

## Índice

<b>Resumo/Abstract</b>	<b>pág. 4</b>
<b>Introdução</b>	<b>pág. 6</b>
<b>Capítulo I – Cancro da mama</b>	<b>pág 8</b>
1.1 – Epidemiologia	pág. 8
1.2 - Factores de risco	pág. 8
1.2.1 - História familiar e mutações	pág. 9
1.2.2 – Dieta	pág. 11
1.2.3 - Características antropométricas	pág. 11
1.2.4 - Actividade física	pág. 12
1.2.5 - Factores hormonais	pág. 12
1.2.6 – História pessoal de cancro	pág. 14
1.2.7 - Patologia benigna da mama	pág. 14
1.3 - Tipos de cancro da mama	pág. 14
1.4 - Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento	pág. 17
1.5 - Factores de prognóstico	pág. 21
1.6 - Prevenção Secundária – Rastreio	pág. 21
<b>Capítulo II – Imagiologia do cancro da mama</b>	<b>pág. 24</b>
2.1 - Mamografia e ecografia mamária	pág. 24

2.3 - Mamografia e *Digital Breast Tomosynthesis*\_\_\_\_\_pág. 24

2.3 – Ecografia mamária\_\_\_\_\_pág. 28

2.4 – Ressonância Magnética mamária\_\_\_\_\_pág. 29

**Capítulo III – PET/CT\_\_\_\_\_pág. 31**

3.1 – PET e cancro da mama\_\_\_\_\_pág. 34

3.1.1 - FDG-PET no estudo loco-regional\_\_\_\_\_pág. 35

3.1.2 - FDG-PET no estudo sistémico\_\_\_\_\_pág. 36

3.1.3 – Mamografia por emissão de positrões\_\_\_\_\_pág. 39

3.1.4 – FDG-PET no Prognóstico de Cancro da mama\_\_\_\_\_pág. 40

3.1.5 – FDG-PET na previsão e avaliação da resposta à terapêutica\_\_\_\_\_pág. 41

3.2 – Outros radiomarcadores usados em PET no estudo do cancro da mama\_\_\_\_pág.41

**Capítulo IV – PET/CT com 16 $\alpha$ -(18)F-fluoro-17 $\beta$ -estradiol\_\_\_\_\_pág. 43**

4.1 - Métodos utilizados\_\_\_\_\_pág. 43

4.2 - 16 $\alpha$ -(18)F-fluoro-17 $\beta$ -estradiol\_\_\_\_\_pág. 43

4.3 - 16 $\alpha$ -(18)F-fluoro-17 $\beta$ -estradiol na identificação de receptores de estrogénio e sua  
variabilidade\_\_\_\_\_pág. 44

4.4 - FES-PET no estadiamento\_\_\_\_\_pág. 47

4.4.1 - Estudo de receptores de estrogénio em mulheres com cancro da mama em estadio I e II, avaliação pré-operatória _____	pág. 47
4.4.2 – FES-PET no estudo ganglionar axilar _____	pág. 48
4.4.3 – FES-PET no estudo de doença metastática _____	pág. 49
4.5 - FES-PET na previsão da resposta à terapêutica do cancro da mama _____	pág. 51
4.6 – FES-PET no estudo da farmacodinâmica da hormonoterapia dirigida aos receptores de estrogénio e avaliação da resposta à terapêutica _____	pág. 54
4.7 – Factores que influenciam a captação de $16\alpha$ -(18)F-fluoro- $17\beta$ -estradiol _____	pág. 56
4.8 – Outros radiomarcadores para o estudo de receptores de estrogénio _____	pág. 57
<b>Capítulo V – Discussão/ Conclusão _____</b>	<b>pág. 58</b>
<b>Agradecimentos _____</b>	<b>pág. 60</b>
<b>Bibliografia _____</b>	<b>pág. 61</b>

## **Resumo**

O cancro da mama é a neoplasia maligna mais comum no sexo feminino. Em termos moleculares caracteriza-se por expressar receptores de estrogénio (RE) que são comumente estudados por imunohistoquímica após biópsia. A presença de RE tem grande impacto no prognóstico e tratamento das doentes. Ao contrário da biópsia, a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) permite o estudo de RE de uma forma não invasiva. Para isso usam-se radiomarcadores como é o caso do  $16\alpha$ -(18)F-fluoro- $17\beta$ -estradiol (FES).

Com este trabalho pretendeu-se fazer uma revisão do uso do FES no estudo de doentes com cancro da mama. A análise de vários artigos sobre este tema rapidamente evidenciou que a PET com FES (FES-PET) é um recurso imagiológico importante no estudo de RE em contexto de cancro da mama: é um método não invasivo que permite o estudo de todo o corpo e de várias lesões simultâneas em caso de doença metastática decorrente do cancro da mama. Tem também implicações na previsão da resposta à terapêutica com possíveis repercussões na escolha da estratégia terapêutica, tornando o tratamento mais individualizado e otimizado.

Serão, no entanto, necessários mais estudos para estabelecer o papel definitivo da FES-PET na avaliação do cancro da mama.

**Palavras-chave:** cancro da mama, receptores de estrogénio, PET,  $16\alpha$ -(18)F-fluoro- $17\beta$ -estradiol, FES-PET, terapêutica hormonal, doença metastática.

## **Abstract**

Breast cancer is the most usual malignant neoplasia in women. This cancer expresses estrogen receptors that have an important role in prognosis and treatment choice for the

patient. The standard procedure to assess the status of the estrogen receptor is a biopsy. Contrary to the biopsy, the Positron Emission Tomography (PET) allows us to study the estrogen receptor status non-invasively. This technology makes use of radiomarkers.  $16\alpha$ -( $^{18}$ F)-fluoro- $17\beta$ -estradiol (FES) is a radiomarker that is specific for the estrogen receptor. This work aimed to review the main uses of FES in breast cancer. We concluded that FES-PET is an important tool to assess the estrogen receptor status. It permits the study of the whole body and multiple lesions, as it happens when metastasis occur. FES-PET can predict the therapy response helping practitioners to choose the more effective therapy according to the clinical case.

However, more studies are needed to establish the role of FES-PET in breast cancer evaluation.

**Key-words:** breast cancer, estrogen receptors, PET,  $16\alpha$ -( $^{18}$ F)-fluoro- $17\beta$ -estradiol, FES-PET, hormonal therapy, metastasis.

## **Introdução**

O cancro da mama é um dos tumores malignos mais frequentes na mulher, correspondendo a 29% dos cancros no sexo feminino (1).

Dada a sua elevada frequência e as características muito particulares de que se reveste torna-se importante para o seu diagnóstico e tratamento o recurso a exames complementares que permitam avaliar o tumor morfolologicamente e, sobretudo, funcionalmente.

A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é uma modalidade de imagem médica que permite a detecção de receptores no tecido alvo a ser estudado, através da utilização de moléculas marcadas com radioisótopos. Geralmente associada à Tomografia Computorizada (PET/CT) permite a obtenção de informações sobre lesões tumorais, não só de tipo morfológico, mas também funcional, nomeadamente a caracterização do estado de actividade de receptores que possuam.

No cancro da mama é conhecida a existência de diversos receptores hormonais. Tais receptores podem estar ou não presentes bem como estarem activos ou inactivos. Estes aspectos são condicionantes da resposta à terapêutica e do prognóstico. Um dos tipos de receptores a considerar é o receptor de estrogénio. Caso estes estejam presentes pode-se recorrer a uma terapêutica anti-estrogénica, o que se encontra associado a um prognóstico mais favorável. A avaliação destes receptores é habitualmente realizada através de técnicas de imunohistoquímica o que implica a execução de biópsias ou o estudo de peças operatórias. No caso de metástases, as biópsias poderão ser múltiplas ou estar condicionada a sua realização por inacessibilidade da lesão a biopsar.

Pelas razões referidas, considera-se como aliciante a possibilidade de recorrer a uma técnica não invasiva que permita traduzir imagiologicamente, *in vivo*, a presença e distribuição daqueles receptores hormonais. A PET/CT usando o  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro- $17\beta$ -

estradiol (FES-PET) começa a ser apresentada como um instrumento muito interessante para a caracterização do cancro da mama quanto à sua expressão de receptores de estrogénio.

Este trabalho pretende fazer uma revisão da bibliografia relevante existente sobre este tema. Primeiramente será introduzido um capítulo sobre cancro da mama seguido dos principais exames imagiológicos usados no rastreio, diagnóstico e seguimento desta neoplasia. Em seguida far-se-á uma breve exposição sobre a PET e o uso desta na doença específica que estamos a focar. Por último serão apresentados os resultados da revisão sistemática sobre a FES-PET dando uma visão sobre o estado da arte e o seu papel actual no cancro da mama.

## **I – Cancro da Mama**

### **1.1 - Epidemiologia**

O cancro da mama é uma entidade patológica que têm vindo a ganhar cada vez mais relevo na nossa sociedade. Segundo os últimos dados existe um aumento da sua incidência com uma em cada 8 mulheres a desenvolver a doença durante a sua vida(1). Este aumento encontra-se principalmente nos países desenvolvidos, sendo que o aumento da esperança média de vida é um factor importante no aparecimento de neoplasias malignas, mas existem outros factores em estudo como exposição a substâncias específicas.

Quanto à evolução da mortalidade por cancro da mama, verificou-se um aumento desta entre os anos 1950 e 1980, principalmente na Europa Ocidental e de Leste, sendo que houve uma estabilização dos valores a partir da década de 90, sobretudo devido ao declínio da mortalidade nas idades inferiores a 50 anos.(2)

Nos Estados Unidos o cancro da mama é o cancro que tem maior incidência na mulher, correspondendo a 29% dos novos casos de cancro e 14% da mortalidade por cancro(1).

Portugal apresenta cerca de 4300 novos casos por ano com uma mortalidade de aproximadamente de 30%(2). Existem diferenças consoante a região do país, sendo a mortalidade maior na zona da grande Lisboa e Alentejo e menor na zona Norte (32,0% e 40,7% para 19,8% no Norte) (2). Existe uma discrepância muito grande entre a incidência e a mortalidade o que evidencia um excelente programa de combate e rastreio do cancro da mama assim como acesso atempado à terapêutica reflectindo-se numa alta taxa de sobrevivência.(2)

### **1.2 - Factores de risco**



### 1.2.1 - História familiar e mutações

A história familiar é um dos factores de risco que mais peso tem no aparecimento de cancro da mama. Se uma mulher tiver uma familiar directa com cancro da mama unilateral na pré-menopausa, terá uma probabilidade de 30% de ter cancro da mama(3).

Cerca de 5 a 10% dos cancros da mama têm características hereditárias(3). Os genes que participam nesta característica são autossómicos dominantes embora tenham penetrância variável. BRCA1 e BRCA2 são das mutações mais comuns e resultam de deleções nos cromossomas 17 e 13, respectivamente (3). São genes supressores tumorais pelo que a sua alteração e disfuncionalidade indica um risco acrescido de cancro da mama. Correspondem a 90% das causas genéticas de cancro da mama(4). Os portadores desta mutação tem a probabilidade de 4% por ano de desenvolver a doença, o que resulta numa probabilidade de 35 a 85% durante toda a sua vida(3). O teste genético deve ser feito em famílias com elevada suspeição podendo-se fazer mastectomia e ooforectomia profilácticas, entre outras medidas de prevenção e vigilância.

A prevenção passa por medidas de prevenção primária, nomeadamente evitar substâncias que aumentem o risco de cancro, mastectomia, anexectomia, quimioprevenção com SERMS (principalmente na mutação do BRCA2, mas sem resultados desejáveis). Passa, também, pela prevenção secundária/diagnóstico precoce por ecografia mamária semestral e RM mamária anual, mamografia (principalmente no carcinoma *in situ*) e, ainda, pela prevenção terciária da metastização ou recidiva, em que é necessário fazer um seguimento prolongado e adequado a cada caso e a cada doente(4). Para o cancro do ovário não existe uma estratégia estabelecida de rastreio; o mais usado actualmente nas portadoras de mutação é a ecografia endovaginal com Doppler conjuntamente com medições semestrais do marcador CA125 (4).

A pesquisa de mutações apenas indica o risco de vir a desenvolver cancro e não é diagnóstico em si, o que deve ser bem esclarecido junto da potencial portadora da mutação. No entanto é importante fazer-se o despiste até porque estas mutações específicas têm tendência a fazer uma “antecipação genética”, ou seja, as mulheres com a mutação e às quais é transmitida têm probabilidade de desenvolver a doença mais cedo do que o cancro esporádico e para além de que a faixa etária de manifestação do cancro se vai antecipando com o passar das gerações. No caso da BRCA2 essa antecipação apenas se verifica na segunda geração. No BRCA1 tanto a mãe como a filha tem essa probabilidade(4).

O BRCA2 tem algumas características particulares como o maior risco de cancro de mama no sexo masculino mas também um risco aumentado de outras neoplasias tanto no sexo feminino como masculino, entre essas estão o cancro do pâncreas, cabeça e pescoço e melanoma maligno(4). O risco de cancro da mama associado ao BRCA2 é de 80%, no entanto o risco de cancro do ovário é inferior quando se compara com a mutação do BRCA1(4).

A presença por si só da mutação BRCA1 ou BRCA2 é um factor de mau prognóstico. O risco de recorrência e de cancro contra-lateral também está aumentado nestes casos (4). São muitas vezes tumores negativos para receptores hormonais (progesterona ou estrogénio) e para HER2 o que os coloca na categoria de triplo negativo (4). Também aparece mais frequentemente em idades mais novas quando comparado com o cancro da mama esporádico (4).

Para além da mutação nestes dois genes que, como já foi referido, são as principais causas de cancro hereditário, existem outras síndromes com alterações genéticas que acarretam um risco aumentado de cancro da mama. Tal é sugerido pela evidência de tumores hereditários da mama onde não são identificados mutações dos genes BRCA1 e BRCA2. São

exemplos mutações do gene TP53 associada à síndrome de Li-Fraumeni, do gene ATM da síndrome de ataxia-telangiectasia e também da síndrome de Klinefelter (47, XXY).

### **1.2.2 – Dieta**

É difícil conseguir estabelecer uma relação directa entre a dieta e o risco de cancro. Estima-se que cerca de 1/3 dos cancros em geral poderiam ser evitados com alterações na dieta e que 20% dos casos se devem ao consumo de mais de duas bebidas alcoólicas por dia(5).

Uma dieta equilibrada parece diminuir o risco de cancro da mama, essa dieta rege-se por um consumo aumentado de fruta e vegetais e ingestão muito moderada das chamadas ‘carnes vermelhas’. Por outro lado a ingestão de grandes quantidades de álcool está relacionada com um aumento de risco (3)(5). Pensa-se que o álcool interage na metabolização dos estrogénios levando a que estes sejam menos metabolizados e por isso o organismo está mais tempo exposto aos estrogénios endógenos aumentando o risco de cancro da mama (5).

Um aspecto importante é que existe uma relação comprovada entre o tipo de dieta e o aparecimento precoce da menarca, e este sim, é um factor de risco comprovado para cancro da mama (5).

