interesse a) área amarela expressa lesão suspeita; b) área verde expressa radiação de fundo (<i>background</i>) “em espelho” na mama contra-lateral.....	50
---	----

Lista de Tabelas

	Página
Tabela 1: Estatística descritiva das pacientes.....	52
Tabela 2: Comparação entre médias de redução do índice, segundo índice realizado na CM pré-QT neo.....	52
Tabela 3 Médias do índice pré-QT neo nos grupos de RI, RP e BR.....	53
Tabela 4: Comparação da média da redução da dimensão tumoral pelo EC, nos grupos RI, RP e BR.....	54
Tabela 5: Comparação da média de redução do índice nos grupos RI, RP e BR.....	54
Tabela 6: Distribuição histológica do espécime cirúrgico.....	55
Tabela 7 Comparação de médias, segundo redução do índice.....	55

Lista de Abreviaturas

AC	cloridrato de doxorubicina e ciclofosfamida
ATP	adenosina trifosfato
BR	boa resposta
CM	cintilografia de mamas com sestamibi- ^{99m} Tc
CMLA	carcinoma mamário localmente avançado
cm	centímetro
EC	exame clínico
FEC	5-fluoracil, epirrubicina e ciclofosfamida
Furofosmin-^{99m}Tc	trans-(1,2bis(dihidro-2,2,5,5-tetrametil-3(2H)-furano-4-metilenoamino)etano)bis(tris(3-metoxi-1-propil)-fosfino marcado com ^{99m} Tc
Gálio-67	citrato de gálio 67
kDa	kilo Dalton
MBq	Mega Bequerel
mCi	mili Curie
QT neo	quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante
RP	resposta parcial
RI	resposta inadequada
Sestamibi-^{99m}Tc	hexa-metoxi-isobutilisonitrila marcada com ^{99m} Tc
^{99m}Tc	pertecnetato
Tálio-201	cloreto de tálio 201
Tetrofosmin-^{99m}Tc	1,2-bis[bis(2-etoxietil)fosfino]etano marcado com ^{99m} Tc
TNM	tumour node metastasis staging
T3	tumor maior que 5 cm

Resumo

Este estudo teve como objetivo principal avaliar a resposta tumoral ao tratamento quimioterápico neoadjuvante (QT neo) por meio da cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc (CM) pelo método quantitativo. Estudo com 55 portadoras de CMLA, submetidas à QT neo que realizaram CM e o exame clínico (EC) pré e pós-quimioterapia e estudo do espécime cirúrgico. A quantificação da intensidade de concentração do sestamibi-^{99m}Tc foi realizada com cálculo de índice, de contagens/*pixels* de áreas de interesse idênticas criadas na lesão tumoral, sobre área de referência na mama contra-lateral. A resposta tumoral pela CM, pelo método quantitativo, foi determinada pela redução do índice entre os estudos pré e pós QT neo. O EC avaliou a redução da dimensão tumoral durante o tratamento, classificando-se a resposta em boa, parcial e inadequada. Houve correlação positiva, estatisticamente significativa, entre a redução do índice pela CM com a redução da dimensão tumoral pelo EC ($p=0,001$). Comparação de médias entre as variáveis, redução do índice entre resposta clínica e tipo histológico, redução clínica do tumor e resposta clínica e, índice pré-QT neo e redução do índice, apresentou-se significativa. Os achados da variação da concentração do sestamibi-^{99m}Tc na cintilografia de mamas pré e pós quimioterapia neoadjuvante nos permite utilizá-la como método eficaz na avaliação da resposta quimioterápica neoadjuvante, uma vez, que esta quantificação reflete a biologia do tumor frente ao esquema quimioterápico. Além disso, a análise adicional do índice pré-quimioterápico sugere a utilidade para prever a resposta ao tratamento quimioterápico.

Palavras-chave: Câncer de mama; Quimioterapia neoadjuvante; Sestamibi-^{99m}Tc; cintilografia de mamas; análise quantitativa

Abstract

The main aim of this study was to evaluate the neoadjuvant chemotherapy (Neo QT) response by ^{99m}Tc -sestamibi scintimammography (SMM) through quantitative analysis. Fifty five bearers with locally advanced breast carcinoma (LABC) were undergone to Neo QT and had to SMM and clinical exam (CE) before and after chemotherapy and surgical specimen study. The ^{99m}Tc -sestamibi uptake index was made by counts/pixels in identical region of interest under tumor lesion and the reference region in the contra lateral breast. The tumour response by the index was determined by the rate reduction between the before and after Neo QT studies. The CE has evaluated the tumour size reduction during the treatment describing them as good response, partial and inadequate. Comparison of the means between variables reducing the rate of clinical response and histological type, clinical reduction of tumour and clinical response, and the pre Neo QT rate and reduction of the rate, proved to be significant. The findings of ^{99m}Tc -sestamibi uptake range on SMM before and after neoadjuvant chemotherapy allows us to use it as an effective method in the evaluation of neoadjuvant chemotherapy response once this quantification shows the biology of tumour before the chemotherapy treatment. The additional analysis of pre chemotherapy index suggests the utility to predict the chemotherapy treatment response.

Key words: breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; Sestamibi- ^{99m}Tc ; scintimammography; quantitative analysis

1. Introdução

No Brasil, estimativas para o ano de 2008, válidas também para o ano de 2009, apontam que ocorrerão 466.730 casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele, serão os cânceres de próstata e pulmão, no sexo masculino, e os cânceres de mama e colo uterino, no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada no mundo¹.

O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil, nos anos de 2008 e 2009, é de 49.400, com risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres¹.

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo, sendo o mais comum entre as mulheres. Corresponde a aproximadamente 22% dos casos novos de câncer em mulheres ao ano¹, com sobrevida média na população mundial de 61% após cinco anos.

Apesar de ser considerado um câncer de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente, da introdução de programas de rastreamento de rotina e do aumento da ciência na população em geral², as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil. O diagnóstico em estádios avançados é a causa mais provável. Carcinoma em estágio avançado ou carcinoma mamário localmente avançado (CMLA) compreende aqueles tumores maiores que cinco centímetros, com invasão da parede ou da pele, com metástases linfonodais fixas³⁻⁴ e carcinoma inflamatório.

O tratamento para CMLA é, na maioria das vezes, mutilante e dispendioso. A abordagem é multidisciplinar, consistindo de quimioterapia pré-operatória, cirurgia, radioterapia e quimioterapia pós-operatória⁵⁻⁷.

A quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante (QT neo) é usada como tratamento padrão⁸⁻¹¹ e tem melhorado, de maneira substancial, a sobrevida das

pacientes com CMLA^{7,12,13}, proporcionando melhor controle local da doença e aumento da probabilidade de cirurgia conservadora^{5,6,14}, além de tratar a doença microscópica sistêmica pré-existente e fornecer informações da resistência tumoral *in vivo*¹⁵.

Infelizmente, alguns tumores malignos da mama mostram resistência ao tratamento com os principais agentes quimioterápicos, diminuindo a eficácia desta terapêutica¹⁶. Os mecanismos responsáveis por essa quimiorresistência são multifatoriais¹⁷, sendo a resistência tardia adquirida durante o tratamento o fator preponderante, presente em mais de 75% dos pacientes. A quimiorresistência intrínseca também é importante, sendo observada em 18-51% dos carcinomas não tratados¹⁸⁻²⁰.

Portanto, a avaliação da resposta ao tratamento quimioterápico é importante para a conduta, uma vez que o tempo adicional e os efeitos colaterais desencadeados por essa terapia não são desprezíveis.

