

DIAGNÓSTICO PRECOCE DE METÁSTASE PULMONAR: COMPARAÇÃO ENTRE A RADIOGRAFIA CONVENCIONAL E A CINTILOGRAFIA COM TIMINA-^{99m}Tc EM CADELA COM TUMOR DE MAMA - RELATO DE CASO*

Paulo Sérgio Martins Castelo-Branco¹⁺, Priscila Sena², Sergio Augusto Lopes de Souza³, Flávia Paiva Proença Lobo Lopes⁴, Lea Mirian Barbosa da Fonseca⁵, Paulo Oldemar Scherer⁶ e Bianca Gutfilen⁷

ABSTRACT. Castelo-Branco P.S.M., Sena P., Souza S.A.L., Lopes F.P.P.L., da Fonseca L.M.B., Scherer P.O. & Gutfilen B. [Early diagnosis of pulmonary metastasis: comparison between conventional radiography and ^{99m}Tc-Thymine scintigraphy in a bitch with breast tumor - Case report.] Diagnóstico precoce de metástase pulmonar: comparação entre a radiografia convencional e a cintilografia com Timina-^{99m}Tc em cadela com tumor de mama - Relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária* 35(3):267-271, 2013. Universidade Estácio de Sá, Estrada Boca do Mato 850, Vargem Pequena, Rio de Janeiro, RJ 22783-320, Brasil. E-mail: p.castelobranco@ig.com.br

Conventional radiography is a very useful method for evaluation of thoracic metastasis in Timina-^{99m}Tc patients with mammary adenocarcinoma. In the meantime tiny metastasis are generally not visualized, producing misdiagnosis, which interferes in the correct therapeutic conduct. Scintigraphy with ^{99m}Tc-Thymine for oncologic evaluation is very sensitive in detecting metastasis in thorax, even in traineeships not detected by conventional techniques. In this study the diagnosis of metastasis of mammary adenocarcinoma in thorax by conventional X-ray and ^{99m}Tc-Thymine were compared. It was noticed that pulmonary metastasis diagnosis was carried out earlier in the first examination of nuclear medicine, while the conventional X-ray in a first examination did not detect the pulmonary neoplasma. An interval of 3 months passed until a second X-ray could notice it. According to this result we suggest that ^{99m}Tc-Thymine scintigraphy implementation should be considered to oncologic patients with mammary adenocarcinoma.

KEY WORDS. Canine, ^{99m}Tc-Thymine, mammary adenocarcinoma.

RESUMO. A radiografia convencional é amplamente utilizada para avaliação de metástases torácicas em pacientes com adenocarcinomas mamários, entretanto focos metastáticos diminutos geralmente não são visualizados, gerando laudos falso-negativos, o que interfere na conduta terapêutica correta.

* Recebido em 10 de agosto de 2012.

Aceito para publicação em 22 de agosto de 2013.

¹ Médico-veterinário, *PhD*. Universidade Estácio de Sá, Estrada Boca do Mato 850, Vargem Pequena, Rio de Janeiro, RJ 22783-320, Brasil
⁺ Autor para correspondência. E-mail: p.castelobranco@ig.com.br

² Médica-veterinária, *MSc*. Sociedade União Internacional Protetora dos Animais (SUIPA), Av. Dom Hélder Câmara 1801, Benfica, Rio de Janeiro, RJ 20973-011. E-mail: prisena@yahoo.com

³ Biomédico, *PhD*. Departamento de Radiologia (Dept. Radiol., HU Clementino Fraga Filho), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Av. Brigadeiro Trompovsky s/n, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ 21941-590. E-mail: sergioalsouza@ufrj.br

⁴ Biomédica, *PhD*. Dept. Radiol., HU Clementino Fraga Filho, UFRJ, Av. Brigadeiro Trompovsky s/n, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ 21941-590. E-mail: flaviappl@gmail.com

⁵ Médica, *PhD*. Dept. Radiol., HU Clementino Fraga Filho, UFRJ, Av. Brigadeiro Trompovsky s/n, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ 21941-590. E-mail: leamirian@gmail.com

⁶ Médico-veterinário, *PhD*. Departamento de Biologia Animal. Instituto de Biologia Animal, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23890-000, Brasil. E-mail: chererold@yahoo.com.br; scherer@ufrj.br

