

GIULIANO MENDES DUARTE

**CIRURGIA RADIOGUIADA COM ^{99m}Tc -SESTAMIBI
INTRAVENOSO E RESSONÂNCIA NUCLEAR
MAGNÉTICA NO CÂNCER DE MAMA**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

**Unicamp
2007**

GIULIANO MENDES DUARTE

**CIRURGIA RADIOGUIADA COM ^{99m}Tc -SESTAMIBI
INTRAVENOSO E RESSONÂNCIA NUCLEAR
MAGNÉTICA NO CÂNCER DE MAMA**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

**Unicamp
2007**

UNIDADE BC
Nº CHAMADA: D85c
T/UNICAMP
V. _____ EX. _____
TOMBO BCCL 75319
PROC 16.45-07
C _____ D X
PREÇO 11,00
DATA 29/12/07
BIB-ID 418987

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Duarte, Giuliano Mendes

D85c

Cirurgia radioguiada com ^{99m}Tc -sestamibi intravenoso e ressonância nuclear magnética no câncer de mama / Giuliano Mendes Duarte. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientador : César Cabello dos Santos
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias mamárias. 2. Ressonância Magnética Nuclear.
3. Cirurgia Radioguiada. 4. Gadolínio. 5. Cintilografia. 6. Tecnécio
Tc 99m Sestamibi. I. Santos, César Cabello dos. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

Título em inglês: Radioguided surgery with ^{99m}Tc -sestamibi intravenous and magnetic resonance imaging for breast cancer

Keywords:

- Breast cancer
- Magnetic resonance imaging
- Radioguided surgery
- ^{99m}Tc -sestamibi
- Gadolinium
- Scintigraphy

Titulação: Doutor em Tocoginecologia

Área de concentração: Tocoginecologia

Banca examinadora:

Prof. Dr. César Cabello dos Santos
Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli
Prof. Dr. Afonso Celso Pinto Nazário
Prof. Dr. Alfredo Carlos Simões Dornelles de Barros
Prof. Dr. Vilmar Marques de Oliveira

Data da defesa: 31 – 10 – 2007

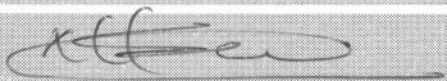
BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: GIULIANO MENDES DUARTE

Orientador: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

Membros:

1.



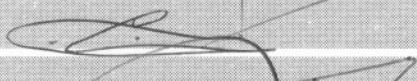
2.



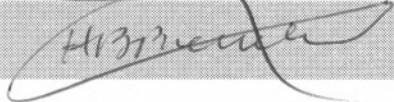
3.



4.



5.



Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 31/10/2007

Dedico este trabalho...

...Aos meus pais, Amâncio e Rosa Maria,

...A minha esposa Daniela,

... A meu filho Leonardo,

... A minha irmã Poliana.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. César Cabello dos Santos**, pela orientação desta tese, pelo exemplo de conhecimento e amor à Mastologia, pelos ensinamentos e principalmente pela amizade e oportunidades que tem me dado.

Ao **Prof. Dr. Renato Zocchio Torresan**, que considero um co-orientador desta tese, pela amizade, dedicação e sugestões fundamentais a este estudo.

À **Dra. Silmara R. Segala**, ex-residente da Medicina Nuclear, que foi a principal responsável pela realização dos exames e esteve presente em quase todas as cirurgias.

Ao **Dr. Gilliat H. Q. Telles**, ex-residente da Patologia, pela paciência e detalhamento na análise das peças cirúrgicas e lâminas histológicas.

Ao amigo **Eduardo Tinois**, pela genialidade no desenvolvimento do programa para fusão das imagens.

À **Dra. Susana Trigo Bianchessi**, pela análise das imagens de ressonância nuclear magnética.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Alvarega**, pela dedicação nas leituras das lâminas histológicas.

À **Dra. Mariana da Cunha Lopes de Lima**, pelos ensinamentos de Medicina Nuclear.

À **Profa. Dra. Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere**, pela ajuda na realização do projeto de pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Edwaldo E. Camargo**, por ter permitido a realização da pesquisa no serviço de Medicina Nuclear.

Ao **Prof. Dr. Nelson Caserta**, por ter permitido a realização da pesquisa no serviço de Ressonância Nuclear Magnética.

À amiga **Margarete Donadon**, pela disponibilidade em ajudar em todas as situações.

À amiga **Sirlei Siani Moraes**, estatística que transformou em números nossas idéias.

À amiga **Vanda Oliveira**, bibliotecária que me auxiliou no início do projeto.

À **Nicola Conran**, pela revisão gramatical da língua inglesa.

Ao **Prof. Dr. Silvio Bromberg e Prof. Dr. José Luiz Bevilacqua**, pelo rico debate e sugestões na banca de qualificação.

Ao **Prof. Dr. Júlio César Teixeira e Profa. Dra. Eliane Regina Zambelli M. de Oliveira**, pela amizade e exemplo de companheirismo.

A todos os residentes e ex-residentes da Medicina Nuclear, principalmente a **Sanja, Victor, Tércio, José, Juliana e Harris**.

Aos **residentes do Caism**.

Ao pessoal da **Astec/Caism**, pela finalização desta tese.

Aos meus **professores da pós-graduação do Departamento de Tocoginecologia**.

Aos funcionários do serviço de Medicina Nuclear, em especial a **Fabiana**.

Aos funcionários do serviço de Ressonância Nuclear Magnética, em especial a **Bianca**.

À minha amada esposa, **Daniela**, pelo amor, por estar ao meu lado em todas as dificuldades me dando apoio, por ter lido esta tese com carinho e corrigido em alguns momentos.

À **Profa. Dra. Poliana Mendes Duarte**, minha querida irmã, pelo exemplo de espírito científico, pela amizade, pelo amor, e por ter se dedicado à correção dos artigos desta tese.

Aos meus pais, **Amâncio e Rosa Maria**, por terem dedicado suas vidas à minha formação profissional e pessoal, pelo amor e exemplo de família; e simplesmente pela minha existência.

Às **mulheres** que, mesmo em um momento de dificuldade, foram voluntárias na realização da pesquisa com o intuito sublime de ajudar a ciência.

A **Deus**, por ter colocado todas essas pessoas iluminadas em minha vida.

*Somente faz pérolas
uma ostra que sofre...*

Rubem Alves

Estrutura da Tese

Esta tese é apresentada no formato de dissertações e teses da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e de acordo com o disposto em “Normas, procedimentos e orientações para publicações de dissertações e teses da Faculdade de Ciências Médicas” (2005).

Faz parte de uma linha de pesquisa conjunta que envolve os Departamentos de Tocoginecologia (DTG) e de Radiologia, serviços de Medicina Nuclear e Ressonância Nuclear Magnética, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). Iniciada em 2003, tem por objetivo estudar novos métodos que auxiliem no diagnóstico e tratamento cirúrgico do câncer de mama.

Contém uma introdução ao tema com justificativas da pesquisa, os objetivos do projeto, descrição dos sujeitos de pesquisa e métodos utilizados. Então são apresentados três artigos originais na língua inglesa já publicados, sendo o primeiro no *Breast Journal* (2006), o segundo no *European Journal of Surgical Oncology* (2007) e o terceiro no *Annals of Surgical Oncology* (2007). Os resultados e discussões estão inseridos nos artigos. Em seguida, a tese apresenta uma discussão geral relacionando os artigos, as conclusões finais e referências bibliográficas. O resumo e o *summary* apresentados no início da tese abordam os três artigos.

Nos anexos foram incluídos os instrumentos para coleta de dados, os termos para obtenção de consentimento livre e esclarecido dos sujeitos da pesquisa, a planilha com os dados coletados, os pareceres da Comissão de Pesquisa do DTG-FCM-Unicamp, do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FCM-Unicamp e o algoritmo do estudo.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	x
Resumo	xii
Summary	xiv
1. Introdução	16
2. Objetivos	30
2.1. Objetivo Geral.....	30
2.2. Objetivos Específicos	30
3. Sujeitos e Métodos.....	32
3.1. Desenho do estudo	32
3.2. Tamanho amostral	32
3.3. Variáveis.....	32
3.4. Seleção dos sujeitos	36
3.4.1. Critérios de inclusão.....	36
3.4.2. Critérios de exclusão.....	37
3.5. Técnicas	37
3.5.1. Medida do tumor na mamografia e exame clínico	37
3.5.2. Cintilografia mamária (CM)	38
3.5.3. Ressonância nuclear magnética (RNM)	39
3.5.4. Cirurgia.....	40
3.5.5. Fusão da Ressonância nuclear magnética e Cintilografia mamária (MRI/SM)	41
3.5.6. Anatomopatológica	42
3.6. Instrumentos para coleta dos dados	43
3.7. Coleta de dados	43
3.8. Controle de qualidade	43
3.9. Processamento e análise dos dados	44
3.10. Aspectos éticos	45
4. Publicações.....	47
4.1. Artigo 1	48
4.2. Artigo 2	54
4.3. Artigo 3	62
5. Discussão.....	70
6. Conclusões	75
7. Referências Bibliográficas.....	76
8. Anexos	88
8.1. Anexo 1 – Lista de Verificação.....	88
8.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados.....	89
8.3. Anexo 3 – Planilha de dados.....	91
8.4. Anexo 4 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa FCM	93
8.5. Anexo 5 – Parecer da Comissão de Pesquisa DTG	96
8.6. Anexo 6 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	97
8.7. Anexo 7 – Algoritmo do Estudo.....	99

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

%	Porcentagem
BG	<i>Background</i> ou radiação de fundo
BRCA	<i>Breast cancer gene</i>
Caism	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	Centímetro(s)
CM	Cintilografia Mamária
cps	<i>Counts per second</i> ou contagens por segundo
DP	Desvio-padrão
DR	Doença Residual
DTG	Departamento de Tocoginecologia
ECI	Extenso componente intraductal
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EJSO	<i>European Journal of Surgical Oncology</i>
et al.	E outro(s), e outra(s)
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FDA	<i>Foods and Drugs Administration</i>
Gd-DTPA	Gadopentetato de dimeglumina ou gadolínio
HC	Hospital das Clínicas
HE	Hematoxilina-eosina, <i>Hematoxin and eosin</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MBq	Megabequeréis

mCi	<i>Miliquirri</i>
MIBI	<i>Tc^{99m}-methoxyisobutyl isonitrile ou ^{99m}Tc-sestamibi</i>
ml	Mililitro(s)
mm	Milímetro(s)
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
MRI/SM	<i>Magnetic resonance imaging/ scintimammography</i>
P	Significância estatística
PET	<i>Positron emission tomography</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/ computer tomography</i>
QC	Quadrante central
QIL	Quadrante infero-lateral
QIM	Quadrante infero-medial
QSL	Quadrante supero-lateral
QSM	Quadrante supero-medial
r	Coefficiente de correlação de Pearson
R²	Coefficiente de determinação
RD	<i>Residual disease</i>
ROI	<i>Region of interest</i>
RIME	<i>Radioguided Intraoperative Margins Evaluation</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
ROLL	<i>Radioguided occult lesion localization</i>
SAS	<i>Statistical analysis system</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SE	<i>Standard error</i> ou erro padrão
SM	<i>Scintimammography</i>
T	Tesla
Tc	Tecnécio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Objetivos: Estudar a utilização de cirurgia radioguiada com ^{99m}Tc -sestamibi associada à ressonância nuclear magnética (RNM) no câncer de mama. Para isso, foram desenvolvidas duas novas técnicas: uma intitulada Avaliação Intra-operatória Radioguiada das Margens (Radioguided Intraoperative Margins Evaluation - RIME) que usa um radiofármaco intravenoso para auxiliar, através de uma sonda detectora de radiação (probe), a ressecção tumoral; a outra intitulada Fusão da Ressonância Nuclear Magnética e Cintilografia Mamária (Magnetic Resonance Imaging/ Scintimammography fusion – MRI/SM) que procura determinar a extensão tumoral. Dessa forma, esta tese visa avaliar a factibilidade das técnicas, o valor da RIME em obter margens livres e o valor da MRI/SM em determinar o tamanho real do tumor comparando com outros exames. **Sujeitos e métodos:** Foi realizado um estudo experimental descritivo em 23 mulheres com carcinoma ductal invasivo de mama estádios IIA a IIIA, agendadas para mastectomia. Dois a dez dias antes da cirurgia, as pacientes foram submetidas à cintilografia mamária com ^{99m}Tc -sestamibi, na qual foi localizado o tumor e estimado o tempo ideal para iniciar a cirurgia radioguiada através de uma curva de contagem de radiação por tempo. No mesmo dia, 20 pacientes realizaram uma ressonância nuclear magnética com gadolínio. No momento da cirurgia, a mesma dose de ^{99m}Tc -sestamibi foi injetada intravenosamente.

Esperou-se o tempo ideal estimado previamente e então foi realizada uma segmentectomia com auxílio do probe, que determinou as margens de ressecção. A ressonância foi usada para avaliar comprometimento da pele, fáscia profunda e outros focos de tumor que foram incluídos na segmentectomia. Isso caracterizou a RIME. Após, todas as pacientes foram submetidas à mastectomia. A segmentectomia e a mama residual foram examinadas histologicamente. Paralelamente, foi desenvolvido um programa de computador em linguagem visual que realizou, de forma semi-automática, a fusão das imagens de ressonância e cintilografia em 20 pacientes (MRI/SM). Foi determinado como tumor na MRI/SM a área de intersecção das imagens, o tumor foi medido e comparado com a medida no exame histológico, ressonância nuclear magnética, mamografia e exame clínico. Para análise estatística foram utilizados os testes exato de Fisher, t de Student, Wilcoxon e regressão linear.

Resultados: Em todas as pacientes foi possível realizar as técnicas de RIME e MRI/SM (factibilidade de 100%). A RIME permitiu a ressecção do tumor com margens livres em 19 pacientes, com média de margem de 4,8mm. Em 11 casos não havia doença residual na mama após a segmentectomia. A média do tamanho da doença residual na mama foi 3,6mm e geralmente estava localizado próximo ao leito tumoral (<1,5cm em 10 pacientes). Não houve associação entre presença de doença residual e o tamanho do tumor ou estado das margens. A medida do tumor na MRI/SM teve uma correlação com o exame histológico melhor que a ressonância, a mamografia e exame clínico em todos os diâmetros estudados. **Conclusões:** As técnicas de RIME e MRI/SM são factíveis. A RIME permitiu auxiliar a ressecção tumoral com margens livres na maioria das vezes. A MRI/SM parece ser melhor que ressonância, mamografia e exame clínico para determinar a extensão tumoral.

Summary

Aims: To study the use of radioguided surgery with ^{99m}Tc -sestamibi, associated with magnetic resonance imaging (MRI), for breast cancer evaluation. For this, we developed two techniques: the first was dominated Radioguided Intraoperative Margins Evaluation (RIME), a technique that uses a radiopharmaceutical agent to distinguish normal and cancer tissue with a probe; the second was termed Magnetic Resonance Imaging and Scintimammography fusion (MRI/SM) to determine the extension of cancer. Thus, this study aims to assess the feasibility of techniques, the ability of RIME to obtain free margins and the ability of MRI/SM to determine the real tumor extension, in comparison to other examinations.

Subjects and methods: A descriptive experimental study was carried out on 23 women with invasive ductal breast carcinoma, stages IIA to IIIA, programmed for mastectomy. Two to 10 days before the surgery, the patients were submitted to a scintimammography with ^{99m}Tc -sestamibi to localize the tumor and to estimate the optimal time to begin radioguided surgery, through a curve of radiation count per time. On the same day, 20 patients realized a MRI with gadolinium. At the moment of the surgery, the same dose of ^{99m}Tc -sestamibi was injected intravenously, after a previously-estimated optimal time a segmentectomy was

performed with a probe that determined the resection margins. MRI was used to evaluate the compromising of the skin, deep fascia and the other tumor foci that were included in the segmentectomy, characterizing the RIME. All the patients were then submitted to mastectomy. The segmentectomy and residual breast were histopathologically examined. In parallel, software was developed in visual language to perform the MRI/SM fusion in 20 patients. The intersection area between the MRI and scintimammography was determined as tumor in MRI/SM and the tumor was measured and compared with the measurement in the pathological, MRI, mammography and clinical examination. The Fisher's exact test, Student's *t*-test, Wilcoxon's test and linear regression were used for statistical analysis.

Results: The RIME and MRI/SM techniques were successfully performed in all patients (feasibility of 100%). The principal tumor was removed by RIME and provided histologically-free margins in 19 patients (mean margins, 4.8mm). Additionally, 11 patients were without residual disease after segmentectomy. The mean size of residual carcinoma was 3.6mm and generally located near the tumor bed (< 1.5cm in 10 patients). There was no significant association between presence of residual disease and tumor size or margin status. The MRI/SM cancer measurements correlated better with pathology than MRI, mammography and clinical examination in all diameters analyzed.

Conclusions: The RIME and MRI/SM techniques are feasible. In general, RIME aids in tumor resection with free margins. MRI/SM seems to be better than MRI, mammography and clinical examination to determine the tumoral extension.

1. Introdução

O câncer de mama é a terceira neoplasia maligna mais freqüente no mundo em número de casos novos e a mais comum entre as mulheres. Apresenta uma razão de mortalidade por incidência em torno de 61% e encontra-se como a quinta causa de morte entre os cânceres no geral, sendo a primeira entre as mulheres (Parkin et al., 1999). No Brasil, o câncer de mama é a principal causa de morte por câncer nas mulheres (Wünsch Filho e Moncau, 2002) e estimativas para o ano de 2006 o apontaram como o de maior incidência na população feminina (Brasil, 2006).

Com o passar dos anos, os tratamentos para o câncer de mama foram sendo desenvolvidos no sentido de diminuir sua morbidade, melhorar a qualidade de vida e a sobrevida das pacientes. Nesse contexto, as cirurgias radicais foram sendo substituídas pelas cirurgias conservadoras nos estágios iniciais da doença. Isso se deveu a estudos aleatorizados publicados primeiramente no início da década de 80, que mostraram a equivalência do tratamento conservador na sobrevida global das pacientes quando comparadas a mastectomia; resultados que foram confirmados após 20 anos de seguimento (Fisher et al, 2002; Veronesi et al., 2002). Se, por um

lado, a sobrevida global das pacientes na cirurgia conservadora foi semelhante à da cirurgia radical, por outro a taxa de recorrência local da doença nas cirurgias conservadoras (8,5% a 14,3%) foi significativamente maior que nas cirurgias radicais (2,2% a 8%) (Fisher et al., 2002; Veronesi et al., 2002).

Especula-se que as maiores taxas de recidiva local após o tratamento conservador devem-se ao fato da permanência de doença não detectada após a cirurgia. Na literatura existem vários indícios indiretos da persistência de doença residual (DR) após cirurgia conservadora.

Um desses indícios é mostrado através de estudos clínicos aleatorizados que compararam pacientes submetidas à cirurgia conservadora com e sem radioterapia e verificaram uma frequência maior de recidiva local quando a radioterapia era omitida (Veronesi et al., 1993; Veronesi et al., 2001; Fisher et al., 2002; EORTC, 2006). Além disso, Bartelink et al. (2001) estudando mais de 5300 mulheres que realizaram radioterapia após cirurgia conservadora, mostraram taxa de recorrência local significativamente menor (4,3% *versus* 7,3%, $P < 0,001$) quando foi realizado um reforço de radiação no leito tumoral. Essas evidências sugerem que a radioterapia possa tratar os possíveis focos residuais de carcinoma. Assim, atualmente a cirurgia conservadora é acrescida de radioterapia para melhor controle local da doença.

Outro elemento que sugere a persistência de DR após cirurgia conservadora é o fato das recidivas locais ocorrerem frequentemente próximas ao leito do tumor primário. Veronesi et al. (2001) verificaram que em cerca de 85% das vezes as recorrências estavam restritas à área de ressecção. Esses dados

estão em concordância com estudos realizados por Silverstien et al. (1994) e Schnitt et al. (1994), que mostraram uma maior frequência de recidivas no leito tumoral.

A presença de um extenso componente de carcinoma intraductal (ECI) associado ao componente invasivo é mais um fator que sugere a permanência de DR. Alguns trabalhos mostraram uma maior taxa de recorrência entre pacientes com ECI quando comparadas com aquelas sem (Voogd et al., 2001). Holland et al. (1990), avaliando peças de mastectomias, concluíram que as pacientes cujos tumores primários apresentam um ECI mais frequentemente têm doença residual quando comparadas às pacientes sem ECI.

A DR pós-cirurgia conservadora é um fato indesejável e sua consequência é a recorrência local da doença. A recidiva local deve ser evitada já que existem evidências de que se relaciona ao aumento do risco de metástase a distância e também à pior sobrevida global das pacientes (Meric et al., 2003; Vicini et al., 2003). Um estudo de meta-análise realizado por Clarke et al (2005), incluindo 42 mil mulheres em 78 estudos randomizados, mostrou que a cada quatro casos de recidivas locais evitadas, pode-se evitar um caso de morte por câncer de mama. Dessa forma, o controle local da doença causa um impacto na mortalidade e, portanto, torna-se fundamental não ter DR.

Uma forma de se minimizar o risco de DR é obter margens de ressecção do tumor livres de neoplasia. O Quadro 1 apresenta uma série de estudos nos quais as pacientes foram submetidas à cirurgia conservadora e, após, à ampliação das margens ou mastectomia. Esses estudos mostraram maior frequência de

DR quando as margens iniciais estavam comprometidas. Além disso, alguns autores relataram que a extensão de comprometimento das margens se associa à presença de DR (Silverstein et al., 1994; Wazer et al., 1997, Papa et al., 1999). A consequência do comprometimento neoplásico das margens de ressecção é o aumento do risco de recidiva local da doença. Esse fato foi verificado em alguns trabalhos que mostraram freqüências significativamente maiores de recorrência local após tratamento conservador em pacientes que apresentaram margem cirúrgica tumoral positiva comparada a pacientes com margem negativa (Schinitt et al., 1994; Freedman et al., 1999; Kodaira et al., 2001).

Por esse motivo, a avaliação da margem de ressecção no momento da cirurgia para se obter ausência de doença torna-se importante. Com esse intuito, técnicas intra-operatórias foram desenvolvidas para se obter margens livres, como a utilização do ultra-som (Moore et al., 2001), avaliação patológica intra-operatória das margens (Pinotti e Carvalho, 2002; Barros et al., 2003; Barros et al., 2004) e radiografia da peça operatória (Oakley e Going, 1995).

Contudo, a margem tumoral livre não indica necessariamente que a mama restante está livre de doença (Rubin et al., 1996; Gennaro et al., 2001, Scopa et al., 2006). Como mostra o Quadro 1, focos de carcinomas residuais são encontrados em até 43% das pacientes cuja ressecção tumoral apresentava margens negativas (Silverstein et al., 1994). Esse fato ocorre devido à alta freqüência de multifocalidade do câncer de mama, ou seja, a presença de focos tumorais separados por tecido mamário sadio. Em estudo com espécimes de mastectomias foi verificada a presença de focos de carcinoma além de 2cm do tumor inicialmente diagnosticado em 43% e,

em 10% dos casos, além de 4cm (Holland et al., 1985). Em outro estudo, apenas 50% dos tumores malignos da mama apresentam uma extensão limitada, isto é, ausência de focos de tumor a mais de 1cm do tumor dominante (Faverly et al., 2001). Portanto, é importante um método que auxilie o cirurgião a identificar as margens do tumor dominante e outros focos da doença durante a cirurgia.

