

ÁCIDO DIMERCAPTOSSUCCÍNICO PENTAVALENTE - DMSA (V) - E HEXAKIS METOXIISOBUTILNITRILE - MIBI - NA DETECÇÃO DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Pentavalent Technetium 99m dimercaptosuccinic acid - DMSA (V) - and hexakis methoxyisobutyl nitrile - MIBI - on the detection of head and neck cancer

ORLANDO PARISE JR.¹ EDUARDO N. P. LIMA² GILDA C. SANTOS³ LUIZ P. KOWALSKI¹

Introdução: Detecção de tecido tumoral com radioisótopos é extremamente atraente em oncologia. Duas moléculas - DMSA (V) e o MIBI - recentemente introduzidas na prática clínica mostraram-se úteis na detecção de tumores.

Pacientes, materiais e método: Com o objetivo de avaliar a especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo, 15 pacientes portadores de patologias benignas e malignas na cabeça e pescoço foram prospectivamente avaliados com o DMSA (V) e o MIBI e 11 pacientes exclusivamente com o MIBI, ambos marcados com Tecnécio 99m. Deste total de 26 pacientes, 22 eram carcinomas espinocelulares (CEC), 2 adenomas de paratireóide, 1 papiloma e 1 osteorradionecrose de mandíbula. Sem conhecimento dos dados clínicos, os resultados da captação foram avaliados por topografia e classificados de 0 a 4, de acordo com a intensidade do sinal detectado. Nos pacientes com CEC a classificação TNM, diferenciação tumoral, índice mitótico, desmoplasia, invasão linfática e necrose foram correlacionados à intensidade do sinal detectado.

Resultado: O DMSA (V) mostrou sensibilidade de 83% e especificidade de 66% na detecção de CEC com um valor preditivo positivo de 91% e negativo de 50%. O MIBI mostrou sensibilidade de 81% e especificidade de 40% na detecção de CEC com um valor preditivo positivo de 85% e negativo de 33%. Com relação ao DMSA (V), todos os 3 pacientes que apresentaram invasão linfática e/ou necrose tinham uma elevada captação específica, contudo sem significação estatística.

Conclusão: Tanto o DMSA (V) como o MIBI merecem uma melhor investigação quanto ao mecanismo de incorporação celular e clearance e especialmente o DMSA (V) apresenta grande potencial para ser incorporado à prática clínica diagnóstica e no seguimento.

Unitermos: Câncer de cabeça e pescoço, marcadores tumorais, detecção tumoral, ácido dimercaptosuccínico pentavalente, (DMSA (V)), hexakis methoxyisobutyl nitrile (MIBI).

Keywords: Head & neck neoplasm, cancer diagnosis, pentavalent technetium - 99m - dimercaptosuccinic acid, hexakis methoxyisobutyl nitrile.

1 - Depto de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

2 - Depto de Medicina Nuclear.

3 - Depto de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo, Fundação Antonio Prudente, São Paulo, SP.

Introdução

Dois agentes foram recentemente introduzidos na prática clínica: o ácido dimercaptosuccínico - DMSA (V) - e o hexakis metoxiisobutilnitrile - MIBI. Tanto o DMSA (V) como o MIBI marcados com o Tecnécio 99m mostraram-se úteis na detecção de células tumorais de diversos tipos histológicos (Kobayashi, 1994; Hirano, 1995; Piwnica-Worms, 1990; Caner, 1992), e especialmente o DMSA (V) foi testado com sucesso na detecção do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CEC) (Watkinson, 1989; Watkinson, 1991; Watkinson, 1991).

Embora os mecanismos de incorporação celular e clearance tanto do DMSA (V) e do MIBI não estejam completamente esclarecidos, a prática clínica mostrou que o DMSA (V) é particularmente útil na identificação do carcinoma medular da tireóide (Lette, 1990; Mojiminiy, 1991) enquanto o MIBI ganha hoje espaço na detecção dos adenomas de paratireóide (Taillefer, 1992).