⁷ Biomédica, *PhD*. Dept. Radiol., HU Clementino Fraga Filho, UFRJ, Av. Brigadeiro Trompovsky s/n, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ 21941-590. E-mail: bgutfilen@hucff.ufrj.br

A cintilografia com Timina-^{99m}Tc para avaliação oncológica é muito sensível na detecção de metástases torácicas, mesmo em estágios não detectados por técnicas convencionais de imagem. Neste estudo foi comparado o diagnóstico de metástase torácica em cadela com adenocarcinoma mamário, feito a partir de uma radiografia simples de tórax e uma cintilografia torácica com Timina-^{99m}Tc. Constatou-se que o diagnóstico de neoplasia pulmonar metastática foi feito logo no primeiro exame de Medicina Nuclear, enquanto a radiografia convencional em um primeiro exame não detectou o neoplasma pulmonar, somente fazendo-o em um segundo exame realizado três meses após o primeiro. A partir desse resultado sugere-se a implementação da cintilografia com Timina-^{99m}Tc na avaliação de pacientes oncológicos.

PALAVRAS-CHAVE. Cão, ^{99m}Tc-Timina, adenocarcinoma mamário.

INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias correspondem a cerca de 50% dos tumores malignos em cadelas. A principal via de metastatização se faz em maior ou menor extensão via sistema linfático. O adenocarcinoma mamário mais frequentemente faz metástases para os linfonodos regionais e para aqueles próximos à mama afetada. Acredita-se que isto se deva a ação de fatores linfoangiogênicos secretados pelas células tumorais que aumentam a rede vascular linfática e suas anastomoses, agindo a favor da disseminação neoplásica (Pereira 2005). Os pulmões são também muito acometidos, embora vários tecidos ou órgãos, como fígado, coração, rins, pele, cérebro e ossos também possam ser afetados. Metástases torácicas são diagnosticadas em 15,9% dos tumores malignos (de Oliveira et al. 2003).

Radiografias são métodos complementares de diagnóstico de grande utilidade em pacientes oncológicos. Suas indicações incluem a detecção de uma neoplasia primária, a avaliação da possibilidade de metástases e o controle evolutivo da neoplasia. O radiodiagnóstico como fator prognóstico é importante por considerar o grau de disseminação do tumor. As neoplasias metastáticas pulmonares se caracterizam radiologicamente por apresentarem um padrão nodular sem relação com a organização pulmonar ou bronquial (Douglas 1975). Tumores somente são identificados nas radiografias a partir de um cm de diâmetro ou 0,5 a 1 g de peso, período pelo qual passou por cerca de 30 duplicações e contém a ordem de 10⁸ células (Morris & Dobson 2007).

A Medicina Nuclear é capaz de detectar com precocidade alterações em diferentes órgãos. A vantagem da cintilografia é sua baixa dose de radiação, considerando que se trata de um estudo de corpo inteiro capaz de detectar lesões de diversos tipos de tumores (Freeman 1986, Early & Sodee 1995). Como os demais exames radiológicos, a cintilografia não é capaz de determinar a malignidade de tumores, cabendo essa definição aos exames citológicos ou histopatológicos. Entretanto, áreas hipercaptantes distantes do foco primário do tumor geralmente determinam um prognóstico reservado, pois são indicativas de metástases. Pesquisas em oncologia comparando a eficiência de métodos de imagem para diagnóstico de metástases e acompanhamento clínico está demonstrando a importância da utilização de exames de medicina nuclear na abordagem do paciente oncológico (Cruz et al. 2011).

A Medicina Nuclear baseia-se no princípio de que a afinidade de determinadas substâncias por órgãos e tecidos pode ser usada para transportar um radionuclídeo até um local específico do organismo a partir do qual a concentração desta substância será evidenciada pela radioatividade emanada deste ponto. Substâncias que apresentam tal propriedade, em Medicina Nuclear, são chamadas radiofármacos. O aumento do metabolismo celular é identificado pela concentração do radiofármaco em determinado órgão.

Sabe-se que células neoplásicas diferem de células normais por apresentarem aumento da glicólise e síntese de ácidos nucléicos e contínua produção de proteína anterior à mitose (Salvatore & Del Vecchio 1998). Para produção do código genético são utilizadas bases nitrogenadas, uma dessas bases é a timina, uma pirimidina presente no DNA. A base timina marcada com Tecnécio-99m (^{99m}Tc) mostrou-se um eficiente radiofármaco (Gutflen & Fonseca 2001) e tem sido estudada para detecção de metástases em cães (Castelo-Branco 2006). O princípio de radiotraçador tem sido usado em outros processos neoplásicos através de modernas técnicas de medicina nuclear (Lee et al. 2010).