Atualmente, o exame anátomo-patológico é o método com maior acurácia na determinação da redução tumoral após a quimioterapia, em especial, nos casos com resposta completa. No entanto, não pode ser empregado no início do tratamento².

Assim, a monitoração da resposta quimioterápica é realizada pela avaliação da dimensão tumoral²¹ por meio do exame clínico e alguns métodos de imagens como mamografia e ultrassonografia de mamas. Todavia, a limitação dessas medidas convencionais da resposta quimioterápica dificulta a avaliação da quantificação de tumor residual viável^{12,22,23,24}, pois não discriminam a fibrose do tumor residual²²⁻²⁶. Feldman e cols.¹² mostraram discrepância significativa entre a resposta quimioterápica avaliada pelo exame clínico e o estudo anátomo-patológico

do espécime cirúrgico. Problemas similares foram observados quando a mamografia foi usada para essa finalidade²²⁻²⁴.

Outras modalidades de imagem que medem as mudanças na biologia molecular do tumor, tais como ultrassonografia com *doppler*, ressonância magnética funcional (RM), medicina nuclear e tomografia por emissão de pósitron (PET), mostram-se promissores como métodos com maior acurácia para a identificação precoce daqueles tumores que apresentam boa resposta ao tratamento quimioterápico.²⁷⁻²⁹

A medicina nuclear propõe a detecção não invasiva de marcadores histológicos, moleculares e bioquímicos conhecidos da agressividade tumoral e da resistência à terapia, que podem fornecer critérios para uma melhor conduta terapêutica³⁰.

A cintilografia de mamas é técnica de imagem diagnóstica³¹ de baixo custo comparada ao PET e a RM. Inicialmente foi difundida como exame complementar à mamografia inconclusiva na detecção de tumores mamários, com indicação posterior na avaliação da resposta ao tratamento quimioterápico dos carcinomas mamários³², sendo o único método por imagem que informa *in vivo* a quimiossensibilidade do tumor⁹. Tiling e cols.³³ demonstraram que o PET e a cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc são equivalentes na monitoração da resposta tumoral a QT neo, com vantagem significativa da cintilografia na disponibilidade do radiofármaco e das gama-câmaras, além do baixo custo.

Na última década, cátions lipofílicos marcados com ^{99m}Tc, originalmente desenvolvidos como radioindicadores no estudo de perfusão miocárdica, foram utilizados como agentes tumorais, emergindo para a exploração de processos e funções celulares específicas em tumores malignos. Esses cátions apresentam

vantagens em relação ao gálio-67 e ao tálio-201, anteriormente empregados para essa finalidade, devido às características favoráveis da marcação com ^{99m}Tc , destacando-se a maior disponibilidade do material e a possibilidade de realização de imagens precoces³⁰. A classe dos cátions lipofílicos inclui radiofármacos como sestamibi- ^{99m}Tc ³⁴⁻³⁹, tetrofosmin- ^{99m}Tc ⁴⁰⁻⁴³ e furofosmin- ^{99m}Tc ⁴⁴, que possuem propriedades farmacocinéticas, químicas e bioquímicas em comum⁴⁵.

O mecanismo de concentração do sestamibi- ^{99m}Tc em tumores não está totalmente claro. Distribui-se nos tecidos em proporção ao fluxo sanguíneo e penetra nas células por difusão passiva. Pela diferença de potencial transmembrânico fixa-se às mitocôndrias, principalmente em células malignas com potenciais negativos mais elevados^{46,47}. O maior acúmulo na lesão depende da atividade e densidade mitocondrial, da celularidade, da angiogênese e de vasos mal-formados⁴⁸. Fatores de proliferação celular e atividade desmoplásica parecem estar envolvidos⁴⁹.

As características que levam ao acúmulo deste radiofármaco são idênticos àqueles que promovem a captação dos quimioterápicos, relacionando-se diretamente com fluxo sanguíneo e potencial transmembrânico e mitocondrial negativo e inversamente com necrose ou fibrose^{46,50}, sendo observado boa correlação entre a redução da captação do sestamibi- ^{99m}Tc e a resposta à quimioterapia em CMLA⁵¹.

Mecanismos de acúmulo e de efluxo do sestamibi- ^{99m}Tc em carcinomas mamários envolvem processos celulares que são importantes na resposta tumoral ao tratamento. A figura 1 mostra as principais relações do acúmulo e da cinética do sestamibi- ^{99m}Tc no tumor e os mecanismos de quimiorresistência relacionados.

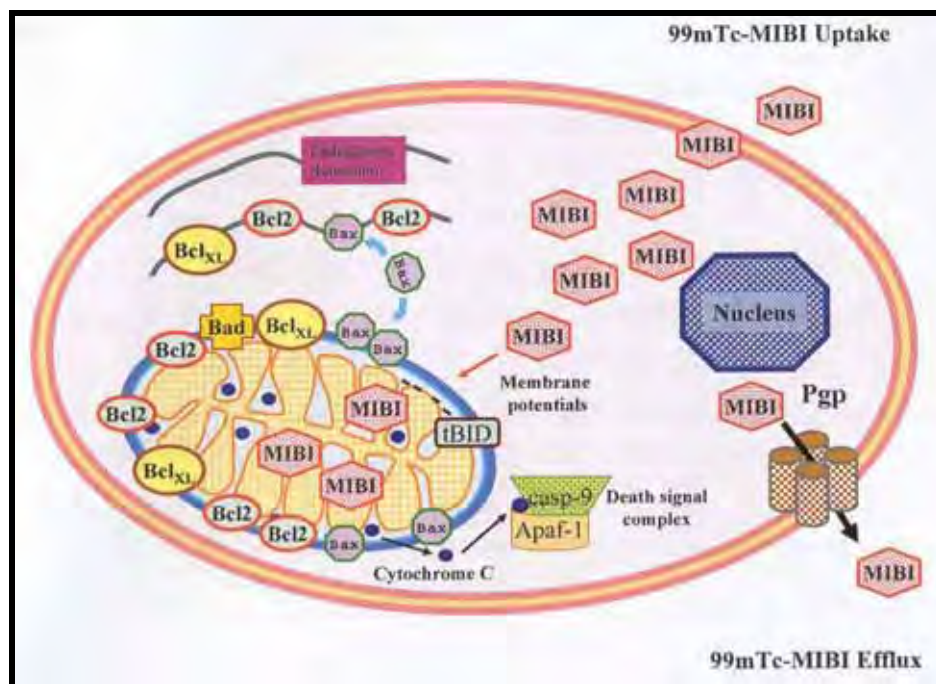


Figura 1- Representação esquemática da captação e efluxo do sestamibi- ^{99m}Tc ³⁰

A permeabilidade da membrana mitocondrial é regulada por membros anti e pro-apoptóticos da família Bcl-2⁵². Quando um sinal de apoptose converge para a mitocôndria, causa aumento precoce na permeabilidade da membrana mitocondrial, liberação de citocromo-c e outros fatores apoptóticos⁵³ que desencadeiam a ativação das caspases, aumentando a quebra do substrato celular, causando mudanças bioquímicas e morfológicas características da apoptose⁵⁴.