Quadro 1. Frequência de doença residual (DR) segundo o estado da margem de ressecção em diferentes estudos.

Autor	N	Frequência de DR (%)	
		Margem positiva	Margem negativa
Silverstein et al.,1994	181	73	43
Smitt et al., 1995	289	36	25
Beron et al.,1996	87	29	13
Saarela et al.,1997	55	37	15
Wazer et al.,1997	265	56	17
Beck et al., 1998	144	59	22
Scopa et al., 2006	201	63	21

Durante o procedimento cirúrgico, os cirurgiões buscam um equilíbrio entre a retirada completa da doença, para obter mama livre da neoplasia, e um bom aspecto cosmético final. Contudo, muitas vezes é difícil para o cirurgião diferenciar no período intra-operatório o tecido neoplásico do normal. Esse fato pode levá-lo a ressecções econômicas, com a permanência de DR, ou a ressecções excessivamente amplas que comprometam a estética. Isso porque ainda não se tem desenvolvido um método capaz de direcionar a retirada completa do carcinoma. Além disso, não foi definido o quanto de tecido deve ser ressecado, além do tumor macroscópico, para garantir a ausência de doença residual (Gennaro et al., 2001).

Atualmente, a mamografia, o ultra-som e o exame clínico (palpação) são os métodos mais utilizados para direcionar a retirada do tumor na cirurgia conservadora, porém não garantem a sua retirada completa. Em apenas 52% e 77% das vezes a palpação e a mamografia, respectivamente, conseguiram mostrar o tamanho real do tumor (Holland et al., 1985). Renton et al. (1996) verificaram que a utilização apenas da clínica para determinar margem tumoral livre na cirurgia conservadora gerou alta taxa de recidiva local. Em um estudo com 400 mulheres, Dummin et al. (2007) mostraram que o ultra-som subestima o tamanho do tumor em 52% dos casos. Em geral, a mamografia, o ultra-som e o exame clínico subestimam a extensão real do tumor, podendo levar o cirurgião a deixar tecido neoplásico na mama. Nesse contexto, é necessário desenvolver novos métodos que direcionem a retirada completa de toda a extensão tumoral.

Métodos diagnósticos cada vez mais sofisticados estão sendo utilizados no estudo do câncer de mama. A ressonância nuclear magnética (RNM) é um método que vem sendo introduzido na prática clínica do mastologista. O exame fundamenta-se na detecção de sinal de ressonância nuclear magnética emitido por prótons presentes na água e gordura dos tecidos, com o objetivo de formar imagens anatômicas. O aparelho de RNM cria um campo magnético que sutilmente magnetiza os prótons no corpo, fazendo com que eles emitam um sinal de ressonância nuclear magnética. Então, o sinal é captado por uma bobina que fica ao redor da mama (Schnall, 2006). Para realização da RNM mamária é usado um contraste infundido em veia periférica do paciente, capaz de avaliar a vascularização local e a permeabilidade vascular. Como os tumores da mama apresentam uma

neovascularização, eles são detectados pela RNM. Assim, a RNM pode ser considerada um exame que estuda a angiogênese tumoral. O gadopentetato de dimeglumina (mais conhecido como gadolínio ou Gd-DTPA) é o contraste mais utilizado atualmente para RNM da mama. Ele é um agente de baixo peso molecular que se difunde com relativa facilidade através das membranas capilares e dentro do espaço extracelular, não entrando no compartimento intracelular.

Os primeiros estudos de RNM em mama datam da segunda metade da década de 70 (Medina et al., 1975; Bovee et al., 1978). Nos anos 80, foi desenvolvida uma bobina específica para mama que melhorou a qualidade das imagens (Stelling et al., 1985), porém o contraste natural dos tecidos ainda era insuficiente para uma boa detecção do câncer de mama. Enfim em 1989, Heywang et al. (1989) e Kaiser e Zeitler (1989), independentemente, relataram o uso de um contraste intravenoso para detectar câncer de mama, o gadolínio. Com a introdução do gadolínio e surgimento de aparelhos mais modernos de 0,5 a 4 Tesla (T), atualmente a RNM da mama é capaz de produzir imagens com altíssima definição e detalhamento.

Por essas características, a RNM tem-se mostrado melhor que a mamografia, ultra-som e exame clínico na determinação da extensão tumoral (Boetes et al., 1994; Davis et al., 1996; Patridge et al., 2002). Alguns estudos verificaram uma boa correlação entre o tamanho do tumor medido pela RNM e o tamanho real medido no exame histopatológico (Kuroki et al., 2002; Wasser et al., 2003). Por esse motivo, a RNM tem sido aplicada no acompanhamento da resposta tumoral em pacientes submetidas à quimioterapia neo-adjuvante (Weatherall et al., 2001;

Wasser et al., 2003), principalmente quando clinicamente não se detecta doença residual após a quimioterapia (Partridge et al., 2002).

A RNM apresenta bons resultados na detecção de pequenos tumores de mama. Isso foi retratado por Heywang-Krobrunner et al. (1999) e Lampe et al. (2002), que conseguiram localizar com precisão carcinomas menores que 1cm. Os focos de carcinoma *in situ* também podem ser identificados pela RNM. Em um estudo recente, Kuhl et al. (2007) mostraram 92% de sensibilidade da RNM no diagnóstico de carcinoma *in situ* puro, sendo que a sensibilidade para lesões de alto grau foi de 98%. Além disso, a RNM apresenta a capacidade de detectar multifocalidade tumoral (Caramella et al., 2007). Sendo assim, a RNM tem sido considerada um exame que pode auxiliar a selecionar paciente candidata à cirurgia conservadora (Zhang et al., 2002), quer para prever a extensão do tumor na mama ipsilateral quer para avaliar lesões ocultas na mama contralateral (Lehman et al., 2007).

Outra indicação clássica do uso da RNM é na avaliação de mulheres com implantes mamários. Neste grupo, este exame tem sido um bom método diagnóstico para avaliação de doenças benignas e malignas. Além disso, alguns estudos têm mostrado que a RNM é a melhor técnica para avaliar a integridade dos implantes (Scaranelo et al., 2004; Hölmich et al., 2005).

A RNM também tem aplicação no rastreamento do câncer de mama como auxiliar a mamografia. Segundo as recomendações da American Cancer Society, que são baseadas em evidências, a RNM é indicada para pacientes com mutação nos genes BRCA, pacientes com parentes de primeiro grau portadores

de mutação no BRCA e pacientes com risco de desenvolver câncer de mama maior ou igual a 20%-25% ao longo da vida, determinado por algum modelo de risco (Saslow et al., 2007). Alguns estudos fundamentam essas recomendações. Um estudo holandês com 1909 mulheres de alto risco para câncer de mama, que foram inseridas em um programa de triagem anual com mamografia e RNM, mostrou após um seguimento médio de 2,9 anos que a RNM parece ser mais sensível na detecção do câncer nesse grupo de pacientes (Kriege et al., 2004). Esses resultados estão de acordo com os do estudo conduzido por Kuhl et al. (2005), que avaliou 529 mulheres assintomáticas com história familiar de risco para câncer de mama ou mutação no gene BRCA e que foram acompanhadas por uma média de 5,3 anos realizando exame clínico, mamografia, ultra-sonografia e RNM anuais. Os autores concluíram que a RNM aumentou significativamente a sensibilidade diagnóstica e que a mamografia, isoladamente ou combinada com ultra-sonografia, é insuficiente para o diagnóstico precoce do câncer nesse grupo de mulheres. Warner et al. (2004) também mostraram a superioridade da RNM em 236 mulheres com mutação no gene BRCA 1/2. Tais observações podem estar relacionadas ao fato da sensibilidade da RNM não ser influenciada pela densidade mamográfica (Bluemke et al., 2004).

Apesar de a RNM apresentar alta sensibilidade para diagnóstico de carcinoma de mama, variando de 80% a 100%, sua especificidade é considerada moderada, variando de 49% a 97% (Palmedo et al., 1996; Tiling et al., 1997; Bluemke et al. 2004; Hata et al., 2004). Esse método detecta inúmeros artefatos e estruturas que não são câncer, ou seja, mostra um grande número de resultados falsos positivos. Assim, a RNM apresenta a limitação de muitas vezes superestimar

a extensão real da doença. Hata et al (2004), estudando pacientes que fizeram RNM, mostraram que o tamanho real do carcinoma pode ser superestimado em grande parte dos casos; tal fato pode levar a cirurgias mais extensas desnecessariamente. Portanto, seria importante o desenvolvimento de técnicas para auxiliar a RNM a determinar com mais precisão a real extensão tumoral.

Uma outra limitação do exame de RNM é ainda a dificuldade de abordar cirurgicamente as imagens suspeitas no exame. Para isso, foram criadas técnicas específicas para localização das lesões através da RNM. Orel et al. (1994) mostraram uma série de 12 pacientes nas quais utilizaram técnicas de localização de alterações na mama guiadas pela RNM. Estudos posteriores apresentando maiores casuísticas verificaram a viabilidade das técnicas de localização por RNM (Lampe et al., 2002; Morris et al., 2002; Siegmann et al. 2005). Entretanto, atualmente, os equipamentos para localização através de RNM ainda são pouco disponíveis em nosso meio e a técnica é pouco dominada. Além disso, os dispositivos hoje existentes para localização somente conseguem apontar a lesão suspeita e não permitem auxiliar o cirurgião a determinar uma ressecção tumoral com margens livres. Dessa forma, seria necessária a criação de novas tecnologias que facilitassem a cirurgia de lesões detectadas pela RNM.

A medicina nuclear é uma das tecnologias que vêm sendo incorporadas ao arsenal diagnóstico e terapêutico da mastologia. Técnicas como a biópsia do linfonodo sentinela guiada por radiofármacos e localização radioguiada de lesões ocultas (ROLL), tornaram-se rotina na cirurgia do câncer de mama. Uma outra técnica de medicina nuclear usada no estudo do câncer de mama é a cintilografia

mamária (CM) ou mamocintilografia. Esse exame baseia-se na injeção de um radiofármaco com afinidade pelas células tumorais em uma veia periférica do paciente; então o sinal emitido pelo radiofármaco é captado através de uma câmara detectora de radioatividade gama (gama-câmara) que, dessa forma, mostra a localização tumoral. O Tc^{99m} -methoxyisobutyl isonitrile (mais conhecido como ^{99m}Tc -sestamibi ou MIBI) é o radiofármaco mais comumente usado na CM e foi o primeiro aprovado pelo Foods and Drugs Administration (FDA) para uso nas CM. O seu exato mecanismo de acúmulo nas células tumorais ainda não está esclarecido, mas parece estar relacionado à grande presença de mitocôndrias, ao conteúdo mitocondrial e ao potencial da membrana plasmática das células (Tiling et al., 1997), sendo um mecanismo dependente de energia (Cordobes et al., 1996). Portanto, a CM pode ser considerada um exame da fisiologia ou metabolismo tumoral.

A CM tem sido estudada principalmente para auxiliar o diagnóstico do câncer de mama, diferenciando lesões benignas de malignas. Alguns estudos têm avaliado o uso da mamocintilografia em mulheres que previamente apresentam lesões suspeitas à palpação ou mamografia (Palmedo et al., 1996; Tiling et al., 1997; Taillerfer, 1999). Sua especificidade para detecção do câncer de mama varia de 75% a 88% e a sensibilidade de 62% a 85%, em diferentes estudos (Imbriaco et al., 2001; Tiling et al., 2002; Bone et al., 2003). Devido à sua capacidade de marcar a célula neoplásica, a cintilografia também permitiu, em alguns estudos, identificar os carcinomas *in situ* (Palmedo et al., 1996; Tiling et al., 1997). A cintilografia também foi utilizada na detecção da multifocalidade, multicentricidade e bilateralidade do câncer de mama (Derebeck et al., 1999; Vargas et al., 2001).

Teoricamente, o ^{99m}Tc -sestamibi tem afinidade por todas as células tumorais, provavelmente devido a maior quantidade de mitocôndrias presentes; portanto poderia ser capaz de marcar toda a extensão do tumor. Esta característica permitiu o uso da cintilografia para avaliar resposta à quimioterapia neo-adjuvante. Foi verificado que quando houve resposta evidente à quimioterapia, com diminuição do tamanho tumoral, observou-se uma diminuição do tamanho da área de captação pela cintilografia (Tiling et al., 2002). Porém, a captação do ^{99m}Tc -sestamibi e sua identificação na cintilografia são mais comuns em tumores maiores que 1cm e em tumores palpáveis, embora alguns autores identificaram tumores de 5mm (Palmedo et al., 1996; Tiling et al., 1997; Tiling et al., 2002).

A capacidade do ^{99m}Tc -sestamibi em marcar mais o tecido neoplásico que o normal, possibilita sua utilização na ressecção do carcinoma de mama. Nesse sentido, foram desenvolvidos estudos em que a cintilografia foi utilizada com o objetivo de guiar a biópsia para o diagnóstico de câncer de mama (Scaf   et al., 2002; Soluri et al., 2002).

Cox et al. (1996) foram os primeiros a descrever um relato de caso no qual foi usado ^{99m}Tc -sestamibi intravenoso e, com a ajuda de uma sonda de detec     de radia     gama (gama probe ou probe), conseguiram localizar na mama um carcinoma oculto. Barbera et al. (2003) utilizaram o mesmo método em uma série de cinco pacientes para também encontrar carcinoma oculto na mama. Esses dois estudos puderam mostrar que o gama-probe pode permitir a diferencia     intra-operatória de tecido mamário normal do neoplásico, já que esse último apresenta maior capta     do ^{99m}Tc -sestamibi. Atualmente o uso do

gama probe é largamente utilizado nas cirurgias radioguiadas de localização de lesões impalpáveis (ROLL), na localização do linfonodo sentinela e na combinação das duas técnicas (Krag et al. 1993; Veronesi et al., 1997; Zurrida et al., 1998; Luini et al., 1999; Gennari et al., 2000; Barros et al., 2002). Nesses casos, um colóide como dextran, fitato ou albumina, marcado por ^{99m}Tc , é injetado diretamente na mama.

O conceito de cirurgia radioguiada, na qual o ^{99m}Tc -sestamibi é infundido intravenosamente e então é detectado no tumor com o gama-probe, atualmente é utilizado em cirurgias de adenoma da paratireóide (Mariani et al., 2003). Da mesma forma que acontece nas cirurgias da mama, nas cirurgias de adenoma da paratireóide é difícil diferenciar o tecido doente do sadio adjacente; assim a cirurgia radioguiada permite facilitar a distinção entre paratireóide e tiróide normais do tecido neoplásico paratireoidiano.

A literatura médica apresenta vários trabalhos utilizando RNM e CM no estudo do câncer de mama, porém sempre comparando a acurácia dos exames no diagnóstico da doença (Palmedo et al., 1996; Tiling et al., 1997; Imbriaco et al., 2001; Bagni et al., 2003; Bone et al., 2003; Howarth et al., 2005). Entretanto, não se encontram estudos associando os dois métodos para auxiliar no diagnóstico nem no tratamento do câncer de mama. Como já foi visto, a RNM é um exame capaz de detectar lesões pequenas, porém tem limitações como superestimar a extensão da doença e dificuldade para guiar ressecção. A CM é um exame que tem limitações em pequenas lesões, mas pode auxiliar a ressecção através da cirurgia radioguiada. Dessa forma, a associação de um exame da anatomia tumoral (RNM) e da fisiologia tumoral (CM) poderia ajudar a suprir as limitações de ambos os métodos.

Nesse sentido, foi realizado um projeto de pesquisa no qual foram desenvolvidas duas novas técnicas para associar RNM e CM com ^{99m}Tc -sestamibi. A primeira, intitulada Avaliação Radioguiada Intra-operatória das Margens (Radioguided Intraoperative Margins Evaluation – RIME), utiliza o ^{99m}Tc -sestamibi intravenoso no momento da cirurgia para auxiliar a ressecção tumoral com margens livres através de uso de um gama-probe. A segunda, intitulada Fusão da Ressonância Nuclear Magnética e Cintilografia Mamária (Magnetic resonance imaging/ scintimammography fusion – MRI/SM), consiste na união das imagens de RNM com CM através de um programa de computador a fim de se obter uma melhor avaliação da real extensão do tumor.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Estudar a cirurgia radioguiada com ^{99m}Tc -sestamibi intravenoso associada à ressonância nuclear magnética no câncer de mama

2.2. Objetivos Específicos

ARTIGO 1

- Avaliar a factibilidade da técnica de Avaliação Radioguiada Intra-operatória das Margens (Radioguided Intraoperative Margins Evaluation - RIME).

ARTIGO 2

- Avaliar se a RIME pode auxiliar a ressecção do câncer de mama com margens livres.

ARTIGO 3

- Avaliar a factibilidade da técnica de fusão de imagens de RNM e CM (MRI/SM).
- Determinar a correlação do tamanho tumoral medido na MRI/SM e o exame histopatológico.
- Comparar o tamanho tumoral medido pela MRI/SM com RNM, mamografia e exame clínico.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo experimental descritivo.

3.2. Tamanho amostral

Como as técnicas estudadas nesta pesquisa são inéditas, na revisão da literatura não foram identificados estudos nos quais tivessem sido aplicadas. Por isso não foi possível o cálculo de um tamanho amostral. Foi decidido estudar mulheres que seriam submetidas à mastectomia no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (Caism) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) no período de um ano. Foram estudadas 23 mulheres.

3.3. Variáveis

As variáveis estudadas, suas definições e respectivas categorias são:

- Intensidade de captação cintilográfica: quantidade de radiação emitida pelo radiofármaco e detectada pela cintilografia mamária, segundo laudo do médico nuclear: Categorias: ausente, discreta, moderada e acentuada.

- Padrão de captação cintilográfica: tipo de imagem formada pela cintilografia mamária após detecção da radiação emitida pelo radiofármaco, segundo laudo do médico nuclear: Categorias: homogêneo focal, homogêneo difuso, heterogêneo focal, heterogêneo difuso.
- Tempo ideal para cirurgia radioguiada: intervalo transcorrido, em minutos, desde a infusão do radiofármaco até que a relação entre a contagem de radiação do tumor e radiação de fundo seja máxima, avaliado pelo médico nuclear através das curvas de contagem de radiação por tempo das imagens cintilográficas dinâmicas.
- Contagem de radiação na mama oposta: quantidade de radiação na mama sem câncer detectada pelo probe, em contagens por segundo (cps), no período intra-operatório após injeção do radiofármaco, realizada pelo cirurgião no tempo ideal para cirurgia radioguiada.
- Contagem de radiação no tumor: quantidade de radiação no tumor detectada pelo probe, em contagens por segundo (cps), no período intra-operatório após injeção do radiofármaco, realizada pelo cirurgião no tempo ideal para cirurgia radioguiada.
- Contagem de radiação peritumoral: quantidade de radiação próxima ao tumor detectada pelo probe, em contagens por segundo (cps), no período intra-operatório após injeção do radiofármaco, realizada pelo cirurgião no tempo ideal para cirurgia radioguiada nas margens superior, inferior, medial e lateral.
- Tecido retirado pela cirurgia radioguiada (segmentectomia): tamanho, em milímetros, do tecido mamário ressecado com a orientação da cirurgia radioguiada, medido pelo cirurgião com uma régua milimetrada em 3 diâmetros: transversal, longitudinal e anteroposterior.
- Doença residual: foco de carcinoma restante na mama após a cirurgia radioguiada, verificado pelo patologista. Categorias: ausente, *in situ*, invasor, *in situ* e invasor.

- Distância do foco residual: distância, em milímetros, entre o foco mais distante do carcinoma na mama residual e a margem de ressecção da área retirada, medida microscopicamente pelo patologista.
- Tamanho da doença residual: dimensões, em milímetros, do maior foco de carcinoma encontrado na mama residual, avaliada microscopicamente pelo patologista
- Margem da segmentectomia: presença de foco de carcinoma no limite do tecido mamário ressecado pela cirurgia radioguiada, verificado microscopicamente pelo patologista. Categorias: presente (comprometida) e ausente (livre).
- Distância das margens livres: distância, em milímetros, entre o tumor na segmentectomia e a margem de ressecção, medida microscopicamente pelo patologista em quatro localizações: superior, inferior, medial e lateral.
- Margens comprometidas: face da segmentectomia que apresenta comprometimento por carcinoma, avaliado pelo patologista microscopicamente. Categorias: medial, lateral, superior, inferior.
- Tamanho do tumor: dimensões, em milímetros, do maior foco de carcinoma, medido macro e microscopicamente pelo patologista, em três diâmetros: transversal, longitudinal e anteroposterior.
- Tamanho clínico do tumor: dimensões, em milímetros, do maior foco de carcinoma à palpação prévia à cirurgia, medido pelo pesquisador com uma régua milimetrada, em dois diâmetros: transversal e longitudinal.
- Tamanho mamográfico do tumor: dimensões, em milímetros, do maior foco de carcinoma segundo a última mamografia realizada pela mulher antes da cirurgia (sem magnificação) medida pelo pesquisador com uma régua milimetrada, em três diâmetros: transversal, longitudinal e anteroposterior.

- Tamanho do tumor na RNM: dimensões, em milímetros, do maior realce de contraste correspondente ao tumor no exame de RNM, medido pelo radiologista na tela do computador, em três diâmetros: transversal, longitudinal e anteroposterior.
- Tamanho do tumor na MRI/SM: dimensões, em milímetros, da área de intersecção entre a RNM e a CM, medida pelo pesquisador na tela do computador, em dois diâmetros: longitudinal e anteroposterior.
- Idade: tempo transcorrido em anos entre a data de nascimento (que consta no prontuário) e data de admissão ao estudo, calculada pelo pesquisador principal.
- Mama submetida à cirurgia: A mama acometida pelo câncer, segundo consta no prontuário médico. Categorias: direita e esquerda.
- Biópsia: tipo de abordagem realizada para diagnóstico histológico do câncer de mama, segundo o prontuário médico. Categorias: agulha grossa ou cirúrgica.
- Local do tumor: região da mama onde está situada a maior extensão tumoral, segundo a palpação realizada pelo pesquisador. Categorias: quadrante súpero-lateral (QSL), quadrante súpero-medial (QSM), quadrante ínfero-lateral (QIL), quadrante ínfero-medial (QIM), quadrante central (QC).
- Tamanho da mama: volume mamário, avaliado através do número do sutiã usado pela mulher, referido por ela no momento da inclusão no estudo. Categorias: pequena (38 a 42); média (44 ou 46); grande (48 a 56).
- Estadiamento clínico do tumor: avaliação da extensão da doença, segundo consta do prontuário médico antes da cirurgia. Categorias: I, II, III e IV (AJCC, 2002).
- Padrão de densidade mamográfica: porcentagem de tecido glandular da mama em relação ao tecido gorduroso, avaliada pelo pesquisador na

última mamografia realizada pela mulher antes da cirurgia. Categorias: baixa [padrão N1 e P1]; alta [padrão P2 e DY] (Wolfe, 1976).

