



Gustavo Lanza de Mello
Rodrigo Campos Christo
Wagner A. Paz
Soraya P. Paim
Kerstin K. Rangel
Adelanir A. Barroso
Carla Flávia de Lima

CINTILOGRAFIA MAMÁRIA

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 126-131

Hospital Luxemburgo – Belo Horizonte, MG.

UNITERMOS

Câncer de mama;
Cintimamografia.

RESUMO

A detecção precoce do câncer de mama pelo rastreamento mamográfico diminui em 30% a mortalidade em mulheres acima de 50 anos, e também permite tratamentos mais conservadores.

Em pacientes jovens, a sensibilidade mamográfica diminui devido à alta densidade do parênquima mamário.

A cintimamografia é um método complementar à mamografia, principalmente, em pacientes com mamas densas, porém, apresenta menor sensibilidade em lesões menores que um centímetro de diâmetro.

Aceito para publicação em dezembro de 1999

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna que mais freqüentemente acomete a mulher ocidental e, após o câncer de pulmão, é a segunda maior causa de morte por neoplasia. Sua incidência vem aumentando em torno de 3% ao ano, estimando-se que mais de 185 mil novos casos foram diagnosticados nos Estados Unidos em 1998, ocasionando 43.900 mortes, inclusive em 290 homens. Uma mulher que morre de câncer de mama perde aproximadamente 19,5 anos de sua vida. Calcula-se que 1 em cada 9 mulheres ocidentais terá câncer de mama ao longo de sua vida^{2,4,7,8,9,11,14,15}.

No Brasil, o câncer da mama é o mais freqüente entre as mulheres, representando cerca de 39,58 novos casos em cada grupo de 100 mil mulheres avaliadas. Dados

do Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde, demonstram que a estimativa de incidência dessa doença para 1999 é de 31.200 (11,91%) novos casos, resultando em 7.300 óbitos^{6,16}. Quando avaliamos ambos os sexos, o câncer de mama ocupa o segundo lugar em incidência e o terceiro lugar em mortalidade.

A detecção precoce do câncer da mama diminui as taxas de mortalidade, permitindo tratamentos mais conservadores⁹. Os métodos de rastreamento mais eficazes para o câncer de mama são a mamografia e o exame físico. Geralmente, o exame físico detecta em torno de 60% a 80% dos tumores mamários e a mamografia possui uma sensibilidade de 80% a 90%, exceto em mamas densas^{13,18}.

A taxa de detecção de lesões pelo rastreamento mamográfico tem aumentado na última década. Isso resultou em uma redução de 30% na taxa de mortalidade

de mulheres com câncer de mama acima de 50 anos^{8,10}. Entretanto, em pacientes jovens, uma redução significativa da mortalidade não tem sido observada e é nesse grupo de mulheres que o diagnóstico de câncer de mama tem apresentado maiores dificuldades sendo, frequentemente, realizado com atraso. A principal razão desse atraso é a alta densidade do parênquima mamário, típico de mulheres pré-menopáusicas. Por esse motivo, a sensibilidade do exame clínico e da mamografia é diminuída¹⁴. Dessa forma como tecnologia de rastreamento, a mamografia possui limitações. Vários fatores influenciam a sensibilidade e a especificidade do rastreamento mamográfico na detecção do câncer da mama, tais como: idade, densidade mamária, qualidade do exame mamográfico, experiência do radiologista na interpretação mamográfica, condições de observação e, finalmente, o tamanho e o tipo do câncer da mama diagnosticado. Inúmeros estudos têm demonstrado que a mamografia apresenta índices de resultados falso-negativos, cerca de 5% a 15% dos tumores palpáveis e 20% dos tumores de intervalo não-palpáveis. Estudos efetuados no Novo México e no Canadá demonstraram taxas de falso-negativos de 45% e 26%, respectivamente, em mulheres acima de 50 anos e 40,9% em mulheres com menos de 50 anos^{3,7,9,13,18}.