Devido às características de acúmulo mitocondrial do sestamibi- ^{99m}Tc , os carcinomas mamários que apresentam redução da sua captação possuem altos níveis de proteína anti-apoptótica Bcl-2⁵⁵, que levam à resistência aos agentes quimioterápicos e à radioterapia, devido ao defeito na apoptose⁵⁶. Níveis de Bcl-2 em carcinomas mamários variam de 32 a 86%⁵⁷. Alguns estudos relatam que ausência de Bcl-2 em CMLA esta associado com melhor resposta quimioterápica⁵⁸⁻

O efluxo do sestamibi- ^{99m}Tc e de grande variedade de drogas do citoplasma para a matriz extracelular está relacionado com a glicoproteína P. A hiper-expressão desta proteína está inversamente relacionada com acúmulo de sestamibi- ^{99m}Tc e com tumor residual em exames anátomo-patológicos de espécime cirúrgicos, indicando resposta inadequada à QT neo. Takamura e cols⁶¹, Alonso e cols⁶² e Sciuto e cols⁶³, mostraram que a cintilografia de mamas com sestamibi- ^{99m}Tc , pela análise do *washout* deste radiofármaco em imagens tardias, pode ser empregada como preditor da resposta quimioterápica neoadjuvante.

Concentração precoce e aumentada do sestamibi- ^{99m}Tc em carcinomas mamários está relacionada com alta taxa de proliferação, indicando comportamento tumoral mais agressivo e resposta tumoral melhor e rápida³⁰.

Motivados pelas características do sestamibi- ^{99m}Tc e sua estreita relação com os tumores mamários propusemos este estudo, cujo objetivo é avaliar a utilidade da cintilografia de mamas com sestamibi- ^{99m}Tc , do ponto de vista quantitativo, como método na avaliação da resposta quimioterápica pré-operatória ou neoadjuvante.

2. Referências bibliográficas

1. Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro:INCA; 2007.
2. Marshall C, Eremin J, Mohammed ES, Eremin O, Griffiths A. Monitoring the response of large (>3 cm) and locally advanced (T3-4, N0-2) breast cancer to neoadjuvant chemotherapy using ^{99m}Tc -Sestamibi uptake. Nucl Med Commun 2005; 26(1):9-15.
3. Beahrs OH. Staging of cancer. CA Cancer J Clin 1991; 41:121-5.
4. 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.
5. Hortobagyi GN, Spanos W, Montague E, Buzdar AU, Yap HY, Blumenschein GR. Treatment of locoregionally advanced breast cancer with surgery, radiotherapy and combination chemoimmunotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9:643-50.
6. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. Cancer 1994; 74(1 suppl):416-23.

-
7. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer* 1983; 51:763-8.
 8. Booser DJ, Hortobagyi GN. Treatment of locally advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1992; 19:278-85.
 9. Hortobagyi GN. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990; 66:1387-91.
 10. Reubens RD, Bartelink H, Engelsman E, Hayward JL, Rotmensz N, Sylvester R, et al. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC breast cancer co-operative trial (10792). *Eur J Cancer* 1989; 4:667-78.
 11. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN Jr, Bader J, Wesley MN, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47:3889-94.
 12. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46:2578-81.
 13. Buzdar A, Montague E, Barker J, Hortobagyi G, Blumenschein G. Management of inflammatory carcinoma of the breast cancer. *Cancer* 1981; 47:2537-42.

-
14. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456-66.
 15. Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, Linden HM, Lawton TJ, et al. Residual tumor uptake of [^{99m}Tc]-sestamibi after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma predicts survival. *Cancer* 2005; 103:680-8.
 16. Fuster D, Munoz M, Pavia J, Palacin A, Bellet N, Mateos JJ, et al. Quantified ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy for predicting chemotherapy response in breast cancer patients: factors that influence the level of ^{99m}Tc -MIBI uptake. *Nucl Med Commun* 2002; 23:31-8.
 17. Lehnert M. Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactorial problem. *Eur J Cancer* 1996; 6:912-20.
 18. Goldstein LJ. MDR1 gene expression in solid tumors. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1039-50.
 19. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Lai SL, Gazdar A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:116-24.

-
20. Kieth WN, Stallard S, Brown R. Expression of MDR1 and GST-p in human breast tumors: comparison to in vitro chemosensitivity. *Br J Cancer* 1990; 61:712-6.
 21. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubenstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-16.
 22. Cocconi G, DiBlasio B, Albert G, Basagni G, Botti E, Peracchia G. Problems in evaluating response of primary breast cancer to systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 4:309-13.
 23. Segel MC, Paulus DD, Hortobagyi GN. Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. *Radiology* 1988; 169:49-54.
 24. Moskovic EC, Mansi JL, King DM, Murch CR, Smith E. Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast tumor. *Clin Radiol* 1993; 47:339-44.
 25. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination mammography and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastasis in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997; 3:1565-9.

-
26. Yang WT, Lam WW, Cheung H, Suen M, King WW, Metreweli C. Sonography, magnetic resonance imaging and mammography assessments of preoperative size of breast cancer. *J. Ultrasound Med* 1997; 16:791-7.
 27. Wahl R, Zasadny K, Halvie M, Hutchins G, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993; 11:2101-11.
 28. 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; 78:91-100.
 29. Kedar RP, Cosgrove DO, Smith IE, Mansi JL, Bamber JC. Breast carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color flow Doppler flow imaging. *Radiology* 1994; 190:825-30.
 30. Del Vecchio S, Zannetti A, Fonti R, Iomelli F, Salvatore M. ^{99m}Tc -MIBI in the evaluation of breast cancer biology. In: Bomdardieri 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.
 31. Khalkhali I, Diggles LE, Taillefer R, Vandestreek PR, Peller PJ, Abdel-Nabi HH. Procedure guideline for breast scintigraphy. *J Nucl Med* 1999; 40:1233-4.

-
32. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Drucker MJ, Livingstone RB. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-Sestamibi scintimammography. *Cancer*. 1999; 85:2410-23.
 33. Tiling R, Linke R, Untch M, Richter A, Fieber S, Brinkbäumer K, et al. 18F-FDG PET and 99mTc-sestamibi scintimammography for monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:711-20.
 34. Khalkhali I, Mena IG, Diggles LE. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:357-62.
 35. Kao CH, Wang SJ, Liu TJ. The use of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:432-6.
 36. Khalkhali I, Cutrone JA, Mena IG, Diggles LE, Venegas RJ, Vargas HI, et al. Scintimammography: The complementary role of Tc-99m sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Radiology* 1995; 196:421-6.

-
37. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, Maublant J, Prats E, Stegner HE, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:375-85.
 38. Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edelli SL, Connoloy JL, Schinitt SJ, Baum JK, et al. Diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-Sestamibi breast imaging: multicenter trial results. *J Nucl Med*. 2000; 41:1973-9.
 39. Alonso O, Massardo T, Delgado LB, Horvath J, Kabasakal L, Llamas-Olier A, et al. Is ^{99m}Tc-sestamibi scintimammography complementary to conventional mammography for detecting breast cancer in patients with palpable masses? *J Nucl Med* 2001; 42:1614-21.
 40. Mansi L, Rambaldi PF, Procaccini E, Di Gregorio F, Laprovitera A, Pecori B, et al. Scintimammography with technetium-99m tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastasis. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:932-9.
 41. Akçay MN, Akin Y, Karabag B, Özcan Ö, Ören D. Tc-99m tetrofosmin in breast carcinoma and axillary lymph node metastasis: a comparative study with Tc-99m MIBI. *Clin Nucl Med* 1997; 22:832-4.
 42. Ortopamuk H, Özmen MM, Ibis S, Naldöken S, Aksoy F. Role of technetium tetrofosmin scintimammography in the diagnosis of malignant breast masses and axillary lymph node involvement: a comparative study with mammography and histopathology. *Eur J Surg* 1999; 165:1147-53.