- Número de fragmentos: quantidade de secções da mama utilizadas pelo patologista para realizar o exame histopatológico

3.4. Seleção dos sujeitos

Os sujeitos foram mulheres acompanhadas no Ambulatório de Patologia Mamária do Caism da Unicamp. A admissão no estudo foi feita no próprio Ambulatório e restringiu-se às mulheres com câncer de mama que tinham indicação de mastectomia de forma consecutiva, no período de janeiro a dezembro de 2005. As mulheres foram abordadas pelo pesquisador que explicou brevemente o estudo e perguntou se elas estariam interessadas em participar. O pesquisador aplicou a Lista de Verificação (Anexo 1) a cada uma para garantir o cumprimento dos critérios de admissão.

3.4.1. Critérios de inclusão

Seguem os critérios de inclusão e suas definições:

- a) Diagnóstico de carcinoma ductal invasivo de mama – tumor maligno de mama confirmado por estudo histológico de biópsia.
- b) Tumor unilateral – presença de câncer em apenas uma das mamas.
- c) Tumor unifocal – presença de um único foco de tumor diagnosticado até o momento da inclusão no estudo pelo exame clínico, mamografia ou ultra-som.

3.4.2. Critérios de exclusão

Seguem os critérios de exclusão e suas definições:

- a)* Biópsia excisional – tumor retirado por completo para o diagnóstico.
- b)* Quimioterapia neo-adjuvante – realização de quimioterapia prévia à cirurgia.
- c)* Doença recidivada – retorno da doença após tratamento prévio.
- d)* Material metálico no corpo – presença de qualquer objeto de metal no corpo da mulher que não possa ser retirado, como próteses, parafusos, placas, pinos, marcapassos.
- e)* Claustrofobia – estado psicopatológico caracterizado pelo medo de estar ou passar em lugares fechados ou de tamanho reduzido.

3.5. Técnicas

3.5.1. Medida do tumor na mamografia e exame clínico

Todas as mulheres incluídas no estudo tinham mamografia recente (há menos de 1 mês antes da cirurgia) nas incidências crânio-caudal e médio lateral oblíqua sem ampliações. O tumor foi medido em três diâmetros com uma régua milimetrada pelo pesquisador na sala operatória, com as imagens colocadas em um negatoscópio. Na incidência crânio-caudal foram medidos os diâmetros anteroposterior e transversal, na médio-lateral-oblíqua o diâmetro longitudinal.

O exame clínico foi realizado pelo pesquisador no momento da cirurgia. As pacientes ficaram em decúbito dorsal com os braços abertos e o tumor palpável foi medido em dois diâmetros (transversal e longitudinal) com uma régua milimetrada.

3.5.2. Cintilografia mamária (CM)

As mulheres foram submetidas à CM com ^{99m}Tc -sestamibi (Cardilite[®], Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, Inc., Massachusetts, USA), dois a dez dias antes da cirurgia, no Hospital das Clínicas (HC) da Unicamp, Serviço de Medicina Nuclear. Utilizou-se a dose de 740MBq (20 mCi), administrada em veia previamente cateterizada com cânula plástica estéril no pé contralateral à lesão da mama (para evitar captação do sítio de injeção), seguido de 10ml de solução salina a 0,9%.

A CM foi realizada em uma câmara de cintilação equipada com colimadores de furos paralelos e de baixa energia (Sopha DST, Sopha Medical Vision), acoplada a um computador. A paciente ficou deitada em uma maca na posição decúbito ventral com as mamas pendentes e sem compressão. As imagens foram obtidas nas projeções laterais e oblíquas posteriores das mamas e anteriores do tórax e axilas.

Nos primeiros 15 minutos após a administração do radiofármaco foram obtidas imagens dinâmicas na projeção lateral da mama acometida com a neoplasia. Em seguida, foram realizadas as imagens estáticas. Nas imagens dinâmicas foram traçadas regiões de interesse (region of interest - ROI) ao redor do tumor (alvo) e no tecido normal (radiação de fundo ou *background* – BG) e gerado por computador um gráfico de contagem de radiação por unidade de tempo. Então foi possível verificar, em cada paciente, o tempo no qual houve maior diferença de contagem de radiação entre o tumor e a mama normal (BG). Com isto, determinou-se o tempo ideal para iniciar a cirurgia radioguiada. As imagens foram analisadas em filme

fotográfico e por leitura direta na tela do computador pelo método de análise duplo cego, por dois médicos nucleares.

3.5.3. Ressonância nuclear magnética (RNM)

O exame de RNM foi realizado no HC- Unicamp, Serviço de Ressonância Magnética, com um aparelho de 2.0T (Elscent Gyrex 2T Prestige, Elscent Ltd, Haifa, Israel), no mesmo dia em que a paciente realizou a CM. As mulheres foram posicionadas em decúbito ventral em bobina específica para exame mamário, ficando as mamas pendentes e sem qualquer compressão durante o procedimento.

As seqüências de imagens realizadas foram: T1 com saturação de gordura (TE 16, TR 730, TA 160, NEX 2, 4mm sem gap, matriz 300x240), T2 com saturação de gordura (TE 96, TR 6000, TA 150, matriz 300x242, NEX 2, 4mm sem gap) e gradiente eco 3D pré-contraste e nos minutos 1, 2, 5 e 6 após a injeção do contraste, sem mobilização da paciente. Utilizou-se a dose de 0,1mmol/kg de gadolínio (Viewgam[®], Laboratórios Bacon S.A.I.C., Buenos Aires, Argentina) infundido em bolo em veia do membro superior, após prévia cateterização com cânula plástica estéril. As seqüências T1 e T2 foram realizadas nos três planos (coronal, sagital e axial) e o gradiente eco 3D no plano sagital. Foram realizadas imagens de subtração para definir qual a seqüência após contraste que tinha o maior realce.

Foi avaliada qualquer imagem de realce de contraste suspeita, correspondente ao tumor e outros focos. O tumor foi medido no computador em três diâmetros -

anteroposterior, transversal e longitudinal - na sequência de maior realce de contraste. As imagens foram analisadas em filme fotográfico e por leitura direta na tela do computador, pelo mesmo radiologista.

3.5.4. Cirurgia

No momento da cirurgia, após as pacientes estarem anestesiadas, foi injetado 740Mbq de ^{99m}Tc -sestamibi da mesma forma descrita anteriormente na realização da CM. Esperou-se o tempo ideal para iniciar a cirurgia radioguiada, estimado previamente em cada paciente. Primeiramente, a contagem de radiação da mama contralateral sem câncer foi medida com uma sonda de detecção dos raios gama - probe (Europrobe[®] systems CE0459, Eurorad, France) e foi determinada como a radiação de fundo (*background* – BG). Então, a contagem de radiação do tumor foi verificada, sendo sempre maior que BG. Assim, foi realizada uma segmentectomia com o auxílio do probe para definir as margens de ressecção (cirurgia radioguiada). Partindo com o probe do tumor, as margens foram consideradas livres quando a contagem de radiação era menor ou igual ao BG. O probe sempre foi angulado de forma a não ser apontado para o tórax da paciente. O acometimento de pele, da fáscia profunda e a presença de outros focos tumorais foram analisados na RNM para serem englobados na ressecção. O procedimento descrito caracterizou a Avaliação Radioguiada Intra-operatória das Margens (Radioguided Intraoperative Margins Evaluation – RIME). As incisões da pele utilizadas dependiam da localização do tumor, sendo semelhantes às incisões feitas em cirurgias conservadoras.

Após a segmentectomia, verificou-se a contagem de radiação de leito tumoral e se a radiação residual fosse maior que o BG, aquela margem era ampliada. A contagem de radiação *ex-vivo* das margens da segmentectomia também foi realizada. Após a retirada do tumor, as pacientes foram submetidas à mastectomia radical modificada, segundo Madden (Madden et al., 1972). As margens da segmentectomia foram identificadas com fios de sutura. As duas peças (segmentectomia e mama residual) foram submetidas a exame anatomopatológico.

3.5.5. Fusão da Ressonância nuclear magnética e Cintilografia mamária (MRI/SM)

Para a fusão das imagens foi desenvolvido um *software* em linguagem visual, usando-se o ambiente do MATLAB[®] *software* versão 6.5 (The MathWorks, Inc.,USA). O *software* contém três janelas de visualização na parte superior, onde são abertas as imagens de RNM, CM e a da fusão (MRI/SM). Na parte inferior estão presentes os módulos de comando: "Abrir RNM", "Abrir CM", "Mudar corte da RNM", "zoom" e "ajuste de posição" para RNM e CM e "Medir". Inicialmente, a imagem de RNM no plano sagital foi aberta na primeira janela e ajustou-se o zoom e a posição da imagem. Na sequência, a imagem de CM na visão lateral foi aberta na segunda janela, sendo realizados os ajustes do zoom e da posição para que o tamanho do *pixel* de ambas as imagens (RNM e CM) fossem idênticos.

A imagem de fusão foi formada na terceira janela de visualização através da movimentação das imagens de RNM e CM até que os contornos da mama se tornassem coincidentes, utilizando-se alguns pontos de referência como o mamilo e a junção da mama com o músculo peitoral. Como a CM é uma imagem planar, foi

utilizado para realização da fusão o corte da RNM que continha o mamilo, por ser o de maior área. Então, os cortes da RNM eram mudados, usando o módulo “Mudar corte da RNM”, até se atingir o corte que continha a maior dimensão tumoral.

Para realizar a medida do tumor na MRI/SM considerou-se a área de intersecção das imagens do tumor na RNM e CM. Foi utilizada para a fusão das imagens a seqüência da RNM gradiente eco 3D pós-contraste. O tumor foi medido em dois diâmetros: anteroposterior e longitudinal. O tamanho do *pixel* da RNM em um padrão DICOM 3.0 foi usado para realizar as medidas, sempre considerando os ajustes de zoom que eram feitos automaticamente pelo *software*. Todas as imagens foram interpretadas pela mesma pessoa.

3.5.6. Anatomopatológica

O tecido retirado pela cirurgia radioguiada (segmentectomia) teve as suas margens marcadas com tinta nanquim, bem como o leito tumoral na mama residual. Foram realizados cortes em todo o material a cada 1cm e realizado estudo macroscópico das peças. Toda área suspeita à macroscopia e mais três a quatro fragmentos aleatórios não suspeitos em cada quadrante foram inseridos em bloco de parafina. As lâminas foram coradas por hematoxilina-eosina (HE) e estudadas por microscopia óptica (microscópio Zeiss®).

O tamanho do tumor foi medido em três diâmetros (anteroposterior, transversal e longitudinal) macroscopicamente e confirmado microscopicamente. Na segmentectomia foi analisada a presença ou ausência de carcinoma invasor

ou *in situ*, comprometendo as margens. Foi considerada margem comprometida quando os focos de carcinoma estavam em contato com a tinta nanquim à microscopia. Na mama residual foi avaliada a presença ou ausência de focos tumorais invasivos ou *in situ* remanescentes, suas dimensões, sua localização e sua distância do leito tumoral.

3.6. Instrumentos para coleta dos dados

Foram utilizados dois instrumentos: lista de verificação e ficha de coleta de dados (Anexos 1 e 2), criados especialmente para este estudo. A Lista de Verificação foi testada em mulheres que são atendidas no Ambulatório. A Ficha de Coleta de Dados foi testada, pelo pesquisador, nas primeiras mulheres submetidas à técnica cirúrgica do estudo.

3.7. Coleta de dados

Os dados foram coletados pelo pesquisador, o qual transferiu as informações das mulheres e dos laudos dos exames (exame clínico, mamografia, RNM, CM, MRI/SM e anatomopatológico) para a Ficha de Coleta de Dados. O algoritmo do estudo encontra-se no Anexo 7.

3.8. Controle de qualidade

Para garantir a qualidade do estudo, primeiramente os instrumentos e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram testados em mulheres do Ambulatório de Patologia Mamária e as modificações necessárias foram feitas.

Para assegurar a homogeneidade das técnicas, as imagens da CM foram analisadas por apenas dois médicos nucleares experientes de maneira duplo-cega e, em caso de discordância entre eles, um terceiro foi utilizado. Da mesma forma foram analisadas as RNM por médicos radiologistas experientes. As cirurgias foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica composta por três médicos mastologistas após prévia padronização da técnica. O exame anatomopatológico foi laudado por dois médicos patologistas experientes. A análise das imagens de MRI/SM foi realizada pelo pesquisador que desconhecia o resultado dos outros exames.

3.9. Processamento e análise dos dados

Todas as fichas foram revisadas e as eventuais informações faltantes ou incoerentes foram reanalisadas pelo pesquisador, mediante consulta aos laudos dos exames. Foi criada uma planilha de dados no programa *Microsoft EXCEL*[®] (Anexo 3), que indica qualquer inconsistência nos dados inseridos.

Foi realizada uma análise descritiva e percentual dos dados coletados, calculou-se média, desvio padrão e mediana. A associação entre presença de doença residual e estado da margem foi analisada usando o teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas foram usados o teste t de Student e o teste de Wilcoxon (Altman, 1987). A análise por regressão linear (F test) foi usada para correlacionar as medidas dos diferentes exames, calculados o coeficiente de determinação (R^2), valor Slope e erro padrão (SE). O coeficiente de correlação de Pearson (r) foi também calculado. A análise dos dados foi feita com o *software*

SAS versão 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC), e estabelecido como nível de significância um valor $P < 0,05$.

3.10. Aspectos éticos

Neste estudo foram respeitados os princípios éticos enunciados na Declaração de Helsinque (World Medical Association, 2000) e na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas FCM/Unicamp (Anexo 4) e Comissão de Pesquisa do DTG/FCM/Unicamp (Anexo 5). Por se tratar de pesquisa com seres humanos, algumas observações foram feitas:

- As mulheres incluídas na pesquisa receberam um esclarecimento verbal, dado pelo pesquisador, no Ambulatório de Patologia Mamária do Caism/Unicamp. Durante o esclarecimento foram informados os seguintes itens do estudo: objetivos, justificativa, procedimentos realizados, riscos possíveis, benefícios esperados, sigilo da identidade e liberdade de recusa em participar, sem nenhum prejuízo.
- Depois as mulheres que se interessaram em participar, receberam e leram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) [Anexo 6]. Foram incluídas na pesquisa apenas as mulheres que voluntariamente concordaram em participar do estudo. Elas assinaram o TCLE e receberam uma cópia do mesmo.
- Com relação à cintilografia mamária, nenhuma reação adversa grave foi verificada com a infusão do ^{99m}Tc -sestamibi como angina, dor torácica e morte (Torizuka et al., 1991). Sintomas mais leves foram descritos como cefaléia, náuseas, alterações do paladar e parosmia, porém

infreqüentemente. Raramente ocorrem reações alérgicas ou anafiláticas graves como eritema multiforme associada ao uso do ^{99m}Tc -sestamibi (Thomson e Allman, 2001).

- Com relação à ressonância magnética, as mulheres que possuem qualquer material metálico no corpo são contra-indicadas a realizar o exame, por isso esse foi um critério de exclusão da pesquisa. As mulheres que têm claustrofobia necessitariam ser sedadas para realizar o exame; portanto foram também excluídas. O contraste utilizado (gadolínio) mostrou-se seguro, apresentando reações adversas em apenas 2,4% das vezes (Nelson et al., 1995). Dentre as reações descritas, a maioria foi leve, como náuseas, vômitos, urticária, eritema difuso, irritação na pele (Murphy et al., 1996), cefaléia, perversão do paladar e vasodilatação (Kirchin et al., 2001). Reações graves são extremamente raras, tendo sido descritos relatos de casos de anafilaxia (Weiss, 1990, Murphy et al., 1996), artralgia generalizada (Wexler e Spencer, 1993) e nenhum caso de óbito (Murphy et al., 1996). Foram utilizados protetores auriculares durante o exame devido ao ruído do aparelho.
- Com relação ao tratamento do câncer, não houve prejuízos para as mulheres que participaram da pesquisa. Isso porque, após a segmentectomia radioguiada (RIME) foi realizada a mastectomia conforme o tratamento cirúrgico do câncer proposto antes da mulher ser incluída no estudo.
- O tempo de cirurgia aumentou em alguns minutos, tempo estimado para realização da segmentectomia radioguiada.
- Foi mantida em sigilo a identidade da mulher, cujos dados foram identificados apenas pelo número de registro no estudo.

4. Publicações

ARTIGO 1 - *Breast Journal* 2006 May-Jun;12(3):202-7.

Radioguided surgery using intravenous ^{99m}Tc -sestamibi associated with breast magnetic resonance imaging for guidance of breast cancer resection

Giuliano M Duarte, César Cabello, Renato Z Torresan, Marcelo Alvarenga, Gilliat HQ Telles, Susana T Bianchessi, Nelson Caserta, Silmara R Segala, Mariana CL de Lima, Elba Cristina SC Etchebehere, Edwaldo E Camargo.

ARTIGO 2 - *European Journal of Surgical Oncology* 2007 May 9, in press.

Radioguided Intraoperative Margins Evaluation (RIME): Preliminary results of a new technique to aid breast cancer resection.

Giuliano M Duarte, César Cabello, Renato Z Torresan, Marcelo Alvarenga, Gilliat HQ Telles, Susana T Bianchessi, Nelson Caserta, Silmara R Segala, Mariana CL de Lima, Elba Cristina SC Etchebehere, Edwaldo E Camargo.

ARTIGO 3 - *Annals of Surgical Oncology* 2007 jul 15, in press

Fusion of magnetic resonance and scintimammography images for breast cancer evaluation: a pilot study

Giuliano M Duarte, César Cabello, Renato Z Torresan, Marcelo Alvarenga, Gilliat HQ Telles, Susana T Bianchessi, Nelson Caserta, Silmara R Segala, Mariana CL de Lima, Elba Cristina SC Etchebehere, Edwaldo E Camargo, Eduardo Tinois.

4.1. Artigo 1

ORIGINAL ARTICLE

Radioguided Surgery Using Intravenous ^{99m}Tc Sestamibi Associated with Breast Magnetic Resonance Imaging for Guidance of Breast Cancer Resection

Giuliano Mendes Duarte, MD,* César Cabello dos Santos, PhD,* Renato Zocchio Torresan, PhD,* Marcelo Alvarenga, PhD,[†] Gilliat H. Q. Telles, MD,[†] Susana Trigo Bianchessi, MD,[‡] Nelson Caserta, MD,[‡] Silmara R. Segala, MD,[§] Mariana da Cunha Lopes de Lima, MD,[§] Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere, PhD,[§] and Edwaldo E. Camargo, PhD[§]

*Department of Gynecology, Division of Oncology and Senology, [†]Department of Anatomic Pathology, [‡]Department of Radiology, Division of Magnetic Resonance Imaging, and [§]Department of Radiology, Division of Nuclear Medicine, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

Abstract: The purpose of this study was to evaluate the feasibility of surgery radioguided with intravenous ^{99m}Tc sestamibi associated with magnetic resonance imaging (MRI) of the breast to detect tumor extent and guide complete tumor resection. A descriptive experimental study was developed with 10 breast cancer patients (stage IIA–IIB) who underwent mastectomy. From 2 to 10 days before surgery, the patients underwent breast MRI with 0.1 mmol/kg of gadolinium and scintimammography with a 740 MBq of ^{99m}Tc sestamibi. A region of interest was drawn around the tumor image and an uptake curve as a function of time was plotted to calculate the optimal time to perform radioguided surgery. In the perioperative period, the same dose of ^{99m}Tc sestamibi was intravenously injected into the patients. Tumor resection was performed under the guidance of a gamma probe. MRI was used to evaluate the skin and deep fascia involvement and to detect occult tumor foci which were also excised. Subsequently a modified radical mastectomy was performed. Tumor and residual breast were histopathologically examined. In a series of 10 women, all demonstrated ^{99m}Tc sestamibi uptake in tumor cells. Eight patients showed no disease in the residual breast, one presented with one foci of invasive ductal carcinoma measuring 0.5 cm in diameter located 5 cm from the tumor bed, and one presented with one foci of ductal carcinoma in situ measuring 0.8 cm at the resection margin. The mean tumor size in the histopathologic assessment was 3.3 cm and in MRI was 5.0 cm. Radioguided surgery using ^{99m}Tc sestamibi associated with MRI is a feasible technique that can be employed in tumor resection. ■

Key Words: breast cancer, magnetic resonance imaging, radioguided surgery, ^{99m}Tc sestamibi

Breast-conserving surgery for breast cancer has been established as the surgical technique of choice for early stage tumors in view of the fact that patient survival has not changed in comparison with postmastectomy survival (1,2). The purpose of conservative surgery is to improve cosmetic outcome and achieve adequate local control of the disease. However, it has been demonstrated that local disease recurrence is more frequent in this type of procedure (1,2). It occurs most often in the tumor bed (3,4), a fact suggesting that residual disease may remain

after primary treatment. Nevertheless, apart from macroscopic tumor size, the amount of tissue to be removed to ensure that no residual disease remains has not yet been defined (5).

For local control of the disease, several intraoperative techniques have been developed to obtain tumor-free margins, including ultrasound (6), frozen section analysis of tumor margins, and cytologic evaluation of the tumor bed (7). However, a tumor-free margin does not necessarily indicate that the remaining breast is free of disease (5,8) due to the high frequency of multifocality in breast cancer. It is known that during conservative surgery it is difficult to distinguish malignant tissue from normal tissue. In order to achieve this, the surgeon usually uses physical breast examination (palpation) and mammography, but both may underestimate the real extent of disease.

Address correspondence and reprint requests to: Giuliano Mendes Duarte, MD, Rua 24 de Maio, 313, ap 21, Campinas, São Paulo, Brazil, or e-mail: giuliano.duarte@ig.com.br.

© 2006 Blackwell Publishing, Inc., 1075-122X/06
The Breast Journal, Volume 12 Number 3, 2006 202–207

^{99m}Tc sestamibi is a radiopharmaceutical that has an affinity for tumor cells, probably related to the large number of mitochondria present. It has been used to evaluate suspicious lesions during palpation or mammogram (9–11), and in radioguided surgery for parathyroid adenoma (12). Magnetic resonance imaging (MRI) of the breast is an examination that produces high-definition images and shows a good correlation with real tumor size (13). MRI is better than mammography, ultrasound, and palpation for determining tumor extent (14,15), and it has proved to be a good tool for selecting which patients are eligible for breast-conserving surgery (16).

The aim of this study was to evaluate the feasibility of using a radioguided surgical technique with intravenous ^{99m}Tc sestamibi associated with MRI to aid in complete resection of breast cancer, avoiding remaining residual disease.

MATERIALS AND METHODS

A descriptive experimental study was carried out with 10 breast cancer patients (stage IIA–IIB) scheduled for mastectomy from January 2005 to June 2005 at the Women's Integral Healthcare Center of the State University of Campinas, São Paulo, Brazil. Inclusion criteria were histologic diagnosis of invasive ductal carcinoma, and unifocal and unilateral tumor. Exclusion criteria were excisional biopsy, neoadjuvant chemotherapy, recurrent disease, presence of metallic material in the body, and claustrophobia. The ethics committee approved the study and all patients gave their informed consent. Two to 10 days before surgery the patients included in the study underwent scintimammography with ^{99m}Tc sestamibi and breast MRI.