### **1.2.3 - Características antropométricas**

A obesidade e o elevado índice de massa corporal tem vindo a ser indicado como factor de risco com aumento do risco de desenvolvimento de cancro da mama. Mas há estudos contraditórios e o ajustamento do IMC pela concentração de estrogénios séricos reduz esse risco(2).

Outra associação que recentemente tem vindo a ser estudada é a relação entre cancro da mama e o peso corporal à nascença, mas que precisa de mais estudos para ser esclarecida(2).

Um estudo recente vem afirmar que um maior peso dos filhos à nascença está relacionado com um maior risco de cancro da mãe, independentemente do peso à nascença da mãe e de outros factores de risco (6).

#### **1.2.4 - Actividade física**

Estima-se que reduza o risco de cancro da mama em cerca de 20-30% (7).

#### **1.2.5 - Factores hormonais**

Existem várias controvérsias relativamente aos factores hormonais e grande especulação sobre o seu impacto na incidência de cancro da mama. Segundo os últimos estudos existe um aumento de risco proporcional ao tempo de duração do ciclo reprodutivo, o que parece estar relacionado com exposição a estrogénios endógenos(3). Uma menarca precoce é muitas vezes uma característica das mulheres com cancro da mama. Já a amamentação e gravidez têm papéis diferentes. Parece não existir relação entre amamentação e diminuição do risco de cancro da mama. Relativamente à gravidez, as mulheres que nunca engravidaram tem um maior risco de desenvolver cancro da mama do que as multíparas, acrescentando que o risco é tão menor quanto mais cedo a mulher engravidar(3).

Quanto à pílula contraceptiva e outros contraceptivos orais, uma meta-análise de mais de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que há um pequeno aumento do risco quando comparado com mulheres que não tomaram contraceptivos orais. Esse risco parece desaparecer

ao fim de 10 anos após a suspensão da toma da pilula. No entanto também se verificou que quando diagnosticado em mulheres que tomam contraceptivos orais, o cancro se apresenta num estadio menos avançado do que naquelas que nunca os tomaram (8).

Existe uma grande controvérsia relativamente à terapia hormonal de substituição (THS) na menopausa e o risco de cancro da mama. Há vários tipos de THS e diferentes resultados para cada uma delas. Temos a THS com estrogénios isolados e aquela que associa estrogénios e progesterona (estroprogestativa). As indicações para escolher uma ao invés da outra dependem de factores como, o caso da mulher ser histerectomizada ou ter endometriose.

A THS estroprogestativa aumenta ligeiramente risco de cancro da mama enquanto que a THS de estrogénios isolados parece não ter efeito qualquer no risco de cancro podendo até condicionar uma diminuição da sua incidência (9). Segundo um estudo levado a cabo por Zhao *et al* (9) a diferença de risco entre a THS de estrogénios isolados ou THS estroprogestativa deve-se ao efeito que a THS tem sobre a *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) depois de terminado o tratamento hormonal de substituição. A THS de estrogénios aumenta a SHBG o que resulta num *pool* de menor estrogénio livre nos anos seguintes, que por sua vez confere um efeito protector no desenvolvimento de cancro da mama(9).

Outros estudos demonstram que há uma associação entre THS e o aparecimento de cancro. Verificou-se que no caso do carcinoma invasivo este era mais tardiamente detectado em mulheres que fizeram THS, o que leva a que este seja tratado em estadios mais avançados piorando o prognóstico global das doentes (10).

Como se pode ver pela amostra de estudos apresentados acima, serão necessários mais trabalhos com elevado número de doentes para se poderem tirar conclusões fidedignas.

### 1.2.6 - A história pessoal de cancro

A própria história pessoal de cancro da mama também é um indicador de maior risco de ter novamente cancro. Essas doentes têm um risco de 50% de desenvolver um cancro microscópico e um risco entre 20 e 25% de ter um cancro clinicamente sintomático.

Relativamente ao tipo de cancro é sabido que o cancro do tipo lobular está relacionado com uma maior incidência de cancro bilateral(3).

### 1.2.7 – Patologia benigna da mama

Existem vários tipos de patologia benigna da mama que podem constituir factores de risco para o desenvolvimento de CDIS (carcinoma ductal *in situ*) e CIS (carcinoma ductal invasivo), nomeadamente a hiperplasia ductal atípica e atipia de células colunares.

### 1.3 - Tipos de cancro da mama

Existem várias classificações para o cancro da mama. Segue-se a classificação histológica para carcinomas invasivos, segundo a OMS.

<b>Classificação histológica do carcinoma invasivo da mama - OMS (2003)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Carcinoma ductal invasivo sem outras especificações /NOS<ul style="list-style-type: none"><li>- Tipo misto</li><li>- Carcinoma pleomórfico</li><li>- Carcinoma com células gigantes do tipo osteoclástico</li><li>- Carcinoma com características de coriocarcinoma</li><li>- Carcinoma com características melanocíticas</li></ul></li><li>● Carcinoma lobular invasivo</li><li>● Carcinoma tubular</li><li>● Carcinoma cribiforme invasivo</li></ul>

- Carcinoma medular
- Carcinoma mucinoso invasivo
- Carcinoma neuroendócrino
- Carcinoma papilar invasivo
- Carcinoma micropapilar invasivo
- Carcinoma apócrino
- Carcinoma metaplásico
  - Mistos epiteliais/mesenquimatosos
  - Carcinomas metaplásicos epiteliais puros
    - Carcinoma espinho celular
    - Adenocarcinoma com metaplasia de células fusiformes
    - Carcinoma adenoescamoso
    - Carcinoma muco epidermóide
- Carcinoma rico em lípidos
- Carcinoma secretor
- Carcinoma oncocítico
- Carcinoma adenóide quístico
- Carcinoma de células acinares
- Carcinoma de células claras ricas em glicogénio
- Carcinoma sebáceo
- Carcinoma inflamatório
- Carcinoma papilar intraquístico

*Adaptado de (11).*

Como se pode ver os tipos histológicos de cancro da mama são muito variáveis. A lista apresentada diz respeito aos carcinomas invasivos da mama.

Quanto ao grau de invasão estes podem ser carcinoma *in situ* (CIS) ou então invasivos.

O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é o tumor não invasivo mais frequente e tem origem nas unidades terminais ducto-lobulares que pode progredir no sentido do ducto ou do

lóbulo. Esse crescimento pode ser contínuo ou descontínuo. Quando descontínuo diz-se multifocal (12). Nesse caso o tumor organiza-se num filamento e não num nódulo o que leva a que não seja muitas vezes palpável. Uma nota importante é que a multifocalidade se relaciona com vários pontos de tumor dentro do mesmo lobo. Se forem em lobos diferentes, ou seja diferentes sistemas ductais, então estamos perante multicentricidade. Esta característica acontece em menos de 1,5% dos CDIS. A classificação morfológica dos CDIS com base na morfologia nuclear divide-os em 3 graus: baixo, médio ou alto grau. CDIS de baixo grau são normalmente positivos para receptores hormonais, não tem necrose, são diploides e são HER2 negativos, o p53 é negativo e o índice de proliferação que é atestado pelo Ki67 varia. Os de grau intermédio têm frequentemente receptores hormonais, p53 é variável e normalmente não tem receptores HER2, o Ki67 pode ser alto ou baixo e são frequentemente aneuploides. Já os de alto grau são negativos para receptores hormonais e podem ter HER2 e p53 positivo com alto índice e proliferação pelo Ki67(12).

Dos tumores invasivos da mama o mais frequente é o carcinoma ductal invasivo é um tumor que tem origem nos ductos da mama e que invade o tecido adjacente podendo metastizar através da linfa ou sangue. Correspondem a cerca de 80% dos carcinomas invasivos da mama(11).

Outro dos tipos mais comuns de cancro da mama é o carcinoma lobular que como é sugerido tem o seu foco nos lóbulos mamários ou seja na glândula que produz leite. Correspondem a cerca de 10% dos carcinomas invasivos da mama. (11)

Relativamente aos cancros resultantes de mutações genéticas hereditárias, existem autores que afirmam que os cancros com origem em mutações BRCA1 e BRCA2 têm tipos histológicos específicos e que normalmente estão associados a pior prognóstico(4). Tumores indiferenciados (mais frequentemente G3) e com receptores hormonais negativos são



frequentes quando estas mutações estão presentes(4). Para contrastar estes tumores apresentam mais frequentemente o tipo histológico medular, com infiltrado linfocítico e com negatividade para o receptor HER-2 (4). Uma particularidade dos cancros da mama por mutação de BRCA2 é que estes têm mais vezes presença de receptores hormonais quando comparados ao BRCA1. Histologicamente os BRCA2 apresentam margens mais infiltrativas e mal definidas e uma diminuição do componente tubular em todo o tumor(4).

#### **1.4 – Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento**

O diagnóstico faz-se pelo exame clínico e recurso a exames complementares de diagnóstico (por exemplo mamografia e ecografia mamária). A existência de um plano nacional de rastreio do cancro da mama é também importante para um diagnóstico precoce e tem aumentado a taxa de detecção, principalmente em estadios mais precoces (2)(3).

Os locais mais frequentes para aparecimento de nódulos são o quadrante supero-externo e na zona mamilar/retro mamilar, pois é nessas regiões que existe mais glândula mamária (3). As lesões são frequentemente descobertas pelos pacientes quando são palpáveis e de grandes dimensões e em alguns casos pelo médico aquando do exame físico da mama. Mais raramente pode acontecer que a primeira forma de manifestação seja a doença metastática a nível ganglionar na axila com adenomegália, mas tal acontece em menos de 1% dos casos(3).

O diagnóstico final requer a execução de uma biópsia para estudo histopatológico. Esta pode ser guiada por ecografia caso o tumor seja visível na ecografia, ou então proceder-se a uma biópsia estereotáxica, por exemplo quando o tumor apenas é detectado na mamografia. O estudo dos gânglios axilares também é importante fazendo-se muitas vezes com recurso a ecógrafo, sendo que quando se verificam alterações também o gânglio pode ser

puncionado na busca de células neoplásicas. O diagnóstico e estudo histológico permitem-nos dividir os tipos de tumores em quatro *tipos moleculares* que têm abordagens terapêuticas distintas como será discutido mais à frente.

Após o diagnóstico de neoplasia maligna da mama é importante estadiar o tumor para se poder decidir qual o melhor tratamento. Para o estadiamento do cancro da mama utiliza-se o sistema TNM proposto pela *American Joint Committee on Cancer*(11).

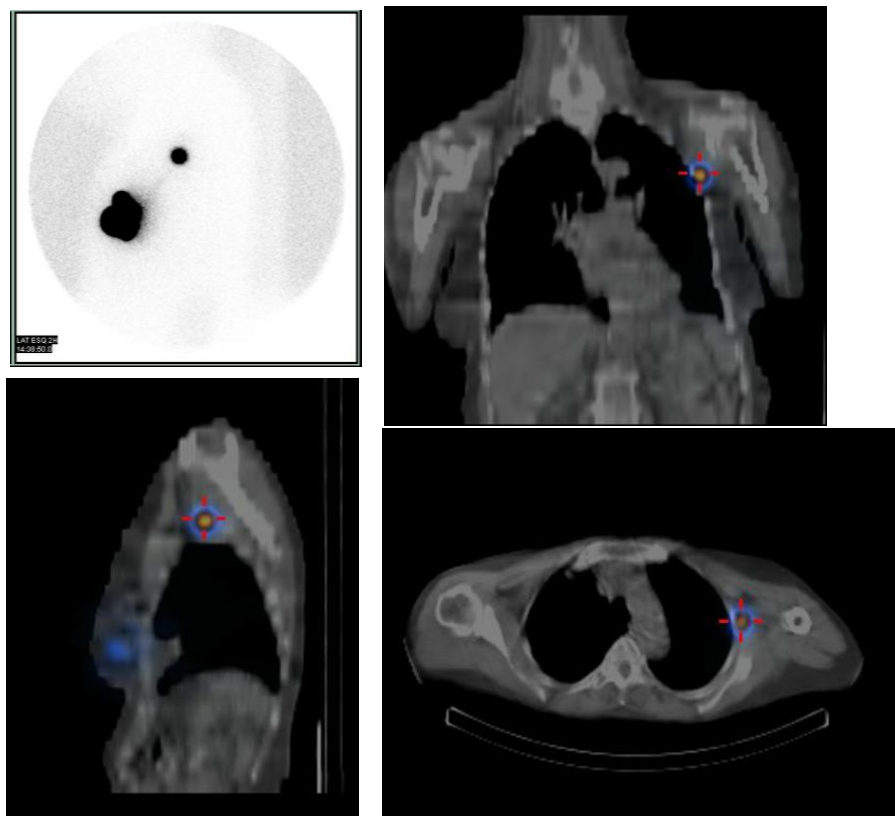
Em termos gerais de tratamento, temos que considerar o cancro como uma doença sistémica devido à grande probabilidade deste metastizar, por isso no tratamento do cancro da mama tem que ser considerada uma terapêutica local e uma terapêutica sistémica. O tipo de tratamento depende muito do estadiamento. Enquanto os estádios iniciais podem ser tratados com intuito curativo, os estádios mais avançados são muitas vezes encarados com objectivo paliativo. É o estadiamento que vai delinear a fronteira entre tumores operáveis e não operáveis(11).

As terapêuticas locais são, na sua maioria, cirúrgicas podendo variar consoante o tamanho do tumor e a invasão de tecidos adjacentes. Num tumor operável e localizado o tratamento *gold-standard* é a cirurgia conservadora com radioterapia (RT) obrigatória após a cirurgia. Está provado que cirurgia conservadora com RT é tão eficaz quanto a mastectomia total em tumores localizados(11). No caso de tumores de maiores dimensões pode-se ter que optar por mastectomia ou mastectomia radical com reconstrução no mesmo tempo ou posteriormente (11).

A nível axilar, caso não existam alterações clínicas nem aspectos ecográficos sugestivas de malignidade, é realizada a identificação do gânglio sentinela e o seu estudo extemporâneo para pesquisa de metastização ganglionar (ver fig. 1). Dependendo do resultado

pondera-se a necessidade de alterar o protocolo cirúrgico para um mais agressivo com esvaziamento ganglionar ou então confirmando que tal não é necessário(11).

Se no estadiamento e/ou avaliação inicial se detectarem alterações como adenomegalias, com punção citológica positiva para metástases de neoplasia da mama então parte-se do princípio que é necessário fazer o esvaziamento ganglionar axilar.



**Figura 1** – Pesquisa de gânglio sentinela em doente com carcinoma da mama esquerda, identificando um gânglio sentinela na axila homolateral. Imagem cedida pelo serviço de medicina nuclear do HUC-CHUC.

Quanto à terapêutica sistémica é importante salientar que depende francamente do tipo de receptores e padrão molecular que o cancro expressa. Existem vários padrões moleculares consoante os receptores que são estudados. Seguem-se os mais frequentemente utilizados.