-
43. Spanu A, Dettori G, Nuvoli S, Porcu A, Falchi A, Cottu P, et al. 99mTc-tetrofosmin SPET in the detection of both primary breast cancer and axillary lymph node metastasis. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1781-94.
 44. Obwegeser R, Berghammer P, Rodrigues M, Kubista E, Sinzinger H. Use of 99mTc-furifosmin scintigraphy-planar and SPECT-to evaluate suggestive palpable and nonpalpable breast lesions. *J Nucl Med* 2000; 41:426-8.
 45. Sharma V. Radiopharmaceuticals for assessment of multidrug resistance P-glycoprotein-mediated drug transport activity. *Bioconjug Chem* 2004; 15:1464-74.
 46. 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 potencial dependence. *Circulation* 1990; 82:1826-38.
 47. Chiu ML, Kronauge JF, 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.
 48. Omar WS, Eissa S, Moustafa H, Farag H, Ezzat I, Abdel-Dayam HM. Role of thallium-201 and Tc-99m-methoxy-isobutylisonitrile (Sestamibi) in evaluation of breast masses: correlations with immuhistochemical characteristic parameters

- (Ki-67, PCNA, Bcl-2 and angiogenesis) in malignant lesions. *Anticancer Res* 1997; 17:1639-44.
49. Cutrone JA, Yospur LS, Khalkhali I, Tolmos J, Devito A, Diggles L, et al. Immunohistologic assessment of technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant breast lesions. *J Nucl Med* 1998; 39:449-53.
50. 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.
51. Reyes R, Parbhoo SP, Cwikla JB, Buscombe JR, Jones AL, Hilson AJW. The role of scintimammography in prediction of response to primary chemotherapy. *Eur J Cancer* 2000; 36:S136.
52. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:647-56.
53. Kroemer G, Reed JC. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med* 2000; 6:513-9.
54. Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:277-88.

-
55. Del Vecchio S, Zannetti A, Aloj L, Caraco C, Ciarmiello A, Salvatore M. Inhibition of early ^{99m}Tc -MIBI uptake by Bcl-2 anti-apoptotic protein overexpression in untreated breast carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:879-87.
 56. Reed JC. Drug Insight: cancer therapy strategies based on restoration of endogenous cell death mechanisms. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3:388-98.
 57. Arun B, Kilic G, Yen C, Foster B, Yardley D, Gaynor R, et al. Correlation of bcl-2 and p53 expression in primary breast tumors and corresponding metastatic lymph nodes. *Cancer* 2003; 98:2554-9.
 58. Ogston KN, Miller ID, Schofield AC, Spyrintis A, Pavlidou E, Sarkar TK, et al. Can patients' likelihood of benefiting from primary chemotherapy for breast cancer be predicted before commencement of treatment? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86:181-9.
 59. Pusztai L, Krishnamurti S, Perez Cardona J, Sneige N, Esteva FJ, Volchenok M, et al. Expression of BAG-1 and Bcl-2 proteins before and after neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer. *Cancer Invest* 2004; 22:248-56.
 60. Prisack HB, Karreman C, Modlich O, Audretsch W, Danae M, Rezai M, et al. Predictive biological markers for response of invasive breast cancer to

anthracycline/cyclophosphamide-based primary (radio-)chemotherapy.
Anticancer Res 2005; 25:4615-21.

61. Takamura Y, Miyoshi Y, Taguchi T, Noguchi S. Prediction of chemotherapeutic response by technetium 99m-MIBI scintigraphy in breast carcinoma patients. Cancer 2001; 92:232-9.
62. Alonso O, Delgado L, Núñez M, Vargas C, Lopera J, Andruskevicius P, et al. Predictive value of ^{99m}Tc sestamibi scintigraphy in the evaluation of doxorubicin based chemotherapy response in patients with advanced breast cancer. Nucl Med Commun 2002; 23:765-71.
63. 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; 43:745-51.

3. Objetivos

OBJETIVO GERAL

Avaliação quantitativa da resposta quimioterápica pré-operatória ou neoadjuvante por meio da cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Correlacionar índice pré-quimioterapia com a porcentagem de redução do índice e com a resposta clínica
2. Correlacionar resposta tumoral, calculada pelo índice e pela redução na dimensão tumoral
3. Avaliar a redução do índice com a histologia do espécime cirúrgico

4. Publicação

CINTILOGRAFIA DE MAMAS COM SESTAMIBI-^{99m}Tc NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA QUIMIOTERÁPICA PRÉ-OPERATÓRIA – ANÁLISE QUANTITATIVA

RESUMO

Com intuito de avaliar a resposta quimioterápica neoadjuvante, propusemos a cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc (CM), como método quantitativo. Foram estudadas 55 pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal submetidas à cintilografia de mamas pré e pós-quimioterapia neoadjuvante (QT neo), associada com avaliação clínica e do espécime cirúrgico. Foram geradas áreas de interesse com contagens/pixels sobre a lesão e na mama contra-lateral. Índices foram criados com a razão dessas contagens nas CM pré e pós QT neo. A redução do índice pós-quimioterapia caracterizou a resposta do tumor. Correlação entre variáveis quantitativas, redução da dimensão tumoral pelo exame clínico (EC) e do índice pela CM, foi feita pelo teste de *Spearman*, e, houve correlação positiva e significativa ($p=0,001$). Para a comparação de médias das variáveis: redução do índice entre resposta clínica e tipo histológico, redução clínica do tumor e resposta clínica e, índice pré-QT neo e redução do índice, foi realizado pelo teste de *Mann-Whitney*. Todas as variáveis comparadas apresentaram significância. Os achados da variação da concentração do sestamibi-^{99m}Tc na cintilografia de mamas pré e pós quimioterapia neoadjuvante nos permite utilizá-la como método eficaz na avaliação da resposta quimioterápica neoadjuvante, uma vez, que esta quantificação reflete a biologia do tumor frente ao esquema quimioterápico. Além disso, a análise adicional dos índices pré-quimioterápicos pode prever com acurácia a resposta ao tratamento.

Palavras-chave: Câncer de mama; Quimioterapia neoadjuvante; Sestamibi-^{99m}Tc; cintilografia de mamas; análise quantitativa

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres. Corresponde a aproximadamente 22% dos casos novos de câncer em mulheres ao ano¹, com sobrevida média na população mundial de 61% após cinco anos.

O alto índice de mortalidade está relacionado ao diagnóstico tardio, com presença de tumores de grandes dimensões e metástases linfonodais.

Carcinoma mamário localmente avançado (CMLA) compreende tumores maiores que cinco centímetros, com invasão de parede ou pele, com metástases linfonodais fixas²⁻³ e carcinoma inflamatório. O tratamento é multidisciplinar, consistindo de quimioterapia pré-operatória, cirurgia, radioterapia e quimioterapia pós-operatória⁴⁻⁶.

A quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante (QT neo) é usada como tratamento padrão⁷⁻¹⁰ e tem melhorado, de maneira substancial, a sobrevida das pacientes com CMLA^{6,11,12}, proporcionando melhor controle local da doença, aumentando a probabilidade de cirurgia conservadora da mama^{4,5,13}, além de tratar doença sistêmica microscópica pré-existente e avaliar a resistência tumoral *in vivo*¹⁴.

Redução do volume tumoral tem sido usada como padrão nos critérios avaliação de resposta no grupo de tumores sólidos¹⁵, como os carcinomas mamários. Técnicas que medem mudanças na biologia molecular do tumor, tais como ultrassonografia *doppler*, ressonância magnética funcional (RM), medicina nuclear e tomografia por emissão de pósitron (PET), mostram-se como métodos promissores na identificação daqueles que apresentam boa resposta com maior acurácia¹⁶⁻¹⁸.