Scintimammography

Scintimammography was performed in a gamma camera equipped with a low-energy, parallel hole collimator (Sopha DST; Sopha Medical Vision, Buc, France) connected to a computer. A 740 MBq (20 mCi) dose of ^{99m}Tc sestamibi (Cardiolite; Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, Inc., Billerica, MA) was injected into a pedal vein previously catheterized with a sterile plastic cannula, followed by 10 ml of 0.9% saline solution. The patients were positioned prone on a special imaging table. Breast images were acquired in the lateral and posterior oblique views. Images of the chest and axillary region were obtained in the anterior view.

Within 15 minutes after administration of the radiopharmaceutical, dynamic images of the breast with tumor were acquired in a lateral view. Subsequently static images

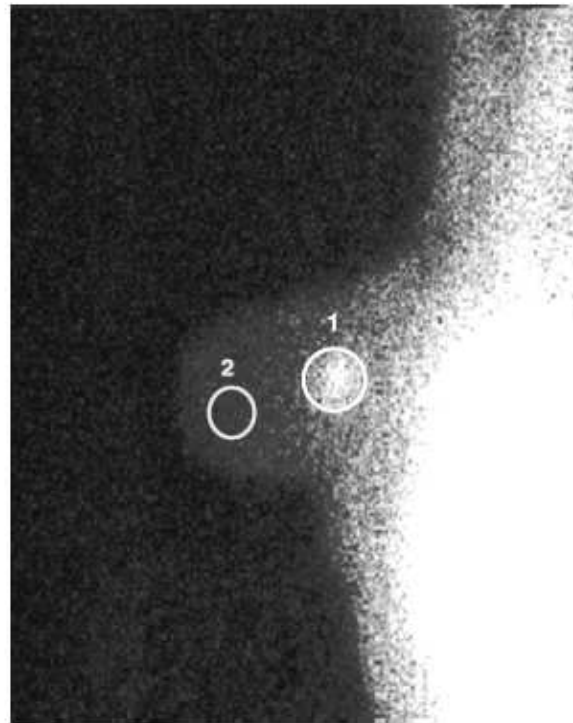


Figure 1. Scintimammography with ^{99m}Tc sestamibi (lateral view) using ROI technique in the tumor (1) and normal breast tissue (2).

were acquired. In the dynamic images, regions of interest were drawn (ROIs) around the tumor (target) and normal tissue (background radiation). A graph of the radiation count against a unit of time was generated (Figs. 1 and 2). In each patient, the time when the greatest difference in radiation count occurred between the tumor (target) and normal breast tissue (background radiation) was observed. Thus the optimal time to begin radioguided surgery was determined. Images were analyzed by photograph and by direct reading on a computer screen using a double-blinded method, performed by two nuclear physicians.

Magnetic Resonance Imaging

Magnetic resonance imaging was performed with a 2.0T (Elscent Gyrex 2T Prestige; Elscint Ltd., Haifa, Israel) device. Patients were positioned prone on an imaging table so that the breasts were hanging freely into a cushioned recess containing dedicated breast coils. Imaging sequences were T1 with fat saturation (TE 16, TR 730, TA 160, NEX 2, 4 mm with no gap, 300 × 240 matrix), T2 with fat saturation (TE 96, TR 6000, TA 150, 300 × 242 matrix, NEX 2, 4 mm with no gap), and three-dimensional (3D)

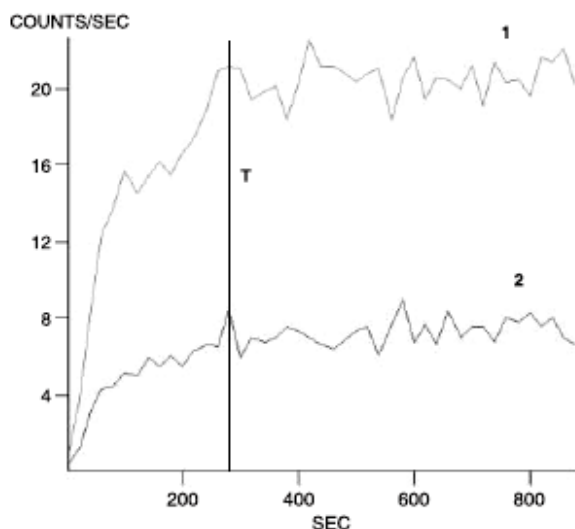


Figure 2. Curves of radioactive counts against time. Line 1 represents the tumor; line 2 represents normal breast tissue; line T shows the optimal time to begin radioguided surgery in this case.

gradient-echo sequence prior to contrast injection and at 1, 2, 5, and 6 minutes after contrast injection without patient movement. A bolus of 0.1 mmol/kg gadolinium (gadopentetate dimeglumine) (Viewgam; Bacon Laboratories S.A.I.C., Buenos Aires, Argentina) was intravenously injected in an upper limb vein after prior catheterization with a sterile plastic cannula. T1 and T2 sequences were performed in three planes (coronal, sagittal, and axial). A 3D gradient-echo sequence was performed in the plane containing the largest tumor diameter (Fig. 3).

The size of any captured image corresponding to the tumor was estimated. Measurements in the three diameters were taken in millimeters and other foci of contrast uptake were evaluated. All images were interpreted in a photograph or film of selected views by the same radiologist.

Surgery

At the time of surgery, after anesthesia, a bolus of 740 MBq ^{99m}Tc sestamibi was intravenously injected in the same manner previously described. The optimal time to begin radioguided surgery was awaited. First, the radiation count of the tumor site and contralateral breast (no cancer) were measured with a gamma ray detection probe (Europrobe; Eurorad, Strasbourg, France). The radiation count of the contralateral breast was considered as background radiation. Then the tumor was excised under the guidance of a handheld gamma probe. Starting from the tumor site, margins were considered tumor free when the radiation count was close to the background radiation.

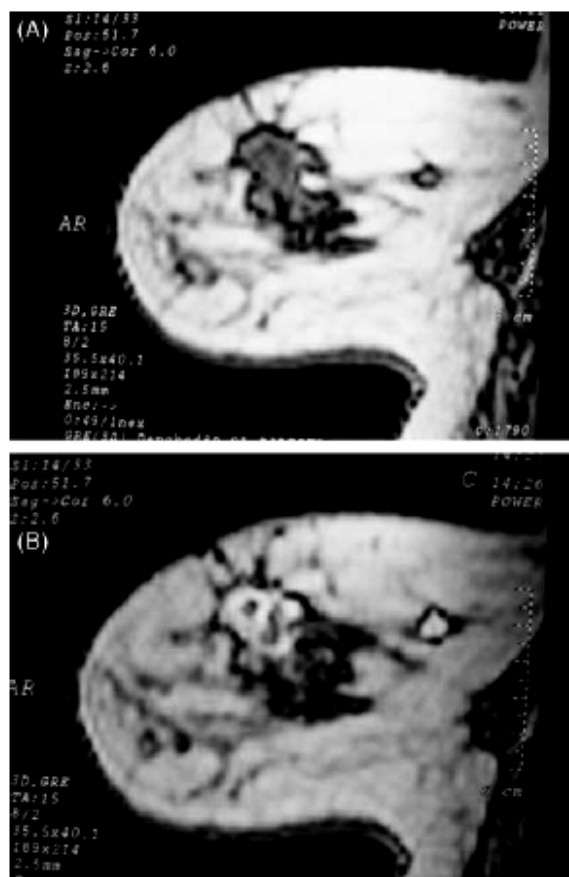


Figure 3. Magnetic resonance imaging of the breast showing tumor (A) before and (B) after contrast administration in the 3D gradient-echo sequence.

The handheld probe was always angled away from the chest wall of the patient. Involvement of the skin and deep fascia and the presence of other tumor foci were analyzed in the MRI and were then included in the surgical resection. After tumor removal, the tumor bed was checked for residual radioactivity greater than the background radiation; if any was present the resection margin was enlarged. The ex vivo counts of the tumors and their margins were also identified with the handheld gamma probe.

All patients underwent modified radical mastectomy. The margins of the tumor and residual breast were identified. Both were sent to the anatomic pathology lab for examination.

Pathology

The tumor bed and margins were marked with China ink. Surgical specimens were longitudinally cut into

Table 1. Distribution of Patients Regarding Tumor Size at MRI, at Pathology, and Free Margins

Patient	Tumor size at MRI (cm)	Tumor size at pathology (cm)	Largest free margin (cm)	Smallest free margin (cm)
1	7.0	3.0	3.5	0.8
2	4.0	2.1	3.2	1.0
3	4.8	2.5	5.0	0
4	4.8	3.0	3.0	1.5
5	9.8	4.0	3.0	0.5
6	3.7	3.5	5.0	1.2
7	4.8	4.1	2.2	1.4
8	2.8	3.4	5.0	0.1
9	3.8	2.5	2.6	1.0
10	5.5	5.1	4.7	0.3
Mean	5.0	3.3	—	—

10 mm thick sections and a macroscopic examination was performed. All macroscopically suspicious areas and three or four nonsuspicious areas in each sector of the residual breast were selected for inclusion in paraffin blocks. All areas were identified to determine the distance of the tumor or tumor bed. The slides were stained with hematoxylin-eosin and examined under an optical microscope.

RESULTS

Ten patients were included in this study, age 29–70 years, diagnosed with clinical stage IIA–IIB breast cancer. All presented with ^{99m}Tc sestamibi uptake in tumor cells and were identified by MRI. Tumor resection was performed under the guidance of a gamma probe. The optimal time to begin radioguided surgery ranged from 2 to 5 minutes and the mean difference in radiation counts between the tumor and background radiation was 150 counts per second (cps) (range 60–300 cps). In five cases the intensity of radiopharmaceutical uptake was marked and the tumor had a focal and homogeneous pattern.

The mean tumor size was 33 mm (range 21–51 mm) in the pathology examination and 50 mm (range 28–96 mm) on the MRI (Table 1). Five tumors were located in the right breast. In nine cases tumor margins were free, and in one case the margin was focally compromised by intraductal carcinoma. When analyzing the residual breast, it was confirmed that eight cases showed no disease, one presented with one foci of invasive ductal carcinoma measuring 0.5 cm in diameter located 5 cm from the tumor bed, and another presented with one foci of intraductal carcinoma measuring 0.8 cm at the resection margin (Table 2). The mean number of fragments including the tumor and residual breast examined under a microscope was 55 per patient.

DISCUSSION

This study showed the feasibility of using radioguided surgery with ^{99m}Tc sestamibi associated with MRI for the resection of breast cancer. In all the patients included in the study, tumor resection was assisted by this technique.

^{99m}Tc sestamibi is a radiopharmaceutical used in surgery for parathyroid adenoma, where it has an affinity for the tumor. Thus it permits differentiating between abnormal parathyroid and normal adjacent tissue under the guidance of a probe (12). In the breast, it is difficult to distinguish malignant tissue from clinically benign tissue. Radioguided surgery with ^{99m}Tc sestamibi may be used to facilitate differentiation, similar to what is done in the parathyroid. Scintimammography with ^{99m}Tc sestamibi has been shown to be capable of diagnosing multifocality and multicentricity in breast cancer (17,18). However, radiopharmaceutical uptake is more common in tumors larger than 1 cm or those that are palpable. Thus the association of radioguided surgery with MRI was fundamental, since MRI is an examination with high sensitivity that can locate tumor foci smaller than 1 cm (19,20).

Table 2. Distribution of Patients According to Margin Status and Residual Disease

Patient	Status of tumor margins	Residual disease	Distance from residual disease to tumor bed	Size of residual disease
1	Free	Absent	—	—
2	Free	Absent	—	—
3	Focally compromised	Ductal carcinoma in situ	At margin	8 mm
4	Free	Absent	—	—
5	Free	Absent	—	—
6	Free	Absent	—	—
7	Free	Invasive ductal carcinoma	5 cm	5 mm
8	Free	Absent	—	—
9	Free	Absent	—	—
10	Free	Absent	—	—

It is likely that ^{99m}Tc sestamibi has an affinity for tumor cells because of the high concentration of mitochondria in these cells. In the present study, it was necessary to angle the probe away from the chest wall during surgery so as to prevent radiation uptake in the chest. Thus a difference in radiation count could be detected between the tumor and background radiation that ranged from 60 to 300 cps. This difference was the factor that allowed the performance of radioguided surgery.

The difference in uptake must be maximal to facilitate surgery. In order to achieve this, an uptake curve was plotted against the time for uptake in benign and malignant tissue in each patient studied. The shapes of the curves were similar in all patients. A rapid rise was followed by a plateau, showing a greater difference in uptake between the curves. This was the optimal time for starting radioguided surgery. The onset of surgery was regarded as early, ranging from 2 to 5 minutes after administration of the radiopharmaceutical.

Several studies have used radioguided surgery with ^{99m}Tc sestamibi for the breast, although their aim was to diagnose cancer. Cox et al. (21) reported a case in which they used ^{99m}Tc sestamibi to identify occult breast cancer under the guidance of a probe. A similar technique was used in this study, but the purpose was to aid in complete removal of the tumor. Scafe et al. (22) used a portable gamma camera during surgery to detect breast carcinoma in patients who had received an injection of ^{99m}Tc sestamibi.

In breast-conserving surgery, some techniques have been developed to facilitate the identification and complete resection of the tumor. Moore et al. (6) used intraoperative ultrasound to obtain tumor-free margins. Pinotti and Carvalho (7) used frozen section analysis of tumor margins and cytologic evaluation of the tumor bed to obtain tumor-free margins. In our study, the technique used to facilitate surgery was based on two tumor characteristics: physiology and anatomy. Radioguided surgery with ^{99m}Tc sestamibi is based on the increased metabolism of cancer cells compared to normal breast tissue. MRI is a sensitive examination that can show the entire anatomic extent of the lesion. In view of the above features, these methods may also be incorporated into breast-conserving surgery. Radioguided surgery in association with MRI provided a more helpful guidance of actual tumor extent during surgery.

Radioguided surgery has become routine in breast cancer surgery with techniques such as sentinel lymph node biopsy and radioguided occult lesion localization (ROLL). The current study showed the feasibility of using a radioguided surgical modality in which the radiophar-

maceutical is not injected into the breast, as occurs in previously mentioned techniques, but is intravenously injected into the patient. Perhaps this technique can be integrated with sentinel lymph node procedures using radioisotopes if the sentinel node biopsy can be made before ^{99m}Tc sestamibi injection.

CONCLUSION

Radioguided surgery using intravenous ^{99m}Tc sestamibi associated with MRI is a feasible technique that may be introduced into breast-conserving surgery. However, it needs to be further investigated in larger case studies.

REFERENCES

- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical (Halsted) mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
- Silverstein MJ, Gerson ED, Colburn WJ, et al. Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? *Cancer* 1994;73:2985-89.
- Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74:1746-51.
- Gennaro M, Ferraris C, Guida V, Tomasic G, Carcangiu L, Greco M. Conservative surgery in breast cancer. Significance of resection margins. *Breast* 2001;10:432-37.
- Moore MM, Whitney LA, Cerelli L, et al. Intraoperative ultrasound is associated with clear lumpectomy margins for palpable infiltrating ductal breast cancer. *Ann Surg* 2001;233:761-68.
- Pinotti JA, Carvalho FM. Intraoperative pathological monitoring of surgical margins: a method to reduce recurrences after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:11-16.
- Rubin P, O'Hanlon D, Browell D, et al. Tumour bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:23-26.
- Palmedo H, Grünwald F, Bender H, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisothionate: comparison with mammography and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1996;23:940-46.
- Tiling R, Khalkhail I, Sommer H, et al. Role of technetium-99m sestamibi scintimammography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of indeterminate mammograms. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1221-29.
- Taillefer R. The role of ^{99m}Tc -sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med* 1999;29:16-40.
- Mariani G, Gulec AS, Rubello D, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003;44:1443-58.
- Wasser K, Sinn HP, Klein SK, et al. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002;13:1213-23.

14. Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, *et al*. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. *Radiology* 1994;193:777–81.
15. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol* 2002;179:1193–99.
16. Zhang Y, Fukatsu H, Naganawa S, Satake H, Sato Y, Ohiwa M. The role of contrast-enhanced MR mammography for determining candidates for breast conservation surgery. *Breast Cancer* 2002;9:231–39.
17. Derebek E, Balci P, Alanyali H, *et al*. Detection of bilateral multifocal breast cancer using Tc-99m sestamibi imaging. The role of delayed imaging. *Clin Nucl Med* 1999;24:590–93.
18. Vargas HI, Agbunag RV, Kalinowski A, *et al*. The clinical utility of Tc-99m sestamibi scintimammography in detecting multicentric breast cancer. *Am Surg* 2001;67:1204–8.
19. Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, Schaumloffel U, *et al*. MR-guided percutaneous excisional and incisional biopsy of breast lesions. *Eur Radiol* 1999;9:1656–65.
20. Lampe D, Hefler L, Alberich T, *et al*. The clinical value of preoperative wire localization of breast lesions by magnetic resonance imaging—a multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75:175–79.
21. Cox CE, Hiacinthe M, Berman C. Localization of an occult primary breast cancer with technetium-99m sestamibi scan and an intraoperative gamma probe. *Cancer Control* 1996;3:448–50.
22. Scafe R, Soluri A, Amanti C, *et al*. Clinical use of an imaging probe in breast cancer surgery. *Tumori* 2002;88:S35–S37.

Available online at www.sciencedirect.com

EJSO

the Journal of Cancer Surgery

www.ejso.com

EJSO xx (2007) 1–8

Radioguided Intraoperative Margins Evaluation (RIME): Preliminary results of a new technique to aid breast cancer resection

G.M. Duarte ^{a,*}, C. Cabello ^a, R.Z. Torresan ^a, M. Alvarenga ^a, G.H.Q. Telles ^b,
S.T. Bianchessi ^c, N. Caserta ^c, S.R. Segala ^d, M.C.L. de Lima ^d,
E.C.S.C. Etchebehere ^d, E.E. Camargo ^d

^a Division of Oncology and Senology, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^b Department of Pathology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^c Division of Magnetic Resonance Imaging, Department of Radiology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^d Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

Accepted 21 March 2007

Abstract

Aims: Women undergoing breast-conserving surgery for cancer can present residual disease. We have developed a technique called Radioguided Intraoperative Margins Evaluation (RIME) that uses a radiopharmaceutical to distinguish normal and cancer tissues. The aim of this study was to assess whether RIME is a feasible technique, and if it could help in breast cancer resection with free margins, minimizing residual disease.

Methods: Twenty-three breast cancer patients programmed for mastectomy were selected. Before surgery, the patients were submitted to scintimammography with ^{99m}Tc-sestamibi to estimate the optimal time to begin radioguided surgery. Twenty patients were submitted to magnetic resonance imaging (MRI), to evaluate skin, deep fascia and to detect other tumor foci. At the beginning of the surgery, the same dose of ^{99m}Tc-sestamibi was intravenously injected into patients. Tumor resection was performed under guidance of a gamma-probe, characterizing the RIME technique. Finally, modified radical mastectomy was performed. Tumor and residual breast were histopathologically examined.

Results: The RIME technique was successfully performed in all patients. The principal tumor was removed by this technique and provided 82.6% of histologically free margins (mean margins, 4.8 mm). Additionally, 47.8% of patients were without residual disease. The mean size of residual carcinoma was 3.67 mm and generally located near the tumor bed (<1.5 cm). There was no significant association between presence of residual disease and tumor size or margin status.

Conclusion: RIME is a feasible technique that could help tumor resection with free margins; however, it seems to be limited for small carcinoma foci.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Breast cancer; Magnetic resonance imaging; Margin; Radioguided surgery; ^{99m}Tc-sestamibi

Introduction

Breast-conserving surgery is currently the favored standard of care in primary management of patients with early breast cancer. Breast conservation techniques demonstrate similar survival rates when compared to mastectomy; however, these

surgeries have demonstrated higher levels of local recurrence than radical surgery.¹ Local recurrence after breast conservative surgery is most frequent in patients without radiotherapy^{1,2} and usually occurs in the tumor bed,^{3,4} suggesting that residual disease may remain after the primary treatment.

The breast surgical procedures are usually based on breast palpation, mammography, ultrasound and, more recently, magnetic resonance imaging (MRI). Since all these methods may underestimate the real extent of the disease, the ability to distinguish malignant tissue from normal tissue has become a challenge to clinicians.⁵ Resection margin evaluation

* Corresponding author. Rua 24 de maio, 313, Ap. 21, Campinas, São Paulo, CEP: 13035-370, Brazil. Tel.: +55 19 32722438; fax: +55 19 32427064.

E-mail address: giuliano.duarte@ig.com.br (G.M. Duarte).

has become an important method to assess the local cancer control; however, due to the high multifocality of breast cancer,⁶ a tumor-free margin does not necessarily indicate that the remaining breast tissues are cancer-cell free.^{7,8}

^{99m}Tc-sestamibi is the most commonly used radiopharmaceutical for the detection of breast cancer and was the first to be approved by the Food and Drug Administration (FDA) for scintimammography. The drug has an affinity for cancer cells, probably due to its high metabolism and mitochondrial concentration. Thus, scintimammography with ^{99m}Tc-sestamibi has shown an overall sensitivity of 85% and specificity of 89% in detecting breast cancer.⁹ In addition, it has been widely used for multifocal, bilateral¹⁰ and multicentric breast carcinoma detection.¹¹

Previous studies have demonstrated the use of ^{99m}Tc-sestamibi in breast cancer surgery to localize occult breast carcinoma^{12,13} and to guide biopsies.¹⁴ Since ^{99m}Tc-sestamibi uptake is higher in cancer cells than breast normal cells, it may be used as a radioguide in breast cancer surgeries. Thus, radioguided surgery using intravenous ^{99m}Tc-sestamibi, associated with breast magnetic resonance imaging (MRI), for breast cancer resection has been tested with success.¹⁵ MRI is a high definition image examination that has shown a good correlation with real tumor size¹⁶ and to be better than mammography, ultrasound and palpation in determining the tumor extent.^{17,18}

In this context, in order to achieve a more specific method to estimate the real extent of disease and reduce residual disease in breast cancer resection, we have developed a novel technique that we have entitled Radioguided Intraoperative Margins Evaluation (RIME). Thus, the aim of this study was to assess whether RIME is a feasible technique and whether it may help in breast cancer resection with free margins and minimizing residual disease.

Patients and methods

Patients selection

Twenty-three breast cancer women (stage IIA–IIIA), scheduled for mastectomies, were consecutively selected from January 2005 to December 2005 at the Women's Integral Healthcare Center of the University of Campinas. The following inclusion criteria were used: histologic diagnosis of invasive ductal carcinoma by core biopsy or incisional biopsy, unifocal and unilateral tumor on clinical examination, recent mammography (at least 1 month). Patients with excisional biopsy, neoadjuvant chemotherapy, recurrent disease, presence of metallic material in the body and claustrophobia were excluded. The ethics committee of the institution above approved the study and all patients gave their informed consent.

Scintimammography

Two to ten days before mastectomies all patients were submitted to scintimammography with ^{99m}Tc-sestamibi.

