

# REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O USO DA CINTILOGRAFIA MAMÁRIA COM METOXI-ISOBUTIL-ISONITRILA - TECNÉCIO<sup>99m</sup> (MIBI-Tc<sup>99m</sup>) NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CÂNCER DE MAMA\*

Literature Review of the Use of Scintimammography with Technetium-99m Methoxyisobutylisonitrile (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) for the Differential Diagnosis of Breast Carcinoma

Marly G.F. Costa<sup>1</sup>, Cícero F.F. Costa Filho<sup>2</sup> e Lincoln de Assis Moura Jr<sup>3</sup>

## RESUMO

A mamografia por Raios X tem apresentado alta sensibilidade na detecção de lesões de mama, porém a mesma tem se mostrado limitada na tarefa de diagnóstico diferencial. Muitos especialistas em câncer de mama crêem na necessidade de uma ferramenta de diagnóstico por imagem mais específica, uma vez que, da estimativa de 700.000 biópsias de mama feitas anualmente nos Estados Unidos, somente 1 em 4 apresenta achado de câncer. Outras técnicas de imagens estão sendo pesquisadas e, pelos resultados apresentados, poderão, em breve, assumir papel importante na detecção de lesões de mama em pacientes assintomáticos. Dentre essas novas técnicas destacamos a cintilografia mamária marcada com MIBI-<sup>99m</sup>Tc. Neste trabalho, são descritos os aspectos técnicos desse novo exame, realizado segundo a técnica proposta por Khalkhali<sup>11</sup> e são apresentados os resultados de vários estudos publicados nos últimos anos.

**Palavras-chave:** Cintilografia mamária; Neoplasias mamárias; Diagnóstico por imagem; MIBI-<sup>99m</sup>Tc.

## ABSTRACT

*Mammography has proven to be quite sensitive in detecting breast lesions, but frequently it cannot be used to accurately differentiate benign from malignant lesions. Many breast cancer experts believe that a better diagnostic imaging tool is needed, given that an estimated 700,000 breast biopsies are done every year, with only 1 out of 4 finding cancer. Many other imaging techniques have been studied. The scintimammography using Technetium<sup>99m</sup> MIBI is a technique that has been studied over the last few years. The results obtained with these studies suggest that the scintimammography is a promising tool for diagnosing cancer. In this article we describe the technical aspects of scintimammography as proposed by Khalkhali<sup>(11)</sup> and present the results of several studies published about this new non-invasive test.*

**Key-words:** Scintimammography; Breast neoplasms; Imaging diagnosis; Tc<sup>99m</sup> MIBI.

\* Este trabalho tem apoio financeiro do CNPq (processo no. 521657/97-0) e foi realizado no Laboratório de Processamento de Imagens da Universidade do Amazonas (Av. Cal. Rodrigo Otávio Jordão Ramos, 3000, Aleixo, 69077-050, Manaus-AM)

<sup>1</sup> Doutora em Engenharia Biomédica, Unicamp, 1996, Professora Adjunto/UA, e-mail: marly.costa@ieee.org

<sup>2</sup> Doutor em Eng. Biomédica, Unicamp, 1996, Professor Adjunto/UA, e-mail: cicero.costa@internext.com.br

<sup>3</sup> PhD, Diretor da Vertical Saúde - Oracle do Brasil, e-mail: lmoura@br.oracle.com

## INTRODUÇÃO

No primeiro semestre de 1995, a Medicina Nuclear foi destaque nas primeiras páginas de jornais nos Estados Unidos, quando pesquisadores anunciaram que a cintilografia mamária poderia evitar biópsias desnecessárias em mulheres com suspeita de câncer de mama. “O exame usando o agente radiofármaco MIBI-<sup>99m</sup>Tc mostrou-se 90% efetivo na detecção de tumores em mulheres que apresentaram lesões palpáveis e não palpáveis em suas mamografias”, de acordo com Iraj Khalkhali, MD, um professor associado de ciências radiológicas da Faculdade de Medicina da UCLA, em Los Angeles<sup>1</sup>. Baseado em suas experiências iniciais Khalkhali concluiu que o exame poderia evitar muitas biópsias desnecessárias, poupando os EUA de gastos em saúde da ordem de milhões de dólares. Mais de uma dezena de jornais e telejornais das três principais redes de TV americana relataram o depoimento do referido professor. A comunidade científica se mostrou cautelosa ao falar sobre o assunto, face a necessidade de se replicar esses estudos em triagens multicêntricas e, sobretudo, pelo receio de estarem divulgando ao público falsas promessas.

A razão pela qual a mídia apressou-se em promover a cintilomamografia está no fato da mamografia ter se mostrado limitada em determinados casos. Um tecido parenquimatoso denso, encontrado normalmente em mulheres jovens, torna obscura a presença de massa tumoral, ainda que algumas vezes ela seja palpável. Implantes para aumento de mama também limitam gravemente a capacidade de a mamografia detectar lesões. Muitos especialistas em câncer de mama crêem na necessidade de uma ferramenta de diagnóstico por imagem mais específica, uma vez que, da estimativa de 700.000 biópsias de mama feitas anualmente nos Estados Unidos, somente 1 em 4 apresenta achado de câncer<sup>1</sup>.