A cintilografia de mamas é técnica de imagem diagnóstica¹⁹, de custo relativamente baixo comparada ao PET e RM, podendo ser empregada como método para avaliação da resposta dos carcinomas mamários ao tratamento quimioterápico²⁰, fornecendo indicação *in vivo* da quimiossensibilidade do tumor⁸.

Baseado na limitação do exame clínico e nas principais características biológicas de acúmulo do sestamibi-^{99m}Tc nas lesões malignas, em especial, os tumores mamários, propusemos a cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc (CM), por meio da análise quantitativa, como método na avaliação da resposta ao tratamento quimioterápico.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Características do estudo

Estudo transversal, realizado no Setor Técnico de Medicina Nuclear, em parceria com o Centro de Avaliação em Mastologia (CAM) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, de 2000 a 2008, aprovado pelo CEP da Instituição.

CASUÍSTICA

Foram estudadas 55 pacientes do sexo feminino. Os critérios de inclusão foram: classificação TNM>T3, exame clínico (EC) e CM pré e pós-QT neo, biópsia da lesão com diagnóstico de carcinoma ductal e estudo anátomo-patológico do espécime cirúrgico. Critérios de exclusão compreenderam: pacientes que não realizaram cirurgia pós-QT neo ou não concluíram a QT neo.

MÉTODOS

Quimioterapia neoadjuvante

O regime quimioterápico compreendeu os esquemas AC (cloridrato de doxorubicina-60 mg/m² superfície corpórea e ciclofosfamida-600 mg/m² superfície corpórea) e FEC (5-fluoracil-500 mg/m² superfície corpórea, epirrubicina-60 mg/m² superfície corpórea e ciclofosfamida-500 mg/m² superfície corpórea).

Exame clínico (EC)

A dimensão do tumor é realizada pela medida de dois eixos nas fases pré e pós-QT neo. A redução do volume tumoral é calculada em porcentagem, após o regime de quimioterapia, classificando a resposta clínica à QT neo em boa (BR) para aquelas que obtiveram uma redução da dimensão tumoral maior que 60%, parcial (RP), redução variando de 30 a 60% e inadequada (RI), menor que 30%.

Cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc

Aquisição: Imagens foram adquiridas em câmara de cintilação Siemens, modelo Orbiter, acoplada ao computador Icon, software versão 7.5 e detector circular. Radiofármaco empregado foi o sestamibi, cujo preparo, marcação com ^{99m}Tc e controle de qualidade seguiram as instruções do fabricante. A dose administrada variou de 370 a 740 MBq (10 a 20 mCi), injetada por via endovenosa, preferencialmente em veia podal ou em braço contra-lateral à mama comprometida, dez minutos antes da aquisição das imagens. O protocolo de imagens seguiu ao proposto por Diggles & Khalkhali^{21,22}, utilizando-se colchão de espuma especial de 30 cm de altura, com orifícios laterais na projeção de mamas. Com a paciente em posição prona e mamas pêndulas encaixadas nos orifícios obteve-se as imagens

laterais e oblíquas posteriores e, com a paciente em posição supina, a imagem de tórax anterior e axilas.

Processamento: Foi realizado nas imagens laterais, segundo protocolo do fabricante da gama-câmara, denominado *Region Ratio*. Foram geradas áreas de interesse com contagens/pixels sobre a lesão e na mama contra-lateral, *em espelho*. (Figura 1). Índices foram criados com a razão dessas contagens nas CM pré e pós QT. A redução do índice pós-quimioterapia caracterizou a resposta do tumor, descrita em porcentagem.

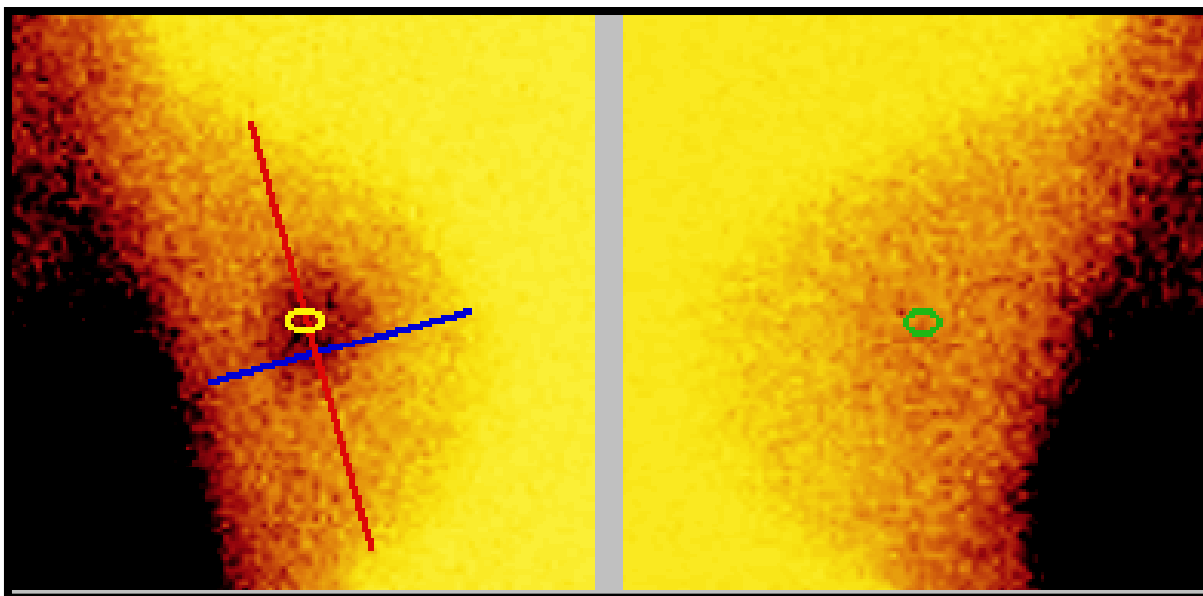


Figura 1- Disposição das áreas de interesse **a)** área amarela sobre o tumor; **b)** área verde expressa valor de referência (*background*) *em espelho* na mama contra-lateral

Estudo histológico

Os resultados de biópsia e do espécime cirúrgico foram analisados com cortes histológicos de blocos de parafina cortados em 4-5µm de espessura, corados pela hematoxilina+eosina (HE).

Análise estatística

Realizado análise preliminar o cálculo do tamanho da amostra, utilizando-se coeficiente de correlação (r) de 0,44, chegou-se ao número mínimo de 45 pacientes. Análise descritiva foi feita por frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão (média, mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo). Para testar aderência da curva normal foi aplicado teste de *Kolmogorov-Smirnov*, no entanto, como as variáveis não apresentavam distribuição normal, utilizaram-se testes não paramétricos. Correlação entre variáveis quantitativas: porcentagem de redução da dimensão tumoral pelo EC e do índice pela CM, foi feita pelo teste de *Spearman*, considerando significativa $p < 0,05$. Para a comparação de médias das variáveis: redução do índice entre resposta clínica e tipo histológico, redução clínica do tumor e resposta clínica e, índice pré-QT neo e redução do índice, foi realizado pelo teste de *Mann-Whitney*.

RESULTADOS

As pacientes avaliadas (n=55) possuíam faixa etária entre 28 a 68 anos, com média de $50,5 \pm 9,8$ anos e mediana de 51 anos. Em relação ao número de ciclos de quimioterapia, a média foi de $3,9 \pm 0,9$ ciclos e mediana de 4 ciclos. O intervalo entre as CM pré e pós QT neo foi em média de $3,4 \pm 1,1$ meses e mediana de 3 meses (Tabela 1).