A partir de um tumor primário, células neoplásicas podem, via corrente circulatória, sanguínea ou linfática, atingir órgãos e tecidos distantes do foco principal. Nesse ponto aderem e iniciam sua multiplicação celular para determinação de um tumor secundário, caracterizando uma metástase.

A timina foi usada com sucesso na detecção de carcinoma broncogênico e em nódulos e espessa-

mento do tecido mamário em mulheres (Ribeiro 2007), além de ter demonstrado superior sensibilidade, especificidade, acurácia e valor preditivo positivo na detecção do câncer de mama quando comparada com o ^{99m}Tc-MIBI (Gutflen et al. 2001). Resultados insatisfatórios, com diagnósticos falsos negativos, têm sido produzidos com a utilização de outros compostos, pois a avidéz dos sítios tumorais por tais substâncias é menor do que a avidéz por bases nitrogenadas, importantes para constituição estrutural das células neoplásicas (Hansen et al. 2011).

O objetivo deste trabalho é demonstrar a precocidade da cintilografia com Timina-^{99m}Tc em relação à radiografia pulmonar simples na detecção de metástase pulmonar em uma cadela da raça Rottweiler acometida por tumor de mama.

HISTÓRICO

Uma cadela, Rottweiler, 12 anos de idade, pesando cerca de 30 kg, proveniente de criador particular, apresentando tumorações em mamas inguinais bilateralmente, foi submetida a exame ultrassonográfico abdominal onde não foram verificadas alterações em nível de cavidade abdominal, e a um exame radiográfico simples de tórax onde se constatou um padrão bronquial compatível com a idade da paciente e ausência de massas pulmonares.

Na mesma semana, após assinatura de Termo de Consentimento pelo proprietário, foi realizada cintilografia de corpo inteiro administrando-se 1,5 mCi de Timina-^{99m}Tc na veia cefálica. Imagens de corpo inteiro, ventrais e dorsais foram adquiridas 1 hora após a administração do radiofármaco. A paciente foi colocada em decúbito dorsal em uma gama-câmara General Electric Millennium, com colimador

de baixa energia. Para a realização da cintilografia, a paciente foi sedada com ketamina 10 % na dosagem de 15 mg/kg IM, associada a xilazina 2 %, na dosagem de 2 mg/kg IM.

Três meses após a primeira radiografia de tórax, realizou-se um segundo exame radiográfico da mesma região.

Após o falecimento da paciente e assinatura de termo de autorização pelo responsável, foi realizada a necropsia. Órgãos suspeitos de apresentarem metástases foram submetidos a exame histopatológico.

Imagens dorsoventrais e ventrodorsais do corpo inteiro com Timina-^{99m}Tc demonstraram intensa captação do radiofármaco em ambos os pulmões (Figura 1), contrastando com o diagnóstico obtido a partir do primeiro exame radiográfico realizado a mesma época, que não revelou qualquer alteração morfológica compatível com neoplasia pulmonar (Figura 2).

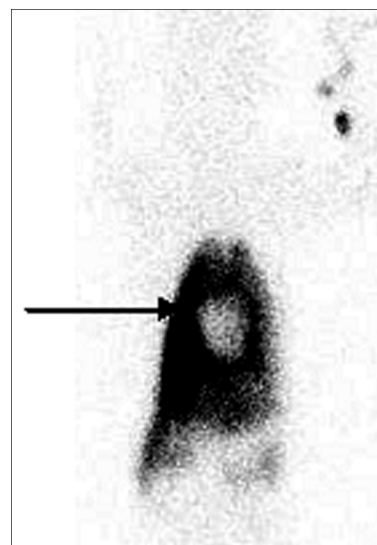


Figura 1. Cintilografia demonstrando intensa captação em pulmões (seta)