No entanto, os primeiros resultados do estudo de Khalkhali e colaboradores<sup>2</sup> foram tão animadores que motivaram a Dupont-Merck Radiopharmaceutical Corporation, a patrocinar pesquisas clínicas multicêntricas para avaliar o uso do radiofármaco MIBI-<sup>99m</sup>Tc (nome comercial: Cardiolite®), no diagnóstico de carcinomas de mama em

mulheres com anormalidades palpáveis detectadas clínica ou mamograficamente<sup>3</sup>. Este estudo foi conduzido por pesquisadores de 42 instituições dos Estados Unidos e Canadá, inclusive Khalkhali, e envolveu 673 mulheres que possuíam indicação de biópsia e/ou cirurgia. A sensibilidade total obtida neste estudo foi de 85%, enquanto que a especificidade foi de 81%. Lesões não palpáveis mostraram sensibilidade de 55% a 72%. Waxman<sup>3</sup> comenta que apesar dos resultados encorajadores, a utilização das imagens de mama obtidas com MIBI-<sup>99m</sup>Tc depende de aplicações específicas nas quais esse radiofármaco se mostre superior as outras modalidades de imagens. Entre as aplicações específicas citadas por Waxman encontra-se a avaliação de pacientes com mamas densas, mamas com distorção arquitetural, ou temor excessivo de biópsia, especialmente se esses pacientes são considerados de alto risco.

## O USO DO RADIOFÁRMACO MIBI-<sup>99m</sup>Tc EM LESÕES MALIGNAS

O composto lipofílico 2-metoxi-isobutylisonitrila (MIBI) marcado com Tecnécio metaestável (<sup>99m</sup>Tc) foi inicialmente introduzido para substituir o Cloreto de <sup>201</sup>Tálio em estudos de perfusão miocárdica para diagnóstico de insuficiência coronária<sup>4,5</sup>. Sua acumulação (predominantemente intracelular) no miocárdio viável é proporcional ao fluxo sanguíneo regional<sup>6</sup>.

O exato mecanismo de concentração de MIBI-<sup>99m</sup>Tc em células cancerígenas é ainda desconhecido. Delmon-Moingeon e co-autores<sup>7</sup> avaliaram a concentração de MIBI-<sup>99m</sup>Tc em células de carcinomas humanos *in vitro*. Foram selecionadas 9 linhagens de células tumorais, incluindo 8 tipos de tumores sólidos de origem epitelial e uma linhagem de células leucêmicas. Após 1 hora de incubação com MIBI-<sup>99m</sup>Tc, a concentração desse radiofármaco em células tumorais variou de 5% a 28% da atividade no meio externo. Em contraste, as células normais exibiram uma concentração de menos de 2%. Segundo os autores, a ocorrência de anormalidades no potencial de membrana de muitos tipos de

células de tumores malignos levanta a hipótese de que os potenciais das membranas plasmática e mitocondrial estão relacionados com a concentração de MIBI-<sup>99m</sup>Tc em células tumorais e sugere que a cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc pode ser de interesse no diagnóstico de tumor *in vivo*. Hipótese ou não, a maioria dos artigos revisados relata ou assume que o MIBI se acumula dentro da mitocôndria e do citoplasma das células em função dos potenciais gerados através da membrana celular. Como as células tumorais apresentam potenciais transmembranas mais altos (mais negativos) que as células normais, em consequência de sua crescente demanda energética, o acúmulo de MIBI no interior das células cancerígenas é maior<sup>8,9</sup>.

## O USO DA CINTILOGRAFIA MAMÁRIA MARCADA COM MIBI-<sup>99m</sup>Tc NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES PALPÁVEIS DE MAMA

Vários centros de pesquisa vêm utilizando o MIBI-<sup>99m</sup>Tc no diagnóstico diferencial de câncer de mama. Neste trabalho, revisamos alguns dos principais estudos efetuados com esse agente com fins de avaliar lesões palpáveis de mama. Esses estudos foram normalmente conduzidos através da cintilografia mamária, e muitos deles comparam o desempenho da cintilografia mamária com o de outros exames, tais como a mamografia por Raios X e a Imagem de Ressonância Magnética (MRI). Em geral, a cintilomamografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc foi realizada utilizando-se uma câmara de cintilação convencional.

De 1992 a 1997, o grupo liderado por Khalkhali nos Estados Unidos da América (Departamento de Radiologia da Universidade da Califórnia, Los Angeles Medical Center), estudou mais de 1200 mulheres através da cintilomamografia<sup>10</sup>. Essas pacientes possuíam anormalidades mamográficas e/ou tinham indicação de biópsia ou aspiração citológica. Todos os estudos conduzidos por Khalkhali e colaboradores objetivaram avaliar o papel da cintilografia mamária com MIBI-<sup>99m</sup>Tc como um procedimento complementar à mamografia convencional na detecção de carcino-