Além das taxas de falso-negativos, a mamografia também possui baixa especificidade e baixo valor preditivo positivo. Em biópsias, apenas 15% a 30% de lesões suspeitas são cânceres. Para cada diagnóstico de câncer da mama por rastreamento mamográfico, 3 a 6 mulheres com resultados falso-positivos foram submetidas “desnecessariamente” a biópsias que ocasionam apreensão, dor, alterações físicas e custos cirúrgicos^{2,4,7,8,9,10,17}.

Ultimamente, o uso da punção-aspirativa e da *core-biopsy* estereotáxica têm se tornado mais frequente. Essas técnicas, embora simples, necessitam de um citopatologista experiente e da aquisição de equipamentos apropriados. De qualquer forma, tais procedimentos têm tido um impacto positivo na redução do número de biópsias cirúrgicas^{2,8}.

Por esses motivos, uma grande variedade de técnicas de imagens não-invasivas têm sido propostas para detectar e caracterizar anormalidades mamárias, não identificadas à mamografia convencional, objetivando também reduzir o número de biópsias negativas. Elas incluem: ultra-sonografia, ressonância magnética, mamografia digital e cintilografias^{3,8,9,14,17,20}.

Vários estudos baseados em técnicas cintilográficas têm sido realizados, utilizando-se o ^{99m}Tc-MIBI (^{99m}tecnécio-metoxisobutilisonitrila)²⁰, Tl-Cl (cloreto de tálio), ^{99m}Tc-Tetrofosmin¹¹, In-Pentretotide, anticorpos

monoclonais marcados, 18F-FDG, 123 I-oestradiol e hormônios fluorinados. Os resultados iniciais são promissores e, indubitavelmente, a cintilografia mamária com o ^{99m}Tc-MIBI e o ^{99m}Tc-MDP têm sido usados em muitos estudos, demonstrando uma significativa acurácia diagnóstica^{14,17}.

Muitos grupos têm estudado a evolução da cintilografia e sua aplicação nas neoplasias malignas. O ^{99m}Tecnécio-Sestamibi é um radiofármaco aprovado pelo FDA desde 1991. É predominantemente utilizado em pacientes com doenças coronarianas, para identificar danos miocárdios. Resultados positivos têm sido obtidos no seu uso em recorrência de gliomas cerebrais, tumores ósseos, câncer de tireóide e adenomas de paratireóide^{2,7}.

HISTÓRICO

O primeiro uso do ^{99m}Tecnécio-Sestamibi em imagem tumoral foi descrito por Muller et al.¹² em 1987. Em 1989, Hassan et al.⁵ descreveram o uso desse agente em 19 pacientes com lesões pulmonares (13 malignas e 6 benignas). Posteriormente, Aktulun et al.¹ realizaram um estudo em 34 pacientes que tiveram imagens obtidas com tecnécio e tálio, e que tiveram tumores malignos comprovados histopatologicamente, incluindo quatro carcinomas de mama. Pesquisadores estão agora observando sua utilidade no diagnóstico do câncer de mama⁹.

A cintimamografia com ^{99m}Tecnécio-Sestamibi tem sido proposta para melhorar a especificidade da mamografia. Atualmente, uma grande experiência clínica tem sido desenvolvida e resultados publicados. Até o presente momento, a maior desvantagem desse procedimento parece ser sua baixa sensibilidade em detectar carcinomas mamários menores que um centímetro de diâmetro^{8,9,14,19}.

MECANISMO DE CAPTAÇÃO CELULAR

O ^{99m}Tecnécio-MIBI é um complexo catiônico que pode acumular-se em células normais e tumorais, já que a existência de captação está na dependência de viabilidade celular, por meio do transporte passivo com localização citoplasmática e/ou mitocondrial^{4,9,14}. A intensidade de fixação do radiofármaco é de 8 a 10 vezes maior nas células tumorais em relação às normais, o que possibilita grande relação alvo-fundo e, portanto, imagens nítidas e de fácil observação, na maioria dos casos. Como as células mortas não captam o radiotraçador, isso permite diferenciar necroses de recidivas ou tumores residuais.