Do ponto de vista metabólico, o DMSA (V) é uma molé-

Endereço para correspondência: Depto de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital A. C. Camargo - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP. Tel.: (011) 278-8811 - Fax: (011) 278-9131.

cula mímica do fosfato, provavelmente acumulada em células capazes de hidrolisar o DMSA (V) no íon mímico do fosfato TcO_4^{3-} (Blower, 1991). Em relação ao MIBI, existem fortes evidências de que embora seja um complexo com moderada lipofilia, a existência de um forte potencial de membrana negativo como nas membranas mitocondriais ou mesmo nas membranas plasmáticas em determinadas circunstâncias, concentram fortemente o MIBI na matriz. Este modelo pode explicar a biodistribuição do MIBI e dos outros complexos de isonitrile, freqüentemente acumulados nos músculos cardíaco e esquelético, fígado, rins e tumores, os quais são particularmente ricos em mitocôndrias (Piwnica-Worms, 1990).

Com o objetivo de avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e utilização potencial na detecção de lesões primárias e/ou metastatização regional de CEC, 15 pacientes foram avaliados prospectivamente para o DMSA (V) e MIBI e 11 pacientes exclusivamente para o MIBI, e os resultados relacionados aos dados clínicos e histológicos.

Pacientes, material e métodos

Foram incluídos neste estudo prospectivo pacientes seguidos no Hospital A.C. Camargo por qualquer patologia de cabeça e pescoço, sem tratamento prévio e que deram o consentimento para sua inclusão no estudo. Todos foram submetidos a revisão tanto da cartela clínica como das lâminas histológicas.

O DMSA (V) foi sintetizado e fornecido liofilizado pelo Centro de Medicina Nuclear, São Paulo, e marcado com Tecnécio ($^{99m}Tc O_4^-$). Feita a administração endovenosa da dose equivalente a 555 MBq (15mCi), a imagem foi geralmente adquirida duas horas depois através de Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) numa gama-câmara computadorizada tipo GE single head. Primeiramente foi obtida uma imagem planar (180° , 1000 Kcounts) da região da cabeça, pescoço e tronco. A reconstrução tridimensional foi então feita a partir da integração de cortes transaxiais, coronais e sagitais.

Para o estudo com o MIBI foi utilizado um kit comercial (Dupont, Billerica, CA, USA) marcado com Tecnécio ($^{99m}Tc O_4^-$). A técnica de obtenção das imagens foi basicamente idêntica àquela usada para o DMSA (V), com exceção de que a imagem planar foi adquirida (1500 Kcounts) uma hora após a administração de uma dose de 740 MBq (20mCi).

Com total desconhecimento dos dados clínicos, as imagens obtidas para o DMSA (V) e o MIBI foram analisadas por topografia e classificadas arbitrariamente em uma escala crescente de 0 a ++++ de acordo com a intensidade do sinal detectado. A seguir estes resultados foram correlacionados com a classificação clínica TNM (Spiessl, 1990), a topogra-

Tabela 1 - Classificação clínica dos pacientes portadores de CEC

	NO	N1	N2	N3	Nx	Total
TO	—	—	1	2	—	3
T1	1*	—	—	—	—	1
T2	2	—	—	—	—	2
T3	5	—	—	—	—	5
T4	3	2	3	1	—	9
Tx	—	—	1	—	1	2
Total	11	2	5	3	1	22

* Paciente clinicamente T1N0 confirmado por biópsia, submetido à ressecção do local porém sem evidência de tumor na peça operatória
— Significa nenhum caso

fia da lesão primária, a diferenciação tumoral, a invasão linfática, a desmoplasia tumoral, necrose tumoral, o índice mitótico (contado em 10 campos óticos de 400x) e aos achados da tomografia computadorizada.

Resultados

Vinte e seis pacientes foram incluídos neste estudo. Destes, 21 pacientes eram portadores de um CEC (3 com primário oculto, tabela 1), 2 apresentavam adenoma de paratireóide, 1 paciente com papiloma da cavidade nasal, 1 com osteorradionecrose da mandíbula e 1 paciente clinicamente T1 do assoalho da boca, confirmado por biópsia, não apresentava tumor na peça operatória. Dentre os 18 CEC cuja lesão primária pôde ser identificada, 7 foram considerados bem-