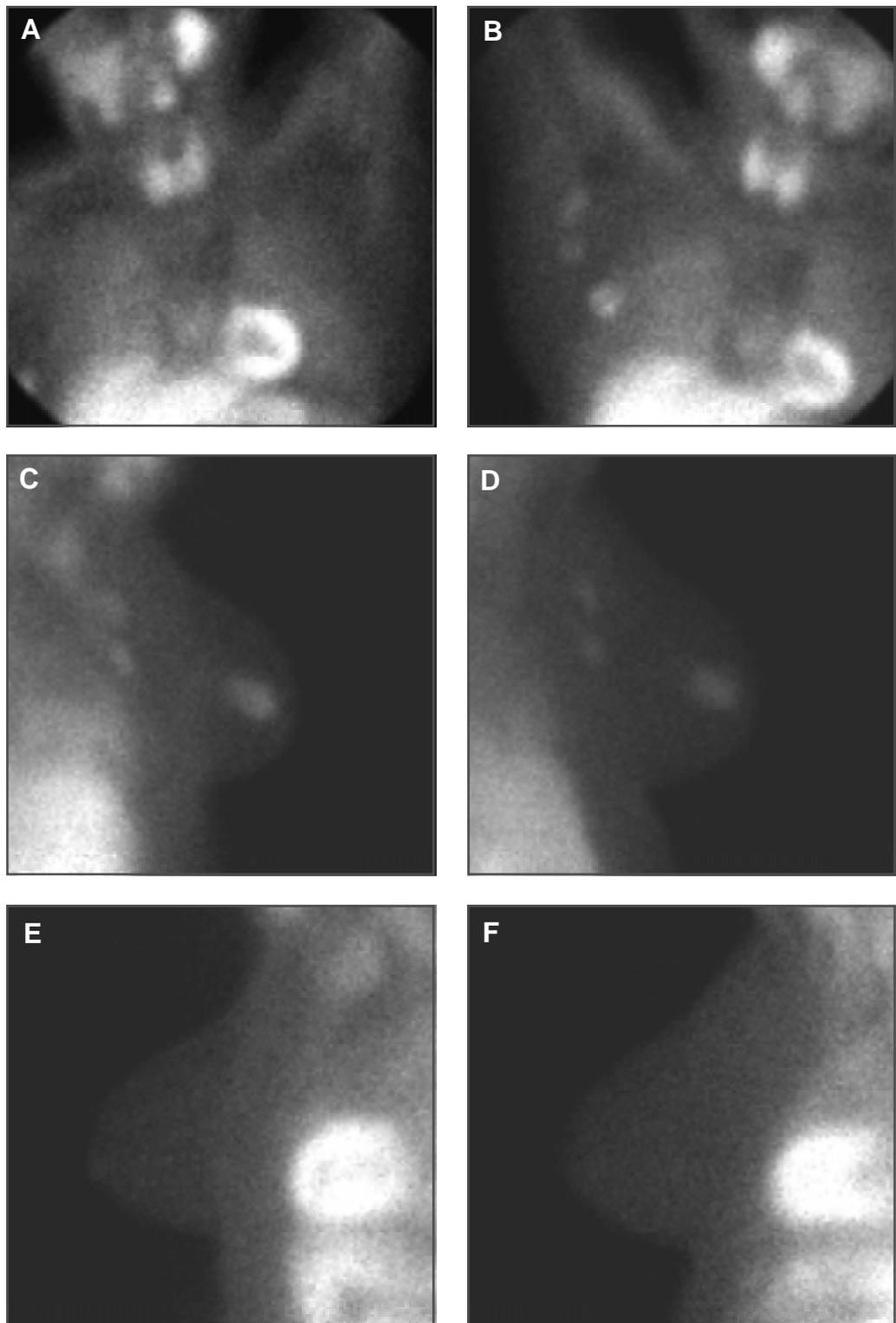
mas de mama. Uma busca bibliográfica à base de dados MEDLINE® resultou na recuperação de 18 publicações em revistas especializadas de autoria ou co-autoria de Khalkhali, nas quais são relatados os resultados desses estudos.

Inicialmente, esse grupo apresentou uma nova técnica de aquisição de imagens que melhorou sobremaneira a qualidade da imagem cintilográfica, que é descrita a seguir.

Cada paciente recebe, em média, 740 Mbq (20 miliCuries) de MIBI-<sup>99m</sup>Tc (Dupont Pharma - Cardiolite®), por via intravenosa, no braço contralateral à mama com a anormalidade. O exame é iniciado alguns minutos após (em torno do 8° ao 10° minuto). Em geral, para cada mama são adquiridas 3 imagens em diferentes projeções. Primeiramente, com o paciente em decúbito dorsal e braços sob a cabeça, é adquirida a imagem de projeção anterior visando as vias de drenagens, ou seja, o mediastino e as fossas axilares e claviculares. A seguir, são adquiridas as imagens nas projeções lateral e oblíqua posterior, a 30°. Para a aquisição dessas imagens nessas projeções, foi construída uma maca de exame especial, que permite o posicionamento pendular da mama a ser examinada. O paciente é posicionado em decúbito ventral sobre a maca. Enquanto uma mama está em análise, a outra encontra-se comprimida sobre a maca, impedindo que haja sobreposição de informação na imagem cintilográfica.

Khalkhali advoga que essa técnica é mais favorável que aquela que posiciona o paciente em decúbito dorsal, pois permite que as estruturas mais internas da mama sejam separadas do miocárdio, no lado esquerdo, e do fígado, no lado direito. Além disso, o posicionamento pendular da mama em exame permite o relaxamento do músculo peitoral, melhorando assim a resolução de lesões pequenas e mais internas<sup>11</sup>. Detalhes dessa nova técnica são descritos por Diggles e colaboradores<sup>12</sup>. Imagens cintilográficas de mamas obtidas com a técnica proposta por Khalkhali são mostradas na Figura 1.

Os primeiros resultados de pesquisas sobre o potencial da cintilografia no diagnóstico diferencial de câncer de mama foram publicados por Khalkhali e co-autores em 1994 e 1995<sup>2,11,13-15</sup>. Seu estudo piloto<sup>2</sup> envolveu 59 mulheres que possuíam mamografia



**Figura 1** - Imagens obtidas no exame cintilográfico de mama com  $MIBI-^{99m}Tc$  (A) imagem em projeção anterior da mama esquerda; (B) imagem em projeção anterior da mama direita; (C) imagem em projeção lateral da mama direita; (D) imagem em projeção oblíqua 30° da mama direita; (E) imagem em projeção lateral da mama esquerda; (F) imagem em projeção oblíqua 30° da mama esquerda.

anormal e/ou massas palpáveis detectadas através do exame clínico. Em 33 dos 38 pacientes que possuíam lesões benignas, o estudo cintilográfico foi negativo. Cinco outros pacientes com lesões benignas de

mama tiveram resultados cintilográficos falso-positivos. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para diagnóstico diferencial de câncer de mama foram 95,8%, 86,8%, 82,1% e

97,1%, respectivamente. Este estudo-piloto mostrou que a cintilomamografia é um teste altamente sensível que melhora a especificidade da mamografia convencional e que merece estudos mais detalhados para caracterizar o potencial desse exame na redução do número de biópsias indicadas pela mamografia, que produzem resultados negativos para câncer de mama.