The radiolabeling and quality control procedures for ^{99m}Tc-sestamibi (Cardiolite®, Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, Inc., Massachusetts, USA) were carried out according to the manufacturer's instructions. Briefly, scintimammographies were performed in a dual-head gamma camera (Sopha DST, Sopha Medical Vision) equipped with a low-energy, parallel hole collimator, with the patients placed in a prone position. A 740-MBq (20 mCi) dose of ^{99m}Tc-sestamibi was injected into a pedal vein previously catheterized with a sterile plastic cannula, followed by 10 ml of 0.9% saline solution. Breast planar images with a matrix size of 256 × 256 pixels were acquired in the lateral and posterior oblique views. Images of the chest and axillary regions were obtained in the anterior view.

Dynamic images of the breast with tumor were obtained in a lateral view for 15 min after ^{99m}Tc-sestamibi administration. On the dynamic images, the regions of interest (ROI) were drawn around the tumor (target) and normal tissue (background – BG) and time–activity curves were generated (Fig. 1 and Fig. 2). In each patient, the optimal time to perform radioguided surgery was estimated based on the time in which the target-to-background ratio was maximum. Images and curves were analyzed by photograph and direct reading on a computer screen using a double-blinded method, performed by two nuclear physicians.

Magnetic resonance imaging

MRI was performed with a 2.0-T device (Elscent Gyrex 2T Prestige, Elscint Ltd, Haifa, Israel) on the same day of scintimammographies in 20 patients. Patients were positioned prone on an imaging table with breasts hanging

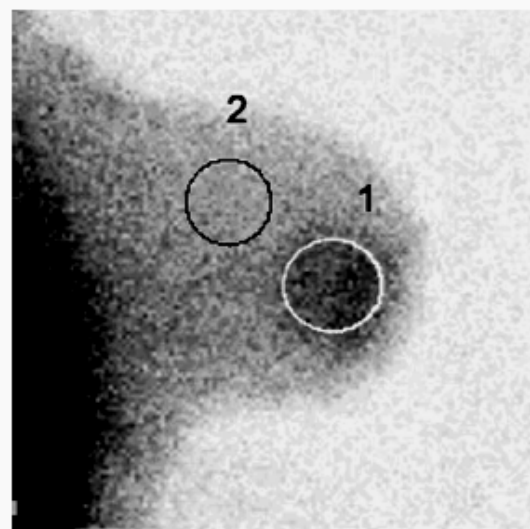


Figure 1. Scintimammography with ^{99m}Tc-sestamibi, lateral view, using ROI technique in the tumor (1) and normal breast tissue (2).

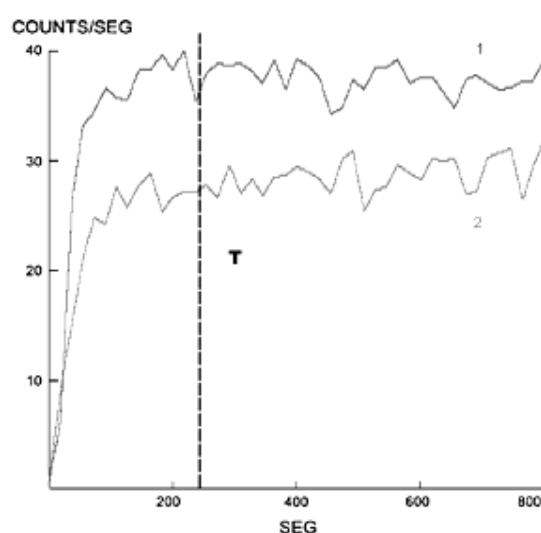


Figure 2. Time-activity curves for scintimammography with ^{99m}Tc -sestamibi. Line 1 represents the tumor; line 2 represents normal breast tissue and line T shows the optimal time to begin RIME in this case.

freely into a cushioned recess containing dedicated breast coils. Imaging sequences were: T1 with fat saturation (TE 16, TR 730, TA 160, NEX 2, 4 mm with no gap, 300×240 matrix), T2 with fat saturation (TE 96, TR 6000, TA 150, NEX 2, 4 mm with no gap, 300×242 matrix) and 3D gradient-echo sequence previous and at 1, 2, 5 and 6 min after contrast injection. A bolus of 0.1 mmol/kg gadolinium (Viewgam[®], Bacon Laboratories S.A.I.C., Bueno Aires, Argentina) was intravenously injected into an upper

limb vein after prior catheterization with a sterile plastic cannula. T1 and T2 sequences were performed in three planes (coronal, sagittal and axial). A 3D gradient-echo sequence was performed in the sagittal plane (Fig. 3). The size of any captured image corresponding to the tumor was estimated. Measurements in the three diameters were taken in millimeters and other foci of contrast uptake were evaluated as well as cancer involvement of the skin and deep fascia. All images were interpreted in a photograph film of selected views by the same radiologist.

Radioguided Intraoperative Margins Evaluation (RIME)

At the time of surgery, after anesthesia, a bolus of 740 MBq ^{99m}Tc -sestamibi was intravenously injected, as described above. In each patient, the optimal time to begin radioguided surgery, estimated previously, was awaited. Firstly, the radiation count of the contralateral breast (without cancer) was measured with a hand-held gamma-detecting probe guidance (Europrobe[®] systems CE0459, Eurorad, France) and determined as BG. Subsequently, the radiation count of the tumor, always higher than normal tissue (BG), was performed using the same procedures. Thereafter, a segmentectomy was performed using the gamma-probe to determine the resection margins. Starting from the tumor site, all margins were considered tumor-free when radiation count was equivalent to BG counts. Thus, the tumor was surgically excised. The presence of a residual radioactivity higher than BG in the tumor bed was checked, and the resection margin was enlarged if any residual radioactivity was detected. The hand-held gamma-probe was always angled away from the chest wall of the patient. The *ex vivo* counts of the segmentectomy and their margins were also identified with the

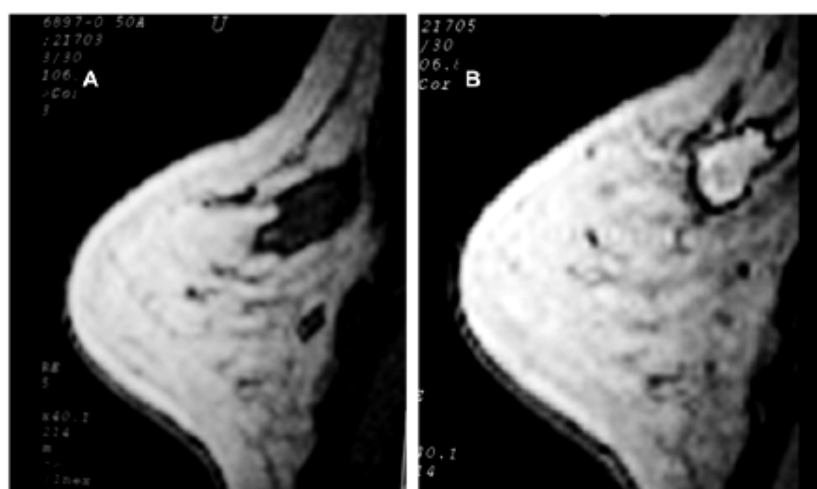


Figure 3. Magnetic resonance imaging of the breast showing tumor before (A) and after contrast administration (B) in the 3D gradient-echo sequence.

Please cite this article in press as: Duarte GM et al., Radioguided Intraoperative Margins Evaluation (RIME): Preliminary results of a new technique to aid breast cancer resection, Eur J Surg Oncol (2007), doi:10.1016/j.ejso.2007.03.021

hand-held gamma-probe. Finally, all patients were submitted to modified radical mastectomy, as originally planned. Sutures identified the margins of segmentectomy and residual breast. Both were sent for histopathological analyses.

In the patients who realized MRI, we analyzed tumoral involvement of the skin or deep fascia and presence of other eventual small tumor foci. The MRI was also used to help the performance of RIME.

Histopathology analysis

The tumor bed in the residual breast and margins of segmentectomy were marked with China ink. The surgical specimens were longitudinally cut into 10-mm-thick sections and a macroscopic examination was performed. All macroscopically suspicious areas and 3 to 4 more non-suspicious areas in each sector of the residual breast were selected for inclusion in paraffin blocks. All areas were identified to determine distance of tumor in the segmentectomy specimen or tumor bed in the residual breast specimen. The slices were stained with hematoxylin–eosin and examined under an optical microscope. Any ductal carcinoma was considered as a residual disease focus in the residual breast specimen.

Table 1
Clinical characteristics of patients and tumors ($n = 23$)

Characteristics	<i>n</i>
Age (years)	
Mean $\pm$ SD	51.3 $\pm$ 11.7
Median	51
Range	29–70
Committed breast	
Right	12
Left	11
Site of tumor	
Upper outer quadrant	9
Upper inner quadrant	6
Lower outer quadrant	4
Lower inner quadrant	4
Biopsy	
Core	21
Incisional	2
Clinical tumor size (mm)	
Mean $\pm$ SD	40.5 $\pm$ 10.5
Median	38.0
Range	20–61
Mammographic tumor size (mm)	
Mean $\pm$ SD	33.3 $\pm$ 10.4
Median	34.0
Range	13–55
Clinical staging	
IIA	10
IIB	9
IIIA	4

Statistical analysis

Mean, standard deviation, median and frequency were used to describe outcomes. The association between the presence of residual disease and margins status was analyzed using Fisher's exact test. For continuous variables, Student's *t*-test or Wilcoxon's test was used. Data analysis was performed with SAS software version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC). A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

RIME feasibility and margins status

Clinical data are shown in Table 1. The RIME technique was successfully performed in all patients and the principal tumor was excised by this technique. Nineteen patients had histologically free margins in the segmentectomy and 4 patients had focally involved margins. Three of the involved margins were *in situ* ductal carcinoma and 1 was an invasive ductal carcinoma. The mean of the minimal margin of segmentectomy was 4.8 mm (median 3.0 mm, range 0–15) and there was no significant difference between patients with and without residual disease in their mean minimal margin values (3.4 mm vs 6.4 mm, $p = 0.134$). Table 2 compares the presence and absence of residual disease with regard to margins status.

Disease residual

The RIME promoted the absence of residual disease in 11 patients. Twenty patients presented residual disease, 6 *in situ* ductal carcinoma and 6 invasive ductal carcinoma. The mean size of residual disease was 3.67 mm (median 3 mm, range 1–7). After segmentectomy, 3 patients presented residual radioactivity higher than BG in the tumor bed and their resection margins were enlarged. The histopathological evaluation revealed non-palpable residual disease in all of the 3 patients. Table 3 demonstrates the distribution of the patients according to distance of residual disease foci to tumor bed.

Table 2
Association between residual disease and margin status of segmentectomy using RIME

Margin status	Residual disease				<i>p</i> -Value ^a
	Absence		Presence		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Positive	0	0	4	33.3	0.23
0–1 mm	2	18.2	1	8.3	
1–10 mm	7	63.6	6	50.0	
>10 mm	2	18.2	1	8.3	
Total	11	100	12	100	

^a Fisher's exact test.

Table 3
Distribution of patients according to distance of residual disease (RD) focus to tumor bed

Distance of RD ^a to tumor bed	n	%Accumulated
Without RD	11	47.8
<0.5 cm	1	52.2
0.6–1 cm	6	78.3
1.1–1.5 cm	3	91.3
>1.5 cm	2	100
Total	23	—

^a RD = residual disease.

Tumor and segmentectomy size

The mean tumor size in MRI was 31.2 mm (SD $\pm$ 10.4, median 30.5 mm, range 16–54, $n = 20$). There was no association between the tumor size detected during clinical examination, mammography, MRI or histopathological analyses and presence of residual disease. On the other hand, the volume of segmentectomy realized by RIME in patients without residual disease was higher than in patients with residual disease (212.1 cm³ vs 115.5 cm³, $p = 0.02$, Table 4).

Scintimammography, radiation counts and pathology outcome

The intensity of uptake in scintimammography was high in 11 cases, moderate in 5 cases and mild in 7 cases. The median optimal time for performing the RIME technique was 5 min (range 1–8 min). The radiation counts in the tumor ranged from 140 to 800 cps (mean $\pm$ SD 286.7 $\pm$ 137.1, median 250) and, in the contralateral breast (BG), ranged from 80 to 500 cps (mean $\pm$ SD 156.1 $\pm$ 95.4, median 120). The mean radiation counts background/

tumor ratio was 2 (median 1.62, range 1.29–4). All patients demonstrated focal ^{99m}Tc-sestamibi uptake during scintimammography.

The median number of fragments examined under a microscope was 50 per patient (range 33–83), including the tumor and residual breast, and there were no differences in the number of fragments evaluated between the patients with and without residual disease ($p = 0.85$).

Discussion

The persistence of cancer cells in residual breast after conservative surgery is undesirable and associated with local recurrences. Since the tumor bed is commonly the site of recurrence^{3,4} and the local recurrence is most frequent when radiotherapy is omitted,^{1,2} it has been suggested that residual disease remains after conservative surgery. At this moment, there are no diagnostic techniques to guide the complete excision of the cancer during conservative surgery. Some techniques, such as intraoperative ultrasound¹⁹ and intraoperative pathological monitorization of surgical margins,^{20–22} have been studied to access the tumor margins during surgical procedures, since tumor-free margins have been associated with a better cancer local control. However, a tumor-free margin does not necessarily indicate absence of residual disease.^{7,8} In the present study, 19 patients had tumor-free margins; however, 8 of these individuals had residual disease. These results are in agreement with a previous study that showed presence of residual carcinoma in 43% of patients who had free margins after conservative surgery.²³

Fundamentals of RIME

Several studies have demonstrated that breast cancer is frequently a multifocal disease,^{6,24} complicating the

Table 4
Association between tumor and segmentectomy sizes with presence of residual disease

	Residual disease (RD)				p-Value
	Absence (n = 11)		Presence (n = 12)		
	Mean ± SD	Median	Mean ± SD	Median	
Tumor size — larger diameter (mm) ^a					
Clinical exam	42.8 ± 12.2	44.0	38.3 ± 8.6	36.0	0.31
Mammography	30.6 ± 10.8	30.0	35.7 ± 9.8	36.0	0.25
MRI ^b	35.4 ± 11.4	32.0	27.0 ± 7.8	26.0	0.07
Pathologic	34.3 ± 10.1	34.0	29.8 ± 10.2	28.5	0.31
Tumor volume (cm ³) ^c					
Mammography	12.5 ± 10.1	10.4	19.0 ± 17.2	12.3	0.38
MRI ^b	13.2 ± 12.3	9.3	11.1 ± 5.7	9.6	0.79
Pathologic	14.9 ± 13.6	8.2	9.3 ± 9.7	5.6	0.14
Segmentectomy					
Larger diameter (mm) ^a	99.9 ± 22.7	95.0	79.4 ± 22.6	76.0	0.04
Volume (cm ³) ^c	212.1 ± 101.0	167.6	115.5 ± 72.1	106.3	0.02

^a Student's *t*-test.

^b Twenty patients performed MRI, 10 absence of RD and 10 presence of RD.

^c Wilcoxon's test.

Please cite this article in press as: Duarte GM et al., Radioguided Intraoperative Margins Evaluation (RIME): Preliminary results of a new technique to aid breast cancer resection, *Eur J Surg Oncol* (2007), doi:10.1016/j.ejso.2007.03.021

complete resection of cancer during breast-conserving surgery, due to the difficulty in identifying the small focus of carcinoma within normal tissue. Radioguided surgeries have become routine in breast cancer surgery with techniques such as sentinel lymph node biopsy and radioguided occult lesion localization (ROLL) being used. Some studies have employed radioguided surgery with intravenous injection of ^{99m}Tc -sestamibi for the breast, although their aims were to diagnose cancer.^{12–14} RIME can help margin evaluation and attempt to find other carcinoma foci in residual breast, based on the higher metabolism in tumors than in normal breast. Therefore, the RIME technique employs the rationale that ^{99m}Tc -sestamibi has a higher affinity for tumor cells than normal breast tissues, allowing the differentiation between breast carcinoma and normal adjacent tissues under the guidance of a gamma-probe. Currently, this concept is also applied in parathyroid adenoma surgeries.²⁵ The exact mechanism of ^{99m}Tc -sestamibi accumulation in tumor cells is not completely understood; however, it seems to be associated with a high metabolic activity and a specific uptake in the mitochondria.

Although ^{99m}Tc -sestamibi may theoretically access all tumor foci, our study showed that some small carcinoma foci were not detected by scintimammography and MRI. Unfortunately, since residual disease was found in some patients after RIME, our technique also presented drawbacks. However, the sizes of carcinoma residual foci were small (mean 3.67 mm) and, in half, were *in situ* ductal carcinoma. In agreement with the present investigation, some studies have also shown that tumors below 1 cm in diameter and carcinomas *in situ* are poorly detectable by scintimammography using ^{99m}Tc -sestamibi.²⁶ The gamma-probe, probably, did not easily differentiate small carcinoma foci from normal tissue, due to their similarly low radiation counts. On the other hand, MRI is able to detect breast carcinomas of smaller than 1 cm,²⁷ overcoming scintimammography limitations. Although 20 patients have performed MRI, we verified that one half of these presented residual disease. The role of MRI during RIME is important to evaluate. Apparently, MRI could be omitted from the technique; however, evaluation of the involvement of the skin, deep fascia and other tumor foci that should be found with the gamma-probe, during RIME, was essential.

Factors associated with residual disease

Veronesi et al.⁴ showed that the site of local recurrences in breast conservative surgery is 85% restricted in the resection area. These data are in accordance with Schnitt et al.³ who reported that the recurrence in the treated breast is most frequently near the primary tumor site. Although both studies suggest that residual disease remains close to the tumor bed, the distance of foci from the tumor bed is unknown. Holland et al.,⁶ using mastectomy specimens, found that carcinoma foci were placed at a distance > 2 cm from the index tumor in 43% and > 4 cm in 10% of cases.

By means of RIME, we showed that the majority of foci were close to the tumor bed in patients with residual disease. Thus, after performing the RIME technique, if the margins were enlarged by about 1 cm, absence of residual disease could be obtained in 18 cases. Thus, if the margins were enlarged by about 1.5 cm, 21 patients would have remained without carcinoma in the residual breast and just 2 patients would have residual disease far from the margins. These 2 patients presented multicentric carcinoma (carcinoma focus more than 5 cm from the tumor bed) and the tumor foci were not identified by clinical examination, mammography, MRI or the RIME technique. In addition, since the foci of the residual carcinoma after RIME are small and localized close to the primary tumor, it is important to verify whether these could be treated with radiotherapy, mainly with a high boost dose of radiation.

The margins resection status in conservative surgery has been considered as a predictor factor of tumor local recurrence in several studies,^{5,28} suggesting that the margins are related to residual disease. However, in this study, the margins status, as well as tumor size, was not associated with the permanence of residual disease. Additionally, the tumor sizes, as measured during clinical examination, mammography, MRI and histopathologic examination were not statistically different between patients with and without residual disease in all diagnostic methods. Nevertheless, using RIME, the volume of segmentectomy was higher in patients without residual carcinoma. These results are consistent with the prior observations of the Milan trial II, which demonstrated a better local control of the disease when more extensive surgical resection was realized.²⁹

Methodological aspects

It is important to emphasize some of the aspects related to the methodology used in this study. Firstly, all patients had palpable tumors and, therefore, the resections could also be guided by clinician sense. In fact, RIME application in conservative surgeries for non-palpable cancers seems to be more interesting. However, patients with non-palpable cancer are usually submitted to conservative surgery and, for ethical reasons, these preliminary evaluations of the RIME effectiveness could not be carried out in these patients. Therefore, in order to determine and quantify residual disease, breast-conserving surgery was only simulated using RIME in patients with large tumors (mean size by clinical exam 40.5 mm) scheduled for mastectomies.

Since a previous study demonstrated that the local recurrence rate increases with the increase in tumor size,³⁰ it could be speculated that the frequency of residual disease could be lower if the selected patients had smaller tumors. In addition, residual diseases have been widely studied by histological analyses and the median number of fragments examined under a microscope is 50. Holland et al.,⁶ for example, studying multifocal disease, examined a mean of 20 fragments per patient. The high rate of residual disease

observed in the current study could be related to our unusually meticulous histological evaluation.

The radioactivity exposure to the surgeons during RIME operation was also observed, and has shown to be safe, similar to that occurring during exposure in sentinel lymph node mapping. Finally, since 11 patients presented left breast tumor, it was necessary to angle the probe away from the chest wall during RIME to avoid counts of ^{99m}Tc -sestamibi physiological uptake by the heart. Therefore, heart or liver physiological uptake did not influence radioguided surgery.

Conclusion

This study shows that RIME is a feasible technique that could help tumor resection and free margins assessment. However, the RIME has not promoted complete breast cancer resection, since it seems to be limited to small foci tumor detection. Despite this, the current study presents attractive preliminary outcomes for helping breast surgery. Firstly, in 3 patients, RIME made residual disease detection possible after tumor removals, that were undetectable by clinical examinations and other techniques of margin management. In addition, the size and quantity of foci with residual disease after RIME utilization were reduced. Furthermore, RIME does not disturb the standard techniques of breast-conserving surgery and could be associated with intraoperative pathological margins evaluation. Finally, further studies should be considered in order to refine RIME and to evaluate the relevance of these findings in breast-conserving surgery.

References

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233–41.
2. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328(22):1587–91.
3. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74(6):1746–51.
4. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001;12:997–1003.
5. Renton SC, Gazet J-C, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:17–22.
6. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56(5):979–90.
7. Gennaro M, Ferraris C, Guida V, Tomasic G, Carcangiu L, Grecco M. Conservative surgery in breast cancer. Significance of resection margins. *Breast* 2001;10:432–7.
8. Rubin P, O'Hanlon D, Browell D, et al. Tumour bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:23–6.
9. Taillefer R. The role of ^{99m}Tc -sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med* 1999;29(1):16–40.
10. Derebek E, Balci P, Alanyali H, et al. Detection of bilateral multifocal breast cancer using ^{99m}Tc -sestamibi imaging. The role of delayed imaging. *Clin Nucl Med* 1999;24(8):590–3.
11. Vargas HI, Agbunag RV, Kalinowski A, et al. The clinical utility of ^{99m}Tc -sestamibi scintimammography in detecting multicentric breast cancer. *Am Surg* 2001;67:1204–8.
12. Barbera L, Illanes L, Terrier F, Dopta G. Occult breast cancer. Detection and radioguided surgery with ^{99m}Tc -MIBI. *Rev Esp Med Nucl* 2003;22(1):6–12.
13. Cox CE, Hiacinthe M, Berman C. Localization of an occult primary breast cancer with technetium-99m sestamibi scan and an intraoperative gamma probe. *Cancer Control* 1996;3:448–50.
14. Soluri A, Scafè R, Falcini F, et al. New localization technique for breast cancer biopsy: mammotome guidance with imaging probe. *Tumori* 2002;88(3):S37–9.
15. Duarte GM, Santos CC, Torresan RZ, et al. Radioguided surgery using intravenous ^{99m}Tc -sestamibi associated with breast magnetic resonance imaging for guidance of breast cancer resection. *Breast J* 2006;12(3):202–7.
16. Wasser K, Sim HP, Klein SK, et al. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002;13(6):1213–23.
17. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hyton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179(5):1193–9.
18. Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, et al. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced turboflash subtraction technique. *Radiology* 1994;193:777–81.
19. Moore MM, Whitney LA, Cerelli L, et al. Intraoperative ultrasound is associated with clear lumpectomy margins for palpable infiltrating ductal breast cancer. *Ann Surg* 2001;233(6):761–8.
20. Pinotti JA, Carvalho FM. Intraoperative pathological monitoring of surgical margins: a method to reduce recurrences after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23(1):11–6.
21. Barros A, Pinotti M, Ricci MD, Nisida AC, Pinotti JA. Immediate effects of intraoperative evaluation of surgical margins over the treatment of early infiltrating breast carcinoma. *Tumori* 2003;89(1):42–5.
22. Barros AC, Pinotti M, Teixeira LC, Ricci MD, Pinotti JA. Outcome analysis of patients with early infiltrating breast carcinoma treated by surgery with intraoperative evaluation of surgical margins. *Tumori* 2004;90(6):592–5.
23. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, et al. Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? *Cancer* 1994;73(12):2985–9.
24. Faverly DRG, Hendriks JHCL, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic–pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001;91(4):647–59.
25. Mariani G, Gulec AS, Rubello D, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003;44(9):1443–58.
26. Palmedo H, Grünwald F, Bender H, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison with mammography and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1996;23(8):940–6.
27. Lampe D, Heffler L, Alberich T, et al. The clinical value of preoperative wire localization of breast lesions by magnetic resonance imaging – a multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75(2):175–9.
28. Freedman G, Fowle B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J. Patients with early stage invasive cancer with close or positive

- margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(5):1005–15.
29. Mariani L, Salvadori B, Marubini E, et al. Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34(8):1143–4.
30. Engel J, Eckel R, Aydemir U, et al. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1186–95.