O luminal A tem receptores hormonais francamente positivos, são normalmente bem diferenciados e têm baixa marcação com ki-67 (normalmente inferior a 14%). Nestes tipos

moleculares a principal arma de tratamento sistémico é a hormonoterapia(13). O luminal B tem menor expressão de receptores hormonais, é menos diferenciado e tem um ki-67 superior a 14% (13). Neste tipo de tumor é frequente associar-se hormonoterapia e quimioterapia. Temos também os cancros da mama que têm receptores HER2 que, como já foi referido anteriormente, têm pior prognóstico(13). Todavia existe um tratamento específico para o receptor HER2 que tem trazido novo ânimo e melhorado o prognóstico deste subgrupo molecular: o trastuzumab. Por isso, nos tumores HER2 positivos a terapêutica sistémica instituída é composta por agentes químicos genéricos e o anticorpo dirigido ao receptor HER2 especificamente. Por último temos um subtipo molecular que é o que tem pior prognóstico, são os triplos negativos, ou seja não apresentam receptores hormonais nem HER2. O único tratamento disponível é a quimioterapia(13).

<b>Luminal A</b>	RE e RP fortemente positivos, GI, ki67 < 14%  <b>Hormonoterapia</b>
<b>Luminal B</b>	RE e ou RP negativo ou fracamente positivos;  G2/G3;  Ki67 >14 %  <b>Hormonoterapia ± Quimioterapia</b>
<b>HER 2 positivo</b>	HER 2 positivo e RH negativos  <b>Quimioterapia + Bloqueio HER2</b>
<b>Triplo negativo</b>	RE, RP, HER 2 negativos  <b>Quimioterapia</b>

(adaptado de (13))

### **1.5 – Factores de prognóstico**

Existem múltiplos factores de prognóstico, podendo destacar-se entre os mais importantes, o tamanho e o estadiamento do tumor(11). A presença de determinados receptores ou factores de crescimento também tem um papel importante na evolução do tumor. A presença de receptores hormonais de estrogénio ou progesterona está relacionada com um melhor prognóstico, enquanto que a presença do HER2 está habitualmente associada a tumores mais agressivos, como foi discutido no ponto anterior. O ki-67 é um medidor da divisão celular e tumores com o ki-67 mais elevado são normalmente mais agressivos(11). O mesmo se passa com o grau de diferenciação, com os menos diferenciados a terem um comportamento mais agressivo(11).

### **1.6 - Prevenção secundária - Rastreio**

O rastreio tem como objectivo detectar nódulos subclínicos que sejam passíveis de tratamento curativo. É um ponto de prevenção secundário pois não evita a doença, apenas tenta detectá-la o mais cedo possível de modo a que se reduza ao máximo a mortalidade(14). Quando detectadas precocemente as lesões podem ser curadas em 90% dos casos(15). Diversos estudos e várias meta-análises referem que o rastreio com mamografia reduz a mortalidade por cancro da mama em 20-30%, pois são detectadas lesões mais precocemente e são por isso tratadas em estadios mais iniciais(3). Existem no entanto ainda alguns aspectos que têm de ser trabalhados para otimizar a eficácia do rastreio, como a idade alvo, a periodicidade e outros como a taxa de falsos negativos que se encontra por volta dos 10-30% das mulheres que se submetem ao rastreio(14). A mamografia digital está cada vez mais a ser utilizada em vez da mamografia clássica, com várias vantagens no que diz respeito à

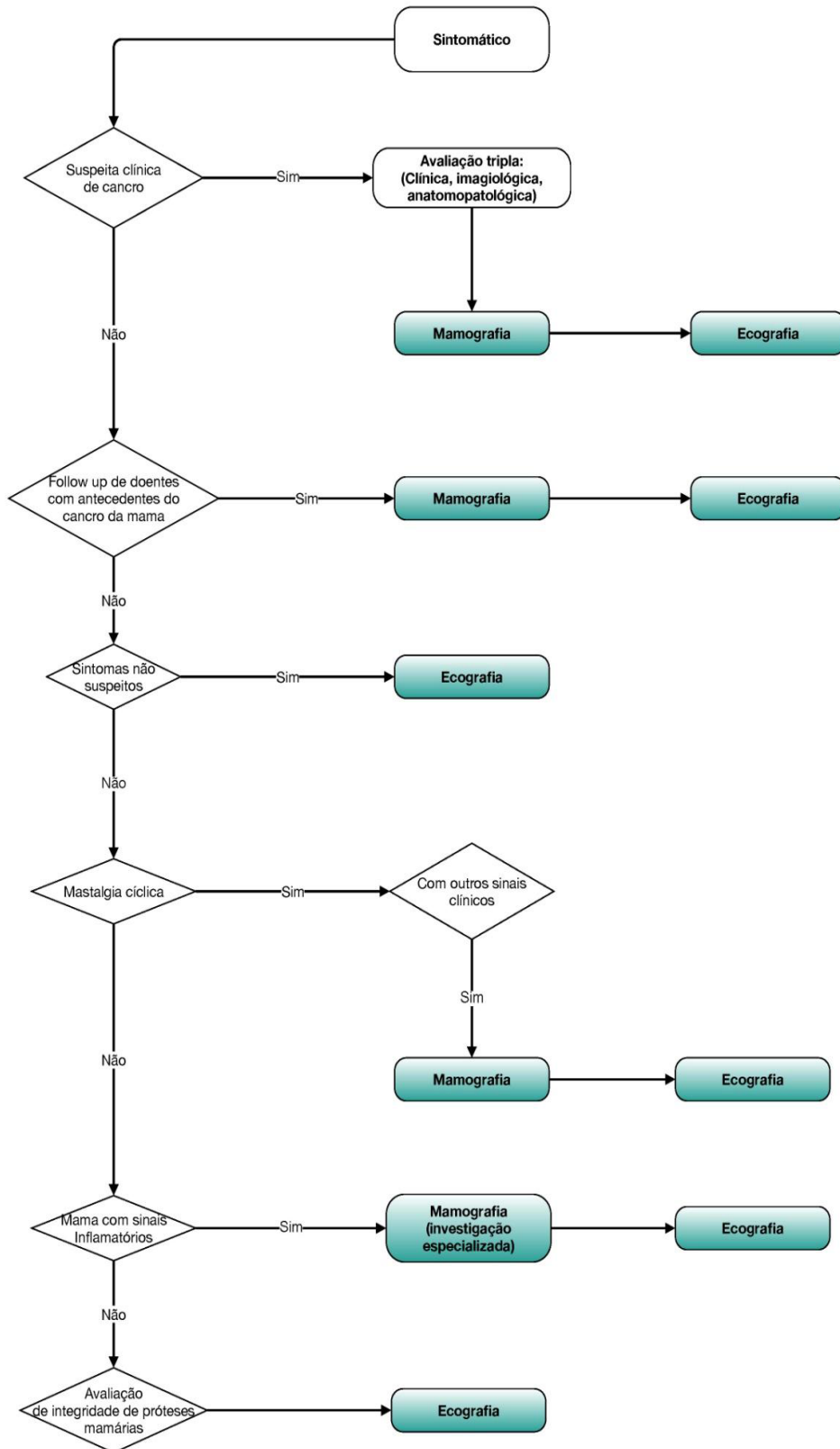
manipulação de imagem, diminuição da taxa de falsos positivos e na quantidade inferior de radiação a que a mulher está exposta. Relativamente à taxa de detecção de cancros, esta parece não ser significativamente superior quando comparada à da mamografia analógica(14).

A ecografia é outra ferramenta que ajuda a complementar o estudo imagiológico e caracterizar melhor a lesão, facilitando a realização de biópsia e também permitindo avaliar a região axilar em busca de adenopatias que podem indicar disseminação tumoral(15)(14).

Em Portugal o rastreio está indicado para mulheres entre os 45 e 69 anos com uma periodicidade de 2 anos se o resultado for normal(15). Sempre que se detecta uma lesão a mulher é encaminhada para consulta para a lesão ser estudada e biopsada.

A mamografia de rastreio periódica faz-se com aquisição de duas incidências, lateral-oblíqua e crânio-caudal.

O rastreio em grupos de alto risco (mutações BRCA1 e BRCA2) já foi discutido anteriormente na secção da hereditariedade. Nestes deve ser feita a mamografia e ressonância magnética mamária a partir dos 30 anos. Esta medida também se aplica por exemplo às mulheres que tiveram que ser irradiadas para tratamento de linfoma de Hodgkin(3).



Adaptado de (15)

## II – Imagiologia do cancro da mama

Como já foi referido anteriormente, o diagnóstico de cancro da mama faz-se com recurso a vários exames incluindo imagiológicos, estes são um dos pilares para o diagnóstico de cancro da mama juntamente com a histologia da lesão.

Os exames de imagem servem para detectar e caracterizar lesões e fazer previsões acerca da sua malignidade que é depois confirmada ou não com recurso a biópsia.

### 2.1 - Mamografia e ecografia mamária

A mamografia e ecografia mamária são os exames primários para estudo da patologia mamária(15). A execução de mamografia e ecografia mamária está indicada sempre que haja alterações no exame físico sugestivas de malignidade. São normalmente efectuados após a realização de um exame clínico bem executado, ou então em contexto de rastreio. São exames muito importantes porque quando realizados precocemente permitem reduzir a taxa de mortalidade por cancro da mama. O uso da mamografia em rastreio permitiu reduzir em cerca de 15-22% a taxa de mortalidade por cancro da mama(16).

### 2.2– Mamografia e *Digital Breast Tomosynthesis*

A mamografia é um exame que estuda a glândula mamária através do uso dos Raio-X. O método consiste em colocar uma mama de cada vez entre dois pratos que o comprimem de modo a que a sua espessura diminua o que resulta numa menor dose de radiação necessária para penetrar o tecido. São realizadas duas incidências: crânio-caudal e latero-oblíqua(17).

Existem duas razões para a realização de mamografia: **rastreio**, onde mulheres saudáveis sem queixas são submetidas ao exame ao abrigo do programa de rastreio do país;



**diagnóstico**, quando a mamografia é pedida após um exame clínico cuidado com sugestão de alterações que são estudadas posteriormente com a mamografia.

Um dos principais factores que influencia a sensibilidade da mamografia é a densidade do tecido mamário(17). Existem desenvolvimentos da técnica de mamografia que tentam ultrapassar esta característica.

A mamografia convencional tem vindo a ser usada há mais de 30 anos no rastreio de cancro da mama, mas nos últimos anos está a ser substituída pela mamografia digital que se apresenta vantajosa pois a dose de radiação necessária é em média 22% menor do que a usada na mamografia convencional e existem mecanismos que podem reduzir até 40-60% da dose de radiação(17)(18).

Uma das principais críticas que se faz à mamografia, tanto convencional como digital é a grande taxa de falsos positivos o que tem efeitos psicológicos sobre as mulheres que são chamadas a repetir o exame ou mesmo a fazer uma biópsia para descartar uma neoplasia maligna(19)(17). Nos EUA até cerca de 10% das mulheres são chamadas para exames complementares adicionais. Algumas das quais fazem biópsias que podem também revelar-se falsos positivos (17). Na Europa, a taxa de mulheres que são novamente chamadas é sensivelmente metade quando comparada com os EUA(18).

A baixa sensibilidade é outro dos problemas inerente à mamografia. Em média a sensibilidade ronda os 70%(17)(20). A principal razão para que tal aconteça deve-se à sobreposição de tecido que sempre acontece na mamografia. Pode haver lesões que passam despercebidas devido à existência de um tecido mamário fibro-glandular denso. Esta densidade verifica-se principalmente nas mulheres jovens: mais de metade das mulheres com menos de 50 anos tem tecido mamário denso. Na presença de tecido mamário denso, a sensibilidade da mamografia desce para 30-48%(17). Nestes casos foi demonstrado que existe

um maior risco de cancro intervalar, ou seja, um cancro que aparece entre o intervalo da mamografia de rastreio.(17) Nos casos de tecido mamário denso, o estudo deve ser sempre complementado por ecografia mamária(15)(17)(21).

A *Digital Breast Tomosynthesis* (DBT) vem tentar fazer face aos problemas que a imagem em 2D representa no rastreio e diagnóstico de cancro, tentando aumentar a sensibilidade da mamografia. Tal como na mamografia, faz-se uso de Raio-X, no entanto aqui fazem-se vários cortes da imagem da mama o que permite uma reconstrução 3D evitando imagens de sobreposição. Do mesmo modo, a mama é comprimida entre dois pratos nas mesmas incidências usadas para a mamografia. A dose total de radiação é sensivelmente igual à da mamografia convencional(17). Tem também sido evidenciado que o uso deste sistema concomitantemente com mamografia aumenta a sensibilidade com mais 40% de detecção de casos de cancro invasivo quando comparado ao uso isolado de mamografia(22). Para além disto a taxa de falsos negativos também parece diminuir até 17% muito por causa de se poder eliminar dúvidas devido a sobreposição de tecido, ou mais facilmente se identificarem lesões benignas(23). No entanto são necessários mais estudos para se poderem tirar conclusões. Também se verifica uma menor taxa de repetição de exames, evitando-se o desgaste psicológico das mulheres(22). A principal desvantagem da DBT incorporada na mamografia é o facto de as mulheres estarem expostas ao dobro da radiação quando comparado com a mamografia isolada, sendo no entanto menor do que o limite máximo permitido pela *MQSA* (*Mammography Quality Standards Act*). Contudo não nos podemos esquecer que este exame tem a potencialidade de ser aplicado a milhões de mulheres todos os anos ou bienalmente e que existe sempre um risco de efeitos nefastos resultantes de elevadas doses de radiação. Para se resolver esta questão existe a possibilidade de se fazer reconstrução 2D das imagens recolhidas por DBT o que reduz a necessidade de fazer uma mamografia adicional. Assim a dose de radiação aproxima-se da dose da mamografia(17). Outra das desvantagens, se é que

assim se pode chamar, é o facto de os imagiologistas terem que analisar 200 ou mais imagens por paciente, no entanto tal desvantagem é colmatada pelo aumento da sensibilidade da DBT e menor necessidade de chamar mulheres para mais exames, pois há menos dúvidas diagnósticas. O custo é também maior do que na mamografia, mas se compararmos com a ressonância magnética mamária tem um custo muito menor com uma sensibilidade muito razoável. Existem vários estudos que estão em curso no Reino Unido e nos EUA para optimização dos parâmetros de captação de imagem com a DBT(17). Outra inovação que está em estudo é ecografia mamária com DBT integrada, que pode ser uma óptima ferramenta para estudar mamas densas(17).

A mamografia com contraste é outra tecnologia que tenta aumentar a sensibilidade da mamografia. Aqui usa-se o contraste intravenoso para se tentar identificar focos de neovasos que estão associados a neoplasias malignas. A técnica base consiste na compressão da mama com a recolha de imagens sequenciais após a injeção de contraste. Este processo demora sensivelmente 15 minutos e a dose de radiação é semelhante à da mamografia. Com base em estudos preliminares existe uma taxa de detecção de 80% de carcinomas, que se tornaram visíveis com o contraste. O uso em mulheres com mama densa é também uma das suas vantagens. Um pequeno estudo de Jochelson *et al* revelou que a mamografia com contraste tem taxas de detecção semelhantes à da RMN quando usadas em mulheres com cancro da mama previamente identificado. As lesões mais frequentes na mamografia são as microcalcificações (76% dos casos), que muitas vezes traduzem um CDIS. Outras alterações são densificações assimétricas e distorções do estroma mamário que ocorrem em 11% dos casos(12). Claro que nem todas estas alterações se reflectem em neoplasias malignas.