Em maio deste mesmo ano, o relato da avaliação de 100 pacientes com suspeita de lesões de mama foi publicado por Khalkhali e colaboradores<sup>13</sup>. Nessa nova população, existiam 105 lesões. De acordo com exame histopatológico, 32 lesões eram benignas e 73 eram malignas. Os resultados deste estudo foram os seguintes: sensibilidade = 93,7%, especificidade = 87,8%, valor preditivo positivo = 78,9% e valor preditivo negativo = 97%. Após esses trabalhos, seguiram-se outros. Nas duas publicações seguintes, Khalkhali e colaboradores<sup>14,15</sup> situam o exame cintilográfico como um exame complementar à mamografia, à medida em que seus valores de especificidade e valor preditivo negativo são bem melhores que os obtidos com a mamografia. Também nesse caso, foi possível replicar os resultados obtidos. Em 153 lesões de 147 pacientes, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para diagnóstico diferencial de câncer de mama foram 92,2%, 89,2%, 81% e 95,8%, respectivamente.

Em 1997, o grupo de Khalkhali, apresentou outro estudo realizado com 157 mulheres (idade média de 47,9 anos  $\pm$  10,2) com 164 lesões com indicações para análise histológica e citológica posterior ao exame de cintilomamografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc. Os resultados da análise cintilográfica demonstraram um valor de sensibilidade de 92,3% e especificidade de 87,5%. Esses resultados vêm reforçar afirmações anteriores do autor principal no sentido de que a cintilomamografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc pode ser usada em conjunto com a mamografia para melhorar a especificidade do diagnóstico não invasivo<sup>10</sup>.

Recentemente, Tiling, Khalkhali e colaboradores<sup>16</sup> publicaram estudo realizado com fins de avaliar se a cintilomamografia mamária com MIBI-<sup>99m</sup>Tc ou a MRI (imagem de ressonância magnética) contrastada pode melhorar a especificidade da mamografia por

Raios X para diferenciar microcalcificações de mama malignas e benignas. Foram estudados 156 pacientes com cintilografia. Desse grupo, 44 apresentaram microcalcificações na mamografia e foram selecionados para estudo. Quarenta dessas 44 fizeram MRI contrastada. Os resultados de ambas as técnicas foram comparados e correlacionados com o diagnóstico histopatológico. (Tabela 1) Na Tabela 1 vê-se que a cintilomamografia mamária tem sensibilidade comparável a MRI contrastada e uma especificidade maior que a obtida com MRI. A sensibilidade de ambas, entretanto, é muito baixa para uso em rotina de avaliação de microcalcificação detectada pela mamografia por Raios X.

Tabela 1: Resultados comparativos de estudo feito com cintilografia mamária com MIBI e MRI<sup>16</sup>

	Sensib.	Especif.
Cintilog. com MIBI	79%	80%
MRI contrastada	82%	56%

Muitos outros grupos de pesquisa estão avaliando o uso da cintilomamografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc com papel complementar a mamografia, como uma modalidade mais refinada para indicação de biópsias. Os resultados de alguns desses estudos são apresentados a seguir.

Kao e colaboradores<sup>17</sup>, na China, examinaram 38 mulheres com massas palpáveis de mama previamente detectadas através de exame clínico e/ou mamografia. Dos 32 carcinomas de mama histopatologicamente comprovados, 27 foram visualizados com MIBI-<sup>99m</sup>Tc (sensibilidade = 87%), enquanto que as 6 massas benignas não acusaram concentração de MIBI-<sup>99m</sup>Tc (especificidade = 100%). A precisão na diferenciação entre massas benignas e malignas foi de 87% (33/38). Doze pacientes apresentaram nódulos axilares metastáticos no tempo da cirurgia. Oito deles foram detectados com MIBI-<sup>99m</sup>Tc (sensibilidade = 67%). Os resultados sugerem que a cintilografia de mama com MIBI-<sup>99m</sup>Tc é satisfatória para detecção de massas palpáveis e para diferenciação entre massas benignas e malignas. Detalhes de como essa diferenciação foi obtida são omitidos na publicação. Antes desse artigo, Kao e seu grupo já haviam publicado em forma de resumo um estudo com

população e resultados similares<sup>18</sup>. Ainda em 1994, esse grupo apresentou um estudo de dois casos nos quais foram avaliados o câncer de mama primário e o envolvimento de nódulos axilares metastáticos. Para as duas mulheres com massas palpáveis no quadrante superior externo (QSE) da mama esquerda e nódulos linfáticos na axila esquerda, o exame cintilográfico com MIBI-<sup>99m</sup>Tc foi positivo para câncer de mama e linfonodos<sup>19</sup>.