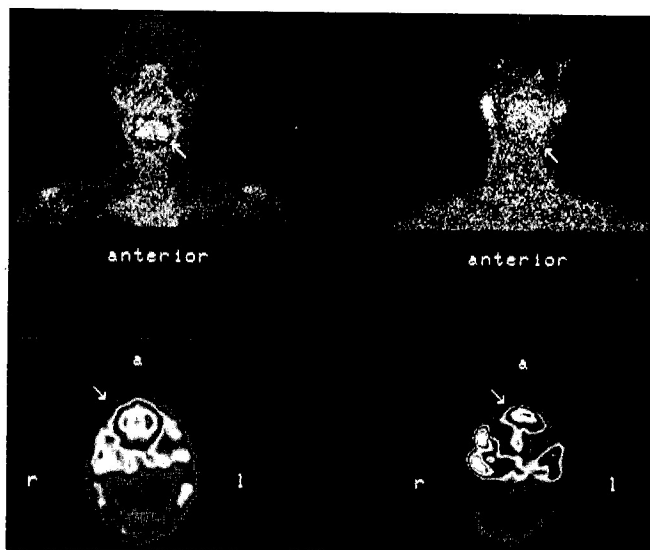


Figura 1 - Imagem de paciente portador de um CEC do assoalho da boca anterior com destruição da mandíbula, clinicamente T4N2a, marcado pelo DMSA (V) e pelo MIBI.

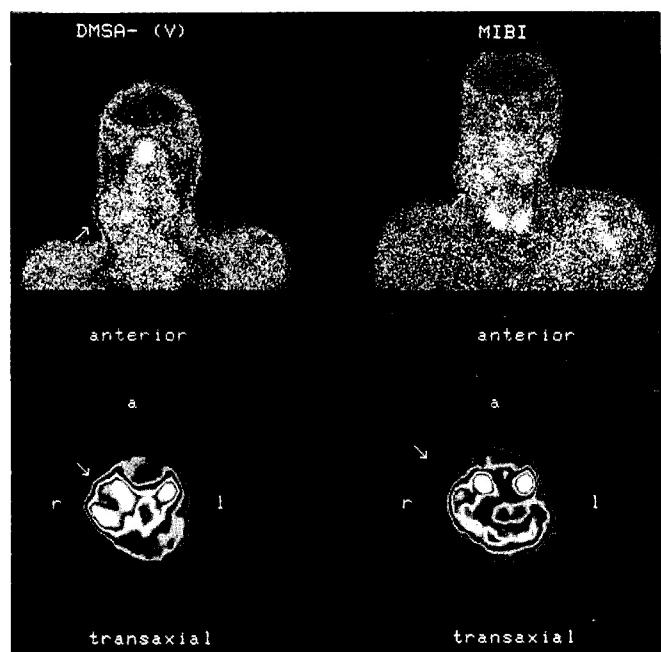


Figura 2 - Imagem de paciente portador de um CEC clinicamente TON3 marcado pelo DMSA (V) e pelo MIBI.

diferenciados, 8 moderadamente diferenciados e 3 pouco diferenciados (1 dentre estes a revisão de lâmina reclassificou como carcinoma indiferenciado); 10 pacientes a lesão primária era na cavidade oral, 3 na laringe, 2 na orofaringe, 1 hipofaringe, 1 cavidade nasal, 1 antro maxilar.

Quinze pacientes foram avaliados para o DMSA (V). Destes, 13 eram clinicamente CEC confirmados por biópsia, dos quais 10 apresentaram captação específica do tumor (figura 1), inclusive nos três casos de primário oculto. Três pacientes que apresentaram captação específica do DMSA (V) nas lesões primárias apresentaram concomitantemente discreta captação inespecífica em cavidade nasal. O único paciente portador de adenoma de paratireóide avaliado pelo DMSA (V) não mostrou captação.

O MIBI apresentou captação específica em 14 dos 18 pacientes portadores de um CEC, inclusive nos 3 pacientes com primário oculto houve evidência da(s) metástase(s) cervical(is) (figura 2). As glândulas salivares apresentaram captação inespecífica do MIBI. Para os 2 pacientes portadores de adenoma de paratireóide avaliados, 1 não apresentou captação.