### **2.3 – Ecografia mamária**

A ecografia mamária é um exame de imagem muito útil no estudo do tecido mamário. É um exame acessível e barato que é no entanto muito dependente do operador(14). É o método de imagem diagnóstico mais usado quando a mulher tem menos de 35 anos pois apresentam uma densidade mamária maior o que significa uma perda de sensibilidade da mamografia(15).

Já nas mulheres com mais de 40 anos os estudos indicam que esta não deve ser usada como método de rastreio pois não diminui a taxa de mortalidade por cancro da mama, mas pode ser útil como complemento da mamografia no caso de densidade mamária elevada ou quando a mulher tem próteses mamárias. O mesmo se aplica às mulheres entre os 40 e 49 anos e mais que 50 anos(15).

As principais indicações para execução de ecografia mamária são: estudo complementar pós-mamografia, estudo de nódulo em mulher com menos de 35 anos e no seguimento de mulheres com história de cancro. No seguimento de mulheres com cancro da mama e submetidas a cirurgias, a mamografia e a ecografia mamária são excelentes aliados. Nestes casos a mama contralateral deve também ser sempre avaliada. A ecografia mamária é também muitas vezes pedida quando há suspeita de abscesso mamário(16).

Os aspectos que são estudados no nódulo encontrado na ecografia são as margens, a ecogenicidade, os contornos, a forma e o seu conteúdo(16).

Um estudo que compara a ecografia mamária e mamografia em doentes submetidos a estes exames não em contexto de rastreio, revelou que a ecografia mamária é mais sensível que a mamografia (82% vs 49%), mesmo em mulheres com mais de 50 anos. No entanto a mamografia apresenta uma especificidade um pouco maior (89% vs 84%)(16). No mesmo

estudo verificou-se que 20% das neoplasias da mama diagnosticadas neste estudo não eram detectadas na mamografia, sendo apenas identificadas na ecografia mamária.

A ecografia serve também para fazer o estudo ganglionar. É também o método de eleição para estudo imagiológica da mama na gravidez(15).

No caso se mulheres com prótese mamária a sensibilidade da mamografia está reduzida e portanto o estudo dever ser complementado com ecografia mamária.

Por último, para além de servir como método de estudo da mama, também é muito útil na execução de biópsia para estudo histológico (11)(14)(15).

#### **2.4– Ressonância magnética mamária**

A Ressonância Magnética Mamária (RMM) tem aplicações específicas, não sendo usada habitualmente como exame de rastreio(14)(15). É uma ferramenta de imagem com alta sensibilidade e especificidade, sendo muito boa para estudo de tecidos moles. É usada com frequência para monitorização de mulheres jovens com mutações BRCA1 e BRCA2, que apresentam mamas densas(15)(20).

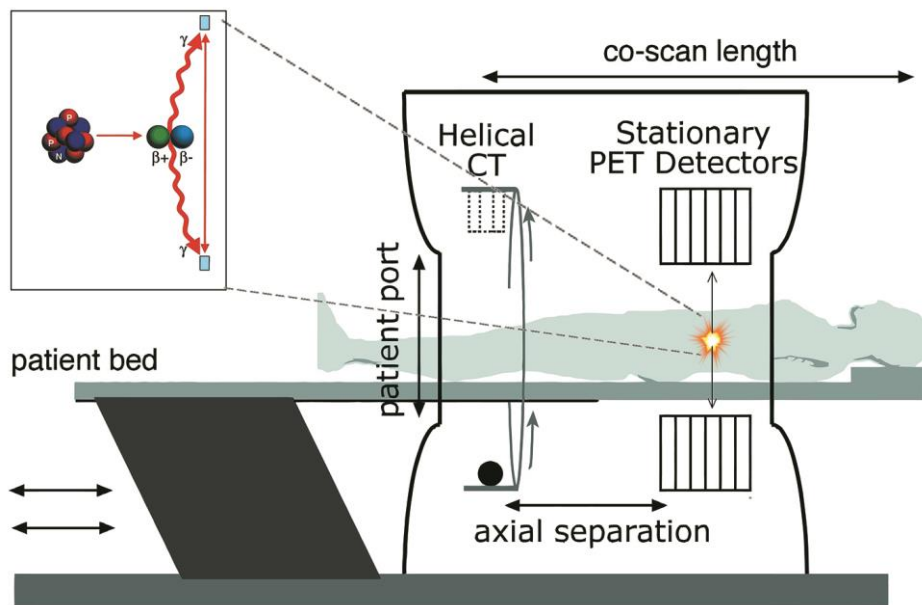
A RMM tem uma sensibilidade de quase 100% na detecção de carcinoma ductal invasivo(24). No entanto apresenta baixa especificidade e é um exame caro o que limita o seu uso no rastreio universal(25). A *National Comprehensive Cancer Network*, recomenda que se use a RMM como exame adicional no rastreio de mulheres portadoras das mutação BRCA1 e BRCA2, em mulheres que ainda não foram testadas geneticamente mas têm um familiar em primeiro grau com a mutação, em mulheres com historial de carcinoma lobular *in situ*, quando há registo de irradiação do tórax entre os 10 e 30 anos de idade e familiares em primeiro grau e/ou portadores de mutação do TP53 e PTEN(25).

Outra das suas aplicações é o estudo mais pormenorizado de microcalcificações detectadas em rastreio ou em mamografias feitas noutra contexto clínico. No entanto tal só é válido para calcificações de categoria 4(24).

A RMM tem também um papel importante na avaliação pré-operatória das doentes com cancro da mama. Permite ver a localização exacta do tumor, avaliar o seu tamanho e a possível existência de vários focos de carcinoma que necessitam de ser excisados(12). Nos CDIS a mamografia permite detectar focos em que não há microcalcificações e que por essa razão não são detectados na mamografia, pode também ajudar a corrigir o tamanho real do tumor, quando comparado à mamografia porque permite ver alterações do estroma que não estão calcificadas e que correspondem a tecido maligno(12).

### III – PET/CT

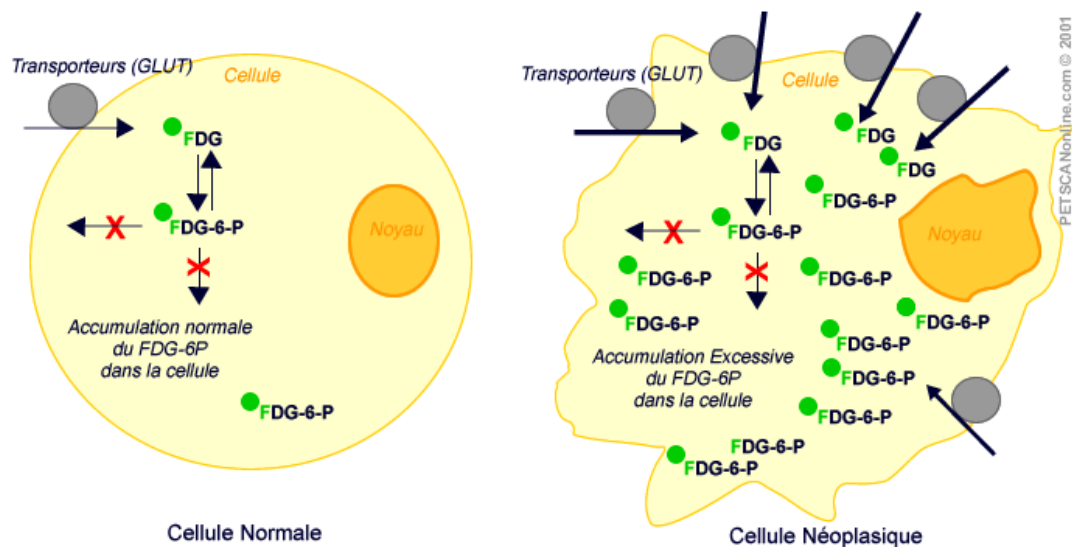
A tecnologia de Tomografia por Emissão de Positrões (PET) baseia-se no uso de isótopos radioactivos que com o decaimento libertam energia que é detectada num receptor. Essa libertação de energia faz-se por emissão de diferentes tipos de radiação. A detecção da radiação libertada vai ser detectada por interacção com matéria. O sinal de detecção é então recolhido e processado para se obter uma imagem. O detector utilizado em PET é o detector de cintilação sólido. Os detectores sólidos têm a propriedade de emitir um *flash* de luz, ou seja fotões, que são depois convertidos num sinal eléctrico. Este sinal é amplificado para depois ser analisado(26). A tecnologia PET baseia-se no facto de dois fotões com 511keV serem detectados simultaneamente a 180° de distância. É esta característica que permite localizar a origem da energia libertada (fig. 2). Os fotões originam-se por um processo de aniquilação quando o positrão que é emitido pela substância radioactiva interage com um electrão do meio e são ambos convertidos em fotões.



**Figura 2** – Esquema da arquitetura básica de um *scanner* PET/CT e do processo físico básico. Adaptado do sitio de internet <http://courses.washington.edu/bioen508/>

A PET é uma modalidade de imagem que usa radiomarcadores com isótopos radioactivos para recolher informação sobre processos bioquímicos, receptores e proliferação celular. Os radioisótopos são usados ligados a marcadores para alvos específicos o que abre múltiplas possibilidades para o estudo de muitas patologias e mesmo processos fisiológicos que ainda não são bem conhecidos(25). Esta característica permite a monitorização *in vivo* de processos biológicos e em tempo real(25).

O radiomarcador mais utilizado é a  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucose (FDG) que permite ver o consumo de glucose pelas células (fig. 3). Como as células cancerígenas têm, geralmente, uma elevada taxa metabólica, o consumo de glucose é maior e por isso a FDG é captada nestas regiões mais intensamente(25).



**Figura 3** - Ilustração da captação e metabolização da  $^{18}\text{F}$ -FDG pela célula normal e pela célula neoplásica traduzindo o efeito de Warburg. (Retirado do sítio da internet <http://www.petscanonline.com>).

No entanto este marcador não é específico para o estudo do cancro da mama, estando elevado também em locais com elevada inflamação como pode acontecer numa mastite(27).



Outros marcadores são utilizados para o estudo de vários cancros incluindo o cancro da mama. Por exemplo a  $^{11}\text{C}$ -metionina ou  $^{11}\text{C}$ -timidina para ver a replicação activa de DNA que antecede a divisão celular (1-(20-fluoro-20-deoxy-b-Dribofuranosyl) timina (FMAU) e [18F]30-deoxy-30-fluorotimidina (FLT), ou a  $^{11}\text{C}$ -colina(27).

A captação de radiomarcador é medida usando o SUV (*semiquantitative standardized uptake value*)(28). Outra medida que se utiliza na PET é o SUV máximo (SUV<sub>máx</sub>) (28), que corresponde ao SUV no *pixel* mais intenso dentro de uma região de interesse. O SUV<sub>máx</sub> é muitas vezes utilizado para marcar o ponto de partida para distinguir tecido tumoral de tecido normal.

O SUV permite comparar diferentes estudos feitos com PET. No entanto como é uma medida semiquantitativa tem os seus defeitos e pode ser alterada por vários factores com seja o local da lesão, presença de insulina e os seus níveis e índice de massa corporal. Além disso também varia consoante o aparelho PET que se utiliza(28). Medidas absolutas e quantitativas podem ser recolhidas com PET mas normalmente requerem várias colheitas de sangue ao longo do processo e por isso só são utilizadas em estudos, não sendo corrente na prática clínica(25).

A PET/CT é uma tecnologia que combina a PET e a CT de modo a ter uma correlação entre função, obtida pela PET e anatomia que é detectada pela CT. Esta junção permite obter uma melhor definição anatómica e localizar possíveis lesões malignas de uma forma mais precisa, o que se traduz num melhor tratamento dado ao doente. Após a execução do exame é possível fazer várias reconstruções em duas e três dimensões usando *software* apropriado(26).

A PET/CT já foi validada como um método que permite uma maior precisão no estadiamento e conseqüentemente terapêutica de várias neoplasias malignas de alto grau metabólico(25).

Muitos dos novos aparelhos PET/CT têm incorporada a tecnologia *time-of-flight* que permite aumentar a taxa de detecção de lesões na presença de ruído de fundo e baixo contraste. Também se verifica uma redução de artefactos com esta tecnologia. Outra característica é o aumento da intensidade do sinal em relação ao ruído de fundo principalmente quando o IMC (índice de massa corporal) é maior(25).

Outro desenvolvimento que vem melhorar a PET/CT é o *point spread function* (PSF) que corrige a distorção a que os fótons estão sujeitos na PET(25). Todas estas novas tecnologias permitem melhorar a qualidade da imagem que se obtém com a PET/CT(25).

O principal obstáculo a um uso mais universal da PET/CT é o seu custo e a necessidade de produção de radioisótopos para serem usados no estudo funcional. Outra preocupação é a quantidade de radiação a que as pessoas estão expostas uma vez que neste exame todo o corpo é exposto à radiação em vez de uma parte. Existem vários estudos e trabalhos para diminuir a dose glandular média para menos de 5mGy, próximo da mamografia. Existem ainda trabalhos que referem uma grande sensibilidade com menor taxa de radiação (3mGy)(25).

### **3.1 – PET e cancro da mama**

Embora tenha muitas aplicações nomeadamente no caso de dúvidas diagnósticas, esta não é utilizada como ferramenta de rastreio(25). A sensibilidade da FDG-PET é menor do que as modalidades de imagem utilizadas actualmente. Essa baixa sensibilidade pode ser em parte devido ao tamanho diminuído de muitos tumores malignos da mama, esta técnica tem dificuldade em detectar tumores menores que 8 ou 10 mm(25).

A FDG-PET poderá ter um papel importante para vigiar a recorrência de tumor na mama e nas cadeias ganglionares após estas terem sido irradiadas para melhor distinguir tecido maligno de necrose de gordura e cicatrizes e fibrose resultante da cirurgia(25).

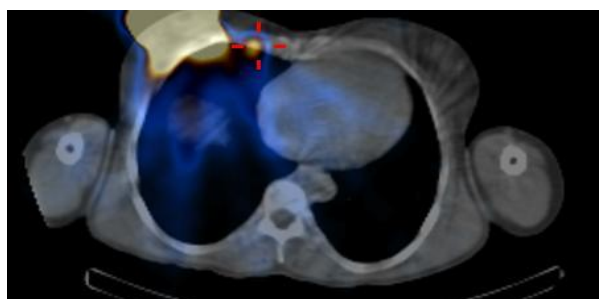
Quanto ao uso de FDG-PET para o estadiamento e detecção de cancro da mama multicêntrico esta demonstrou-se mais sensível que a mamografia em conjunto com a ecografia mas menos do que a RMM(25). Como já foi referido esta menor sensibilidade deve-se ao facto de a PET não conseguir detectar nódulos de pequenas dimensões. Tal poderá ser resolvido quando se conseguir aumentar a resolução da PET.