Na Itália, Scopinaro e colaboradores<sup>20</sup> também iniciaram suas investigações de câncer de mama e envolvimento de nódulos linfáticos metastáticos com MIBI-<sup>99m</sup>Tc. Esse primeiro estudo envolveu 24 pacientes. O principal fato a ressaltar nesse estudo é que foi observada uma concentração baixa de MIBI-<sup>99m</sup>Tc (porém maior que em lesões benignas) em pacientes com câncer de mama que não apresentavam nem nódulos linfáticos metastáticos, nem metástase óssea ou de pulmão. Isso sugere que o MIBI pode diferenciar cânceres de mama com probabilidade alta de gerarem metástases daqueles que apresentam probabilidade baixa. Dando continuidade às investigações, Scopinaro e colaboradores<sup>21</sup> apresentaram, em 1994, o resultado de um estudo sobre o MIBI-<sup>99m</sup>Tc como indicador da disseminação do câncer de mama primário. Foram avaliados 19 pacientes com câncer de mama dos quais 10 apresentavam envolvimento de nódulos metastáticos. O exame com MIBI foi negativo para todos os pacientes sem nódulos metastáticos e positivos para todos que possuíam nódulos metastáticos. Os autores ressaltam que tais resultados necessitam de confirmação com uma população maior.

Waxman e colaboradores<sup>22</sup> (Cedars-Sinai Medical Center, Califórnia/EUA) apresentaram uma comparação entre mamografia por Raios X e cintilografia mamária com MIBI-<sup>99m</sup>Tc na avaliação de câncer de mama primário. Foram avaliados 66 pacientes com suspeita de câncer. Os resultados são apresentados na Tabela 2. A especificidade da mamografia foi de 14%.

Jochelson e colaboradores<sup>23</sup> apresentaram um outro estudo comparativo desenvolvido no Cedars-Sinai Medical Center. Desta vez, a população foi maior. Esse estudo revisou 350 casos de pacientes que foram submetidos a mamografia por Raios X e a cintilografia

Tabela 2: Resultados obtidos com cintilomamografia de MIBI-<sup>99m</sup>Tc <sup>22</sup>

	Todos os cânceres	Cânceres palpáveis	Cânceres não palp.
Sensib.	89%	100%	50%
Especif.	72%	71%	78%

com MIBI-<sup>99m</sup>Tc. No entanto, os resultados apresentados (Tabela 3) são apenas de 105 pacientes, dos quais 45 apresentavam câncer de mama.

Tabela 3: Resultados obtidos no estudo comparativo da mamografia versus cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc <sup>23</sup>

	Sensib.	Especif.
MIBI	90%	80%
Mamografia	82%	50%

Do mesmo grupo é o estudo que realiza uma comparação entre a cintilografia mamária com MIBI-<sup>99m</sup>Tc e imagens de ressonância magnética em pacientes com lesões palpáveis de mama e que possuíam mamas mamograficamente densas. Dos 17 pacientes estudados por Nagaraj e colaboradores<sup>24</sup>, 6 apresentaram diagnóstico histopatológico de câncer de mama e 11 apresentaram alterações fibrocísticas. Os resultados são apresentados na Tabela 4. Nessa pequena população, a cintilomamo-grafia com MIBI mostrou ser uma técnica promissora na avaliação de pacientes com mamas densas. Por outro lado, a MRI foi altamente sensível, mas falhou no diagnóstico diferencial.

Tabela 4: Resultados comparativos entre MIBI e MRI <sup>24</sup>

	Sensib.	Especif.
MIBI	6/6=100%	9/11=81%
MRI	6/6=100%	4/11=36%

Um outro estudo comparativo entre imagens de MIBI-<sup>99m</sup>Tc planares *versus* tomográficas (SPECT), conduzido por Nagaraj e colaboradores<sup>25</sup> no Cedars-Sinai Medical Center, avaliou o potencial dessas modalidades de imagens na detecção de câncer de mama e na avaliação de envolvimento de nódulos axilares metastáticos. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Lastoria e colaboradores<sup>26</sup> estudaram 92 pacientes com suspeita de câncer de mama

Tabela 5: Resultados comparativos entre imagens planares e SPECT com MIBI-<sup>99m</sup>Tc<sup>25</sup>

	Câncer de Mama		Nódulos Axilares	
	Sensibilidade	Especificidade	Sensibilidade	Especificidade
PLANAR	12/15=80%	14/20=70%	6/9=67%	4/4=100%
SPECT	13/15=87%	10/20=50%	6/9=67%	3/4=75%

através de imagens dinâmicas, estáticas e, em alguns casos, tomográficas com MIBI-<sup>99m</sup>Tc. A sensibilidade MIBI-<sup>99m</sup>Tc no diagnóstico diferencial de câncer de mama foi de 92% (66/72) e a especificidade foi de 70% (14/20).

Desde 1994 são apresentados resultados de estudos semelhantes conduzidos por outros grupos<sup>27-34,38-40</sup>. Os valores de sensibilidade e especificidade obtidos por esses estudos foram similares aos estudos revisados anteriormente.

Em 1996, Clifford e colaboradores<sup>32</sup>, em Dallas, USA, estudaram 147 mulheres que tinham sido avaliadas clínica, mamográfica e sonograficamente. Nesse mesmo ano, Palmedo e colaboradores<sup>33</sup> apresentaram estudo análogo com 54 pacientes. Os resultados de ambos são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados obtidos nos estudos de Clifford<sup>32</sup> e Palmedo<sup>33</sup>

Cintilog. com MIBI	Sensib.	Especif.
Clifford et al, 1996	84%	95%
Palmedo et al, 1996	88%	83%

Tolmos e colaboradores<sup>34</sup> apresentaram uma análise cintilográfica de lesões não palpáveis de mama previamente identificadas por mamografia convencional. Essa análise foi realizada em 70 mulheres, faixa etária entre 31 e 66 anos de idade e idade média de 51 anos. Essas mulheres possuíam anormalidades não palpáveis de mama identificadas por mamografia convencional. Posteriormente, foi realizada uma biópsia excisional para cada lesão suspeita. O trabalho relatado procurou determinar se a cintilografia mamária é útil como ferramenta de diagnóstico suplementar para mulheres com lesões não palpáveis de mama, identificadas pela mamografia convencional. A comparação dos achados cintilográficos com os resultados histopatológicos revelou que a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VP+) e o valor preditivo negativo (VP-) da cintilografia foram 56%, 87%, 38% e 93%, respectivamente.