CINTILOGRAFIA MAMÁRIA: PRÁTICA CLÍNICA

As vantagens, as indicações e as limitações da cintimamografia estão demonstradas a seguir.

Vantagens da cintimamografia⁷:

- Melhor imagem de cânceres ocultos em mamas densas (alta sensibilidade);
- Reforça a habilidade em identificar corretamente pacientes que não possuem câncer de mama (melhor especificidade);
- Maior probabilidade de que um resultado positivo irá predizer uma atual malignidade (maior valor preditivo positivo);
- Potencial em reduzir o número de biópsias desnecessárias (alto valor preditivo negativo).

Indicações da cintimamografia⁹:

- Avaliação de mamas densas;
- Avaliação de pacientes que apresentam biópsias prévias, mastectomia parcial e radioterapia;
- Acompanhamento de pacientes com câncer de mama multifocal e/ou multicêntrico;
- Acompanhamento de pacientes com mamas apresentando densidades assimétricas;
- Acompanhamento de pacientes com próteses mamárias e lesões suspeitas;
- Avaliação de resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante;
- Detecção de metástases axilares (discutível);
- Avaliar microcalcificações agrupadas que possam predizer potencial de malignidade;
- Avaliar recidivas em plastrão;
- Diferenciar alterações mamográficas no período pós-operatório, distinguindo possíveis cicatrizes de recidivas tumorais.

Limitações da cintimamografia:

- Tamanho da lesão (a resolução dos equipamentos de medicina nuclear atuais podem não detectar lesões diminutas, geralmente < 0,5 cm e, algumas vezes, < 1 cm);
- Não oferece uma boa avaliação anatômica da mama;
- Custos elevados.

Resultados hispatológicos sugerem que a hiper celularidade de uma lesão mamária com ou sem atipia pode acumular ^{99m}Tc-Sestamibi, dando resultados falso-positivos. Resultados falso-negativos foram observados em lesões menores que um centímetro e aquelas localizadas na porção medial da mama.

Por causa da possibilidade de detecção não-específica do radiofármaco, a cintilografia mamária deverá ser realizada antes ou 7 a 10 dias após punção-aspirativa, 4 a

6 semanas após biópsia cirúrgica e pelo menos 2 a 3 meses após cirurgia mamária ou radioterapia¹⁹.

ADMINISTRAÇÃO DO RADIOFÁRMACO/ OBTENÇÃO DE IMAGENS

A cintimamografia não necessita de nenhum preparo específico ao paciente. A dose habitual de ^{99m}Tecnécio-Sestamibi descrita, na maioria dos trabalhos é de aproximadamente 20 mCi (740 MBq). A injeção intravenosa deverá ser administrada em *bolus* por um cateter em uma veia antecubital no braço oposto da lesão mamária suspeita, para evitar imagens falso-positivas nos linfonodos axilares ipsilaterais. Se lesões bilaterais são suspeitas, ou se a paciente tem uma mastectomia prévia, a injeção pode ser administrada em uma veia dorsal do pé¹⁹.

As imagens podem ser obtidas já com 5 a 10 minutos após a injeção do radiofármaco. Imagens planares são obtidas com tempo médio de 5 a 10 minutos, iniciando com a visão lateral da mama com lesão suspeita. Na imagem oblíqua-posterior observa-se melhor a separação de uma lesão mamária profunda, da parede torácica e ajuda a definir lesões axilares. Se uma projeção anterior é desejável para a localização, a paciente pode permanecer em posição supina ou sentada, com os braços elevados, as axilas no campo de visão e o detector próximo à parede torácica^{3,7,9,16,19}.