### **3.1.1 - FDG-PET no estudo loco-regional**

Para se estudar a axila e o seu envolvimento ganglionar o método padrão actualmente utilizado é a biópsia do gânglio sentinela, que embora não tendo a morbilidade que o esvaziamento ganglionar tem, não deixa de ser um procedimento invasivo. O uso da FDG-PET no estudo ganglionar em caso de cancro da mama não está bem estabelecido, com estudos a apontar poucos falsos negativos e outros com uma grande percentagem de falsos negativos, com sensibilidades que rondam os 20-30% (25)(29). Já outro estudo afirma que a PET/CT com FDG não pode substituir o *gold standard*, ou seja, a biópsia do gânglio sentinela. Nesse estudo o uso de PET com FDG mostrou pouca sensibilidade para a detecção de micrometástases(30). Por outro lado, há quem defenda que a FDG-PET deve ser usada para avaliar a presença de metástases naquelas doentes com grande probabilidade de terem doença disseminada. Por exemplo gânglios palpáveis e visíveis na ecografia axilar. Nesses casos a sensibilidade da FDG-PET é maior o que permitiria fazer o tratamento cirúrgico num só tempo em vez de se proceder primeiro à biópsia do gânglio sentinela(29). Tal

aplicabilidade da FDG-PET precisa de ser mais bem estudada para se poderem tirar conclusões definitivas.

A capacidade da FDG-PET para detectar metástases nos gânglios mamários internos é outra questão que está a ser estudada. A presença de metástases neste grupo ganglionar está relacionada com uma taxa de progressão de doença mais elevada, recorrência e falha do tratamento(29). Um estudo demonstrou que a FDG-PET pode ser vantajosa na detecção de invasão de gânglios da cadeia mamária interna, com repercussões no planeamento da radioterapia(29). Por isso a sua detecção seria de grande utilidade na escolha do tratamento e no estudo do comportamento do tumor. No entanto, este estudo não é actualmente rotineiramente feito. (fig.4)

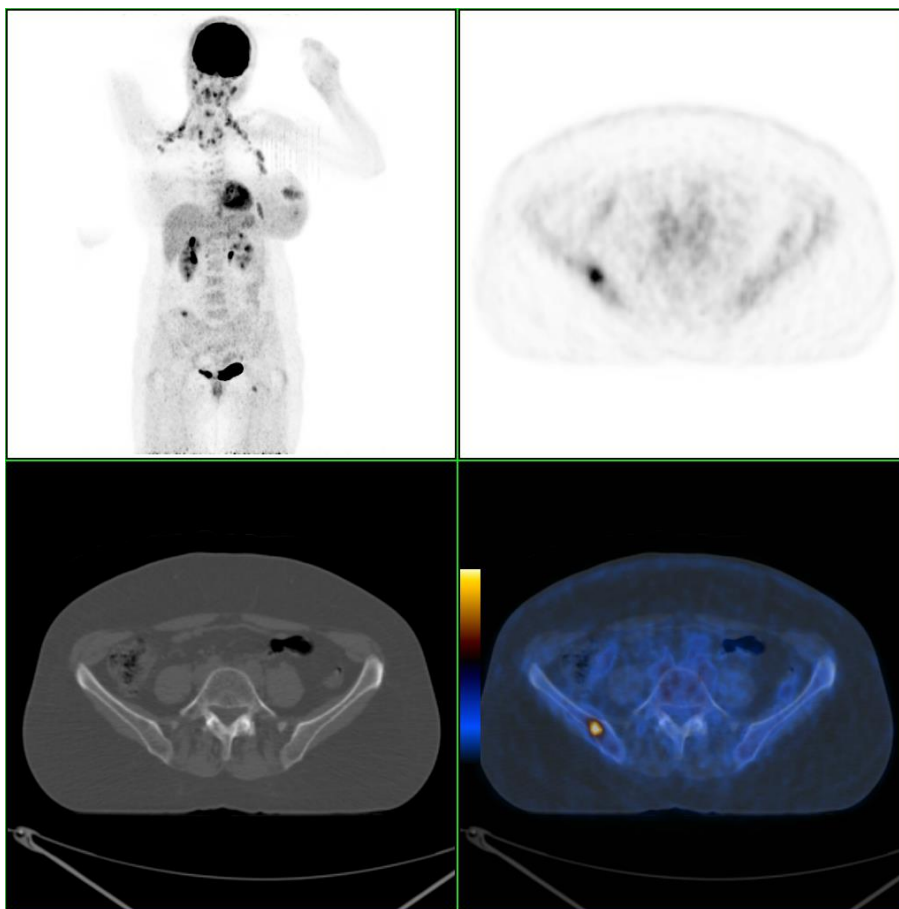


**Figura 4** – PET/CT com FDG-F18 de doente com carcinoma da mama demonstrando o tumor primitivo na mama direita e metástase ganglionar na cadeia mamária interna homolateral. Imagem cedida pelo serviço de medicina nuclear do HUC- CHUC.

### 3.1.2 - FDG-PET no estudo sistémico

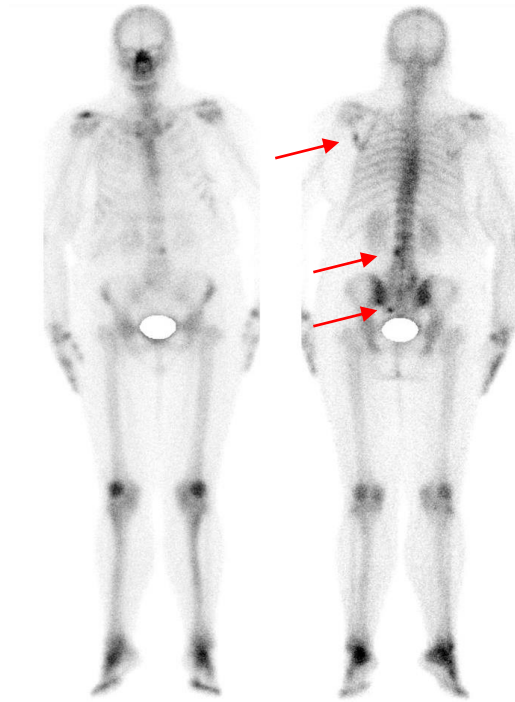
A FDG-PET é um excelente exame para a pesquisa de metástases à distância (25)(30). Apresenta elevada sensibilidade (80-100%) e especificidade (50-97%), sendo mais sensível que os métodos tradicionais(29). A FDG-PET mostrou-se muito útil na detecção de metástases ocultas (muito mais sensível que a CT). A sua detecção precoce tem grande

impacto prognóstico e na orientação da estratégia terapêutica, como seja a radioablação de metástases isoladas, metastasectomia cirúrgica ou quimioembolização. (fig.5)



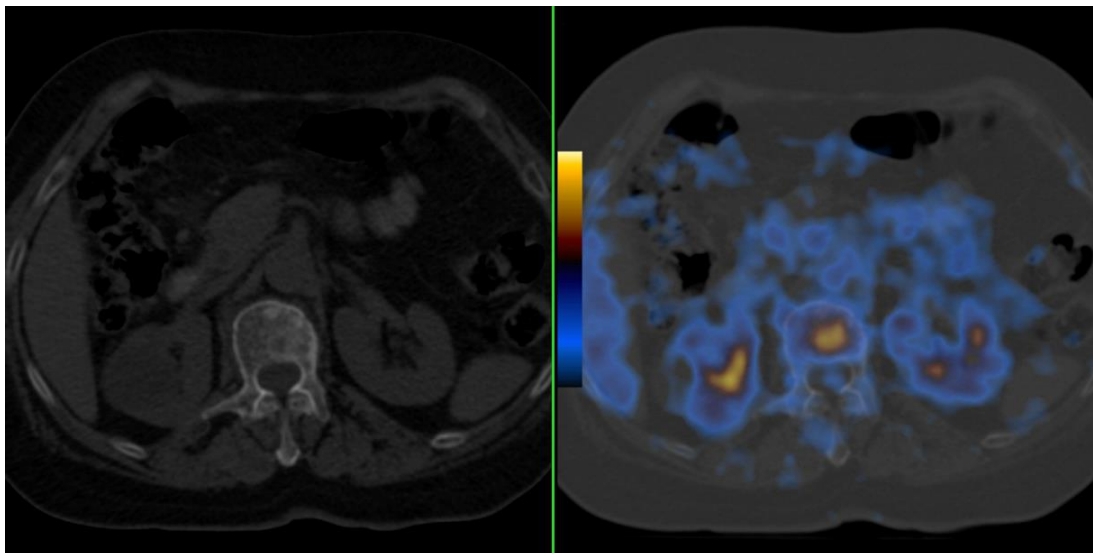
**Figura 5** – PET/CT com FDG-F18 de doente com carcinoma da mama demonstrando o tumor primitivo na mama esquerda, metástases ganglionares na axila homolateral e uma metástase óssea no íliaco direito, sem tradução na CT. Imagem cedida pelo serviço de medicina nuclear do HUC- CHUC.

No entanto tem algumas limitações principalmente na detecção de metástases ósseas de natureza blástica, para as quais há uma elevada taxa de falsos negativos(25). Para a sua detecção a cintigrafia óssea é preferida por ter uma maior sensibilidade(25). (fig.6)



**Figura 6** – Cintigrafia Óssea de doente com carcinoma da mama demonstrando metástases ósseas de natureza blástica na escápula esquerda, na coluna lombar e no sacro. Imagem cedida pelo serviço de medicina nuclear do HUC- CHUC.

Para as lesões osteolíticas a FDG-PET tem maior sensibilidade que a cintigrafia óssea o que leva a pensar que uma combinação de FDG-PET com cintigrafia óssea seria o ideal para estudar a presença de metástases no esqueleto(25). (fig.7)



**Figura 7** - Metástases vertebrais líticas e blásticas de carcinoma da mama. A captação de FDG verifica-se apenas na metástase lítica sendo as metástases blásticas apenas visíveis na CT. Imagem cedida pelo serviço de medicina nuclear do HUC- CHUC.

É sempre importante ter em conta que a PET permite o estudo de todo o corpo, e que a mesma paciente pode apresentar variabilidade de receptores que pode ser identificada por este método, o mesmo quer dizer que uma biópsia pode não ser representativa do tumor e da doença tumoral global que se tem que combater(31).

### 3.1.3 – Mamografia por emissão de positrões

Uma modalidade especial de FDG-PET é a mamografia por emissão de positrões (PEM). A PEM tem demonstrado ter grande sensibilidade para o estudo de recorrência de cancro da mama com sensibilidade de 90% e especificidade de 86%, equiparável ao estudo histopatológico utilizado nestes casos. A PEM consegue detectar lesões mais pequenas do que a FDG-PET/CT de corpo inteiro, com uma sensibilidade de 95% contra 87%(25). Outra aplicação potencialmente rentável é na detecção de lesões *in situ*, sendo melhor quando

comparada com RMM, no entanto esta última continua com maior sensibilidade noutros estudos por exemplo, no estudo da mama contralateral numa mulher com cancro *de novo*(25). Por outro lado a PEM fornece informação funcional que a RMM não dá, e existem muitas mulheres que não toleram a RMM, por isso a PEM é uma boa arma para o estudo da mama nas mulheres de alto risco(25). No entanto são necessários mais estudos.

### **3.2 - PET no Prognóstico de Cancro da mama**

Segundo Kadoya *et al* (28), o SUVmáx da FDG-PET relaciona-se directamente com o prognóstico, sendo que um SUVmáx maior está relacionado com maior massa tumoral, menor taxa de expressão RE e RP, maior positividade para HER2, e grau nuclear maior, tudo factores de pior prognóstico. Nesta linha de pensamento, o SUVmáx poderá ser usado como um factor de prognóstico/grau de malignidade para escolher o melhor tratamento para a doente(28). Neste estudo usaram o *cut-off* de 3.0 SUVmáx para delinear as doentes com bom e mau prognóstico e a partir daí relacionar com a presença de outros factores de prognóstico, como é o caso da presença de RE, RP, HER2, Ki67, grau de diferenciação nuclear. No mesmo estudo o SUVmáx teve o valor mais alto no caso dos tumores triplo negativos, que são aqueles que têm o pior prognóstico.

Assim o SUVmáx poderá funcionar como um factor facilmente identificável que se relaciona e associa com a presença de outros factores de mau prognóstico. Por esta razão tem a grande potencialidade de se tornar uma ferramenta de uso frequente de modo a escolher a melhor arma terapêutica para o combate do cancro da mama.

Num estudo levado a cabo por Nakajima N. *et al* (32) testou-se se a FDG-PET poderia prever a recorrência de cancro da mama em doentes mastectomizadas e que não foram submetidas a radioterapia apesar de terem entre 1 a 3 gânglios positivos. Verificou-se que



naquelas em que o volume metabólico do tumor era maior, a taxa de recorrência era maior. O volume metabólico do tumor mostrou-se como sendo um factor prognóstico independente da previsão de tempo livre de doença e sem recorrência regional(32).

### **3.3 - PET na previsão e medição da resposta à terapêutica**

Uma outra aplicação da FDG-PET pode ser a previsão de resposta à terapêutica e prognóstico. Estudos demonstram que uma resposta metabólica completa a altas doses de quimioterapia estava relacionada com um aumento da sobrevivência(25). Esta resposta é medida através da FDG-PET. Outros estudos indicam que a PET é mesmo o melhor exame para avaliar a sobrevivência. Esta resposta é mais bem medida no início do tratamento. No entanto ainda há uma grande variabilidade na taxa de diminuição de SUV<sub>máx</sub> que é necessária para se poder afirmar que há resposta à terapêutica, pelo que são necessários mais estudos para se uniformizar os parâmetros de avaliação de resposta à terapêutica(25).

### **3.4 – Outros marcadores usados em PET no estudo do cancro da mama**

Existem outros marcadores usados em PET no estudo do cancro mama.

A <sup>11</sup>C-metionina correlaciona-se com a fase S do cancro da mama e existem estudos que a equiparam ao uso de FDG(33). Quanto à medição da resposta à terapêutica, a sua captação diminui tanto mais quanto maior for a resposta, no entanto existem outros estudos em que essa relação não se verifica havendo uma diminuição tanto nos doentes que respondem à terapêutica como nos que não respondem, por esta razão são necessário mais estudos para explicitar a importância deste radiomarcador no estudo do cancro da mama(27).

A medição da proliferação com FLT-PET é correspondente àquela detectada usando o Ki67 nos gliomas e no cancro da mama(25)(27)(33). No entanto, esta correlação ainda não

está validada para todos os tumores malignos. A FLT-PET também está a ser indicada como um factor de prognóstico e medição da resposta ao tratamento(25) (33). Uma das vantagens da FLT-PET é que não se fixa em sítios com inflamação activa evitando os falsos positivos associados a outros marcadores, nomeadamente FDG(33). A única desvantagem é o facto de se fixar em tecidos biologicamente muito activos e proliferativos como a medula óssea ou o fígado, o que limita a sua utilização na avaliação desses órgãos(33).