Tabela 2 - Correlação entre a detecção específica de qualquer tumor maligno ou benigno (A e C) e CEC (B e D) pelo DMSA (V) e pelo MIBI, respectivamente. Na detecção de qualquer tumor maligno ou benigno DMSA (V) mostrou sensibilidade de 77% e especificidade de 50% (A), na detecção de CEC DMSA (V) mostrou sensibilidade de 83% e especificidade de 66% (B). Na detecção de qualquer tumor maligno ou benigno MIBI mostrou sensibilidade de 78% e especificidade de 33% (C), na detecção de CEC MIBI mostrou sensibilidade de 81% e especificidade de 40% (D)

A	Presença de tumor (maligno ou benigno)	Tecido inflamatório ou papiloma	Total
DMSA (V) +	a10	b1	11
DMSA (V) -	c3	d1	4
Total	13	2	15
B	CEC	Tecido inflamatório, tumor benigno ou papiloma	Total
DMSA (V) +	a10	b1	11
DMSA (V) -	c2	d2	4
Total	12	3	15
C	Presença de tumor (maligno ou benigno)	Tecido inflamatório ou papiloma	Total
MIBI +	a18	b2	20
MIBI-	c5	d1	6
Total	13	2	26
D	CEC	Tecido inflamatório, tumor benigno ou papiloma	Total
MIBI+	a17	b3	20
MIBI-	c4	d2	6
Total	21	5	26

a = casos positivos; b = casos falsos-negativos; c = casos falsos-positivos; d = casos negativos

Tabela 3 - Intensidade do sinal específico detectado do DMSA (V) e MIBI comparado com os dados histológicos

	DMSA (V) 0, + ou ++	DMSA (V) +++ ou ++++	Total	MIBI 0, + ou ++	MIBI +++ ou++++	Total
Índice mitótico > 10	1	4	5	9	4	13
Índice mitótico ≤ 10	2	2	4	2	2	4
Desmoplasia discreta	1	4	5	5	4	9
Desmoplasia moderada ou alta	2	2	4	6	2	8
Presença de invasão linfática	—	3	3	5	1	6
Ausência de invasão linfática	3	3	6	6	5	11
Presença de necrose	—	3	3	5	2	7
Ausência de necrose	3	3	6	6	4	10
Total	3	6	9	11	6	17

— Significa nenhum caso

O paciente portador de papiloma da cavidade nasal mostrou discreta captação (+) tanto para o DMSA (V) como para o MIBI. Para o paciente portador de um CEC clinicamente T1N0M0 de assoalho da boca, o qual não apresentou tumor na peça operatória, não houve captação tanto para o DMSA (V) como para o MIBI. Nenhum paciente apresentou captação específica concomitantemente para a lesão primária e para as metástases cervicais.

Na detecção de tumores benignos ou malignos, o DMSA (V) mostrou sensibilidade de 77% e especificidade de 50% e o MIBI sensibilidade de 78% e especificidade de 33%. Na detecção de CEC e DMSA (V) mostrou sensibilidade de 83% e especificidade de 66%, com um valor preditivo positivo de 91% e negativo de 50% enquanto o MIBI mostrou sensibilidade de 81% e especificidade de 40% na detecção de CEC com um valor preditivo positivo de 85% e negativo de 33% (tabela 2).

A tabela 3 mostra a relação entre a invasão linfática, a desmoplasia, necrose, e índice mitótico das lesões primárias (excluindo-se o único caso de carcinoma indiferenciado por dúvida quanto à origem do tumor) e a captação do DMSA (V) e MIBI. Nenhuma correlação estatística ($p \leq 0.05$) pôde ser estabelecida entre a captação de DMSA (V) e MIBI e a classificação TNM, localização da lesão primária, diferenciação tumoral, invasão linfática, desmoplasia, necrose ou ao índice mitótico.

A intensidade do sinal detectado, conseqüentemente a

sensibilidade e a especificidade de cada método, apresentaram variações em função do tempo entre a injeção endovenosa e a aquisição da imagem.

Discussão

Desde o pioneiro trabalho de Johnston e cols. publicado em 1965 (Johnston, 1965) onde foi observada a acumulação de chlormerodrin marcado com Mercúrio-197 no carcinoma da nasofaringe, a identificação de tecido tumoral por diferentes moléculas radiomarcadas é uma perspectiva promissora na oncologia e tem atraído a atenção de diversas equipes de pesquisa.

A existência de um método sensível e específico de detecção do CEC seria extremamente útil em algumas situações clínicas, como na vigilância das áreas cervicais após o tratamento primário das pequenas lesões de cavidade oral ou quando houvesse um achado tomográfico dúbio (fibrose ou recidiva?) no segmento pós-radioterapia, por exemplo.