Tabela 1- Estatística descritiva das pacientes

Variável	$\bar{x}$ (dp)	mediana	mín-máx
Idade (anos)	50,5(9,8)	51	28-68
Número ciclos QT	3,9(0,9)	4	2-8
Intervalo CM (meses)	3,4(1,1)	3	2-7

As pacientes que apresentaram redução do índice maior que 60% mostraram índice pré-QT neo, significativamente maior, que as que apresentaram redução do índice até 60% (Tabela 2).

Tabela 2- Comparação entre médias de redução do índice, segundo índice realizado na CM pré-QT neo

Red índ CM	N(%)	$\bar{x}$ (dp)	mediana	mín-máx	p(MW)
0-30%	23,0(41,9)	2,77(0,92)	2,56	1,18-4,4	
30-60%	19,0(34,5)	2,89(1,03)	2,54	1,48-5,5	
0-60%	42,0(76,4)	2,82(0,96)	2,55	1,18-5,5	<0,001
>60%	13,0(23,6)	5,26(2,03)	5,22	2,54-10,13	
TOTAL	55,0(100,0)				

Red índ CM- redução do índice pela cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc

A tabela 3 mostra a média dos índices pré-quimioterápicos relacionados com a classificação resposta clínica, onde observamos uma proximidade no valor médio dos índices pré-QT neo, portanto, sem correlação com a resposta clínica.

Tabela 3- Médias do índice pré-QT neo nos grupos de RI, RP e BR

Resp Clínica	N(%)	$\bar{x}$ (dp)	mediana	mín-máx
RI	7(12,7)	3,0(0,9)	3,1	1,7-4,4
RP	20(36,3)	3,2(1,8)	2,7	1,1-10,1
BR	28(51,0)	3,5(1,6)	3,4	1,4-7,4
TOTAL	55(100,0)			

Resp Clínica- resposta clínica; RI- resposta inadequada; RP- resposta parcial; BR- boa resposta

Houve correlação positiva ($r=0,44$), entre redução da dimensão tumoral pelo EC com redução do índice ($p=0,001$).

A avaliação da redução do tumor pós-quimioterapia pelo EC mostrou sete pacientes (12,7%) com resposta inadequada, 20(36,3%) resposta parcial e 28(51,0%) boa resposta. A tabela 4 apresenta a média da redução da dimensão tumoral pelo EC, segundo a classificação da resposta quimioterápica e os grupos com resposta clínica inadequada e parcial obtiveram, significativamente, uma menor redução da dimensão tumoral que no grupo com boa resposta ($p<0,001$).

Tabela 4- Comparação da média da redução da dimensão tumoral pelo EC, nos grupos RI, RP e BR

Resp Clínica	N(%)	$\bar{x}$ (dp)	mediana	mín-máx	p(MW)
RI	7(12,7)	9,11(11,8)	0	0-27,5	
RP	20(36,3)	46,49(7,6)	50	33,3-60	
RI+RP	27(49,0)	36,8(18,8)	43,7	0-60	<0,001
BR	28(51,0)	85,2(12,5)	85,5	61,8-100	
TOTAL	55(100,0)				

Resp Clínica- resposta clínica; RI- resposta inadequada; RP- resposta parcial; BR- boa resposta

A média de redução do índice pela CM foi calculada para cada uma desses grupos. Os grupos classificados pelo EC com resposta inadequada e parcial apresentaram, significativamente, menor redução do índice que o grupo com boa resposta ($p=0,04$) (Tabela 5).

Tabela 5- Comparação da média de redução do índice nos grupos RI, RP e BR

Resp Clínica	N(%)	$\bar{x}$ (dp)	mediana	mín-máx	p(MW)
RI	7(12,7)	25,10(11,5)	22,3	9,7-39,0	
RP	20(36,3)	33,21(25,4)	25,6	-0,8-75,6	
RI+RP	27(49,0)	31,16(22,7)	23,9	-0,8-75,6	0,040
BR	28(51,0)	45,26(23,9)	48,3	1,3-80,8	
TOTAL	55(100,0)				

Resp Clínica- resposta clínica; RI- resposta inadequada; RP- resposta parcial; BR- boa resposta

A distribuição histológica do espécime cirúrgico foi composta de carcinoma ductal invasivo (n=21, 38,2%), associação de carcinoma ductal invasivo e carcinoma ductal *in situ* em (n=28, 50,9%) e ausência de neoplasia em (n=6, 10,9%), estes últimos caracterizados como carcinoma ductal invasivo em biópsia diagnóstica (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição histológica do espécime cirúrgico

Tipo histológico	N(%)
Carcinoma ductal invasivo	21(38,2)
Carcinoma ductal invasivo e <i>in situ</i>	28(50,9)
Ausência de neoplasia*	6(10,9)
TOTAL	55(100,0)

* carcinoma ductal invasivo ao diagnóstico

O grupo com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo, incluindo aqueles com ausência de neoplasia pelo estudo histológico do espécime cirúrgico (n=27) obteve maior redução da média do índice que o grupo com carcinoma ductal invasivo associado a carcinoma ductal *in situ* (n=28)(Tabela 7).

Tabela 7- Comparação de médias, segundo redução do índice

Tipo hist	N(%)	$\bar{x}$ (dp)	mediana	mín-máx	p(MW)
CDI+aus	27,0(49,0)	45,6(21,5)	43,0	7,93-80,8	0,020
CDI+CIS	28,0(51,0)	31,2(24,9)	19,2	-0,83-75,6	
TOTAL	55,0(100,0)				

Tipo hist- tipo histológico; CDI+aus- carcinoma ductal invasivo+ausência de neoplasia; CDI+CIS- carcinoma ductal invasivo+carcinoma ductal *in situ*

DISCUSSÃO

Embora o EC clínico seja padrão na avaliação da resposta tumoral ao tratamento quimioterápico, sua limitação de mensuração e a abordagem externa não refletem as características biológicas do tumor, sendo a área a base do cálculo para redução tumoral.

Por outro lado, as características de acúmulo e a dinâmica do efluxo do sestamibi-^{99m}Tc, em patologias de mamas, tem mostrado grande relação com a biologia do tumor, principalmente relacionados à agressividade e quimiorresistência.

Assim, observamos as características coincidentes e discrepantes entre os dois métodos, assim como suas características individuais, com enfoque na quantificação da intensidade de acúmulo do sestamibi-^{99m}Tc no tumor, antes e após terapia.

A abordagem relacionada ao acúmulo do sestamibi-^{99m}Tc no tumor considerou três partes distintas: a primeira abordou a intensidade de concentração do sestamibi-^{99m}Tc na lesão, antes do tratamento quimioterápico e sua relação com a resposta clínica e com a redução do índice pós-terapia. A segunda relacionou a redução do índice e a redução tumoral e a terceira, a comparação da redução da dimensão tumoral e do índice nos grupos de resposta clínica.

Encontramos índices maiores no estudo pré-tratamento, relacionados à maior taxa de redução do índice pós-tratamento. Quatro pacientes desse grupo mostraram ausência de neoplasia na avaliação do espécime. Del Vecchio e cols²³ obtiveram resultados semelhantes e afirmaram que a concentração precoce e aumentada do sestamibi-^{99m}Tc em carcinomas mamários está relacionada com a alta taxa de proliferação celular, indicando comportamento mais agressivo do tumor e correlação direta com a resposta tumoral melhor e mais rápida aos tratamentos

quimioterápicos. Em contrapartida, aqueles tumores com índices menores pré-tratamento, mostraram baixa redução do índice pós-tratamento. Esse achado, provavelmente, relaciona-se com a quimiorresistência indicada pela correlação inversa da intensidade de acúmulo do sestamibi com os níveis de Bcl-2²⁴. Esses dados fundamentam a indicação do cálculo do índice pré-operatório na predição da resposta quimioterápica pré-operatória.