A  $^{11}\text{C}$ -colina é um marcador que se incorpora na membrana celular. Este radiomarcador é muito utilizado no estudo do cancro da próstata mas também já há estudos do seu papel no cancro da mama. A  $^{11}\text{C}$ -colina avalia a actividade da enzima colina cinase alfa que metaboliza a colina e a incorpora na membrana. Vários estudos mostram que a captação de  $^{11}\text{C}$ -colina se relaciona com o grau do tumor e que pode ser útil na medição da resposta à terapêutica por trastuzumab. O fígado, rim e baço são órgãos que têm uma captação normal elevada e portanto a sensibilidade nesses órgãos está diminuída. Outros estudos são necessários para clarificar o papel da  $^{11}\text{C}$ -colina no estudo do cancro da mama.

A existência de receptores HER2 em alguns tipos histológicos de cancro da mama é outro alvo potencial para o uso de radiomarcadores. Existem estudos feitos com o trastuzumab marcado com  $^{89}\text{Zr}$  que mostram resultados promissores na identificação de metástases HER2 positivas(33).

O  $16\alpha$ -( $^{18}\text{F}$ )-fluoro- $17\beta$ -estradiol (FES) é um radiomarcador que será alvo de uma maior apreciação no capítulo seguinte.

## **IV – PET/CT com 16 $\alpha$ -(18)F-fluoro-17 $\beta$ -estradiol**

### **4.1 - Métodos utilizados**

Procedeu-se à pesquisa no site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> no dia 04/01/2015. Os termos de pesquisa foram: *FES-PET and breast cancer*.

Os resultados obtidos foram 25 artigos.

Os critérios de inclusão foram:

- Todos os artigos que referem o uso de FES-PET no estudo do cancro da mama em humanos;
- Outros artigos que usem a tecnologia PET com outros marcadores no estudo de receptores hormonais no cancro da mama, tanto em modelos animais como humanos.

Os critérios de exclusão foram:

- Artigos que utilizam o FES-PET no estudo de outras doenças que não o cancro da mama;
- Artigos que utilizam o FES-PET em modelos animais de cancro da mama;
- Artigos que não se incluam nos critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 22 artigos. Para esta revisão de artigos foram aplicadas as *guidelines* segundo o PRISMA STATEMENT.

### **4.2 - 16 $\alpha$ -(18)F-fluoro-17 $\beta$ -estradiol**

É um composto sintetizado com recurso a ciclotrão e técnicas de cromatografia líquida de alta performance. É marcado com <sup>18</sup>Ffluor o que permite que seja detectado em PET(34).

Esta molécula é metabolizada no fígado e a sua *clearance* também é bastante rápida atingindo um *plateau* num tempo que varia entre 20 e 30 minutos sendo neste marco cronológico que se reúnem as condições ideais para a recolha de imagem(35). Vinte minutos após a injeção do radiomarcador apenas 20% se encontra por metabolizar sendo que maior parte deste se encontra ligado a proteínas (36).

Vários estudos de dosimetria validaram o uso de 18- FES com níveis de radiação comparáveis ao de outras moléculas usadas rotineiramente em PET(35).

#### **4.3 - 16 $\alpha$ -(18)F-fluoro-17 $\beta$ -estradiol na identificação de receptores de estrogénio e sua variabilidade**

Como já foi referido, o cancro da mama é uma entidade patológica muito frequente e existem diferentes tipos moleculares nomeadamente pela presença ou ausência de receptores hormonais. Entre esses receptores estão os receptores de estrogénio (RE) que são muitas vezes um alvo terapêutico neste tipo de neoplasia maligna. É do conhecimento geral que os RE estão presentes em cerca de 70% dos cancros da mama e a terapêutica endócrina é muito importante para o seu tratamento(37). No entanto existem tumores RE+ que não respondem à terapêutica ou então que respondem mas depois passam a ser refractários à mesma. Esta característica evidencia a importância de se fazer um estudo da presença, distribuição e funcionalidade dos RE, estudando a variabilidade dos mesmos dentro da mesma lesão(37).

O 16 $\alpha$ -(18)F-fluoro-17 $\beta$ -estradiol (FES) é uma molécula marcada com o radioisótopo <sup>18</sup>F que se liga aos receptores de estrogénio alfa. Em vários estudos realizados usando a tecnologia FES-PET/CT foi demonstrado que o SUV se correlaciona com os valores e resultados encontrados pelo método de imunohistoquímica usado em biópsias do tumor.

(25)(38). A FES-PET aparece assim como uma arma que permite fazer o estudo dos receptores de estrogénio.

Os resultados deste exame de imagem podem ainda mostrar possíveis resistências à terapêutica endócrina devido a receptores de estrogénio não funcionantes mas que são visíveis na imunohistoquímica da biópsia *standard*, ou então heterogeneidade na distribuição de RE dentro da mesma lesão, da qual a biópsia não é representativa(37). Se a variabilidade no mesmo paciente é elevada a probabilidade de se ter uma boa resposta à terapêutica é menor, ao passo que se houver uma homogênea distribuição de RE com elevado SUV a resposta será mais favorável(37)(39).

Este facto traz várias vantagens do estudo de RE com FES-PET como seja a possibilidade de estudar o *status* de receptor de estrogénio sem se fazer biópsia, o que em casos de metastização múltipla e inacessível, muito difícil ou inviável(40). Por outro lado, permite estudar o tumor de um modo global ao passo que a biópsia tem apenas uma amostra da histologia do tumor podendo não corresponder à verdadeira natureza do mesmo, ou seja, pode haver variabilidade intra-tumoral que não é traduzida na imunohistoquímica e variabilidade entre o estado de RE do tumor primitivo e das localizações secundárias(41).

Além disso, para além de identificar os receptores de estrogénio, a PET permite ver se eles estão ou não funcionais, o que não é possível por um método estático como é a imunohistoquímica, esta poderá ser uma das razões porque certa percentagem de tumores com RE+ em imunohistoquímica não respondem à terapêutica endócrina(39). Não nos devemos esquecer também que com o avançar da doença o *status* de receptor assim como a sua actividade pode variar o que implica a execução de várias biópsias que são de grande desconforto para a doente. Nestes casos esse desconforto poderia ser evitado com a realização de FES-PET(40).

Num estudo de 2014 (37) foi estudada a variabilidade de RE com FES-PET em mulheres com cancro da mama metastático e biópsia prévia do tumor primário positiva para RE. Concluiu-se que havia grande variabilidade na expressão de RE em diferentes metástases na mesma doente: 37% das mulheres com biópsia positiva tinham baixa captação de FES ou esta era quase inexistente(37). Este estudo vem comprovar que existe um desfasamento entre a biópsia e a biologia da lesão em si. A variabilidade dos RE de estrogénio pode ser muito elevada entre diferentes lesões na mesma paciente, podem coexistir lesões com SUV<sub>máx</sub> elevados e outras abaixo do *cut-off* utilizado para se poder dizer que lesão é positiva para RE.(39) Este exemplo vem mostrar o quão pobre pode ser a biópsia pois não é representativa desta variabilidade molecular que pode existir em diferentes lesões metastáticas no mesmo doente.

Por outro lado, a própria expressão de RE pode variar ao longo da doença, havendo *knock down* devido a mutações ou alterações epigenéticas como consequência do tratamento, ou mesmo devido à selecção negativa decorrente do tratamento hormonal em si(37)(40). Por estas razões seria pertinente existir um método que pudesse seguir estas alterações e fosse não invasivo, como é ao caso da FES-PET (37).

Um estudo de Linden *et al* (42) realizado com doentes com metástases de cancro da mama para estudo da presença de receptores de estrogénio veio comprovar que um SUV baixo ou inexistente na FES-PET se correlaciona com a ausência de RE na biópsia(42).

Na maior parte dos estudos feitos com FES-PET o *cut-off* utilizado para classificar o cancro como RE+ fica por volta de 1.1 SUV quando comparados e relacionados com os resultados da imunohistoquímica do tumor estudado(38). Já para estimar uma resposta à terapêutica endócrina um SUV<sub>máx</sub> de 1,5-2 relaciona-se com uma boa resposta à

terapêutica.(38)(39). Existem portanto *cut-offs* diferentes para declarar positividade de RE e prever uma boa resposta à terapêutica.

A possibilidade de identificar RE em diferentes locais tumorais, ver o seu estado funcional e a variabilidade na doente vem abrir o caminho para novas abordagens terapêuticas com uma individualização do tratamento e adaptação do mesmo a cada caso. A realização de FES-PET de rotina pode ser uma realidade num futuro próximo que ajudará a selecionar as doentes para o tratamento mais eficaz, evitando tratamentos nos casos em que os mesmos não seriam eficazes, reduzindo a toxicidade resultante de tratamentos inúteis e avançando logo para uma terapêutica mais incisiva e dirigida.

#### **4.4 - FES-PET no estadiamento**

##### **4.4.1 - Estudo de receptores de estrogénio em mulheres com cancro da mama em estadio I e II, avaliação pré-operatória**

Existem vários estudos que demonstram que a FES-PET/CT pode ser usada para avaliar o estado de receptores bem como, prever a resposta à terapêutica hormonal(25) (41), e avaliando se a FES-PET poderá ser útil no estadiamento do cancro da mama.

Um estudo recente (41) evidenciou que existe uma correlação entre a expressão de RE em imunohistoquímica e o SUV da FES-PET, com uma concordância de 0,85. Este estudo foi levado a cabo em mulheres com cancro da mama em estadio I e II maioritariamente. A discordância entre imunohistoquímica e FES-PET poderá ter-se devido ao facto de que nas mulheres com imunohistoquímica positiva e FES-PET negativa a lesão ser demasiado pequena para poder ser detectada na PET. Dos 6 casos em que tal aconteceu 4 estavam em estadio I, sendo que a média de tamanho das lesões nestes 6 casos era de 1,2 cm. Conforme tem sido descrito em outros estudos, também aqui o SUV se correlacionou com o tamanho do

tumor, um SUV maior correspondendo a um tumor de maiores dimensões. Por outro lado não se verificou correlação entre o SUV e a expressão de genes de receptores de estrogénio ou progesterona(41). Neste mesmo estudo também se confirmou que a FES-PET tem um elevado valor preditivo positivo para a avaliação de metástases à distância.

A baixa sensibilidade que se verificou neste estudo poderá ser colmatada se for definido um *cut-off* mais baixo para declarar positividade de RE. Como foi referido o SUV<sub>máx</sub> correlaciona-se com tamanho do tumor, daí que tumores pequenos tenham um SUV<sub>máx</sub> baixo relativamente ao padrão utilizado e por essa razão não são valorizados. Para esclarecer esta situação novos estudos serão necessários. Por esta razão o uso de FES-PET da detecção e estadiamento de doença pouco avançada é feito com precaução.

#### **4.4.2 – Estudo ganglionar axilar com FES-PET**

A FES-PET não é um bom método para estudar os gânglios axilares apresentando uma baixa sensibilidade(41). É necessário uma grande invasão ganglionar com metastização maciça neste local para que a doença seja detectada, o mesmo quer dizer que o tumor metastizado tem que ter um tamanho considerável. Portanto a biópsia do gânglio sentinela continua a ser o *gold-standard*.

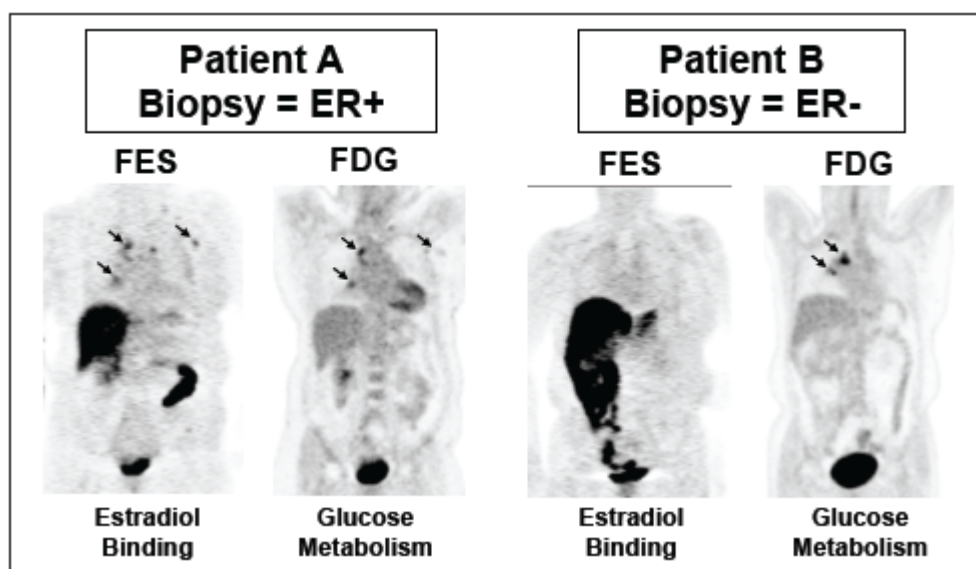
Num estudo de Gemignani *et al*, das 21 mulheres com envolvimento ganglionar apenas 5 foram detectadas por FES-PET e destas 5 todas tinham envolvimento de 4 ou mais gânglios(41).



#### 4.4.3 – Estudo de doença metastática com FES-PET

A FES-PET tem a capacidade de ver o estado funcional dos receptores de estrogénio em todo o corpo e portanto das metástases(40).

Por exemplo, sobrepondo uma PET com FDG e outra com FES podem ver-se as metástases que são ou não positivas para RE, possibilitando a escolha de tratamento endócrino para as que são positivas e partir para outros citotóxicos nos casos RE negativos(41). (fig.8)



**Figura 8** - Exemplos de 2 doentes que realizaram PET/CT com FES e com FDG antes de iniciar a terapêutica. A doente A apresenta metástases mediastínicas e axilares com captação tanto de FES como de FDG. A doente B também apresenta metástases mediastínicas com captação de FDG mas não identificadas na PET/CT com FES. Retirado de Using Nuclear Medicine Imaging in Clinical Practice: Update on PET to Guide Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer; Amy S. Clark, et al; Oncology Journal, Breast Cancer; May 15, 2014.

Um caso de uma linite gástrica devido a metástase de carcinoma da mama vem evidenciar o papel importante que o uso de FES-PET tem na identificação de RE(43).Neste

caso foram realizados dois exames PET, um com FDG e outro com FES, numa doente com história prévia de cancro da mama e com sintomas de enfartamento precoce e náuseas. A FDG foi útil na identificação do tumor, no entanto não é tão específica para cancro da mama, pois como sabemos a linite gástrica pode ser devido a um adenocarcinoma gástrico. Por outro lado a FES-PET ao identificar receptores de estrogénio aumenta a especificidade de diagnóstico de linite gástrica por metástase de cancro da mama, relacionando-se com a imunohistoquímica da biópsia(43). Este caso serve para evidenciar a utilidade que a FES-PET poderá vir a ter no estudo da doença metastática de cancro da mama. A presença de RE está relacionada com uma maior sobrevida e possibilidade de resposta a terapêutica endócrina o que melhora o prognóstico. Ao contrário da biópsia que apenas tem um fragmento de uma metástase, a FES-PET permite ter um estudo mais abrangente do tumor e das metástases, proporcionando um melhor entendimento da fisiologia do tumor e conseqüentemente uma melhor escolha da terapêutica(40)(43).