4.3. Artigo 3

Annals of Surgical Oncology (© 2007)
DOI: 10.1245/s10434-007-9476-7

Breast Oncology

Fusion of Magnetic Resonance and Scintimammography Images for Breast Cancer Evaluation: A Pilot Study

Giuliano Mendes Duarte, MD,¹ César Cabello, PhD,¹ Renato Zocchio Torresan, PhD,¹ Marcelo Alvarenga, PhD,¹ Gilliat H. Q. Telles, MD,² Susana Trigo Bianchessi, MD,³ Nelson Caserta, PhD,³ Silmara R. Segala, MD,⁴ Mariana da Cunha Lopes de Lima, MD,⁴ Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere, PhD,⁴ Edwaldo E. Camargo, PhD,⁴ and Eduardo Tinoi, MD⁵

¹Division of Oncology and Senology, Department of Obstetrics and Gynecology School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil

²Department of Pathology School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil

³Division of Magnetic Resonance Imaging, Department of Radiology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil

⁴Division of Nuclear Medicine, Department of Radiology School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil

⁵Centro de Engenharia Biomédica, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil

Background: To achieve a more specific method to estimate the real size of breast cancer, we have developed a method to fuse magnetic resonance imaging (MRI) and scintimammography (SM) images. The aim of this study was to assess the feasibility of this method and to evaluate its accuracy to measure the size of breast cancer compared with MRI alone, mammography, and clinical examination, employing pathologic size as the gold standard.

Methods: Twenty consecutive breast cancer women at stages IIA–IIIA, scheduled for mastectomies, underwent SM with ^{99m}Tc-sestamibi and MRI with gadolinium 2–10 days before surgery. All patients had had recent mammographies and were examined clinically. Software was developed in visual language to perform the fusion between MRI and SM images and tumor measurements (MRI/SM). The tumor size, in 3 diameters (anteroposterior, longitudinal, and transverse), for each examination was correlated with pathological measurements using linear regression.

Results: The MRI/SM technique was successfully performed in all patients, and the principal tumor was measured by this method. The MRI/SM cancer measurements correlated better with pathology than MRI, mammography, and clinical exam in all diameters analyzed ($r = 0.88, 0.81, 0.81$; $SE = 0.11, 0.14, 0.11$ in anteroposterior, longitudinal, and transverse diameters, respectively).

Conclusions: The MRI/SM is a feasible technique and appears to be more accurate than other examinations (MRI alone, mammography, and clinical exam) to measure breast cancer size.

Key Words: Breast cancer—Gadolinium—Magnetic resonance imaging—Scintimammography—^{99m}Tc-sestamibi.

Received February 25, 2007; accepted May 4, 2007

Address correspondence and reprint requests to: Giuliano Mendes Duarte, MD; E-mail: giuliano.duarte@ig.com.br

Published by Springer Science+Business Media, LLC © 2007 The Society of Surgical Oncology, Inc.

In the preoperative treatment planning of breast cancer, an accurate determination of tumor size must be performed, in particular when breast conservation and reconstructive surgery will be performed. In the past, clinical examination and mammography were

the single devices used to determine tumor extent. However, the mean percentage of success in determining the real tumor size demonstrated by clinical examination and mammography is about 52% and 77%, respectively.¹ Currently, magnetic resonance imaging (MRI) of the breast has been shown to reveal the real extent of primary tumors more accurately^{2,3} and to predict tumor size better than clinical examination,⁴ mammography,⁵ and ultrasound.⁶

Some studies have shown that the sensitivity of MRI for breast cancer ranges from 80–100%; however, its specificity varies widely from 49–97%.^{7–9} MRI is able to identify tumor foci of less than 1 cm^{10,11} and, equally important, it detects numerous artifacts that are not cancer. Therefore, MRI may overestimate the pathologic extent of disease in up to 38.9% of cases,⁹ thus, distressing surgical treatment planning.

Scintimammography (SM) with ^{99m}Tc-sestamibi has shown an overall sensitivity of 85% and specificity of 89% in detecting breast cancer.¹² The most commonly used radiopharmaceutical for detection of breast cancer is ^{99m}Tc-sestamibi, and it was the first to be approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for scintimammography. It has an affinity for cancer cells, probably related to high metabolism and mitochondrial concentration; therefore, SM examines tumoral physiology.

Considering that there has been an increasing demand for more accurate preoperative treatment planning for breast cancer, it seems important to achieve a more specific method to estimate the real local extent of breast cancer. With this objective, we have developed a method to fuse MRI and SM images (MRI/SM). Therefore, the aim of this study was to assess the feasibility of this association and its accuracy to measure breast cancer size when compared to MRI alone, mammography, and clinical examination, employing the tumor histopathological size as the gold standard.

PATIENTS AND METHODS

Patient Selection

Twenty consecutive breast cancer women at stages IIA to IIIA, scheduled for mastectomies, were selected from January–December 2005 at the Women's Integral Healthcare Center of the Universidade Estadual de Campinas, Brazil. The ethics committee of this institution approved the study, and all patients gave their written informed consent. Patients included were those with a histologic diagnosis of invasive ductal

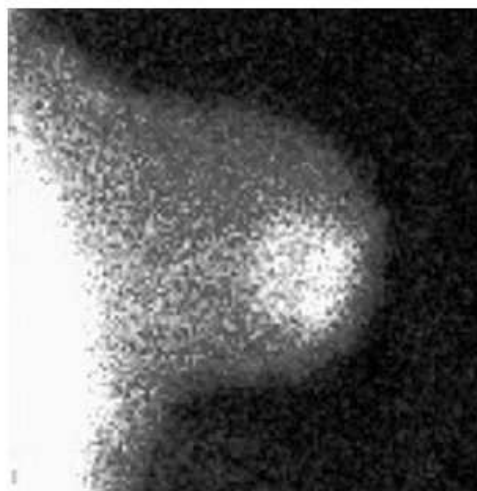


FIG. 1. Scintimammography with ^{99m}Tc-sestamibi, lateral view.

carcinoma by core biopsy or incisional biopsy, unifocal and unilateral tumor on physical examination, mammography, and ultrasound. Patients with excisional biopsy, neoadjuvant chemotherapy, recurrent disease, presence of metallic material in the body, and claustrophobia were excluded. All patients had had recent mammography in two incidences (at least 1 month apart) and had undergone clinical examination. The mammographic tumor size was measured with millimetric ruler in 3 diameters (transverse, anteroposterior, and longitudinal), and the clinical examination tumor size was measured in 2 diameters (transverse and longitudinal).

Scintimammography

At 2–10 days before mastectomy, all patients underwent SM with ^{99m}Tc-sestamibi. The radiolabeling and quality-control procedures for ^{99m}Tc-sestamibi (Cardiolite, Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, Inc., MA) were carried out according to the manufacturer's instructions. Briefly, SMs were performed in a dual-head gamma camera (Sopha DST, Sopha Medical Vision) equipped with a low-energy and parallel hole collimator. The patients were placed in a prone position on an imaging table so that the breasts were hanging freely into a cushioned recess. A 740 MBq (20 mCi) dose of ^{99m}Tc-sestamibi was injected into a pedal vein previously catheterized with a sterile plastic cannula, followed by 10 mL of 0.9% saline solution. Breast planar images with a matrix size of 256 × 256 pixels were acquired in the lateral (Fig. 1) and posterior oblique views. Images of the

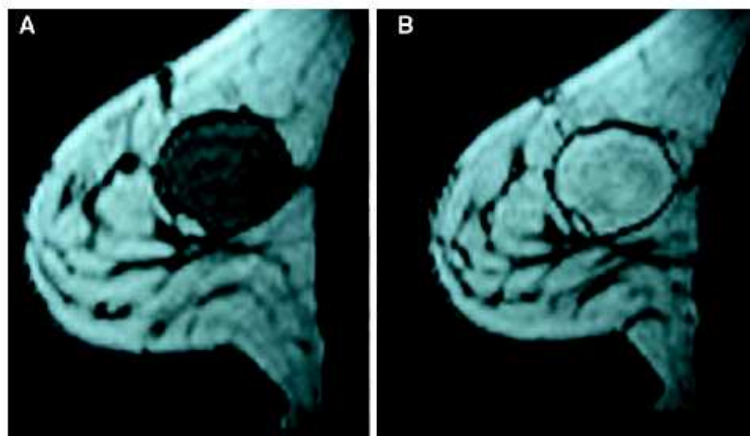


FIG. 2. Magnetic resonance imaging of the breast showing tumor before (a) and after contrast administration (b) in the 3D gradient-echo sequence.

chest and axillary region were obtained in the anterior view. All images were analyzed by photographing and direct reading on a computer screen using a double-blind method, performed by two nuclear physicians.

Magnetic Resonance Imaging

On the same day of the SM, MRI was performed with a 2.0 T device (Elsint Gyrex 2T Prestige, Elscint Ltd, Haifa, Israel). Patients were prone positioned on an imaging table so that the breasts were hanging freely into a cushioned recess containing dedicated breast coils. Imaging sequences were: T1 with fat saturation (TE 16, TR 730, TA 160, NEX 2, 4 mm with no gap, 300×240 matrix), T2 with fat saturation (TE 96, TR 6000, TA 150, 300×242 matrix, NEX 2, 4 mm with no gap), and 3D gradient-echo sequence previous to contrast injection and four series at 1, 2, 5, and 6 minutes after contrast injection without patient movement. A bolus of 0.1 mmol/kg gadolinium (Viewgam, Bacon Laboratories S.A.I.C., Buenos Aires, Argentina) was intravenously injected in an upper limb vein after prior catheterization with a sterile plastic cannula. T1 and T2 sequences were performed in three planes (coronal, sagittal, and axial). The 3D gradient-echo sequences were carried out in the sagittal plane (Fig. 2). The size of any captured image corresponding to the tumor was estimated. The tumor measurements were performed on 3D gradient-echo sequence in the series (minute) with maximum gadolinium enhancement and using the slice with largest tumoral dimension, employing the distance measurement software of the MRI device. The postprocessing included image subtraction, used to determine which slice had the largest dimension and the series with the highest contrast enhancement. The

tumor was measured in three dimensions (anteroposterior, transverse, and longitudinal) in millimeters, and other foci of contrast uptake were evaluated. All images were interpreted with photographic film and direct reading on a computer screen of selected views by the same radiologist.

Magnetic Resonance Imaging and Scintimammography Fusion (MRI/SM)

Software was developed in visual language using the MATLAB software version 6.5 environment (The MathWorks, Inc.) to perform the fusion between MRI and SM images and tumor measurements. The software contains three visualization windows (MRI, SM, and fusion) and the following module: MRI open, SM open, MRI change slices, zoom, and position adjustment for MRI and SM (Fig. 3). Initially, the MRI in sagittal plane was opened in the first window, and zoom and position correction was carried out. Subsequently, the SM image in the lateral view was also opened in the second window, and zoom and position correction was performed so that the pixel size of both images (MRI and SM) was identical.

The image fusion was carried out in a third visualization window by moving the images to obtain coincident breast contours. Since SM is a planar image, the MRI slice with the nipple that presented the largest area was used for fusion (Fig. 4). The MRI slice was changed until the slice containing the largest tumor dimension was obtained. It was considered tumor in MRI/SM, the intersection area between the MRI and SM tumor images. The MRI sequence used to realize MRI/SM fusion was the same as that used for MRI measurement. The tumor was measured in 2 diameters: anteroposterior and

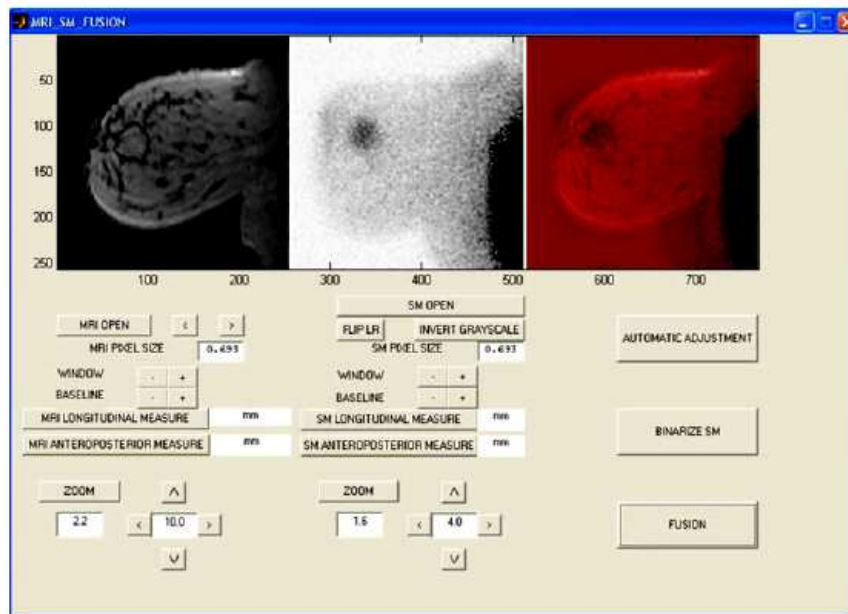


FIG. 3. Environment of the software developed to realize MRI/SM fusion. Above are three visualization windows (MRI, SM, and fusion). Below, the following modules are presented: MRI open, SM open, MRI change slices, zoom and position adjustment for MRI and SM.

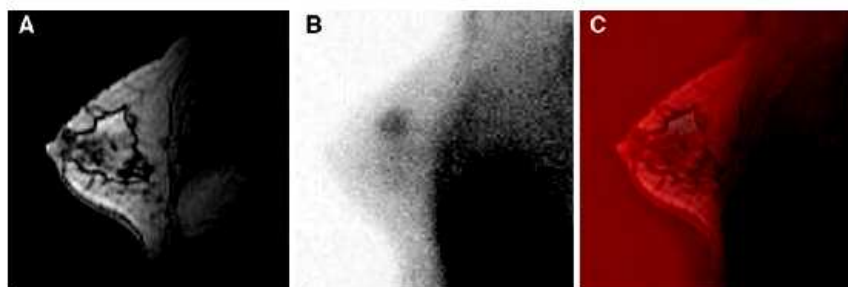


FIG. 4. MRI/SM formation in a 42-year-old patient. First visualization window contains MRI (a), second contains SM (b) and the third contains the MRI/SM fusion.

longitudinal (Fig. 5). The pixel size of MRI was used (in a DICOM 3.0 pattern) to realize measurements considering the zoom adjustments. All images were interpreted by direct reading on a computer screen by the same physician who was blinded for the other measurement methods.

Pathological Analyses

The surgical specimens were longitudinally (sagittal section) cut into 10-mm thick sections and a macroscopic exam was performed. The tumor was measured macroscopically in the 3 diameters (transverse,

anteroposterior, and longitudinal). The slices were stained with hematoxylin-eosin and examined under an optical microscope (Zeiss), and real tumor extent was confirmed microscopically.

Statistical Analysis

Mean, standard deviation, median, and frequency were used to describe outcomes. Linear regression (F test) was used to correlate each of the examination measurements versus pathology measurements to evaluate the determination coefficient (R^2), slope value, and standard error (SE). The Pearson's

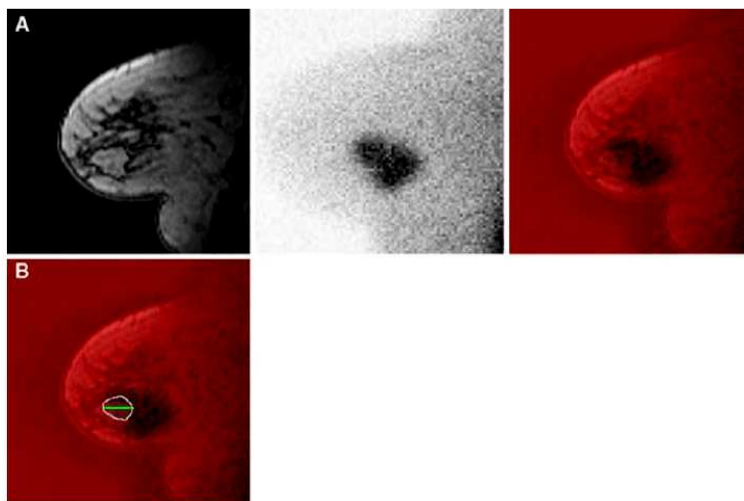


FIG. 5. MRI/SM in a 70-year-old patient. (a) MRI/SM formation. (b) MRI/SM image: the white line delimits the area of intersection considered to be the tumor and the green line represents the anteroposterior diameter measurement.

correlation coefficient (r) was also calculated. Data were analyzed using SAS software version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC). The significance level established for all analyses was 5% ($P < .05$).

RESULTS

The characteristics of patients and tumors are shown in Table 1. The MRI/SM technique was successfully performed in all patients, and the principal tumor was measured by this method. Table 2 presents the linear regression analysis for each examination modality versus the pathological examination of each tumor diameter (anteroposterior, longitudinal, and transverse). It was observed that the MRI/SM cancer measurements correlated better with pathology than MRI, mammography, and clinical exam in all diameters analyzed. In addition, the SE was smaller and the slope was closer to 1. Figure 6 shows a graph of linear regression comparing MRI/SM and MRI with the pathological exam.

The MRI tumor size showed a better correlation coefficient with pathological results than mammography and clinical examination. The mammography did not demonstrate statically significant correlation when compared with pathological examination in all diameters (anteroposterior $P = .43$, longitudinal $P = .13$, transverse $P = .21$). Clinical examination frequently overestimated the real tumor size (Fig. 7). The mean tumor overestimation in MRI was 4.6 mm ($SD \pm 5.8$, range: -6. at + 17), which corresponds to 21.6 % of tumor size; for MRI/SM overestimation

was 2.1 mm ($SD \pm 4.3$, range: -8. at + 11), corresponding to 17.3 % of tumor size.

The mean of the largest tumor size by MRI was 31.2 mm ($SD \pm 10.4$, median 30.5, range 16–54), by mammography the largest tumor size was 32.1 mm ($SD \pm 9.8$, median 34, range 13–48), by clinical examination the largest tumor size was 38.7 mm ($SD \pm 10.0$, median 36.0, range 20–61), and by pathological examination the largest tumor size was 30.0 mm ($SD \pm 9.3$, median 29.5, range 15–51).

All tumors were identified by MRI and presented ^{99m}Tc -sestamibi uptake in SM. All tumors had focal radiopharmaceutical uptake, 80% of them were homogeneous, and 45% had high uptake.

DISCUSSION

A variety of clinical and imaging procedures for breast cancer size evaluation have been developed to attain improvement of preoperative planning. Despite the high prevalence and incidence of breast cancer, no highly precise method exists to determine breast cancer dimensions. In this study, we initially demonstrated the feasibility of a method of MRI and SM fusion (MRI/SM). In addition, we verified that the method is able to measure breast cancer size, showing an excellent correlation with tumor real size.

Previous studies have verified that MRI is a good technique to determine cancer extent. Davis et al.¹³ studied 14 breast cancers and showed that MRI was more accurate than ultrasonography and mammography in measuring the largest cancer diameter.

TABLE 1. Clinical characteristics of patients and tumors (*n* = 20)

Characteristics	<i>n</i>	%
Age (years)		
Mean ± SD	51.0 ± 11.3	
Median	52	
Range	29–70	
Committed breast		
Right	10	50.0
Left	10	50.0
Site of tumor		
Upper outer quadrant	8	40.0
Upper inner quadrant	5	25.0
Lower outer quadrant	4	20.0
Lower inner quadrant	3	15.0
Biopsy		
Core	18	90.0
Incisional	2	10.0
Clinical tumor size (mm)		
Mean ± SD	38.7 ± 10.0	
Median	36	
Range	20–61	
Mammographic tumor size (mm)		
Mean ± SD	32.1 ± 9.8	
Median	34	
Range	13–48	
Intensity of ^{99m} Tc-sestamibi uptake in scintimammography		
Mild	7	35.0
Moderate	4	20.0
High	9	45.0
Pattern of ^{99m} Tc-sestamibi uptake in scintimammography		
Homogeneous	16	80.0
Heterogeneous	4	20.0

Similarly, Boetes et al.¹⁴ analyzed 61 tumors in 60 women undergoing mastectomy and demonstrated that MRI was the most accurate of the three preoperative imaging modalities (MRI, mammography, and ultrasonography) in assessing the size and number of malignant lesions in the breast. In agreement with these data, we showed that MRI is better than mammography and clinical examination for establishing breast cancer size and demonstrates a good correlation with pathological examination. In addition, the current investigation showed that, similarly to previous studies,^{9,13} MRI may frequently overestimate the tumor real size. In the present study, interesting results were obtained by associating MRI and SM to provide a new image (MRI/SM) that appears to be more accurate than MRI alone for measuring true tumor dimension.

Although MRI presents high sensitivity,^{7–9} its specificity is not so high for diagnosing breast cancer,^{7,8} demonstrating frequent false positive findings. Since MRI can detect noncancer structures, such as fibrocystic disease around intraductal spread, lymphocyte infiltration, and fibrous proliferation associ-

TABLE 2. Linear regression analysis of each tumor diameter for all examination modalities versus pathology examination and Pearson's correlation coefficient

	<i>r</i>	<i>R</i> ²	Slope	<i>SE</i>
Anteroposterior				
MRI/SM ^a	0.88	0.79	0.91	0.11
MRI ^a	0.76	0.58	0.89	0.18
Mammography ^b	0.17	0.03	0.18	0.23
Longitudinal				
MRI/SM ^a	0.81	0.65	0.82	0.14
MRI ^a	0.76	0.58	0.81	0.16
Mammography ^b	0.32	0.10	0.32	0.20
Clinical exam ^a	0.62	0.38	0.66	0.18
Transverse				
MRI ^a	0.81	0.66	0.65	0.11
Mammography ^b	0.27	0.03	0.27	0.21
Clinical exam ^a	0.62	0.35	0.59	0.16

Linear regression model with F test: ^a*P* < .01; ^b*P* > .05.

r: Pearson's correlation coefficient; *R*²: determination coefficient; *SE*: standard error.

ated with the tumor, it can lead to an overestimation of cancer dimensions. In this study, we have proposed a new method to measure the tumor, based on its anatomical (MRI) and physiological (SM) characteristics. The fusion between anatomical and functional images is also used in positron emission tomography and computed tomography (PET/CT). Some initial studies have shown superiority of PET/CT when compared with PET or CT alone in the diagnosis of breast cancer.^{15,16} The MRI/SM and PET/CT seem to demonstrate that the association of morphologic and functional images can be a good tool to determine cancer extension.