Quatro de nove cânceres de mama não foram detectados pela cintilografia mamária. Devido aos baixos valores de sensibilidade e VP+ obtidos, os autores não recomendam a utilização desse exame em triagens para achados não palpáveis.

Como ferramenta promissora no auxílio ao diagnóstico de câncer de mama, a cintilografia mamográfica tem provocado muitos estudos e desenvolvimentos, tanto na área dos equipamentos utilizados para aquisição das imagens cintilográficas, como no processo de aquisição das mesmas<sup>35-37</sup>.

O principal objetivo desses trabalhos foi o de melhorar a qualidade da imagem e, como consequência, o valor de sensibilidade desse exame (principalmente para lesões submilimétricas), sua principal limitação para uso em triagem de câncer de mama. Em 1997, Pani e co-autores<sup>35</sup> apresentaram um estudo com imagens cintilográficas que foram obtidas em projeções similares as da mamografia (com a mama sob compressão). Essa nova técnica é denominada de *Single Photon Emission Mamography (SPEM)*. Para esses exames foram desenvolvidas câmaras dedicadas denominadas de *Small Field of View Gamma Camera (SFOVGC)*.

Estudos como os de Tolmos<sup>34</sup> e Scopinaro<sup>38</sup> têm mostrado que a sensibilidade da imagem de cintilografia mamográfica cai quando são avaliados pequenos cânceres. Cânceres de pequenas dimensões são afetados por fatores tais como espessura da mama, distância lesão-colimador, etc. O estudo de Pani e colaboradores<sup>35</sup> avaliou a relação entre o papel da compressão da mama na melhoria da sensibilidade da cintilografia em "phantoms". Dando continuidade aos estudos nessa área, De Vincentis, Pani e colaboradores<sup>36</sup> apresentaram resultados de estudo com 80 pacientes, faixa etária de 71 ± 6 anos, que possuíam lesões de mama detectadas através de mamografia por Raios X. Esses pacientes foram submetidos a uma cintilografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc e a uma SPEM em vista craniocaudal. A SPEM diagnosticou

corretamente 15 de 16 cânceres, enquanto que a cintilografia deixou de reconhecer 5 lesões malignas com dimensões subcentimétricas. Ambas as técnicas forneceram resultados normais no caso de lesões benignas. A conclusão do estudo é que a cintilomamografia realizada através de câmara SFOV é um método não invasivo, sensível e específico para definir a natureza de massa de mama descritas radiologicamente, e poderia ser muito útil como um complemento a mamografia em programas de triagens de câncer de mama.

Scopinaro e colaboradores<sup>38</sup>, em estudo publicado em 1998, avaliam a cintilomamografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc em pacientes com suspeita de câncer com respeito aos achados mamográficos e o tamanho do tumor. Foram analisados 53 pacientes cujos resultados mamográficos foram categorizados segundo a classificação do Colégio Americano de Radiologia (V, IV, III, II e I). Trinta e cinco de 41 pacientes com mamografia categoria V (alta probabilidade de câncer) mostraram câncer em suas histologias. Desses 35, 31 foram detectados pela cintilomamografia. Três de 6 pacientes classificados com categoria IV tinham lesão maligna. A cintilografia foi positiva em todos eles e foi negativa em 3 lesões benignas. Um dentre os 5 pacientes classificados como categoria III apresentou histologia e cintilografia positiva para câncer. Do ponto de vista clínico, a cintilomamografia pode ser considerada como um método preciso para o estudo de lesões limitrofes das categorias IV e III. A cintilografia foi negativa em 12 dos 13 pacientes com lesões benignas (especificidade 92,3%). Nesse estudo, o exame cintilográfico apresentou sensibilidade de

50% para cânceres menores do que 1cm e 96,9% para aqueles maiores do que 1cm.

Mekhmandarov e colaboradores<sup>39</sup> estudaram 140 pacientes com massas palpáveis de mama e ou achados mamográficos suspeitos. Os resultados desse estudo são apresentados na Tabela 7. Os autores desse estudo concluíram que a cintilomamografia é uma ferramenta precisa e clinicamente útil para avaliação de pacientes com anormalidades de mama palpáveis quando a mamografia é negativa e em caso de mamografia indeterminada. No entanto, quando se lida com anormalidades não palpáveis de mama é necessário ainda uma melhora significativa no poder de diagnóstico do exame.