Este estudo prospectivo tem o objetivo de avaliar para o DMSA (V) e para o MIBI a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo na detecção de lesões primárias e/ou metastatização regional de CEC, e sua relação com dados clínicos e histológicos. Desta forma 15 pacientes foram avaliados prospectivamente para o DMSA (V) e MIBI e 11 pacientes exclusivamente para o MIBI, e os dados histológicos de CEC disponíveis para a análise em 9 casos para o DMSA e 17 para o MIBI.

Como pode ser visto na tabela 1, a maioria dos pacientes avaliados nesta série eram portadores de lesões avançadas. O fato de tanto o DMSA (V) como o MIBI assinalarem de modo específico as metástases cervicais dos três pacientes com primário oculto (T0 N2 ou 3) pode significar a potencial aplicabilidade de ambos no segmento de áreas cervicais N0. Nestes casos, não foi possível identificar a lesão primária e, da mesma forma, nenhum doente que teve lesão primária marcada apresentou detecção de metástase cervical, mesmo que clinicamente existente. A explicação deste aparente paradoxo pode vir do fato de que a detecção do sinal emitido pelo tecido que concentra o marcador é feita pela comparação matemática de sinais detectados em áreas vizinhas. O fato de que uma região concentra marcador e outra não concentra, não significa que nesta última região a concentração seja zero. Uma evidência que de certa forma reforça esta suposição vem do fato de que a intensidade do sinal detectado apresentava variação em função do tempo entre a injeção e a aquisição da imagem, resultando em variabilidade da sensibilidade e da especificidade de cada método. Antes do emprego na prática clínica corrente deverá ocorrer uma otimização e padronização da técnica.

Com relação aos estudos existentes a nosso conhecimento, apenas *Watkinson* e cols. estudaram especificamente os CEC. Com o DMSA (V) foi encontrada uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 78% nas lesões primárias e uma sensibilidade de 59% para as metástases cervicais. Em nossa série o DMSA (V) mostrou sensibilidade de 83% e especificidade de 66% com um valor preditivo positivo de 91% e negativo de 50%, enquanto o MIBI mostrou sensibilidade de 81% e especificidade de 40% com um valor preditivo positivo de 85% e negativo de 33%, confirmando em parte os resultados obtidos por *Watkinson* e destacando o interesse do DMSA (V) para a prática clínica.

Dos casos de adenoma de paratireóide apenas um mostrou captação específica apenas para o MIBI. Por outro lado, o paciente que apresentava papiloma de cavidade nasal, apresentou detecção de um discreto sinal na cavidade nasal tanto

para o DMSA (V) como para o MIBI. No que concerne ao DMSA (V), 3 pacientes apresentaram um discreto sinal inespecífico na cavidade nasal. A interpretação destes achados é difícil, primeiro pelo pequeno número de observações e, principalmente, porque se conhece relativamente pouco sobre o metabolismo e incorporação tissular tanto do DMSA (V) como do MIBI.

Na tabela 3, a correlação da intensidade do sinal detectado subdividida em cinco classes (ausência de incorporação, +, ++, +++ e ++++) com o índice mitótico nos tumores primários, desmoplasia, invasão linfática e necrose, mostram um dado potencialmente expressivo relativo ao DMSA (V). Todos os 3 tumores primários que apresentavam invasão linfática e/ou necrose apresentavam necessariamente elevada concentração de DMSA (V). Embora este dado deva ser confirmado em uma série maior, pode ser reflexo de uma característica biológica comum destes casos que, no futuro, poderá ter utilidade tanto na melhor compreensão do metabolismo tissular do DMSA (V) como potencial aplicação clínica na caracterização precoce de lesões iniciais.

Nenhuma relação estatisticamente significativa pode ser estabelecida ($p \leq 0.05$) tanto para o DMSA (V) como para o MIBI, provavelmente pelo pequeno número de pacientes incluídos neste estudo. Nossa experiência e resultados preliminares são particularmente promissores para inclusão do DMSA (V) em nossa rotina clínica, tanto no rastreamento de metástases ocultas como no seguimento de pacientes para os quais os métodos radiológicos (tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) deixarem interrogada a existência de uma recidiva.

A avaliação de doentes pelo DMSA (V) é simples do ponto de vista técnico, de fácil interpretação, econômica desde que os equipamentos necessários ao preparo do DMSA (V), marcação pelo Tecnécio e detecção do sinal já existam no hospital (aproximadamente 50 dólares/paciente). É muito provável que este novo marcador abra uma nova perspectiva no seguimento e tratamento de pacientes portadores de um CEC.