Para o estudo de lesões metastáticas ósseas com RE positivos a FES-PET também se demonstra como um bom exame, sendo um exame altamente específico, num local onde as biópsias são muitas vezes difíceis ou inacessíveis(37).

A FES-PET também pode ter valor diagnóstico em caso de lesões que são possíveis lesões metastáticas de cancro da mama, mas que apesar de todos os exames *standard* não se consegue identificar como sendo ou não um tumor *de novo* ou recorrência de metástase. Um estudo realizado por Kruchten *et al* (44) verificou que a FES-PET pode ajudar em caso de dúvidas diagnósticas em casos específicos. O estudo de lesões hepáticas não foi conclusivo devido ao metabolismo normal do FES que aumenta o ruído de fundo impossibilitando tirar conclusões.

Concluindo, a FES-PET tem uma grande utilidade na identificação e caracterização de lesões metastáticas. A possibilidade de fazer o *scan* total do corpo inteiro e detectar várias lesões ao mesmo tempo em que se identifica ou não RE permite evitar métodos mais invasivos como biópsias para estudo histológico, que como já foi referido podem não ser representativas das lesões. Quando há positividade para RE poder-se-á optar pela terapêutica hormonal, ou então se negativo seguir para outra terapêutica que seja eficaz e que melhore a qualidade de vida e sobrevida da doente.

#### **4.5 - FES-PET na previsão da resposta à terapêutica do cancro da mama**

O uso da FES-PET para avaliar a resposta à terapêutica é outra das possíveis aplicações desta tecnologia. Pelos métodos tradicionais de imunohistoquímica 55-60% dos tumores positivos para receptores de estrogénio (RE) respondem à terapêutica hormonal. Por outro lado 8-10% dos que são negativos para RE também respondem à terapêutica, o que traduz que o resultado *in vitro* não é sempre certo(25)(40).

É de extrema importância saber se a terapêutica escolhida é a ideal para combater a doença. Caso não seja, é conveniente que tal seja rapidamente verificado para se evitar efeitos secundários tóxicos desnecessários para a doente, custos adicionais e, principalmente, para dirigir o tratamento para uma estratégia que seja eficaz.

Yang Z. *et al.*(31) fizeram um estudo pioneiro em que estudaram a relação entre a captação de FES no tumor inicial e a resposta à terapêutica neoadjuvante, com possíveis repercussões para prever essa resposta no futuro a partir do *status* de FES. Com uma amostra de 18 doentes em estadio II ou III de carcinoma ductal invasivo diagnosticado recentemente, procurou-se relacionar o resultado da FES-PET com a possibilidade de prever a resposta das doentes à quimioterapia neoadjuvante (QNA). Este grupo de doentes foi

submetido a estudos PET com FES e FDG antes de iniciarem a QNA, onde foram medidos os SUV<sub>máx</sub> das lesões neoplásicas para depois comparar com os resultados definitivos da anatomia patológica (31). Neste estudo concluiu-se que a presença de SUV<sub>máx</sub>-FES elevado estava relacionada com uma boa resposta à terapêutica. A relação entre o SUV<sub>máx</sub> FES/FDG também parece ter um grande valor prognóstico, no entanto o SUV<sub>máx</sub> isolado da FDG-PET não parece mostrar diferenças entre resposta e não resposta à QNA(31). Este estudo tem as suas limitações pelo facto de ter um reduzido número de doentes participantes, pelo que mais estudos serão necessários para se poderem tirar conclusões.

Um estudo de 1996 (45) comparou o estudo de RE *in vitro* e usando FES-PET. A FES-PET demonstrou ter uma sensibilidade de 76% e especificidade de 100%. Neste estudo as doentes que tinha RE positivos em ambos os métodos tiveram resposta à terapêutica enquanto aquelas que tinha RE positivos *in vitro* mas RE negativos na FES-PET não responderam à terapêutica. Estes resultados levam-nos a crer que a FES-PET será uma melhor arma para avaliar a resposta à terapêutica hormonal.(25)(44). Por outro lado outros estudos indicam que a FES-PET pode avaliar o grau de bloqueio dos RE após o início do tratamento, na sua fase inicial. (25) Como já foi referido anteriormente, a FES-PET permite ver *in vivo* o funcionamento dos RE, o que explica que muitos tumores positivos para RE na imunohistoquímica não respondam à terapêutica, pois os RE são efectivamente detectados mas estão não funcionantes(25).

Existem ainda estudos (37) que apontam a relação FDG/FES como um bom indicador da resposta à terapêutica, podendo a captação de FES estar diminuída como consequência da terapêutica e a captação de FDG reflectindo o grau de actividade metabólica das lesões.

A medição da previsão de resposta à terapêutica é feita quantitativamente pelo SUV<sub>máx</sub>. Em vários estudos um SUV<sub>máx</sub> < 1,5-2,0 previu uma não resposta à terapêutica hormonal (46)(40).

Um estudo realizado por H. Linden *et al* (46) veio reforçar a ideia de que o SUV é uma importante ferramenta na previsão da resposta à terapêutica com zero doentes a responderem à terapêutica hormonal para SUV de FES-PET <1,5. Este estudo contou com a participação de 47 doentes com cancro da mama em fase metastática que já tinham sido anteriormente tratadas com inibidores da aromatase (com tumor primitivo RE+ ou metástases RE+) e que agora iam tentar uma nova terapêutica hormonal, o tamoxifeno. Um dado importante deste estudo é que as doentes que expressavam HER2 não responderam à terapêutica hormonal mesmo quando o SUV era superior a 1,5 (46).

Também Dehdashti *et al*(47) em 1999 fizeram um estudo em que se relacionou a presença de *metabolic flare* com uma melhor resposta à terapêutica. O *metabolic flare* era estudado após início de tratamento com bloqueadores dos RE, medido por FDG-PET e FES-PET. Nesse estudo constatou-se que nos doentes em que se verificava aumento do SUV para a FDG-PET após o início da terapêutica com tamoxifeno, ou seja a presença de *metabolic flare*, tiveram melhor resposta à terapêutica do que nos doentes em que tal não se verificou.

Estes dados vêm demonstrar que a FES-PET pode ser uma ferramenta extremamente útil na selecção de doentes para terapêutica hormonal, com a exclusão daqueles com baixo SUV (inferior a 1,5). Esta exclusão orienta para a opção de outras terapêuticas que possam ser eficazes nesses doentes.

#### **4.6 – FES-PET no estudo da farmacodinâmica da hormonoterapia para RE e medição da resposta à terapêutica**

Um estudo de Krohn *et al*(48) usou a FES-PET para determinar qual o melhor tratamento neoadjuvante em cancros da mama positivos para RE. Neste estudo concluiu-se que o tamoxifeno é mais eficaz a bloquear os RE do que o inibidor da aromatase

Outro estudo levado a cabo por Linden *et al* (49), comparou as diferentes armas terapêuticas disponíveis para o tratamento hormonal do cancro da mama. Este estudo pretendia demonstrar a capacidade da FES-PET para estudar os diferentes agentes terapêuticos e o seu modo de actuar *in vivo* nos doentes com cancro da mama metastizado. Como era esperado, neste estudo, que contou com a participação de 30 doentes, verificou-se que os bloqueadores de receptores de estrogénio como o tamoxifeno ou fulvestrant diminuam mais a captação de FES do que os inibidores da aromatase. Em relação aos dois bloqueadores dos receptores de estrogénio, o tamoxifeno demonstrou-se superior comparativamente ao fulvestrant(49). Esta pior performance do fulvestrant vai de encontro a outros estudos que defendem que as doses utilizadas em humanos não são as mais eficazes o que pode justificar os resultados menos favoráveis obtidos neste estudo(49). No mesmo estudo também foram medidas as diferenças do SUV nos RE do útero, antes e depois de se iniciar o tratamento. Desta forma pretende-se estudar se o útero poderá servir como referência para comparar com a resposta do cancro à terapêutica hormonal(49).

Dehdashi *et al* (50) estudaram a relação entre a ocorrência de um *metabolic flare* e o sucesso de resposta à terapêutica endócrina. Neste estudo, 51 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama metastizado foram submetidas a estudo com FDG-PET/FES-PET e FDG-PET após administração de 30mg de estradiol antes de iniciarem o tratamento. O estradiol é aqui utilizado para verificar se a via do estrogénio está activa, ou seja, se os seus

receptores são funcionais. Procedeu-se ao tratamento com fulvestrant ou IA e depois foi feita nova FDG-PET e FES-PET para avaliação da resposta à terapêutica. O estudo foi positivo para *metabolic flare* quando se verificou um aumento do SUV de 12% na FDG-PET realizada após a administração de estradiol. Após a recolha de todos os dados pôde-se chegar à conclusão que os doentes que apresentavam *metabolic flare* tiveram uma sobrevivência mais prolongada do que aqueles em que essa reacção não se verificou. Da mesma maneira, apenas os doentes que responderam à terapêutica tiveram *metabolic flare*. Pode-se assim concluir que a presença de *metabolic flare* é predictiva de uma boa resposta à terapêutica com um VPP de 100% de resposta à terapêutica com IA e fulvestrant e VPN de 94%(50).

Um estudo recente levado a cabo por van Kruchten *et al* (51), tentou estudar se as doses de fulvestrant usadas actualmente são as mais eficazes. Para isso comparou a disponibilidade de RE antes e depois de iniciar o tratamento com este bloqueador dos receptores. O critério para bloqueio incompleto de RE baseou-se numa diminuição inferior a 75% da captação média de FES ou um SUV<sub>máx</sub> residual superior a 1.5. Dos 16 doentes estudados, 6 não tiveram bloqueio completo com fulvestrant, o que esteve relacionado com progressão rápida da doença(51). Este estudo serve também para evidenciar a importância da FES-PET na quantificação da resposta à terapêutica com possibilidade de permitir ajuste de doses.

Os estudos acima citados demonstram a validade do uso da FES-PET para o estudo da farmacodinâmica no cancro da mama que pode beneficiar as doentes na obtenção de novas drogas eficazes e na escolha daquela que é mais eficaz para cada caso(48). Além disso vem evidenciar que a FES-PET pode servir para ter noção se o tratamento utilizado está a actuar bioquimicamente como é esperado, se é necessário aumentar a dose ou se por outro lado será melhor alterar-se o esquema terapêutico. A compreensão da farmacodinâmica das armas terapêuticas hormonais é muito importante para ajudar a perceber o mecanismo de

aparecimento de resistências ao tratamento hormonal sistémico que, normalmente, está associado a um prognóstico mais sombrio.

#### **4.7 – Factores que influenciam a captação de 16 $\alpha$ -(18)F-fluoro-17 $\beta$ -estradiol**

Estudar os factores que influenciam a captação de FES é importante para poder validar os resultados que se obtêm com a realização da FES-PET.

O principal factor que interfere com a captação de FES é a concentração da *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG). A maior parte do FES em circulação encontra-se ligado à SHBG. Quanto maior a concentração desta globulina menor a captação de FES pelos receptores. Por esta razão, os níveis da SHBG devem ser medidos antes da realização de FES-PET para os resultados poderem ser correctamente interpretados(52). Um estudo realizado por Tewson *et al*(53), confirma a grande afinidade do FES para a SHBG e que esta pode influenciar os resultados obtidos na FES-PET.

Outro factor que parece influenciar a captação é o índice de massa corporal (IMC). Quanto maior o IMC maior a captação de FES. No entanto, esta variação é corrigida se se considerar o *lean* IMC(52).

A idade das doentes, os níveis de estradiol e o metabolismo base de FES parecem não ter impacto na captação do marcador. Os níveis plasmáticos de testosterona e albumina também parecem não estar relacionados com diferenças na captação de FES(52). A presença de HER-2 no tumor também não influencia a captação(52).



#### 4.8 – Outros radiomarcadores para o estudo de receptores de estrogénio

Para além do FES, existem outras moléculas que se encontram em estudo para a visualização dos receptores de estrogénio, principalmente os receptores de estrogénio  $\beta$ . Estes receptores têm características e distribuição diferentes dos receptor  $\alpha$ . Estão associados a uma modulação da actividade dos receptores  $\alpha$ , tendo propriedades de desaceleração da proliferação celular(54). No cancro da mama existe uma maior expressão de receptores  $\alpha$ , sendo que a quantidade de receptores  $\beta$  está diminuída e essa diminuição relaciona-se com um pior prognóstico. Além disso uma subunidade do receptor  $\beta$  denominada ER $\beta$ 1 está associada a uma melhor resposta ao tamoxifeno sendo também predictiva de boa resposta ao tratamento endócrino mesmo quando os tumores são RE-  $\alpha$ , negativos(54). O conhecimento do *status* deste tipo de receptor poderia fornecer informações úteis sobre a fisiologia do tumor, a sua agressividade e resposta ao tratamento hormonal. Desta maneira o desenvolvimento de moléculas para o seu estudo *in vivo* é crucial(54).

O FES não se liga a estes receptores de estrogénio mas sim aos RE-  $\alpha$ . Lee *et al*(54) sintetizaram duas moléculas com capacidade de se ligarem ao receptor de estrogénio  $\beta$ , o 8 $\beta$ -(2-fluoroetil)estradiol marcado com flúor-18, ( $[^{18}\text{F}]8\text{BFEE}_2$ ) e o BR-041 marcado com bromine-76. ( $[^{76}\text{BR}]BR-041$ ). Estas moléculas foram testadas em modelos animais. No entanto, nesse estudo, as duas moléculas não mostraram capacidade de identificar os receptores de estrogénio(54). Não obstante, estudos como este demonstram a importância de procurar novas moléculas que permitam o estudo deste tipo de receptores, nomeadamente a sua identificação e caracterização fisiológica em situações patológicas como é o caso do cancro da mama.

## 5 - Discussão/Conclusão

Neste trabalho de revisão constata-se a importância que os métodos de imagem funcional têm no estudo de doentes com cancro da mama.

A FES-PET ao permitir a identificação da presença de RE bem como o seu estado funcional revela-se como um exame de imagem muito útil no cancro da mama, principalmente quando existe doença metastática. Nestes casos, tornar-se-ia necessário, para a correcta identificação e exacta caracterização destes receptores, a realização de biópsias múltiplas dirigidas às diversas localizações metastáticas. Para além de ser um processo extremamente invasivo para as doentes, seria normalmente impossível de realizar, pela multiplicidade de localizações a biopsar, muitas vezes em locais inacessíveis.

Com o uso da FES-PET estas dificuldades são ultrapassadas sendo possível estudar todo o corpo e as múltiplas lesões metastáticas que muitas vezes coexistem na mesma doente. A imagem funcional permite caracterizar adequadamente as múltiplas lesões, enquanto as biópsias podem muitas vezes não ser representativas da variabilidade existente entre as diferentes lesões.

O correcto conhecimento do *pool* de RE nas várias lesões permite optar pela estratégia terapêutica mais adequada, nomeadamente pelo tratamento com hormonoterapia que tem como alvo terapêutico esses mesmos receptores.