Motivado pelos resultados animadores apresentados na literatura, o Serviço de Radioisótopos do Instituto do Coração, no Brasil, iniciou o estudo dessa técnica em 1994. O estudo-piloto foi realizado com 41 pacientes que apresentaram nódulos palpáveis de mama ao exame clínico e cujas mamografias indicaram biópsia. Dos 41 pacientes, 29 apresentaram câncer de mama e, 12 afecções benignas. Os valores dos parâmetros preditivos para câncer de mama desse estudo foram: sensibilidade 93,1%, especificidade 83,3%, valor preditivo positivo 93,1%, valor preditivo negativo 83,3% e precisão 90,2%<sup>40</sup>. Apesar dos bons resultados obtidos pelo grupo, não foi dada continuidade ao estudo desse exame, pelo fato do mesmo estar fora da área de atuação desse Instituto.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Wagner e colaboradores<sup>41</sup> definem o desenvolvimento de técnicas de representação visual do câncer como sendo *"a elaboração de olhos ainda mais perfeitos para ver uma doença, na qual há sempre algo a mais para ser visto"*. A técnica de detecção de câncer de mama de maior sucesso na oncologia moderna é uma técnica relativamente antiga, a mamografia por Raios X. Porém *"novos olhos"* têm sido propostos.

A cintilografia mamária marcada com MIBI-<sup>99m</sup>Tc é um desses novos olhos. Diferentemente da mamografia, a imagem cintilográfica permite a visualização do câncer de mama mais como um processo do que como

Tabela 7: Resultados do estudo feito por Mekhmandarov e colaboradores<sup>39</sup>

		Lesões palpáveis	Lesões não palpáveis	Todas as lesões
HISTOL	Lesões diagnosticadas	61	24	85
	Faixa de tamanho das lesões	1 - 6 cm	0,5 - 3 cm	0,5 - 6 cm
	Tamanho médio das lesões	2,57cm	1,34cm	1,96cm
MMG	Sensibilidade	90,16%	95,45%	91,58%
	Especificidade	57,14%	32,14%	42,87%
CMM	Sensibilidade	95,10%	54,20%	83,50%
	Especificidade	75,00%	93,5%	85,40%

HISTOL: resultados histopatológicos; MMG: mamografia por Raios X; CMM: cintilomamografia com MIBI-<sup>99m</sup>Tc

uma aberração estrutural.

Nos trabalhos aqui revisados verificou-se que a cintilomamografia MIBI-<sup>99m</sup>Tc tem sido relatada como um exame específico para avaliação da natureza das lesões de mama. O enfoque dado aos estudos desse exame está na potencialidade do mesmo ser usado como um método complementar à mamografia, no sentido de reduzir o número de biópsias de mama desnecessárias, que são freqüentemente realizadas devido à baixa especificidade da mesma.

O que se pode observar é que alguns estudos, tais com os apresentados por Palmedo, Pani, De Vincentis<sup>33,35-37</sup>, mostram bons resultados da cintilografia para lesões palpáveis de mama e não fazem restrições quanto ao seu uso clínico, ao passo que outros estudos com os de Khalkhali, Tiling, Tolmos, Scopinaro e Mekhmandarov<sup>10,15,16,34,38,39</sup> ainda apresentam restrições ao uso da cintilomamografia em massas não palpáveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kotz D. Scintimammography: magic bullet or false promise? *J Nucl Med* 1995; 36:15N-20N.
2. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of breast cancer. *J Am Coll Surg* 1994; 178:491-7.
3. Waxman AD. The Role of (99m)Tc methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Sem Nucl Med* 1997;27: 40-54.
4. Maddahi J, Roy L, Train J. The first United States experience in normal human myocardial imaging with Tc-99m Methoxy Isobutyl Isonitrile RP30 [Abstract]. *Clin Nucl Med* 1986;11:17.
5. Baillet GY, Mena IG, Kuperus JH, Robertson JM, French WJ. Simultaneous Technetium - 99m MIBI angiography and myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989; 30:38-44.
6. Okada RD, Glover D, Gaffney T. Myocardial kinetics of Technetium-99m-Hexakis-2-Methoxy-2-Methylpropyl-Isonitrile. *Circulation* 1988;77:491.
7. Delmon-Moingeon LI, Piwnica-Worms D, Van Den Abbeele AD, Holman BL, Davison A, Jones AG. Uptake of the cation hexakis (2-Methoxyisobutylisonitrile) - Technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res* 1990;50:2198-202.
8. Müller ST, Guth-Tougelides B, Creutzig H. Imaging of malignant tumors with Tc-99m-MIBI SPECT [Abstract]. *J Nucl Med* 1987; 28:562.
9. Slomsman D, Pugin J. Lack of correlation between Tritiated Deoxyglucose, Thallium-201 and Technetium-99m MIBI cell incorporation under various cell stresses. *J Nucl Med* 1994;35:120-6.
10. Khalkhali I, Iraniha S, Cutrone JA, Diggles LE, Klein SR. Scintimammography with Tc-99m Sestamibi. *Acta Med Aust.* 1997;24(2):46-9.
11. Khalkhali I, Mena IE, Diggles L. 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.
12. Diggles L, Mena I, Khalkhali I. Technical aspects of prone dependent breast scintimammography. *J Nucl Med Technol* 1994;22:165-70.
13. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, Diggles L, Venegas R, Vargas H. Clinical and pathologic follow-up of 100 patients with breast lesions studied with scintimammography [Abstract]. *J Nucl Med* 1994;35:22P.
14. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, Diggles L, Klein S. Scintimammography versus mammography: complementary role of Tc-99m Sestamibi breast imaging in the prone position for the diagnosis of breast carcinoma [Abstract]. *Radiology* 1994; 193(P):158.
15. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, et al. Scintimammography: the complementary role of Tc-99m Sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Radiology* 1995;196:421-6.
16. Tiling R, Khalkhali I, Sommer H, et al. Limited value of scintimammography and contrast-enhanced MRI in the evaluation of microcalcification detected by mammography. *Nucl Med Commun* 1998;19(1):55-62.
17. Kao CH, Wang SJ, Liu TJ. The use of Technetium-99m Methoxyisobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable masses. *Eur J Nucl Med* 1994;21:432-6.
18. Kao CH, Yang MD, Wang SJ, Liu TJ, Yeh S-H. The Tc-99m MIBI scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast [Abstract]. *Eur J Nucl Med* 1993;20:979.
19. Kao CH, Wang SJ, Yeh S-H. Tc-99m MIBI uptake in breast carcinoma and axillary lymph node metastases. *Clin Nucl Med* 1994; 19:898-900.

