

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/02/2020.



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 Soldara 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

Lista de Tabelas

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}

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.