RESULTADOS DA LITERATURA

Vários pesquisadores têm demonstrado o uso da cintilografia mamária com ^{99m}Tecnécio-Sestamibi com resultados favoráveis. A sensibilidade varia de 84% a 92% e a especificidade entre 86% a 100%. A sensibilidade da cintilografia mamária pode diminuir para aquelas lesões de pequenas dimensões^{9,10,19}.

Alguns resultados clínicos do uso do ^{99m}Tc-Sestamibi na cintilografia mamária podem ser demonstrados na tabela 1¹⁹.

Vários fatores influenciam a sensibilidade e a especificidade desse agente quando usado para diagnóstico de câncer de mama: a taxa de lesões malignas superior às lesões benignas, em muitos estudos, é muito alta e, dessa maneira, os grupos avaliados são pré-selecionados com uma probabilidade de carcinoma mamário. A outra questão é o tamanho tumoral; tumores maiores possuem maior sensibilidade que tumores menores que 1 cm⁹.

Tabela 1: Eficácia da cintilografia mamária com ^{99m}Tc-Sestamibi, segundo alguns autores

Autores	Ano	Número de pacientes	Lesão palpável/não-palpável	Imagens		Dose	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo	Acurácia
				Modal	Tempo						
1. Burack et al.	1994	41	41/0	Planar	10 min	20 mCi	93% (25/27)	87% (12/14)	93% (25/27)	86% (12/14)	90% (37/41)
2. Kao et al.	1994	38	38/0	Planar	10 min	20 mCi	84% (27/32)	100% (6/6)	100% (27/27)	55% (6/11)	87% (33/38)
3. Khalkhali et al.	1994	147	113/40	Planar	5 min, 60 min	20 mCi	92% (47/51)	89% (91/102)	81% (47/58)	96% (91/95)	90% (138/153)
4. Lu et al.	1995	44	44/0	Planar	15 min, 3 h	15 mCi	91% (10/11)	83% (24/29)	67% (10/15)	96% (24/25)	85% (34/40)
5. Taillefer et al.	1995	65	44/21	Planar	15 min	25 mCa 30 mCi	92% (43/47)	95% (17/18)	98% (43/44)	81% (17/21)	92% (60/65)
6. Khalkhali et al.	1995	100	85/21	Planar	5 min, 60 min	20 mCi	94% (30/32)	88% (65/74)	77% (30/39)	97% (65/67)	90% (95/106)
7. Villanueva-IMeyer et al.	1996	66	46/20	Planar	15 min	20 mCi	83% (29/35)	94% (29/31)	94% (29/31)	88% (29/33)	88% (58/66)
8. Palmedo et al.	1996	54	40/14	Planar	5 min a 10 min	20 mCi	88% (21/24)	87% (26/30)	84% (21/25)	90% (26/29)	87% (47/54)
				SPECT	30 min	20 mCi	83% (20/24)	83% (25/30)	80% (20/25)	86% (25/29)	83% (45/54)
9. Maffioli et al.	1996	24	0/24	Planar	30 min a 40 min	20 mCi	50% (7/14)	90% (9/10)	88% (7/8)	69% (9/13)	67% (16/24)
10. Clifford et al.	1996	147	89/59	Planar	5 min, 60 min	20 mCi	84% (36/43)	95% (100/105)	88% (36/41)	93% (100/107)	92% (136/148)
11. Carril et al.	1997	41	0/41	Planar	10 min	20 mCi	86% (19/22)	58% (11/19)	70% (19/27)	79% (11/14)	73% (30/41)
12. Buscombe et al.	1997	74	74/0	Planar	10 min	20 mCi	90% (48/53)	71% (15/21)	89% (48/54)	75% (15/20)	85% (63/74)
13. Ambrus et al.	1997	51	51/0	Planar	5 min, 2 h	20 mCi	95% (38/40)	73% (8/11)	93% (38/41)	80% (8/10)	90% (46/51)
14. Chen et al.	1997	61	61/0	Planar	10 min, 2 h	20 mCi	78% (25/32)	90% (26/31)	89% (25/28)	80% (28/35)	84% (53/63)
15. Becherer et al.	1997	70	45/35	Planar	15 min	20 mCi	67% (18/27)	96% (115/120)	78% (18/23)	93% (115/124)	90% (133/147)
		68		SPECT	30 min	20 mCi	88% (22/25)	91% (107/118)	67% (22/33)	97% (107/110)	90% (129/143)
16. Scopinaro et al.	1997	420	283/166	Planar	1 h a 2 h	20 mCi	85% (300/355)	90% (85/94)	97% (300/309)	61% (85/140)	86% (385/449)
17. Tiling et al.	1997	56	43/13	Planar	5 min	20 mCi	88% (29/33)	83% (19/23)	88% (29/33)	83% (19/23)	86% (48/56)
18. Helbich et al.	1997	75	73/42	Planar	15 min	17 mCi a 20 mCi	62% (16/26)	88% (43/49)	73% (16/22)	81% (43/53)	79% (59/75)
			SPECT	30 min		83% (20/24)	80% (39/49)	67% (20/30)	91% (39/43)	81% (59/73)	
19. Colella et al.	1997	227	—	Planar	—	—	82% (128/156)	89% (42/47)	96% (128/133)	60% (42/70)	84% (170/203)
20. Mekhmandorov et al.	1998	140	85/55	Planar	10 min a 20 min	20 mCi	84% (71/85)	85% (47/55)	90% (71/79)	77% (47/61)	84% (118/140)
Total		2009	1255/551(2.3)				85% (1029/1218)	89% (963/1086)	89% (1029/1152)	84% (963/1147)	86% (1992/2304)