20. Scopinaro F, Schillaci O, Di Marcio L, et al. <sup>99m</sup>Tc Sestamibi scan in breast cancer [Abstract]. *Eur J Nucl Med* 1993; 20:979.
21. Scopinaro F, Schillaci O, Scarpini M, et al. Technetium-<sup>99m</sup> Sestamibi: an indicator of breast cancer invasiveness. *Eur J Nucl Med* 1994;21:984-7.
22. Waxman AD, Nagaraj N, Ashok G, et al. Sensitivity and specificity of Tc-<sup>99m</sup> Methoxy Isobutyl Isonitrile (MIBI) in the evaluation of primary carcinoma of the breast: comparison of palpable and non-palpable lesions with mammography [Abstract]. *J Nucl Med* 1994;35:22P.
23. Jochelson MS, Waxman A, Nagaraj N, Phillips E, Yadegar J. Tc-<sup>99m</sup> Methoxy Isobutyl Isonitrile breast imaging in conjunction with mammography: review of 350 cases [Abstract]. *Radiology* 1994;193(P):158.
24. Nagaraj N, Waxman A, Silverman J, et al. Comparison of Tc-<sup>99m</sup> Sestamibi (MIBI) and MRI in patients with dense breasts [Abstract]. *J Nucl Med* 1994; 35:223P.
25. Nagaraj N, Waxman A, Ashok G, et al. Comparison of SPECT and Planar Tc-<sup>99m</sup> Sestamibi (MIBI) imaging in patients with carcinoma of the breast [Abstract]. *J Nucl Med* 1994;35:229P.
26. Lastoria S, Varrella P, Mainolfi C, et al. Tc-<sup>99m</sup> Sestamibi scintigraphy in the diagnosis of primary breast cancer [Abstract]. *J Nucl Med* 1994;35:22P.
27. Nathan MA, Seabold JE, Barloon T, et al. Planar vs SPECT Tc-<sup>99m</sup> MIBI evaluation of suspicious breast lesions on mammography: histologic correlation [Abstract]. *J Nucl Med* 1994;35:229P.
28. Villanueva-Meyer J, Leonard Jr MH, Ali S, Cesani F, Kumar D. Tc-<sup>99m</sup> Sestamibi in the evaluation of mammographic abnormalities [Abstract]. *J Nucl Med* 1994;35:229P.
29. Solé C, Neubauer S, Mena I. Scintimammography for detection of breast cancer recurrence after radiotherapy [Abstract]. *Eur J Nucl Med* 1994;21(suppl):S114.
30. Demonceau G, De Maesschalck P. Value of Tc-MIBI for the detection of breast cancer: a prospective study [Abstract]. *Eur J Nucl Med* 1994; 21(suppl):S193.
31. Pan Z, Xu Y, Zhu M, Li Y. Tc-<sup>99m</sup> MIBI scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast [Abstract]. *Eur J Nucl Med* 1994; 21(suppl):S7.
32. Clifford EJ, Lugo Zamudio C. Scintimammography in the diagnosis of breast cancer. *Am J Surg* 1996;172:483-6.
33. Palmedo H, Schomburg A, Grünwald F, Mallmann P, Krebs D, Biersack HJ. Technetium – <sup>99m</sup> MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med* 1996; 37:626-30.
34. Tolmos J, Cutrone JA, Wang B, et al. Scintimammographic analysis of nonpalpable breast lesions previously identified by conventional mammography. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(11):846-9.
35. Pani R, Scopinaro F, Pellegrini R, Soluri A, Weinberg I N, De Vincentis, G. The role of comptom background and breast compression on cancer detection in scintimammography. *Anticancer Res* 1997;17(3B):1645-9.
36. De Vincentis G, Scopinaro F, Pani R, et al. <sup>99m</sup>Tc MIBI scintimammography with a high resolution single tube gamma camera: preliminary study, *Anticancer Res* 1997; 17(3B):1627-30.
37. De Vincentis G, Gianni W, Pani R, et al. Role of <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi scintimammography by SPEM camera in the management of breast cancer in the elderly, *Breast Cancer Res Treat* 1998;48(2):159-63.
38. Scopinaro F, Mezi S, Ierardi M, et al. <sup>99m</sup>Tc MIBI prone scintimammography in patients with suspicious breast cancer: relationship with mammography and tumor size, *Int J Oncol* 12(3):661-4.
39. Mekhmandarov S, Sandbank J, Cohen M, Lelcuk S, Lubin E. Technetium<sup>99m</sup>-MIBI scintimammography in palpable and nonpalpable breast lesions. *J Nucl Med* 1998; 39(1):86-91.
40. Costa Filho AP, Lima RT, Barros A C, Oliveira MA, Meneghetti JC. Capacidade preditiva da cintilografia de mama com MIBI <sup>99m</sup>Tc no diagnóstico diferencial de nódulos palpáveis. *Rev Esp Med* 1995;14:307.
41. Wagner Jr HN, Conti PS. Advances in medical imaging for cancer diagnosis and treatment. *Cancer* 1991;67:1121-8.