A média dos índices observados no estudo pré-quimioterapia não mostrou relação significativa com a resposta clínica, sendo praticamente a mesma nos grupos com RI, RP e BR. Como o índice reflete a biologia do tumor, ou seja, a atividade metabólica e proliferativa, provavelmente, fatores relacionados à mensuração do exame clínico, como a variação do observador ou processo inflamatório pós-necrose, sem redução de volume, ou desmoplasia²⁵, expliquem esta diferença.

Em relação à redução do índice entre os estudos pré e pós quimioterapia, observamos que quase a totalidade das pacientes (n=54) mostrou redução. Mankoff e cols²⁰, Marshall e cols²⁶ e Cwikla e cols²⁷ também relataram redução da taxa tumor:*background*, mostrando que a concentração do sestamibi-^{99m}Tc reflete a atividade metabólica do tumor e sua redução decorrente da quimioterapia²⁶. Wilczek e cols²⁸ mostraram uma redução importante do índice tumor: *background* após o término da QT neo, confirmada pela regressão do tumor no estudo histológico do espécime cirúrgico. As experiências indicam o cálculo da redução do índice como parâmetro seguro na avaliação da regressão tumoral.

Quando comparamos a redução do índice e da dimensão tumoral com os grupos de resposta clínica, observamos que as pacientes com BR mostraram uma redução maior do índice e da dimensão que o grupo das pacientes com RP e RI, sendo a redução da dimensão mais significativa que a do índice ($p < 0,001$ e $p = 0,040$, respectivamente). Uma melhor resposta ao esquema quimioterápico é observada em tumores mais agressivos, que apresentam maior redução do índice. A necrose tumoral resultante da quimioterapia poderia explicar a redução substancial da dimensão do tumor.

Comparando a histologia do tumor no espécime cirúrgico, observamos que portadoras de carcinoma ductal invasivo, apresentaram maior redução do índice comparados àquelas com associação do componente *in situ*. Ressaltou-se uma paciente com componente misto com aumento *paradoxal* do índice e pequena redução ao EC. Moriguchi e cols²⁹ encontraram índices menores em carcinomas ductais *in situ* e mucinosos, provavelmente relacionados com menor proliferação celular. Esse achado reflete a rotina da terapia oncológica, de baixa resposta, dos carcinomas *in situ* à quimioterapia, confirmando a utilidade do índice na avaliação da resposta quimioterápica nos diferentes grupos de carcinoma.

Os achados da variação da concentração do sestamibi-^{99m}Tc na cintilografia de mamas pré e pós quimioterapia neoadjuvante nos permite utilizá-la como método eficaz na avaliação da resposta quimioterápica neoadjuvante, uma vez, que esta quantificação reflete a biologia do tumor frente ao esquema quimioterápico. Além disso, a análise adicional do índice pré-quimioterápico sugere a utilidade para predizer a resposta ao tratamento quimioterápico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro:INCA; 2007.
2. Beahrs O. Staging of cancer. CA Cancer J Clin 1991; 41:121-5.
3. 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.
4. Hortobagyi GN, Spanos W, Montague E, Buzdar AU, Yap HY, Blumenschein GR. Treatment of locoregionally advanced breast cancer with surgery, radiotherapy and combination chemoimmunotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9:643-50.
5. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. Cancer 1994; 74(1 suppl):416-23.
6. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al. Multimodality treatment of locoregionally advanced breast cancer. Cancer 1983; 51:763-8.
7. Booser DJ, Hortobagyi GN. Treatment of locally advanced breast cancer. Semin Oncol 1992; 19:278-85.

8. Hortobagyi GN. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990; 66:1387-91.

9. Reubens RD, Bartelink H, Engelsman E, Hayward JL, Rotmensz N, Sylvester R, et al. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC breast cancer co-operative trial (10792). *Eur J Cancer* 1989; 4:667-78.

10. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN Jr, Bader J, Wesley MN, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47:3889-94.

11. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46:2578-81.

12. Buzdar A, Montague E, Barker J, Hortobagyi G, Blumenschein G. Management of inflammatory carcinoma of the breast cancer. *Cancer* 1981; 47:2537-42.

13. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456-66.

14. Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, Linden HM, Lawton TJ, et al. Residual tumor uptake of [^{99m}Tc]-sestamibi after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma predicts survival. *Cancer* 2005; 103:680-8.

15. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubenstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-16.

16. Wahl R, Zasadny K, Halvie M, Hutchins G, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: inicial evaluation. *J Clin Oncol* 1993; 11:2101-11.

17. 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; 78:91-100.

18. Kedar RP, Cosgrove DO, Smith IE, Mansi JL, Bamber JC. Breast carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color flow Doppler imaging. *Radiology* 1994; 190:825-30.

19. Khalkhali I, Diggles LE, Tailefer R, Vandestreek PR, Peller PJ, Abdel-Nabi HH. Procedure guideline for breast scintigraphy. *J Nucl Med* 1999; 40:1233-4.

20. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Drucker MJ, Livingstone RB. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to

-
- neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]- Sestamibi scintimammography. *Cancer*. 1999; 85:2410-23.
21. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E. Prone scintimammography in patients with suspicion of breast cancer. *J Am Coll Surg* 1994; 78:491-7.
22. Diggles L, Mena I, Khalkhali I. Technical aspects of prone dependent-breast scintimammography. *J Nucl Med Tech* 1994; 22:165-70.
23. Del Vecchio S, Zannetti A, Fonti R, Iomelli F, Salvatore M. ^{99m}Tc -MIBI in the evaluation of breast câncer biology. In: Bomdardieri 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.
24. Del Vecchio S, Zannetti A, Aloj L, Caraco C, Ciarmiello A, Salvatore M. Inhibition of early ^{99m}Tc -MIBI uptake by Bcl-2 anti-apoptotic protein overexpression in untreated breast carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:879-87.
25. Cutrone JA, Yospur LS, Khalkhali I, Tolmos J, Devito A, Diggles L, et al. Immunohistologic assessment of technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant breast lesions. *J Nucl Med* 1998; 39:449-53.
-

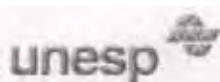
-
26. Marshall C, Eremin J, Mohammed ES, Eremin O, Griffiths A. Monitoring the response of large (>3 cm) and locally advanced (T3-4, N0-2) breast cancer to neoadjuvant chemotherapy using ^{99m}Tc -Sestamibi uptake. Nucl Med Commun. 2005; 26(1):9-15.
 27. Cwikla JB, Buscombe JR, Barlow RV, Kelleher SM, Parbhoo SP, Crow J, et al. The effect of chemotherapy on the uptake of technetium-99m Sestamibi in breast cancer. Eur J Nucl Med. 1997; 24:1175-8.
 28. Wilczek B, Von Schoultz E, Bergh J, Eriksson E, Larsson SA, Jacobsson H. Early assessment of neoadjuvant chemotherapy by FEC-courses of locally advanced breast cancer using ^{99m}Tc -MIBI. Acta Radiol. 2003; 43:284-7.
 29. Moriguchi SM. Cintilografia com sestamibi [^{99m}Tc] na detecção do câncer de mama - Análise quantitativa e qualitativa [tese de doutorado]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu; 2004.