O principal método para quantificar a captação do radiofármaco FES é através medição do SUV<sub>máx</sub>. Este é um método semiquantitativo, considerando-se o valor de SUV<sub>máx</sub> à volta de 1,0-1,5 como o valor *cut-off* para positividade de RE. Valores de SUV<sub>máx</sub> inferiores corresponderão a estudos negativos para a presença de RE.

Para a previsão de resposta à terapêutica, a maior parte dos estudos usa um *cut-off* ligeiramente superior, entre 1,5-2,0 de SUV<sub>máx</sub>. Valores de SUV<sub>máx</sub> inferiores

corresponderão a doentes que mais provavelmente não responderão à terapêutica hormonal dirigida a esses receptores. A FES-PET usada com este fim ainda não é amplamente usada e são precisos mais estudos para se poderem tirar conclusões. No entanto parece estar aberta a possibilidade, de aplicar esta técnica na prática clínica, podendo ser uma excelente e útil ferramenta para auxiliar na escolha da melhor estratégia terapêutica para cada caso de cancro da mama.

Relativamente ao uso de FES-PET no estadiamento do cancro da mama esta é, para já, pouco útil, principalmente nos casos de tumor localizado. Apresenta, ainda, baixa sensibilidade para o estudo da axila. No entanto, é uma excelente escolha como método de imagem para avaliação de metástases quanto à sua positividade para RE.

A FES-PET abre, também, novas perspectivas para o estudo da farmacodinâmica dos compostos usados na hormonoterapia, podendo servir para estudar o seu mecanismo de acção e a sua eficácia com possível ajuste de doses.

A principal desvantagem, actual, da FES-PET é o facto de o equipamento de PET/CT não se encontrar amplamente distribuído nas instituições do nosso sistema de saúde. Por outro lado a produção de FES é um processo complexo que envolve a utilização de um ciclotrão e pessoal altamente especializado em física, engenharia biomédica e química.

Todavia, existem várias razões para que a FES-PET venha a ser um exame de imagem usado rotineiramente na avaliação de doentes com cancro da mama, para melhor caracterização da doença e escolha na terapêutica sistémica mais adequada, evoluindo assim para uma individualização do tratamento, adaptado a cada doente e por isso, com certeza, mais eficaz.

Serão, contudo, necessários mais estudos para estabelecer os parâmetros *standard* de SUV<sub>máx</sub> e protocolos uniformizados para a utilização desta tecnologia.

## **V - Agradecimentos**

Quero agradecer à minha orientadora Doutora Paula Lapa e co-orientador Professor Doutor Miguel Castelo Branco por todo apoio e prontidão que sempre demonstraram.

Também agradeço a disponibilidade da Doutora Maria João Carvalho e Doutor Rodolfo Silva pelo esclarecimento de qualquer dúvida.

Por último quero agradecer à minha família pela presença constante.

## VI - Bibliografia

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2012;62(1):10–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987332>
2. Rodrigues, V. Epidemiologia do cancro da mama in Oliveira, CF. *Manual de Ginecologia*; Permanyer Portugal 2009, p175-189.
3. Berek, Jonathan S. Berek and Novak's *Gynecology*, Fifteenth Edition. Lippincott Williams and Wilkins 2012.
4. Dias MF. Tumores hereditários da mama in Oliveira, CF. *Manual de Ginecologia*; Permanyer Portugal 2009, p151-164.
5. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside J V. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 May;91(5):1294–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219961>
6. Bukowski R, Chlebowski RT, Thune I, Furberg A-S, Hankins GD V, Malone FD, et al. Birth weight, breast cancer and the potential mediating hormonal environment. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Sep 15];7(7):e40199. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3398929&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Thomson CA, McCullough ML, Wertheim BC, Rowan T, Martinez ME, Stefanick ML, et al. Cancer Risk, and Mortality in the Women's Health Initiative. 2014;7(1):42–53.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53 297... *Lancet* [Internet]. 1996;347:1713. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=shib,cookie,ip,url,uid&db=aph&AN=9607177751&site=ehost-live&custid=s2888710>
9. Zhao S, Chlebowski RT, Anderson GL, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Sex hormone associations with breast cancer risk and the mediation of randomized trial postmenopausal hormone therapy effects. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2014 Jan;16(2):R30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4053241&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Carvalho MJ. Padrão de Metastização das Células Tumorais da Mama. (Tese de Mestrado em Patologia Experimental). Universidade de Coimbra 2009.
11. Freire C, Oliveira D, Simões T. Carcinoma invasivo da mama : do diagnóstico ao tratamento cirúrgico in Oliveira, CF. *Manual de Ginecologia*; Permanyer Portugal 2009, p247-288.
12. Lopes CAS. Carcinoma ductal in situ da mama in: Oliveira, CF. *Manual de Ginecologia*; Permanyer Portugal 2009, p221-246.
13. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* [Internet]. Elsevier B.V; 2011;5(1):5–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2010.11.003>
14. Mellado Rodríguez M, Osa Labrador a. M. Breast cancer screening: Current status. *Radiol (English Ed)* [Internet]. SERAM; 2013 Jul [cited 2014 Aug 11];55(4):305–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173510713000591>
15. Norma da Direcção Geral de saúde 051/2011 de 27/12/2011.
16. Tan KP, Azlan ZM, Choo MY, Rumaisa MP, Murni SA, Radhika S, et al. The Comparative Accuracy of Ultrasound and Mammography in Detection of Breast Cancer. *Med J Malaysia* 2014;69(2):79–85.
17. Patterson SK, Roubidoux MA. Update on new technologies in digital mammography. *International Journal of Women Health* 2014;781–8.

18. Hendrick RE, Pisano ED, Averbukh A, Moran C, Berns E a, Yaffe MJ, et al. Comparison of acquisition parameters and breast dose in digital mammography and screen-film mammography in the American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2014 Dec 1];194(2):362–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2854416&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Mellado Rodríguez M, Osa Labrador a. M. Breast cancer screening: Current status. *Radiol* (English Ed [Internet]. *SERAM*; 2013 Jul [cited 2014 Oct 31];55(4):305–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173510713000591>
20. Pisano ED, Gatsonis C, Ph D, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, et al. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *New England Journal*. 2005;1773–83.
21. Rodrigues V. Prevenção secundária do cancro da mama feminina in: Oliveira, CF. *Manual de Ginecologia*; Permanyer Portugal 2009. Pág. 191-201
22. Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of Tomosynthesis Plus Digital Mammography and Digital Mammography Alone for Breast Cancer Screening. *Radiology* [Internet]. *Radiological Society of North America*; 2013 Dec 1;269(3):694–700. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.13130307>
23. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Jun 1;14(7):583–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513701347>
24. Li E, Li J, Song Y, Xue M, Zhou C. A Comparative Study of the Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Breast MR Imaging and Mammography on Patients with BI-RADS 3-5 Microcalcifications. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Nov 23];9(11):e111217. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4218847&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Cintolo JA, Tchou J, Pryma D a. Diagnostic and prognostic application of positron emission tomography in breast imaging: emerging uses and the role of PET in monitoring treatment response. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Sep 14];138(2):331–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504108>
26. Saha GB. Basics of PET Imaging [Internet]. *Imaging*. 2005. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/b138655>
27. Kenny LM, Al-Nahhas A, Aboagye EO. Novel PET biomarkers for breast cancer imaging. *Nucl Med Commun* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Sep 14];32(5):333–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304413>
28. Kadoya T, Aogi K, Kiyoto S, Masumoto N, Sugawara Y, Okada M. Role of maximum standardized uptake value in fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts malignancy grade and prognosis of operable breast cancer: A multi-institute study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Sep 14];141(2):269–75. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3785187&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Lee JH. Radionuclide methods for breast cancer staging. *Semin Nucl Med* [Internet]. Elsevier; 2013 Jul [cited 2014 Sep 14];43(4):294–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725991>
30. Eurotext JL. Différents rôles de la TEP-TDM en sénologie : mise au point. 2009;96:1053–70.
31. Yang Z, Sun Y, Xue J, Yao Z, Xu J, Cheng J, et al. Can positron emission tomography/computed tomography with the dual tracers fluorine-18 fluoroestradiol and fluorodeoxyglucose predict neoadjuvant chemotherapy response of breast cancer?--A pilot study. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Dec 28];8(10):e78192. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3804456&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Nakajima N, Kataoka M, Sugawara Y, Ochi T, Kiyoto S, Ohsumi S, et al. Volume-based parameters of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve disease recurrence prediction in postmastectomy breast cancer patients with 1 to 3 positive axillary lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 Nov 15 [cited 2014 Sep 14];87(4):738–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24064322>

33. Linden HM, Dehdashti F. Novel methods and tracers for breast cancer imaging. *Semin Nucl Med* [Internet]. Elsevier; 2013 Jul [cited 2014 Sep 6];43(4):324–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725994>
34. Leung K. 16 $\alpha$ -[ 18 F]Fluoro-17 $\beta$ -estradiol [Molecular imaging and contrast agents database :16–20. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23239/>
35. Currin E, Linden HM, Mankoff DA. Predicting Breast Cancer Endocrine Responsiveness Using Molecular Imaging. *Curr Breast Cancer Rep* [Internet]. 2011 Dec;3(4):205–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3480214/>
36. Mankoff DA, Tewson TJ, Eary JF. Analysis of blood clearance and labeled metabolites for the estrogen receptor tracer [F-18]-16 $\alpha$ -Fluorestradiol (FES). *Nucl Med Biol* [Internet]. Elsevier; 2015 Feb 16;24(4):341–8. Available from: [http://www.nucmedbio.com/article/S0969-8051\(97\)00002-4/abstract](http://www.nucmedbio.com/article/S0969-8051(97)00002-4/abstract)
37. Kurland BF, Peterson LM, Lee JH, Linden HM, Schubert EK, Dunnwald LK, et al. Between-patient and within-patient (site-to-site) variability in estrogen receptor binding, measured *in vivo* by 18F-fluoroestradiol PET. *J Nucl Med* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Sep 14];52(10):1541–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3443079&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Peterson LM, Mankoff D a, Lawton T, Yagle K, Schubert EK, Stekhova S, et al. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and 18F-fluoroestradiol. *J Nucl Med* [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 Sep 14];49(3):367–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287268>
39. Zhang Y, Yang Z, Sun Y, Zhang Y, Xue J, Wang M, et al. Can fluorine-18 fluoroestradiol positron emission tomography-computed tomography demonstrate the heterogeneity of breast cancer *in vivo*? *Clin Breast Cancer* [Internet]. Elsevier Inc; 2013 Oct [cited 2014 Sep 14];13(5):359–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787040>
40. Van Kruchten M, de Vries EGE, Brown M, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM, Dierckx RAJO, et al. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier; 2015 Feb 5;14(11):e465–75. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70292-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70292-4/abstract)
41. Gemignani ML, Patil S, Seshan VE, Sampson M, Humm JL, Lewis JS, et al. Feasibility and predictability of perioperative PET and estrogen receptor ligand in patients with invasive breast cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Sep 14];54(10):1697–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970364>
42. Peterson LM, Kurland BF, Schubert EK, Link JM, Gadi VK, Specht JM, et al. A phase 2 study of 16 $\alpha$ -[18F]-fluoro-17 $\beta$ -estradiol positron emission tomography (FES-PET) as a marker of hormone sensitivity in metastatic breast cancer (MBC). *Mol Imaging Biol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2014 Sep 14];16(3):431–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170452>
43. Kanne JP, Mankoff D a, Baird GS, Minoshima S, Livingston RB. Gastric linitis plastica from metastatic breast carcinoma: FDG and FES PET appearances. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2014 Sep 14];188(6):W503–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515338>
44. Van Kruchten M, Glaudemans AWJM, de Vries EFJ, Beets-Tan RGH, Schröder CP, Dierckx R a, et al. PET imaging of estrogen receptors as a diagnostic tool for breast cancer patients presenting with a clinical dilemma. *J Nucl Med* [Internet]. 2012 Feb [cited 2014 Sep 14];53(2):182–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241912>
45. Mortimer E, Siegel A, Katzenellenbogen A, Welch J. Positron and with Emission Tomography Status and with Cancer : to Systemic Correlation Estrogen Receptor in Breast Response. 1996;2(June):933–9.
46. Linden HM, Stekhova SA, Link JM, Gralow JR, Livingston RB, Ellis GK, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Quantitative Fluoroestradiol Positron Emission Tomography Imaging Predicts Response to Endocrine Treatment in Breast Cancer. 2006;24(18):2793–9.
47. Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med* [Internet]. Springer-Verlag; 1999;26(1):51–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s002590050359>

48. Krohn K a., Linden HM, Kurland BF, Specht JM, Gadi VK, Peterson LM, et al. 456 FES PET is an Imaging Biomarker of Pharmacodynamic Response to Estrogen Receptor (ER) Modulating Therapies in Breast Cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Nov [cited 2014 Sep 14];48(codon 600):141. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804912722542>
49. Linden HM, Kurland BF, Peterson LM, Schubert EK, Gralow JR, Specht JM, et al. Fluoroestradiol Positron Emission Tomography Reveals Differences in Pharmacodynamics of Aromatase Inhibitors , Tamoxifen , and Fulvestrant in Patients with Metastatic Breast Cancer. 2011;4799–806.
50. Dehdashti F, Mortimer JE, Trinkaus K, Naughton MJ, Ellis M, Katzenellenbogen JA, et al. PET-Based Estradiol Challenge as a Predictive Biomarker of Response to Endocrine Therapy in Women with Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2009 Feb 9;113(3):10.1007/s10549-008 – 9953-0. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883567/>
51. Van Kruchten M, de Vries EG, Glaudemans AW, van Lanschot MC, van Faassen M, Kema IP, et al. Measuring Residual Estrogen Receptor Availability during Fulvestrant Therapy in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Cancer Discov* [Internet]. 2015 Jan 1;5 (1 ):72–81. Available from: <http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/5/1/72.abstract>
52. Peterson LM, Kurland BF, Link JM, Schubert EK, Stekhova S, Linden HM, et al. Factors influencing the uptake of 18F-fluoroestradiol in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Nucl Med Biol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Oct [cited 2014 Sep 14];38(7):969–78. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4108284&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Tewson TJ, Mankoff DA, Peterson LM, Woo I, Petra P. Interactions of 16 $\alpha$ -[18F]-fluoroestradiol (FES) with sex steroid binding protein (SBP). *Nucl Med Biol* [Internet]. Elsevier; 2015 Feb 5;26(8):905–13. Available from: [http://www.nucmedbio.com/article/S0969-8051\(99\)00072-4/abstract](http://www.nucmedbio.com/article/S0969-8051(99)00072-4/abstract)
54. Lee JH, Peters O, Lehmann L, Dence CS, Sharp TL, Carlson KE, et al. Synthesis and biological evaluation of two agents for imaging estrogen receptor  $\beta$  by positron emission tomography: challenges in PET imaging of a low abundance target. *Nucl Med Biol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Nov [cited 2014 Sep 14];39(8):1105–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3465515&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>