It is important to clarify that the MRI/SM presents some technical differences when compared with PET/CT. First, although MRI/SM images are obtained in the same position, they are performed at different moments. On the other hand, PET/CT images are obtained simultaneously, minimizing position and fusion errors. Secondly, at this stage, the fusion of the images in MRI/SM is made by means of a newly developed software in a computer, while the final PET/CT image is provided automatically by the equipment. Conversely, MRI/SM may also present same advantages in relation to PET/CT. Firstly, just one contrast, 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG), is used in the PET/CT technique, while in MRI/SM one contrast is used during MRI (gadolinium) and another during SM (^{99m}Tc-sestamibi), which may improve tumor identification. Another advantage is that MRI/SM may allow the use of a handheld gamma-detecting probe guide to localize the tumor during the surgical period due to the ^{99m}Tc-sestamibi.¹⁷ Thus, by maintaining a computer

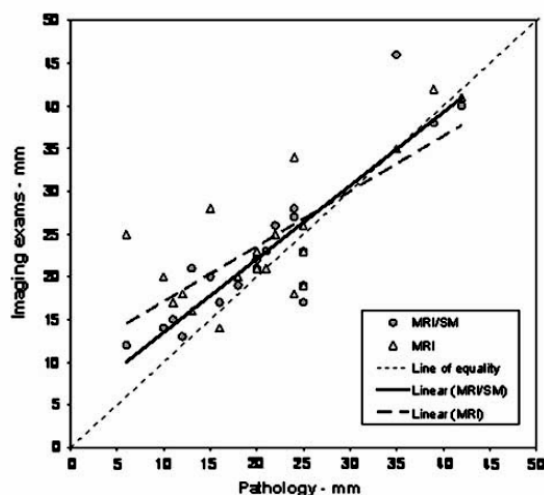


FIG. 6. Graph of linear regression comparing MRI/SM and MRI with pathological examination in anteroposterior diameter.

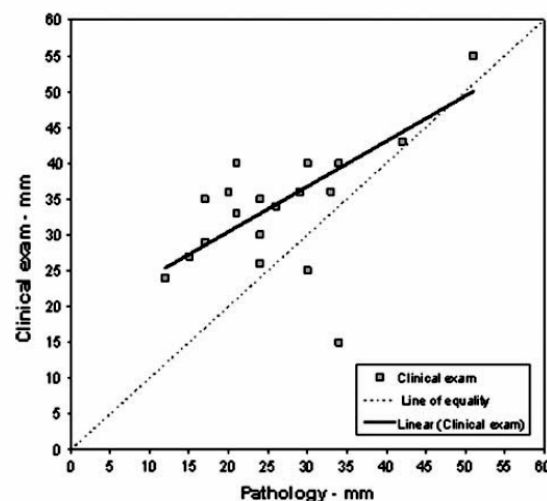


FIG. 7. Graph of linear regression comparing clinical examination with pathological examination in the longitudinal diameter.

in the operating room demonstrating the fusion of the MRI/SM images on the computer screen, it is possible to guide the excision of the tumor bulk. This guidance procedure has not yet been tested for PET/CT. In addition, the anatomical image of MRI/SM, obtained from MRI, appears to present a higher quality and resolution than CT.

The measurement of the largest tumor diameter is one of the primary factors used to evaluate the prognostic of breast cancer and is included in breast cancer staging. Thus, some studies have investigated what is the better method to determine the largest tumor diameter, using histopathological examination as the gold standard.^{3,4,13,14} The maximum diameter, evaluated by some imaging techniques such as MRI, ultrasound, or mammography, however, does not necessarily correspond to the same maximum diameter measured by pathological examination. For this reason, in the current study, the tumor size was determined using three predefined diameters (transverse, anteroposterior, and longitudinal) in all examinations. This is a more accurate approach to verify which method may establish the real tumor size.

It is important to emphasize some methodological aspects that may interfere with the results of the present investigation; firstly, since seven patients did not achieve high ^{99m}Tc-sestamibi uptake in the tumor during SM procedures, this occurrence could affect the determination of tumor dimensions by the MRI/SM technique. In addition, only patients with large tumors that are commonly detected by SM were

included. Some studies have demonstrated that small tumors and carcinomas in situ are poorly detectable by SM using ^{99m}Tc-sestamibi,^{7,8} and, therefore, it is important to verify the applicability of MRI/SM in small and in situ tumors. Additionally, in this pilot study, we chose to analyze the images just in the lateral view; however, the MRI/SM may also be easily applied to other views. For this, it is just necessary to acquire the images (MRI and SM) in other views. Thus, the tumor may be evaluated in the right-left orientation if the images are acquired in the transverse plane.

Although, in these initial reports, we excluded patients with neoadjuvant chemotherapy, the MRI/SM could be a good tool for monitoring the tumor response to neoadjuvant therapies. Since, the MRI alone^{4,5} and SM alone^{18,19} have been used to reveal residual disease post neoadjuvant treatment and to help surgical planning. One other potential use for MRI/SM may be to facilitate the planning of possible conservative surgery for locally advanced breast carcinomas. Small differences in the tumor-size measurement can determine whether the margin resections will be free or compromised during surgery. The impact of MRI/SM in aiding conservative surgeries should be investigated in further studies, since all patients underwent mastectomy in the current study.

Finally, the MRI/SM technique could become a helpful instrument for the diagnosis of undefined MRI alterations, reducing the number of unnecessary biopsies and surgeries. Therefore, with the limits of

this pilot study, it can be concluded that MRI and SM fusion is a feasible technique. In addition, MRI/SM appears to be more accurate than other examinations (MRI alone, mammography and clinical examination) to determine breast cancer size. Further studies should be considered to refine and validate the MRI/SM technique.

REFERENCES

- Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56(5):979-90.
- Kuroki Y, Nawano S, Hasebe T, Imoto S, Nasu K, Murakami K, Satake M, Sekiguchi R, Hayashi T. Efficacy of MR mammography (MRM) in providing preoperative locoregional information on breast cancer: correlation between MRM and histological findings. *Magn Reson Med Sci* 2002; 1(2):73-80.
- Wasser K, Sinn HP, Klein SK, Junkermann H, Ludemann HP, Zuna I, et al. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002; 13(6):1213-23.
- Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol* 2002; 179(5):1193-9.
- Wiberg MK, Aspelin P, Sylvan M, Boné B. Comparison of lesion size estimated by dynamic MR imaging, mammography and histopathology in breast neoplasms. *Eur Radiol* 2003; 13(6):1207-12.
- Kepple J, Layeeque R, Klimberg VS, Harms S, Siegel E, Gusmano F, Korourian S, Henry-Tillman RS. Correlation of magnetic resonance imaging and pathologic size of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg* 2005; 190(4):623-7.
- Palmedo H, Grünwald F, Bender H, Schomburg A, Mallmann P, Krebs D, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison with mammography and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(8):940-6.
- Tiling R, Khalkhail I, Sommer H, Moser R, Meyer G, Willemssen F, et al. Role of technetium-99m sestamibi scintimammography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of indeterminate mammograms. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(10):1221-9.
- Hata T, Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Tagushi K, Itoh T, Todo S. Magnetic resonance imaging for evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography. *J Am Coll Surg* 2004; 198(2):190-7.
- Lampe D, Heffler L, Alberich T, Sittek H, Perlet C, Prat X, et al. The clinical value of preoperative wire localization of breast lesions by magnetic resonance imaging—a multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(2):175-9.
- Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, Schaumlöffel U, Viehweg P, Buchmann J, Lampe D, et al. MR-guided percutaneous excisional and incisional biopsy of breast lesions. *Eur Radiol* 1999; 9(8):1656-65.
- Taillefer R. The role of ^{99m}Tc-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Sem Nucl Med* 1999; 29(1):16-40.
- Davis PL, Staiger MJ, Harris KB, Ganott MA, Klementaviciene J, McCarty KS Jr, Tobon H. Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37(1):1-9.
- Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197(3):743-7.
- Tatsumi M, Cohade C, Mourtzikos KA, Fishman EK, Wahl RL. Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(3):254-62.
- Fueger BJ, Weber WA, Quon A, Crawford TL, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, Ratib O, Phelps ME, Czernin J. Performance of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography and integrated PET/CT in restaged breast cancer patients. *Mol Imaging Biol* 2005; 7(5):369-76.
- Duarte GM, Santos CC, Torresan RZ, et al. Radioguided surgery using intravenous Tc-^{99m} sestamibi associated with breast magnetic resonance imaging for guidance of breast cancer resection. *Breast J* 2006; 12(3):202-7.
- Tiling R, Linke R, Kessler M, Untch M, Sommer H, Brinkbaumer K, et al. Breast scintigraphy using 99m Tc-sestamibi—use and limitations. *Nuklearmedizin* 2002; 41(3):148-56.
- 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.

5. Discussão

Neste estudo foi avaliado o valor da associação entre métodos de medicina nuclear e RNM para auxiliar a cirurgia e determinar a extensão tumoral no câncer de mama.

No Artigo 1 foram apresentados os resultados preliminares de uma nova técnica de cirurgia radioguiada usando ^{99m}Tc -sestamibi intravenoso para auxiliar a ressecção tumoral. Nesta primeira etapa, estudamos a factibilidade do método. Os dez primeiros casos de pacientes operadas com a técnica representam a série de casos apresentada neste artigo e fazem parte dos 23 casos incluídos no Artigo 2. Dessa forma, os Artigos 1 e 2 mostram os resultados do mesmo método. Entretanto, com o Artigo 2 foi possível, além de confirmar a viabilidade da técnica, também analisar a possibilidade de ressecção tumoral com margens livres usando a cirurgia radioguiada. Assim, foi criado o nome da técnica Radioguided Intraoperative Margins Evaluation (RIME) após a publicação do primeiro artigo.

A obtenção de margens de ressecção livres de tumor e a ausência de doença residual (DR) são fatores fundamentais para se evitar a recorrência local

após cirurgia conservadora. Por esse motivo, foram estudadas várias técnicas intra-operatórias para ajudar a ressecção tumoral com margens livres (Moore et al., 2001; Pinotti e Carvalho, 2002). A RIME foi desenvolvida com o propósito de, além de obter margens livres, poder acessar a multifocalidade da doença. Dessa forma, durante a realização da cirurgia o leito tumoral pôde ser avaliado com o probe à procura de focos de tumor além das margens. Neste estudo, três casos apresentaram carcinoma residual além das margens, tendo sido detectados pelo probe por causa da contagem de radiação maior que o BG, e assim foram ressecados. Nos três casos, os focos de carcinoma não eram palpáveis e não poderiam ser identificados por outras técnicas de avaliação intra-operatória.

A avaliação da multifocalidade tumoral é uma característica da RIME. Assim, se tomarmos por base o estudo de Holland et al. (1985) que mostrou focos de carcinoma a mais de 2cm do tumor principal em 43% das vezes e 10% a mais de 4cm, podemos, por analogia, utilizar esses conceitos para a RIME. Dessa forma, após uma cirurgia conservadora usando a RIME teríamos focos de carcinoma a mais de 1,5cm da margem em apenas 8,6% dos casos. Se considerarmos que a recorrência local da doença é consequência da presença de DR, então se utilizarmos a RIME em uma cirurgia conservadora e ampliarmos as margens em 1,5cm, 8,6% das pacientes apresentariam recidiva local. Esses resultados são similares às taxas de recidivas mostradas na literatura em casos de cirurgia conservadora mais radioterapia (Fisher et al., 2002; Veronesi et al., 2002). Se associássemos, além da RIME, o tratamento radioterápico, talvez pudéssemos apresentar taxas de recorrências locais até um terço menores, o que poderia contribuir para a maior

segurança oncológica do tratamento conservador. Finalmente, quem sabe a RIME possa até auxiliar na seleção de pacientes com carcinoma invasivo de mama candidatas ao tratamento conservador onde a radioterapia pudesse ser evitada.

A RNM foi usada na realização da RIME para avaliar o comprometimento de pele, da face profunda e a presença de outros focos de carcinoma que deveriam ser incluídos na ressecção radioguiada. Devido à dificuldade de localização das margens pela RNM no momento intra-operatório, a cirurgia radioguiada tornou-se uma boa opção. Dessa forma, a fusão das imagens de RNM e CM (MRI/SM) apresentada no Artigo 3 pode propiciar uma forma de localização das lesões usando o radiofármaco no momento da cirurgia. Além disso, verificou-se que a nova imagem formada apresenta uma correlação excelente com o tamanho real do tumor, que talvez possa ser melhor que a RNM apenas. Esse novo método de imagem pode tornar-se mais específico que a RNM para determinar a extensão da doença.

Os resultados do Artigo 3 sugerem que a MRI/SM parece ser melhor que a mamografia, exame clínico e RNM para medir o tumor. Entretanto, devemos enfatizar que o *software* para realizar a MRI/SM foi finalizado após as cirurgias. Assim, neste estudo não foi possível usar a MRI/SM para orientar a cirurgia, que é seu papel essencial. Talvez, se tivéssemos a imagem de MRI/SM no momento da cirurgia, poderíamos nos orientar pela imagem e obter uma maior frequência de casos sem DR.

A determinação exata da extensão do carcinoma na mama é cada vez mais importante para o mastologista. Se uma técnica subestima o tamanho real da

doença pode levar o cirurgião a deixar DR; se superestima pode levar à retirada de tecido normal, comprometendo o aspecto cosmético. Nesse contexto, a criação de MRI/SM mostra-se como um método de vanguarda, já que incorpora os aspetos fisiológicos (CM) e anatômicos (RNM) do tumor. Como foi apresentado no Artigo 3, os fundamentos da MRI/SM são os mesmos do PET/CT. Nessa mesma linha de raciocínio, Moy et al. (2007) estudaram 23 pacientes e realizaram a fusão das imagens de RNM e PET de mama de uma forma semi-automática. Os autores concluíram que a fusão das imagens pode melhorar a especificidade da RNM. Entretanto, esse estudo apresenta a seguinte limitação: as imagens foram adquiridas em dias distintos, o que poderia modificar, em alguns casos, o tamanho do tumor.

Para determinar a extensão tumoral na MRI/SM, foi considerada a região de intersecção entre a imagem do tumor na RNM e na CM. Dessa forma, o tumor *index* medido na MRI/SM mostrou uma boa correlação com o exame anatomopatológico, porém não foram avaliados outros focos de carcinoma além do tumor *index*. Talvez se considerássemos a adição das imagens, poderíamos determinar toda a extensão da doença. Essa situação poderia guiar a ressecção completa do carcinoma usando a RIME. Entretanto, a RIME possibilita apenas avaliar, durante a cirurgia, a região que capta o ^{99m}Tc -sestamibi com o probe, ou seja, o componente CM da MRI/SM. Seria importante também acessar a região de realce da RNM que não coincide com o radiofármaco.

Este estudo mostrou a factibilidade e utilidade das técnicas RIME e MRI/SM, permitindo assim que novos estudos sejam iniciados com um número maior de casos e em tumores menores que tenham indicação de cirurgia

conservadora. Além disso, amplia o papel da medicina nuclear na cirurgia do câncer de mama e cria uma base para o desenvolvimento de radiofármacos mais específicos às células neoplásicas, como anticorpos monoclonais marcados. Por fim, lança o conceito do uso de um computador com as imagens de MRI/SM na sala operatória para guiar o cirurgião na realização da RIME, a fim de auxiliar a ressecção completa do câncer de mama.

6. Conclusões

ARTIGO 1

- A Avaliação Radioguiada Intra-operatória das Margens (RIME) foi uma técnica com 100% de factibilidade.

ARTIGO 2

- A Avaliação Radioguiada Intra-operatória das Margens (RIME) pode auxiliar a ressecção tumoral com margens livres, na maioria das vezes, e pode minimizar a doença residual.

ARTIGO 3

- A fusão das imagens de RNM e CM (MRI/SM) foi uma técnica factível.
- A imagem de MRI/SM mostrou uma boa correlação com o tamanho real do tumor medido no exame histológico.
- A imagem de MRI/SM parece ser melhor que a RNM, mamografia e exame clínico para determinar a extensão tumoral.

7. Referências Bibliográficas

AJCC – American Joint Committee on Cancer 6thed. Cancer staging. Breast Dis. 13: 233-40, 2002.

Altman DG. Some common problems in medical research. In: Altman DG. Statistics for medical research. London: Chapman and Hall; 1987. p.396-439.

Bagni B, Franceschetto A, Casolo A, De Santis M, Bagni I, Pansini F et al. Scintimammography with 99mTc-MIBI and magnetic resonance imaging in the evaluation of breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30 (10): 1383-8.

Barbera L, Illanhes L, Terrier F, Dopta G. Occult breast cancer. Detection and radioguided surgery with 99mTc-MIBI. Rev Esp Med Nucl 2003; 22 (1): 6-12.

Barros A, Cardoso MA, Sheng PY, Costa PA, Pelizon C. Radioguided localisation of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(12): 1561-5.

Barros A, Pinotti M, Ricci MD, Nisida AC, Pinotti JA. Immediate effects of intraoperative evaluation of surgical margins over the treatment of early infiltrating breast carcinoma. Tumori 2003; 89(1): 42-5.

Barros AC, Pinotti M, Teixeira LC, Ricci MD, Pinotti JA. Outcome analysis of patients with early infiltrating breast carcinoma treated by surgery with intraoperative evaluation of surgical margins. Tumori 2004; 90(6): 592-5.

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1378-87.

Beron PJ, Horwitz EM, Martinez AA, Wimbish KJ, Levine AJ, Gustafson G et al. Pathologic and mammographic findings predicting the adequacy of tumor excision before breast-conserving therapy. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167(6): 1409-14.

Beck NE, Bradburn MJ, Vincenti AC, Rainsbury RM. Detection of residual disease following breast-conserving surgery. *Br J Surg* 1998; 85(9): 1273-6.

Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004; 292(22): 2735-42.

Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, Van Der Sluis RF, Van Erning LJTO, Hendriks JHCL et al. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced turboFLASH subtraction technique. *Radiology* 1994; 193: 777-81.

Bone B, Wiberg MK, Szabo BK, Szakos A, Danielsson R. Comparison of ^{99m}Tc-sestamibi scintimammography and dynamic MR imaging as adjuncts to mammography in the diagnosis of breast cancer. *Acta Radiol* 2003; 44(1): 28-34.

Bovee WM, Getreuer KW, Smidt J, Lindeman J. Nuclear magnetic resonance and detection of human breast tumor. *J Natl Cancer Inst.* 1978; 61(1): 53-5.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ); 2005. 94p.

Brasil. Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*, 4(2): 15-25, 1996. Suplemento.

Caramella T, Chapellier C, Ettore F, Raoust I, Chamorey E, Balu-Maestro C. Value of MRI in the surgical planning of invasive lobular breast carcinoma: a prospective and a retrospective study of 57 cases: comparison with physical examination, conventional imaging, and histology. *Clin Imaging* 2007; 31(3): 155-61.

Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503): 2087-106.

Cordobes MD, Starzec A, Delmon-Moingeon L, Blanchot C, Kouyoumdjian JC, Prévost 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.

Cox CE, Hiacinthe M, Berman C. Localization of an occult primary breast cancer with technetium-99m sestamibi scan and an intraoperative gamma probe. *Cancer Control* 1996; 3: 448-50.

Davis PL, Staiger MJ, Harris KB, Ganott MA, Klementaviciene J, McCarty KS Jr et al. Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37(1): 1-9.

Derebek E, Balci P, Alanyali H, Kocdor MA, Capa G, Gorken IB et al. Detection of bilateral multifocal breast cancer using Tc-99m sestamibi imaging. The role of delayed imaging. *Clin Nucl Med* 1999; 24(8): 590-3.

Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography. A breast screen experience. *Breast* 2007; 16(1): 38-46.

EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group; Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3381-7.

Faverly DRG, Hendriks JHCL, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001; 91(4): 647-59.

Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1233-41.

Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 44(5): 1005-15.

Gennari R, Galimberti V, De Cicco C, Zurrida S, Zerwes F, Pigatto F et al. Use of technetium-99m-labeled colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions. *J Am Coll Surg* 2000; 190(6): 692-8.

Gennaro M, Ferraris C, Guida V, Tomasico G, Carcangiu L, Grecco M. Conservative surgery in breast cancer. Significance of resection margins. *The Breast* 2001; 10: 432-7.

Hata T, Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Tagushi K, Itoh T et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography. *J Am Coll Surg* 2004; 198(2): 190-7.

Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permanetter W. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989; 171(1): 95-103.

Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, Schaumlöffel U, Viehweg P, Buchmann J, Lampe D et al. MR-guided percutaneous excisional and incisional biopsy of breast lesions. *Eur Radiol* 1999, 9(8): 1656-65.

Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8(1): 113-8.

Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendriks JHCL. Histologic multifocality of Tis, T1 – 2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979-90.

Hölmich LR, Fryzek JP, Kjøller K, Breiting VB, Jørgensen A, Krag C t al. The diagnosis of silicone breast-implant rupture: clinical findings compared with findings at magnetic resonance imaging. *Ann Plast Surg* 2005; 54(6): 583-9.

Howarth D, Slater S, Lau P, Booker J, Clark D, Sillar R. Complementary role of adjunctive breast magnetic resonance imaging and scintimammography in patients of all ages undergoing breast cancer surgery. *Australas Radiol* 2005; 49(4): 289-97.

Imbriaco M, Del Vecchio S, Riccardi A, Pace L, Di Salle F, Di Gennaro F et al. Scintimammography with 99mTc-MIBI versus dynamic MRI for non-invasive characterization of breast masses. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(1): 56-63.

Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology* 1989; 170 (3 Pt 1): 681-6.

Kirchin MA, Pirovano G, Venetianer C, Spinazzi A. Safety assessment of gadobenate dimeglumine (MultiHance): extended clinical experience from phase I studies to post-marketing surveillance. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14(3): 281-94.

Kodaira T, Fuwa N, Itoh Y, Matsumoto A, Kamata M, Furutani K et al. Aichi cancer center 10-year experience with conservative breast treatment of early breast cancer: retrospective analysis regarding failure patterns and factors influencing local control. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 49(5): 1311-6.

Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2(6): 335-9.

Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351(5): 427-37.

Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8469-76.

Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007; 370(9586): 485-92.

Kuroki Y, Nawano S, Hasebe T, Imoto S, Nasu K, Murakami K et al. Efficacy of MR mammography (MRM) in providing preoperative locoregional information on breast cancer: correlation between MRM and histological findings. *Magn Reson Med Sci* 2002; 1(2): 73-80.