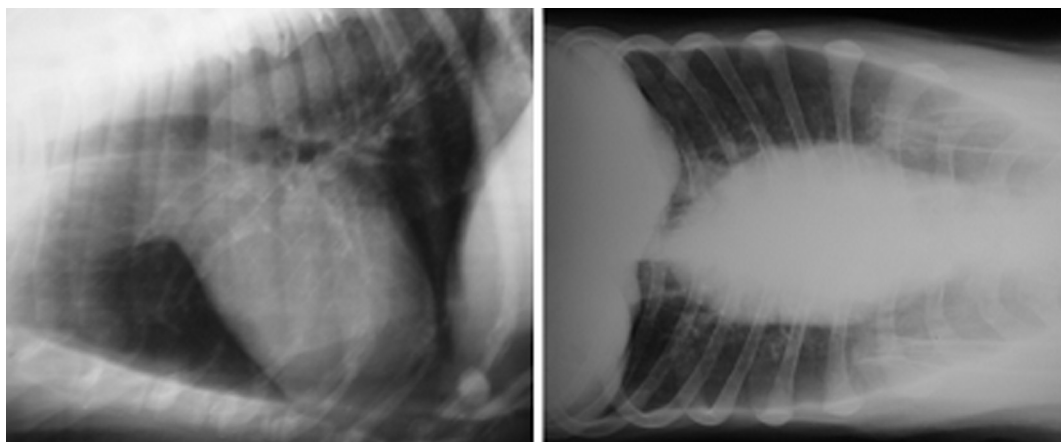


Figura 2. Radiografias torácicas que não evidenciam metástases.

O segundo exame radiográfico, realizado após três meses, revelou massas pulmonares sugestivas de neoplasia (Figura 3).

O exame necroscópico demonstrou alterações pulmonares sugestivas de processo neoplásico, com os lobos pulmonares apresentando tumorações disseminadas e pneumonia (Figura 4). A consistência do órgão era firme e ao corte apresentava resistência.

O exame histopatológico revelou adenocarcinoma em ambas às cadeias mamárias, bem como metástases de adenocarcinoma em fígado e pulmão.

res de mama foram identificados 79,6% de carcinomas (43 casos), 7,4% de adenomas (4), 7,4% de outros tipos celulares (4), 3,7% de tumores mistos benignos (2) e 1,8% de tumores mistos malignos (1) (Furian et al. 2007). Esses neoplasmas são detectados em animais de meia idade a velhos, sem predisposição racial (Johnston et al. 1993, Daleck et al. 1998, Morrison 1998).

Destacam-se os estudos cirúrgicos que objetivam identificar os segmentos anatomocirúrgicos das mamas para uma escolha terapêutica adequada

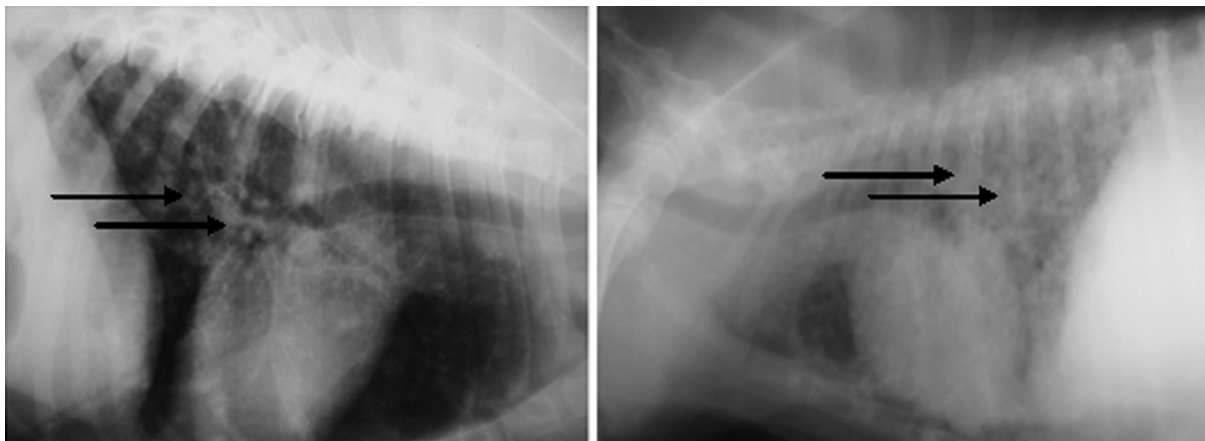


Figura 3. Radiografias torácicas evidenciando padrão compatível com metástases pulmonares (setas).