Summary

Background: *Pentavalent Technetium - 99m - dimercaptosuccinic acid - DMSA (V) - and Technetium - 99m - hexakis methoxyisobutyl nitrile - MIBI - seems to be effective in the detection of tumor tissue. In order to evaluate DMSA (V) and MIBI potential use in the detection of primary lesions and/or regional spread, a total of 26 patients were prospectively assayed, 15 patients for both DMSA (V) and MIBI and 11 patients exclusively with MIBI.*

Methods: *Twenty-one patients presented a histologically proven head and neck squamous cell carcinoma (3 patients with occult primary and neck metastasis), 1 patient had a squamous cell carcinoma of the floor of the mouth confirmed by biopsy but without tumor at the operatory specimen, 2 patient presenting parathyroid adenoma, 1 patient presented osteoradionecrosis, and 1 patient presenting a papilloma of the nasal cavity, were prospectively evaluated. Image patterns of DMSA (V) and MIBI uptake were blindly compared to the histo-clinical and CT scan findings.*

Results: For the HNSCC tissue detection, DMSA (V) showed a sensibility of 83% and a specificity of 66% with a positive predictive accuracy of 91% and a negative predictive accuracy of 50%. For the HNSCC tissue detection, MIBI showed a sensibility of 81% and a specificity of 40% with a positive predictive accuracy of 85% and a negative predictive accuracy of 33%, with no statistical significance.

Conclusions: There is a need of further studies concerning DMSA (V) and MIBI metabolism. Data suggests that mainly DMSA (V) seems to be potentially useful in the clinical management of HNSCC patients and/or in detection of tumor recurrence.

Referências bibliográficas

- 1 - KOBAYASHI, H. et al. - Soft tissue tumors: diagnosis with Tc-99m(V) dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *Radiology*, 190:277-80, 1994.
- 2 - HIRANO, T. et al. - Primary lung cancer Spect imaging with pentavalent Technetium-99m-DMSA. *J Nucl Med.*, 36:202-7, 1995.
- 3 - PIWNICA-WORMS, D.; HOLMAN, B. L. - Editorial: noncardiac applications of hexakis-(alkylisonitrile) Technetium-99m complexes. *N Nucl Med.*, 31(7):1166-7, 1990.
- 4 - CANER, B. et al. - Technetium-99m MIBI uptake in benign and malignant bone lesions: a comparative study with Technetium-99m-MDP. *J Nucl Med.*, 33(3):319-24, 1992.
- 5 - WATKINSON, J. C. et al. - Technetium-99m- (V) dimercaptosuccinic acid uptake in patients with head and neck squamous carcinoma: experience in imaging. *J Nucl Med.*, 1989, 30:174-180.
- 6 - WATKINSON, J. C. et al. - Metastatic carcinoma in the neck: a clinical radiological, scintilographic and pathological study. *Clin Otolaryngol.*, 16:187-92, 1991.
- 7 - WATKINSON, J. C. et al. - Metastatic squamous carcinoma in the neck: an anatomical and physiological study using CT and Spect⁹⁹Tc^m (V). *British J Radiol.*, 64:909-14, 1991.
- 8 - LETTE, J. et al. - False positive Tc-99m pentavalent DMSA uptake in the imaging of medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med.*, 15:136-7, 1990.
- 9 - MOJIMINYI, O. A. et al. - Pentavalent TC-99m DMSA scintilograph prospective evaluation of its role in the management of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med.*, 16:259-62, 1991.
- 10 - TAILLEFER, R. et al. - Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with Technetium-99m-Sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med.*, 33(10):1801-7, 1992.
- 11 - BLOWER, P. J. et al. - The chemical identity of pentavalent Technetium-99m-dimercaptosuccinic acid. *J Nucl Med.*, 32(5):845-50, 1991.
- 12 - SPIESSL, B.; BEARHRS, O. H.; HERMANEK, P. - *TNM Atlas Illustrated Guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumors*. Ed UICC, Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- 13 - JOHNSTON, G. S.; LARSON, A. L.; MCCURDY, H. W. - Tumor localization in the nasopharynx using radiomercury labelled chlormerodrin. *J Nucl Med.*, 549-54, 1965.