Lampe D, Hefler L, Alberich T, Sittek H, Perlet C, Prat X et al. The clinical value of preoperative wire localization of breast lesions by magnetic resonance imaging – a multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(2): 175-9.

Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(13): 1295-303.

Luini A, Zurrida S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86(4): 522-5.

Madden JL, Kandalaft S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg* 1972; 175: 624-34.

Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003; 44(9): 1443-58.

Medina D, Hazlewood CF, Cleveland GG, Chang DC, Spjut HJ, Moyers R. Nuclear magnetic resonance studies on human breast dysplasias and neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 1975; 54(4): 813-8.

Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, Buchholz TA, Kuerer HM, Babiera GV et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97(4): 926-33.

Moore MM, Whitney LA, Cerelli L, Imbrie JZ, Bunch M, Simpson VB et al. Intraoperative ultrasound is associated with clear lumpectomy margins for palpable infiltrating ductal breast cancer. *Ann Surg* 2001; 233(6): 761-8.

Morris EA, Liberman L, Dershaw DD, Kaplan JB, LaTrenta LR, Abramson AF et al. Preoperative MR imaging-guided needle localization of breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(5): 1211-20.

Moy L, Ponzo F, Noz ME, Maguire GQ, Murphy-Walcott AD, Deans AE et al. Improving specificity of breast MRI using prone PET and fused MRI and PET 3D volume datasets. *J Nucl Med* 2007; 48(4): 528-37.

Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH. Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167(4): 847-9.

Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser, TA. Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1995; 196(2): 439-43.

Oakley KL, Going JJ. Specimen slice radiography of cancer in breast conserving excisions. *J Clin Pathol* 1995; 48: 1028-30.

Orel SG, Schnall MD, Newman RW, Powell CM, Torosian MH, Rosato EF. MR imaging-guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience. *Radiology*. 1994; 193(1): 97-102.

Palmedo H, Grünwald F, Bender H, Schomburg A, Mallmann P, Krebs D et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison with mammography and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(8): 940-6.

Papa MZ, Zippel D, Koller M, Klein E, Chetrit A, Ari GB. Positive margins of breast biopsy: is reexcision always necessary? *J Surg Oncol* 1999; 70(3): 167-71.

Parkin DM, Pisani P, Ferley J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49(1): 33-64.

Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol* 2002; 179(5): 1193-9.

Pinotti JA, Carvalho FM. Intraoperative pathological monitorization of surgical margins: a method to reduce recurrences after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(1): 11-6.

Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 17-22.

Rubin P, O'Hanlon D, Browell D, Callanan K, Shrimankar J, Scott D et al. Tumour bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 23-6.

Saarela AO, Paloneva TK, Rissanen TJ, Kiviniemi HO. Determinants of positive histologic margins and residual tumor after lumpectomy for early breast cancer: a prospective study with special reference to touch preparation cytology. *J Surg Oncol* 1997; 66(4): 248-53.

Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(2): 75-89.

Scaf  R, Soluri A, Amanti C, Burgio N, Capocce  F, Stella S et al. Clinical use of an imaging probe in breast cancer surgery. *Tumori* 2002; 88(3): S35-7.

Scaranelo AM, Marques AF, Smialowski EB, Lederman HM. Evaluation of the rupture of silicone breast implants by mammography, ultrasonography and magnetic resonance imaging in asymptomatic patients: correlation with surgical findings. *São Paulo Med J* 2004; 122(2): 41-7.

Schnall M. Magnetic resonance imaging. In: Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L. *Breast cancer*. 2nd edition. Hamilton: BC Decker Inc; 2006. p. 162-75.

Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74(6): 1746-51.

Scopa CD, Aroukatos P, Tsamandas AC, Aletra C. Evaluation of Margin Status in Lumpectomy Specimens and Residual Breast Carcinoma. *Breast J* 2006; 12(2): 150-3.

Siegmann KC, Gorriz C, Xydeas T, Krainick-Strobel U, Sotlar K et al. Preoperative magnetic resonance imaging-guided localization of 131 breast lesions with modified embolization coils. *Invest Radiol* 2005; 40(6): 368-77.

Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Cope LM, Furmanski M, Snofsky GM et al. Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. *Cancer* 1994; 73(12): 2985-9.

Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76(2): 259-67.

Soluri A, Scafè R, Falcini F, Sala R, Burgio N, Stella S et al. New localization technique for breast cancer biopsy: mammotome guidance with imaging probe. *Tumori* 2002; 88(3): S37-9.

Stelling CB, Wang PC, Lieber A, Mattingly SS, Griffen WO, Powell DE. Prototype coil for magnetic resonance imaging of the female breast. Work in progress. *Radiology* 1985; 154(2): 457-62.

Taillefer R. The role of ^{99m}Tc -sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Sem Nucl Med* 1999; 29(1): 16-40.

Thomson LE, Allman, KC. Erythema multiforme reaction to sestamibi. *J Nucl Med* 2001, 42(3): 534.

Tiling R, Khalkhail I, Sommer H, Moser R, Meyer G, Willemsen F et al. Role of technetium-99m sestamibi scintimammography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of indeterminate mammograms. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(10): 1221-9.

Tiling R, Linke R, Kessler M, Untch M, Sommer H, Brinkbaumer K et al. Breast scintigraphy using 99m Tc- sestamibi – use and limitations. *Nuklearmedizin* 2002; 41(3): 148-56.

Torizuka K, Kubo A, Nishimura T, Tamaki N. Clinical evaluation of 99mTc-hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile (MIBI): multicenter phase III clinical trial. *Kaku Igaku*. 1991, 28(12): 1447-62.

Vargas HI, Agbunag RV, Kalinowski A, Tolmos J, Klein SR, Diggles L et al. The clinical utility of Tc-99m sestamibi scintimammography in detecting multicentric breast cancer. *Am Surg* 2001; 67: 1204-8.

Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328(22): 1587-91.

Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349(9069): 1864-7.

Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003.

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical (Halsted) mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(16): 1227-32.

Vicini FA; Kestin L; Huang R; Martinez A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy?. *Cancer* 2003; 97(4): 910-9.

Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1688-97.

Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292(11): 1317-25.

Wasser K, Sinn HP, Klein SK, Junkermann H, Ludemann HP, Zuna I et al. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2003; 13(6): 1213-23.

Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Schmid CH, Ruthazer R, Kramer B, Safaii H et al. The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(2): 291-9.

Weatherall PT, Evans GF, Metzger GJ, Saborrian MH, Leitch AM. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13(6): 868-75.

Weiss KL. Severe anaphylactoid reaction after i.v. Gd-DTPA. *Magn Reson Imaging* 1990; 8(6): 817-8.

Wexler DM, Spencer JD. Case report: generalized arthralgia following Gd-DTPA administration. *Clin Radiol* 1993; 48(1): 68.

Wolfe, J.N. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976; 126: 1130-9.

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Scotland; 2000.

Wünsch Filho V, Moncau, JE. Mortalidade por câncer no Brasil 1980 – 1995: padrões regionais e tendências temporais. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(3): 250-7.

Zhang Y, Fukatsu H, Naganawa S, Satake H, Sato Y, Ohiwa M. The role of contrast-enhanced MR mammography for determining candidates for breast conservation surgery. *Breast Cancer* 2002; 9(3): 231-9.

Zurrida S, Galimberti V, Monti S, Luini A. Radioguided localization of occult breast lesions. *Breast* 1998; 7(1): 11-13.

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Lista de Verificação

“RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CINTILOGRAFIA MAMÁRIA PARA ORIENTAR A RESSECÇÃO DO CÂNCER DE MAMA”

LISTA DE VERIFICAÇÃO

	SIM	NÃO
1. Tem anamopatólógico para câncer de mama?	☐	☐
2. Está indicado mastectomia?	☐	☐
3. O tipo histológico é da linhagem epitelial, ou seja, carcinomas?	☐	☐
4. O câncer é unilateral e unifocal?	☐	☐
5. Ausência de biopsia excisional?	☐	☐
6. Ausência de quimioterapia neo-adjuvante?	☐	☐
7. Ausência de recidiva?	☐	☐
8. Ausência de material metálico no corpo da mulher (exemplos: pinos, parafusos, próteses)?	☐	☐
9. Mulher sem medo de locais fechados?	☐	☐

Se todas as perguntas forem respondidas **SIM** a mulher será incluída no estudo.

8.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados

“RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CINTILOGRAFIA MAMÁRIA PARA ORIENTAR A RESSECÇÃO DO CÂNCER DE MAMA”

Ficha de coleta de dados

Caso N° |__| |__|

Dados pré-operatórios

1. Idade: |__| |__| anos
2. DUM: |__| |__| |__|
3. Data da cirurgia : |__| |__| |__|
4. Mama submetida à cirurgia: |_1_| Direita |_2_| Esquerda
5. Local do tumor: |_1_| QSL |_2_| QIL |_3_| QSM |_4_| QIM |_5_| QC
6. Biopsia: |_1_| Cirúrgica |_2_| Agulha grossa
7. Tamanho da mama: |_1_| Pequena |_2_| Média |_3_| Grande
8. Tamanho clínico do tumor : |__| |__| |__| x |__| |__| |__| mm
9. Tamanho mamográfico do tumor: |__| |__| |__| x |__| |__| |__| x |__| |__| |__| mm
10. Estadiamento clínico do tumor: |__|
11. Padrão de densidade mamográfica: |_1_| Baixa |_2_| Alta
12. Intensidade de captação cintilográfica: |_1_| Ausente |_2_| Discreta |_3_| Moderada
|_4_| Acentuada
13. Padrão de captação cintilográfica:
|_1_| Homogêneo focal |_3_| Heterogêneo focal
|_2_| Homogêneo difuso |_4_| Heterogêneo difuso
14. Tamanho tumor na ressonância magnética: |__| |__| |__| x |__| |__| |__| x |__| |__| |__| mm

Nome: _____ HC: _____

15. Tempo ideal para cirurgia radioguiada: |__|__|__| minutos
16. Tempo desde a injeção até captar na mama o radiofármaco: |__|__|__| segundos
17. Contagem de radiação mama oposta: |__|__|__|__|__| cps (110 – 170 Kev)
18. Contagem no tumor: |__|__|__|__|__| cps (110 – 170 Kev)
19. Contagem peritumoral: medial: |__|__|__|__|__| lateral: |__|__|__|__|__|
superior: |__|__|__|__|__| inferior: |__|__|__|__|__|

Dados pós-operatórios

20. Tecido retirado pela cirurgia radioguiada: |__|__|__| x |__|__|__| x |__|__|__| mm
21. Doença residual: |_1_| Ausente |_2_| *In situ* |_3_| Invasor |_4_| *In situ*+Invasor
22. Distância do foco residual: |__|__|__| mm
23. Margem da área retirada: |_1_| Livre |_2_| Comprometida
24. Distância das margens livres: medial: |__|__|__|__|__| lateral: |__|__|__|__|__|
superior: |__|__|__|__|__| inferior: |__|__|__|__|__|
25. Margens comprometidas: |_1_| medial |_2_| lateral |_3_| superior |_4_| inferior
26. Tamanho do tumor: |__|__|__| x |__|__|__| x |__|__|__| mm
27. Número de fragmentos estudados: |__|__|__|
28. Tamanho da doença residual: |__|__|__| mm
29. Tamanho do tumor na MRI/SM: |__|__|__| x |__|__|__| mm

Observação: _____

Nome: _____ HC: _____

8.3. Anexo 3 – Planilha de dados

PARTE 1

Caso No	1	2	3	4	5	6	7	8A	8B	9A	9B	9C	10	11	12	13	14A	14B	14C	15	16	17	18
1	35	20/11/04	27/01/05	1	2	1	1	30	30	42	26	36	IIB	2	3	1	31	14	23	5	90	500	800
2	70	menopa	14/04/05	2	2	1	2	46	33	30	34	31	IIA	1	4	1	22	28	20	3	45	350	450
3	49	21/01/05	03/02/05	1	1	2	1	30	36	36	20	30	IIA	2	2	3	20	17	23	4	30	100	200
4	44	27/01/05	17/02/05	1	1	2	3	35	25	25	36	22	IIB	1	4	1	28	26	30	3	15	90	220
5	53	menopa	17/02/05	1	4	2	3	57	61	48	30	37	IIB	1	4	3	47	35	54	5	23	80	300
6	55	menopa	24/02/05	2	3	2	3	41	34	19	22	21	IIB	1	4	1	33	25	26	1	30	90	230
7	54	menopa	19/05/05	2	3	2	3	42	40	33	36	32	IIB	1	4	1	40	34	24	5	90	80	140
8	65	menopa	19/05/05	2	1	2	3	20	15	10	13	10	IIIA	2	2	3	25	18	35	4	50	110	180
9	63	menopa	24/06/05	1	2	2	3	32	35	25	20	19	IIA	1	3	1	20	21	20	7	25	200	280
10	29	09/06/05	30/06/05	2	3	2	2	55	55	41	33	42	IIIA	2	3	3	50	41	38	4	15	190	350
11	42	23/06/05	07/07/05	2	3	2	2	43	40	22	21	22	IIA	2	3	1	21	23	32	5	25	170	300
12	59	menopa	21/07/05	2	1	2	2	28	26	22	34	22	IIB	1	4	1	32	23	20	4	28	120	250
13	61	menopa	04/08/05	2	3	2	2	30	24	20	14	17	IIA	2	2	1	16	16	15	8	42	100	200
14	70	menopa	11/08/05	1	1	2	2	29	29	30	22	29	IIA	1	4	1	23	21	23	7	5	140	250
15	68	menopa	18/08/05	1	4	2	2	44	40	20	17	20	IIB	1	4	1	21	20	24	5	40	130	250
16	43	23/08/05	29/09/05	2	4	2	1	38	36	29	23	25	IIA	2	2	1	35	25	28	5	50	160	260
17	50	18/01/05	13/10/05	1	1	2	3	54	43	25	20	25	IIIA	2	4	1	48	42	36	4	20	120	480
18	50	menopa	03/11/05	1	1	2	1	30	35	30	20	41	IIA	1	2	1	26	19	29	7	25	200	300
19	38	29/10/05	10/11/05	1	1	2	1	57	47	47	45	55	IIIA	2	4	1	***	***	***	4	25	110	250
20	32	14/11/05	24/11/05	1	3	2	2	50	37	30	25	29	IIA	1	3	1	***	***	***	3	20	160	260
21	51	menopa	01/12/05	2	4	2	3	50	37	37	31	39	IIB	1	4	1	***	***	***	5	20	120	255
22	49	menopa	15/12/05	2	2	2	2	36	36	39	25	40	IIA	2	2	1	18	20	22	7	5	170	220
23	51	menopa	15/12/05	1	1	2	3	36	27	45	40	46	IIB	1	2	1	10	18	12	5	25	100	170

PARTE 2

19A	19B	19C	19D	20A	20B	20C	21	22	23	24A	24B	24C	24D	25	26A	26B	26C	27	28	29A	29B
500	500	508	500	100	40	75	1	****	1	35	15	17	8	****	30	16	24	59	****	24	17
340	300	350	330	80	41	74	1	****	1	32	15	20	10	****	19	15	21	55	****	14	20
100	90	110	90	130	20	110	2	12	2	50	30	0	45	3	25	11	20	83	2	14	15
95	110	100	90	95	65	90	1	****	1	25	35	15	30	****	20	25	30	53	****	15	19
110	110	90	110	145	50	115	1	****	1	20	30	20	5	****	30	35	40	60	****	42	46
90	110	120	110	106	36	100	1	****	1	20	50	12	40	****	35	22	26	36	****	22	26
90	80	100	80	105	46	89	3	55	1	22	20	22	14	****	41	24	34	50	5	27	27
110	100	110	90	80	48	108	1	****	1	11	1	1	24	****	16	24	34	57	****	26	28
190	180	180	200	89	45	58	1	****	1	26	22	10	14	****	25	20	24	33	****	13	21
190	190	180	190	135	41	110	1	****	1	12	47	4	3	****	36	42	51	50	****	47	40
180	170	180	160	62	38	65	2	13	2	21	5	5	0	4	22	25	30	54	3	20	19
120	110	110	110	74	40	69	3	6	1	32	30	6	19	****	22	20	24	49	6	22	22
108	103	109	102	42	36	48	2	8	1	15	3	20	8	****	15	13	12	45	3	15	21
130	90	125	130	62	43	55	3	8	1	5	18	9	3	****	28	21	17	47	7	19	23
120	120	122	110	77	40	79	1	****	1	20	3	39	2	****	20	18	21	54	****	20	19
140	160	160	170	57	30	56	3	50	1	15	3	7	7	****	29	6	33	38	4	16	12
120	120	120	129	87	54	67	1	****	1	1	30	1	1	****	45	39	42	41	****	33	38
200	180	190	200	78	50	49	3	6	1	35	15	6	6	****	28	25	17	43	4	19	23
110	105	110	110	90	39	78	2	8	1	15	1	15	1	****	44	26	50	53	3	****	****
160	160	160	160	75	54	69	1	****	1	13	3	12	3	****	45	21	30	39	****	****	****
120	120	120	110	85	58	60	3	3	2	11	0	2	1	2	35	34	40	48	3	****	****
170	170	160	152	69	36	59	2	9	2	25	0	0	18	2+3	24	10	29	58	3	15	14
100	90	90	100	68	52	90	2	12	1	12	9	5	18	****	8	12	15	47	1	9	13

8.4. Anexo 4 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa FCM



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0_19) 3788-8936

FAX (0_19) 3788-8925

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 19/10/04.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 525/2004

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CINTILOGRAFICA MAMÁRIA PARA ORIENTAR A RESSECÇÃO DO CANCÊR DE MAMA”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Giuliano Mendes Duarte

INSTITUIÇÃO: CAISM

APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/10/2004

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 19/10/2005

II - OBJETIVOS

Avaliar a eficácia da ressonância magnética e cintilografia mamária em detectar toda extensão tumoral e orientar sua ressecção em mulheres com câncer de mama.

III - SUMÁRIO

Cerca de 30 mulheres serão selecionadas em um período de 6 meses. De 7 a 10 dias antes da mastectomia, as mulheres farão ressonância magnética mamária com gadolínio, na qual será localizado o tumor e sua extensão. Nesse mesmo período realizarão uma cintilografia, na qual será avaliado a intensidade e o padrão de captação do radiofármaco. As mulheres que apresentarem captação do radiofármaco, receberão uma nova dose 20 minutos a 1 hora antes da cirurgia. Será feita a mastectomia e em seguida o tecido mamário com carcinoma será ressecado através de cirurgia radioguiada.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O estudo está bem estruturado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é adequado e contém todas as informações para que a paciente decida se quer ou não participar do estudo. Os critérios de inclusão e exclusão são adequados, bem como a relação risco/benefício é favorável.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e

atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 19 de outubro de 2004.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0_19) 3788-8936

FAX (0_19) 3788-8925

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 18/01/05

(PARECER PROJETO 525/2004)

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

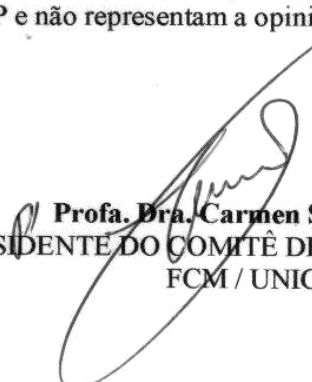
**PROJETO: “RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CINTILOGRAFICA MAMÁRIA
PARA ORIENTAR A RESSECÇÃO DO CANCÊR DE MAMA”**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Giuliano Mendes Duarte

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a Emenda que altera os itens “Técnicas” e “Aspectos Éticos”, bem como a nova versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

8.5. Anexo 5 – Parecer da Comissão de Pesquisa DTG

COMISSÃO PESQUISA

Campinas, 19 de outubro de 2004

O protocolo de pesquisa " RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CINTILOGRAFIA MAMÁRIA PARA ORIENTAR A RESSECÇÃO DO CÂNCER DE MAMA" do pesquisador Giuliano Mendes Duarte , foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/FCM/UNICAMP.

Atenciosamente,



Profa. Dra. Lúcia Helena Costa Paiva

*Presidente da Comissão de Pesquisa
Departamento de Tocoginecologia - DTG/FCM/UNICAMP*

Comissão de Pesquisa-FCM-DTG-UNICAMP
Rua Alexander Flemming, 101 - Cidade Universitária Zeferino Vaz – Campinas/SP
Fones: (019) 3788-9402/3788-9403

8.6. Anexo 6 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CINTILOGRAFIA MAMÁRIA PARA ORIENTAR A RESSECÇÃO DO CÂNCER DE MAMA”

Pesquisador Responsável: Giuliano Mendes Duarte

Eu, _____,
RG: _____, HC: _____, endereço: _____
_____, através deste documento
declaro que concordo em participar, como voluntária, da pesquisa que avaliará o uso da ressonância
magnética e cintilografia mamária para orientar a cirurgia de mulheres com câncer de mama.

Fui informada que:

1. Tenho uma doença na mama e serei submetida à cirurgia para retirada de toda a mama e axila;
2. Durante a cirurgia que preserva parcialmente a mama é difícil diferenciar a parte normal da com câncer. A ressonância magnética e cintilografia mamária são exames que poderão auxiliar o cirurgião a fazer essa diferenciação e orientar a retirada da doença;
3. Farei a ressonância magnética e cintilografia mamária no Hospital das Clínicas da Unicamp de 7 a 10 dias antes da cirurgia;
4. Para ser feita a cintilografia mamária é utilizada uma substância radioativa em pequena quantidade que será injetada na veia de um dos meus pés com agulha e seringa descartáveis;
5. Para ser feita a ressonância magnética é utilizada uma outra substância que será injetada numa veia do meu braço com agulha e seringa descartáveis;
6. Posso sentir dor nos locais das picadas das agulhas e os lugares podem ficar roxos.
7. As substâncias usadas para realização da ressonância magnética e cintilografia mamária não causam reações adversas graves e raramente reações alérgicas. Posso sentir dor de cabeça, enjoos, vômitos, alterações do gosto e cheiro das coisas, coceira, porém estes sintomas ocorrem às vezes e são passageiros.

8. Antes da minha cirurgia farei outra cintilografia mamária;
9. Durante a cirurgia será retirada primeiro a parte da mama indicada pela cintilografia mamária e depois será retirada toda a mama e axila;
10. A pesquisa não trará benefícios a mim, mas poderá, no futuro, ajudar no tratamento cirúrgico de outras mulheres com o mesmo problema;
11. Meu tratamento não será mudado se me recusar a participar da pesquisa;
12. Não serei paga se participar da pesquisa ;
13. Os resultados da pesquisa serão utilizados apenas cientificamente e poderão ser apresentados em congressos e publicados em revistas, porém meu nome nunca será divulgado;
14. A qualquer momento posso abandonar a pesquisa e qualquer dúvida será esclarecida pelo pesquisador, Giuliano Mendes Duarte pelo telefone: 3788-9305 ou Comissão de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas telefone: 3788-8936 (horário comercial).

Campinas, ____ de _____ de 200 ____.

Assinatura da mulher

Assinatura do pesquisador

8.7. Anexo 7 – Algoritmo do Estudo