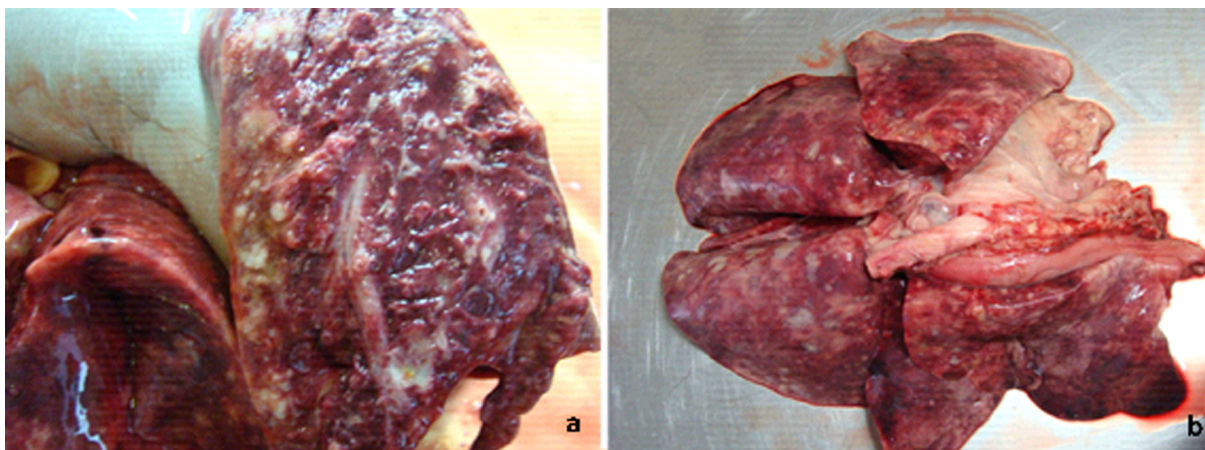


Figura 4. Aspecto de um segmento do pulmão (a) e de todo o órgão (b).

DISCUSSÃO

As cadelas geralmente apresentam dez mamas dispostas em duas cadeias de cinco glândulas nas linhas paramedianas ventrais, direita e esquerda, estendendo-se da região peitoral até a inguinal. Podem-se encontrar mamas supranumerárias, assim como pode haver cadelas com apenas três ou quatro pares de mamas (Sisson & Grosman 1986). Devido à elevada incidência de tumores de mama em cadelas, seu estudo vem crescendo em relação a outras afecções. Em estudo usando 54 fêmeas com tumo-

(Luiz et al. 2002), visto que diferentes técnicas cirúrgicas podem ser empregadas, como nodulectomia (ou biopsia excisional), mastectomia em bloco (ou regional) e mastectomia unilateral.

Outra contribuição importante à compreensão das neoplasias mamárias é a linfocintilografia mamária em cadelas para identificar o padrão de drenagem linfática nessa espécie (Pereira 2005). O conhecimento da drenagem linfática local associada ao conhecimento da segmentação cirúrgica das mamas representa um grande avanço na cirurgia oncológica.

Aumento generalizado das mamas que não sejam relacionados com pseudociese, lactação ou mastite deve receber atenção especial (Zuccari et al. 2001). O exame citológico pode ser útil para descartar possíveis diagnósticos diferenciais como mastites, lipomas, entre outros, assim como para diagnosticar a presença de metástases ganglionares. Por outro lado, o exame histopatológico permite avaliar outros tipos de critérios de importância prognóstica como a presença de necrose tumoral ou a arquitetura tecidual, importantes para a avaliação do grau de malignidade do tumor. Portanto, o diagnóstico definitivo baseia-se no resultado histopatológico da biópsia (Queiroga & Lopes 2002). Entretanto, para a avaliação de metástases, os exames de imagem são os mais adequados por não serem invasivos e permitirem avaliar o estadiamento da doença.