Adaptado de Taillefer¹⁹

CONCLUSÃO

O maior valor da cintilografia mamária é a sua utilização nos casos de limitações da mamografia radiológica.

A mamografia permanece como o procedimento eletivo em rastreamento de mulheres assintomáticas, reservando-se, para situações especiais, a cintimamografia. Em pacientes sintomáticas, entretanto, a cintilografia com

o ^{99m}Tc Sestamibi possui uma alta sensibilidade e melhora a especificidade da mamografia na detecção do câncer de mama, principalmente naquelas pacientes com mamas densas, densidades assimétricas, alterações mamárias pós-cirúrgicas ou radioterápicas, diferenciação de tecido necrótico e não-necrótico, constituindo-se em um método de auxílio diagnóstico considerável, podendo contribuir inclusive para a diminuição do número de biópsias cirúrgicas, com conseqüente redução do risco, estresse psicológico e custos para as pacientes.

KEYWORDS

Breast cancer;
Scintimammography.

ABSTRACT

MAMMARY SCINTIGRAPHY

The early detection of breast cancer using mammography as screening method lowered 30% breast carcinoma mortality in women over 50 years and also, allowing conservative procedures.

Mammography sensitivity has limitations in younger patients with dense fibroglandular tissue.

Scintimammography is suitable as a complementary method to mammography in patients with dense breasts, but has low sensitivity in lesions minor than one centimeter in diameter.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AKTOLUN C, BAYHAN H, KIR M. Clinical experience with ^{99m}Tc -MIBI imaging in patients with malignant tumores: preliminary results and comparison with ^{201}Tl . Clin Nucl Med 1992; 17: 171-6.
2. CLIFFORDEJ, ZAMUDIO CL. Scintimammography in the diagnosis of breast cancer. Am J Surg 1996; 172: 483-6.
3. CWIKLA JB, BUSCOMBE JR, KELLEHER SM, PARBHOO SP, THAKKAR DS, HINTON J et al. Comparioson of accuracy of scintimammography and X-ray mammography in the diagnosis of primary breast cancer in patients selected for surgial biopsy. Clin Radiol 1998; 53: 274-80.
4. FLANAGAN DA, GLADDING SB, LOVELL FR. Can scintimammography reduce "unnecessary" biopsies? Am Surg 1998; 64: 670-3.
5. HASSANI, SAHWEIL A, CONSTANTINIDES C, MAHMOND A, NAIR M, OMAR Y et al. Uptake and kinetics of ^{99m}Tc Hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesion in the lungs. Clin Nucl Med 1989; 14: 333-40.
6. INCA. ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER NO BRASIL EM 1999. Rio de Janeiro. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer / Conprev, 1999.