5. Conclusões

A análise quantitativa da cintilografia de mamas com sestamibi- ^{99m}Tc é um instrumento valioso de avaliação da resposta quimioterápica pré-operatória. O índice pré-operatório mostrou ser eficaz na predição da resposta tumoral, sendo os maiores valores relacionados à melhor resposta. Em contrapartida, não foi observado relação entre o índice pré-tratamento com a redução clínica do tumor. As maiores reduções do índice e da dimensão tumoral foram identificadas nas pacientes com boa resposta. Em relação à histologia do tumor, houve correlação da maior redução do índice com tumores mais agressivos.

Estes resultados indicam a inclusão da análise quantitativa na cintilografia de mamas com sestamibi- ^{99m}Tc na abordagem da resposta tumoral ao tratamento quimioterápico pré-operatório.

6. *Anexos*



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 05 de setembro de 2.005

OF. 307/2005-CEP

Ilustríssima Senhora
Profª Drª Sônia Marta Moriguchi
Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem
Faculdade de Medicina de Botucatu

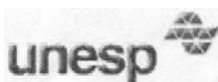
Prezada Drª Sônia,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Cintilografia de mamas com sestamibi (99mTc) na resposta quimioterápica - Análise quantitativa", de autoria da Drª Kátia Hiromoto Koga, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/09/2005.

Situação do projeto perante o CEP: APROVADO

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenação: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de novembro de 2008

Of. 497/08-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Jorge Nahas Neto
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Jorge,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que em **31/10/2008** foi autorizada a mudança do Título do Projeto de Pesquisa abaixo, na seguinte conformidade, aprovado em reunião de 05/09/2005.

Título Anterior: "Cintilografia de mamas com sestamibi (^{99m}Tc) na predição da resposta quimioterápica pré-operatória - Análise quantitativa", de autoria da Dr^a Kátia Hiromoto Koga, orientada pela Prof^a Dr^a Sonia Marta Moriguchi.

Título Atual: "Cintilografia de mamas com sestamibi (^{99m}Tc) na avaliação da resposta quimioterápica pré-operatória - Análise quantitativa", de autoria da Dr^a Kátia Hiromoto Koga, orientada pelo Prof. Dr. Jorge Nahas Neto.

Situação do projeto perante o CEP: **APROVADO**, aguardando o envio do Relatório Final de Atividades.

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Mama			Localização			CM			EC		AP		
Número	Paciente	Idade	D	E	Ex	Md	I	Ind pré	Ind pós	% red Ind	% Red	CDI	Asn
1	ADC	50,0		X		X		4,40	3,59	18,40	19,60	X	
2	ALFAP	35,0		X		X		2,76	1,34	51,45	100,00	X	
3	ARE	54,0	X				X	5,50	3,38	38,55	63,64	X	
4	AMBA	67,0		X	X			4,48	2,73	39,06	37,50	X	
5	APA	64,0		X			X	2,29	1,37	40,17	75,00	X	
6	APR	62,0		X	X			5,22	1,89	63,79	87,50	X	
7	AAR	56,0	X		X			2,56	1,86	27,34	50,00	X	
8	BLR	57,0		X			X	3,98	2,15	45,98	50,00	X	
9	CARV	60,0		X	X			6,52	1,87	71,32	100,00		X
10	CAMO	35,0		X	X			2,54	1,40	44,88	91,20	X	
11	DRCC	68,0	X		X			3,89	1,32	66,07	100,00	X	
12	EF	46,0		X	X			1,64	1,51	7,93	68,75	X	
13	EAV	39,0		X	X			3,98	1,43	64,07	61,82	X	
14	EMOV	53,0		X			X	2,54	1,12	55,91	80,00	X	
15	GVG	66,0	X			X		3,50	1,52	56,57	100,00	X	
16	GRO	31,0	X			X		5,59	1,27	77,28	86,36	X	
17	HPG	56,0	X		X			4,20	3,32	20,96	82,00	X	
18	IAPL	36,0		X	X	X	X	3,92	0,96	75,51	50,00	X	
19	ICP	36,0	X				X	2,42	2,44	-0,83	37,78	X	
20	JALO	46,0		X	X			2,40	1,92	20,00	50,00	X	
21	JLM	46,0	X				X	5,29	1,50	71,64	100,00		X
22	LOMA	38,0		X	X	X	X	2,87	2,59	9,76	0,00	X	
23	LAN	63,0	X		X			3,14	2,44	22,29	27,50	X	
24	LMA	64,0	X				X	4,05	3,40	16,05	33,33	X	

Mama			Localização			CM				EC		AP	
Número	Paciente	Idade	D	E	Ex	Md	I	Ind pré	Ind pós	% red Ind	% Red	CDI	Asn
25	MABL	44,0		X			X	1,18	1,08	8,47	33,33	X	
26	MAFL	67,0	X		X			3,72	3,21	13,71	33,33	X	
27	MAP	57,0	X				X	2,91	1,99	31,62	50,00	X	
28	MAVF	59,0		X	X			2,54	0,74	70,87	50,00	X	
29	MCS	48,0	X		X			3,93	3,38	13,99	73,33	X	
30	MJRS	55,0	X		X			3,54	1,01	71,47	100,00	X	
31	MLL	50,0	X		X			2,00	1,75	12,50	71,42	X	
32	MIGS	49,0		X	X			1,68	0,97	42,27	100,00	X	
33	MIBA	46,0		X			X	2,10	1,28	39,05	16,67		X
34	MLCR	47,0	X			X		10,13	2,47	75,61	55,55	X	
35	MLL	45,0	X				X	3,83	1,07	72,07	50,00	X	
36	MMPD	59,0		X		X		2,50	2,07	17,20	52,38	X	
37	MO	58,0		X	X	X	X	2,88	2,53	12,15	50,00	X	
38	MSS	45,0	X		X			2,53	1,18	53,36	62,50	X	
39	MS	28,0		X	X			1,73	1,14	34,11	0,00	X	
40	MCGS	51,0		X		X		3,22	1,99	38,20	82,00	X	
41	NBS	55,0		X	X			3,62	3,10	14,37	84,62	X	
42	NVM	62,0	X				X	3,54	3,00	15,26	0,00	X	
43	NBPB	49,0	X			X		1,80	1,37	23,89	43,75	X	
44	NCBM	53,0	X		X	X	X	6,53	1,88	71,21	100,00		X
45	NMR	45,0		X			X	2,32	0,95	59,06	50,00	X	
46	NAC	35,0	X		X			2,12	1,90	10,38	88,00	X	
47	OBM	55,0	X			X		7,47	1,43	80,86	88,90		X
48	PMO	53,0		X	X			1,49	1,47	1,34	82,62	X	

			Mama		Localização			CM				EC		AP	
Número	Paciente	Idade	D	E	Ex	Md	I	Ind pré	Ind pós	% red	Ind	% Red	CDI	Asn	
49	RBC	43,0	X		X			3,42	1,43	58,19		94,44	X		
50	SMS	47,0	X		X			2,95	2,85	3,39		50,00	X		
51	TO	39,0	X				X	3,85	2,43	36,88		0,00	X		
52	TBP	52,0		X	X	X		1,97	1,51	23,35		83,33	X		
53	TFOC	55,0	X		X			2,36	2,12	10,17		42,85	X		
54	ZSR	42,0		X			X	1,48	0,81	45,28		79,10		X	
55	ZDL	55,0		X		X		2,16	1,23	43,06		60,00	X		

Mama (D-direita, E-esquerda); Localização (Ex-externa, Md-média, I-interna); CM-cintilografia de mamas (Ind pré-índice pré QT, Ind pós-índice pós QT, % red Ind-% redução do índice); EC-exame clínico (% Red-% redução da dimensão tumoral); AP-anátomo-patológico do espécime cirúrgico (CDI-carcinoma ductal invasivo, Asn-ausência de neoplasia)