O fato do primeiro exame radiográfico não ter evidenciado metástase pulmonar, embora a cintilografia tenha demonstrado intensa captação do radiofármaco nos pulmões, é explicado pela característica do segundo exame ser fundamentalmente fisiológico, capaz de evidenciar alterações no funcionamento celular antes mesmo de surgirem alterações estruturais nos órgãos. O tempo transcorrido entre a realização do primeiro e do segundo exame radiográfico foi suficiente para evolução do quadro oncológico, permitindo evidenciar as alterações anatômicas no pulmão, identificadas no segundo exame radiográfico como metástases pulmonares e ratificando a precocidade do diagnóstico através da cintilografia com Timina-^{99m}Tc sobre exames radiográficos convencionais. Apesar do diagnóstico definitivo ser histológico, os métodos de imagem utilizados foram capazes de indicar disseminação de processo neoplásico em cavidade torácica, sendo esse diagnóstico obtido precocemente pela cintilografia realizada com Timina-^{99m}Tc.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castelo-Branco P.S.M., Motta-Silva D., Tancredi M.G.F., Nazerio G.C.S., Gutfilen B. & Fonseca L.M.B. Uso da cintilografia com Timina-^{99m}Tc na avaliação de mesotelioma em cão: relato de caso. *Rev. Univ. Rur.: Cienc. Vida*, 26 (supl. 1):391-392, 2006.
- Cruz R., Steyn P., Collins D., Powers B & Urigh J. Radiography, ^{99m}Tc-HDP, and ¹¹¹In labeled vitamin B12 SPECT of canine osteosarcoma: a comparative study. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 47:229-235, 2001.
- Daleck C.R., Franceschini P.H., Alessi A.C., Santana A.E. & Martins M.I.M. Aspectos clínico e cirúrgico do tumor mamário canino. *Cienc. Rur.*, 28:95-100, 1998.
- de Oliveira L.O., Oliveira R.T., Loretto A.P., Rodrigues R. & Driemeier D. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. *Acta Sci. Vet.*, 31:105-110, 2003.
- Douglas S.W. & Williamson H.D. *Diagnóstico Radiológico Veterinário*. Acribia, Zaragoza, 1975. 330p.
- Early P. & Sodee B. *Principles and Practice of Nuclear Medicine*. Mosby Inc., St Louis, Missouri, 1995. 877p.
- Freeman L.M. *Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging*. Grune and Stratton Inc., Orlando, 1986. 1528p.
- Furian M., Sandei C.F.C.S., Rocha E.J.N. & Lot R.F.E. Estudo retrospectivo dos tumores mamários em caninos e felinos atendidos no hospital veterinário da Famed entre 2003 a 2007. *Rev. Cient. Eletro. Med. Vet.*, 4:8, 2007.
- Gutfilen B., Rodrigues E., Soraggi R. & Fonseca L.M.B. Preliminary observation of ^{99m}Tc-thymine imaging in breast neoplasms. *Nucl. Med. Commun.*, 22:1133-1137, 2001.
- Gutfilen B. & Fonseca L.M. Comparison of Tc-^{99m} THY and Tc-^{99m} MIBI scans for diagnosis of breast lesions. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 20:385-391, 2001.
- Hansen A.E., McEvoy F., Engelholm S.A., Law I. & Kristensen A.T. FDG PET/CT imaging in canine cancer patients. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 52:201-206, 2011.
- Johnston S.D. Reproductive systems, p.2177-2199. In: Slatter D. (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery*. 2nd ed. Saunders, Philadelphia, 1993.
- Lee A.R., Lee M.S., Jung I.S., Kim D.Y., Nham S.S., Chung H.W. & Eom K. Imaging diagnosis-FDG-PET/CT of a canine splenic plasma cell tumor. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 51:145-147, 2010.
- Luiz C.R., Miglino M.A. & Santos T.C. Segmentos anatómicos-cirúrgicos arteriais da glândula mamária em cães (*Canis familiaris*, Linnaeus, 1758). *Arch. Vet. Sci.*, 7:27-36, 2002.
- Morris J. & Dobson J. Oncologia em pequenos animais. Roca, São Paulo, 2007. 300p.
- Morrisson W.B. *Cancer in dogs and cats - medical and surgical management*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1998. 782p.
- Pereira C.T. *Avaliação cintilográfica da vascularização e drenagem linfática de glândulas mamárias em cadelas*. Dissertação (Anatomia dos Animais Domésticos), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005. 181p. (Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10132/tde-26062006.../1.pdf>).
- Queiroga F. & Lopes C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos fatores de prognóstico. *Rev. Port. Cienc. Vet.*, 97:119-127, 2002.
- Ribeiro M.P. Estudo de lesões mamárias e microcalcificações com ^{99m}Tc-timina. *Radiol. Bras.*, 40:414, 2007.
- Salvatore M. & Del Vecchio S. Dynamic Imaging: Scintimammography. *Eur. J. Radiol.*, 27:259-264, 1998.
- Sisson S. & Grossman J.D. *Anatomia dos animais domésticos*. 5^a ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1986. 2000p.
- Zuccari D.A.P.C., Santana A.E. & Rocha N.S. Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, 38:38-41. 2001.