7. KHALKHALI I, MENA I. The role of ^{99m}Tc Technetium-labeled sestamibi scintimammography in diagnosis of breast cancer. New Persp Cancer Diag Manag 1994; 2: 92-4.
8. KHALKHALI I, MENA I, DIGGLES L. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using ^{99m}Tc Technetium-sestamibi. Eur J Nuc Med 1994; 21: 357-62.
9. KHALKHALI I, IRANIHA S, DIGGLES LE, CUTRONE JA, MISHKIN FS. Scintimammography: the new role of ^{99m}Tc Technetium-sestamibi imaging for the diagnosis of breast carcinoma. Q J Nucl Med 1997; 41: 231-8.
10. KHALKHALI I, KLEIN SR, VENEGAS RJ, MISHKIN FS, CUTRONE JA, TOLMOS J et al. Scintimammography analysis of nonpalpable breast lesions previously identified by conventional mammography. J Nat Cancer Inst 1998; 90: 846-9.
11. MORGAN JW, GLADSON JE, RAU KS. Position paper of the Americam Council on Science and Health on risk factors for breast cancer: established, speculated and unsupported. Breast 1998; 4: 177-97.
12. MULLERST, GUTH-THOUGELIDS B, CREUTZING GH. Imaging of malignant tumors with ^{99m}Tc - MIBI SPECT (abstract). Eur Med 1987; 28: 562.
13. NILOFF PH, SHEINER NM. False-negative mammograms in patients with breast cancer. Can J Surg 1981; 24: 50-2.
14. PALMEDO H, BIRSACK HJ, LASTORIA S, MAUBLANT J, PRATS E, STEGNER HE et al. Scintimammography with ^{99m}Tc Technetium-methoxyisobutylisonitrile: result of a prospective european multicentre trial. Eur J Nucl Med 1998; 25: 375-85.
15. PARKER SL, TONG T, BOLDEN S, WINGO P. Cancer statistics, 1997. CA 1997; 46: 5-28.
16. PELLINI MP, FONSECA LMB, AMARANTE JR JLM, FABRÍCIO NIM. Estudo cintilográfico de nódulos palpáveis da mama com ^{99m}Tc Tecnécio-tetrofosmin. Radiol Bras 1998; 343-8.
17. PICCOLO S, LASTORIA S, MUTO P, BAZZICALUPO L, BARTIROMO A, SALVATORE M. Scintimammography with ^{99m}Tc -MDP in the detection of primary breast cancer. Q J Nucl Med 1997; 41: 225-30.
18. POLLI RS, METTLER FA, BARSTOW AS, MORADIAN G, MOSKOWITZ M. Occult breast cancer: prevalence and radiographic detectability. Radiology 1987; 163: 459-62.
19. TAILLEFER R. The role of ^{99m}Tc Technetium-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. Sem Nucl Med 1999; 29: 16-40.
20. TAILEFER R, ROBIDOUX A, TURPIN S, LAMBERT R, CANTIN J, LÉVEILLÉ J. Metastatic axillary lymph node ^{99m}Tc Technetium-MIBI imaging in primary breast cancer. J Nucl Med 1998; 39: 459-64.

Endereço para correspondência:

*Gustavo Lanza de Mello
Rua Gentios, 1.350 – Bairro Luxemburgo
30380-490 – Belo Horizonte, MG*