

Metástases ósseas no câncer de mama - revisão dos achados nos exames diagnósticos por imagem.

Bone metastases in breast cancer - review findings in diagnostic imaging exams.

Isabelle Cristina de Mattos Bastos

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente nas mulheres mundialmente, depois do de pele não melanoma. Nas últimas décadas, avanços no diagnóstico precoce e no tratamento conduziram a uma maior taxa de sobrevida nesse panorama. No entanto, uma expressiva parcela de pacientes com neoplasia avançada apresentará doença metastática à distância, principalmente em sítios como pulmão, fígado, cérebro e ossos. As metástases ósseas irão representar cerca de 70% das metástases encontradas nesses casos. Dessa forma, os exames diagnósticos por imagem, como a radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, desempenham um papel importante no rastreamento e detecção dessas metástases. Assim como, recentemente, a tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada ou à ressonância magnética, que são exames que avaliam o metabolismo, e são utilizados na investigação de metástases, inclusive ósseas, por sua maior acurácia. Portanto, esse trabalho objetiva, por meio do estudo da literatura, realizar uma análise crítica das principais características dos exames por imagem utilizados para o rastreamento de metástases ósseas no câncer de mama e a revisão dos achados nos exames diagnósticos por imagem.

Palavras-Chave: metástase; metástase óssea; câncer de mama; tomografia computadorizada.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide, after non-melanoma skin cancer. In recent decades, advances in early diagnosis and treatment have led to a higher survival rate in this scenario. However, a significant portion of patients with advanced neoplasia will present distant metastatic disease, mainly in organs such as the lung, liver, brain and bones. Bone metastases will represent approximately 70% of the metastases found in these cases. Therefore, diagnostic imaging exams, such as radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging, play an important role in screening and detecting these metastases. Just as, recently, positron emission tomography coupled to computed tomography or magnetic resonance imaging, which are exams that evaluate metabolism and are used to investigate metastases, including bone metastases, due to its greater accuracy. Thus, this work seeks, through a literature review, to critically analyze the main characteristics of imaging exams used to screen for bone metastases in breast cancer and review findings in diagnostic imaging exams.

Key-words: metastasis; bone metastasis; breast cancer; CT.

1- Introdução

O câncer de mama ocupa lugar de destaque na literatura por apresentar incidência crescente e alta taxa de mortalidade. É o tipo de câncer mais frequente em mulheres depois do de pele não melanoma, e estima-se cerca de 74 mil novos casos por ano até 2025, com previsão de 73.610 novos casos em 2023. Historicamente, é possível observar a taxa ascendente de mortalidade por câncer de mama, ao longo das últimas décadas no Brasil, haja vista seu aumento progressivo conforme a faixa etária e a tendência ao envelhecimento populacional no cenário nacional ¹.

A metástase, que é a doença a distância secundária a neoplasia maligna, no câncer de mama, acomete principalmente sítios como pulmão, fígado, linfonodos, cérebro e ossos ^{2,3,4}. Metástase óssea é a mais comum em pacientes com doença maligna avançada, uma vez que observa-se envolvimento esquelético em cerca de 70% das pacientes ^{5,6,7}. Esta se configura como um distúrbio no processo natural de remodelamento ósseo, entre a formação

óssea osteoblástica e a reabsorção óssea osteoclástica. Tal distúrbio ocasiona sobretudo o aumento da osteólise, com maior morbidade e redução significativa da qualidade de vida dos pacientes ^{8,9}.

A lesão óssea costuma enfraquecer a integridade estrutural do osso, com maior risco de complicações como dor severa, hipercalcemia, fratura patológica, necessidade de tratamento com radiação para o manejo da dor e controle das margens do tumor, além de morbidades decorrentes da localização, como por exemplo em vértebras ocasionando compressão da medula espinhal ^{10,11}. O rastreio diagnóstico precoce da neoplasia de mama está associado à detecção de tumores que são de menores dimensões, com menor probabilidade de metástase, mais receptivos ao tratamento cirúrgico conservador das mamas, limitados à cirurgia, e menos susceptíveis de requerer quimioterapia, proporcionando oportunidade de tratamento cirúrgico curativo ou terapia locorregional ¹². É evidente a correlação entre rastreio precoce, melhor prognóstico e maior taxa de sobrevida em 5 anos. Apenas cerca de 4-6% das doentes com câncer de mama têm evidências de metástase à distância no diagnóstico inicial ¹³.

Diversos métodos diagnósticos por imagem podem ser indicados no acompanhamento do câncer de mama, e devem ser avaliados e utilizados, de forma contínua, conforme a evolução da doença. Estes métodos diagnósticos se configuram cruciais na avaliação da doença, visando minimizar complicações, retardar ou prevenir lesões ósseas que impactam na qualidade de vida, com melhor desfecho clínico e auxílio na implementação de plano de tratamento personalizado ¹⁴. Assim, devido à alta incidência do câncer do mama e a importância da detecção precoce das metástases ósseas nessa doença, este trabalho se ocupou em revisar os principais pontos da fisiopatologia, dos aspectos anatomopatológicos e estadiamento do câncer de mama. E, analisar as principais características dos exames por imagem utilizados para o rastreio de metástases ósseas no câncer de mama, bem como os achados mais relevantes nos exames de imagem.

2- Revisão da literatura

2.1. Subtipos Moleculares de câncer de mama

Os subtipos moleculares foram definidos na literatura, com base nos tipos de receptores e nas diferenças na expressão gênica; esses tipos podem ser amplamente categorizados em subtipos ER-positivos e subtipos ER-negativos. Embora existam múltiplas

categorias e subcategorias para esses subtipos, a classificação molecular em quatro subtipos mais comuns de câncer de mama - luminal A, luminal B, superexpressor de HER2 (Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano) e triplo negativo (TNBC) - ainda podem ser utilizado na prática clínica ¹⁵.

O subtipo de câncer de mama luminal A constitui cerca de 40-55% dos casos, tornando-o o maior subtipo de gene tumoral, que demonstra positividade para ER/PR (Receptor de estrogênio/progesterona) e negatividade para HER2 com baixo índice de proliferação celular ($Ki-67 < 14\%$). Esses carcinomas demonstram transcrição aumentada de células luminais normais e são provavelmente moderadas ou bem diferenciadas na apresentação. Os tumores do subtipo luminal B expressam ER/PR, podem ser HER2 positivos ou negativos e muitas vezes têm um alto índice de proliferação celular ($Ki-67 > 14\%$). A positividade para ER/PR é vista com mais frequência em pacientes com idade mais avançada e/ou em pós-menopausa ¹⁵.

Os tumores HER2-positivos compreendem aproximadamente 12-30% dos casos invasivos e podem ser ER/PR positivos ou negativos. Este subtipo está associado ao aumento da proliferação celular, angiogênese, invasão tumoral e alto grau nuclear. Na maioria dos casos, a superamplificação de HER2 está relacionada ao segmento de DNA (Ácido Desoxirribonucleico) 17q21 e genes adjacentes. Pacientes com expressão de HER2 são mais propensos a ter cânceres multifocais/multicêntricos e envolvimento nodal. Este subtipo é mais frequentemente encontrado em pacientes mais jovens e foi originalmente associado a piores desfechos clínicos. No entanto, o curso clínico dos tumores do subtipo HER2-positivo mudou significativamente nas últimas décadas, com a introdução do trastuzumabe, um anticorpo monoclonal para a porção extracelular do receptor tirosina quinase HER2. Portanto, a neoplasia maligna de mama pode ser ramificada em subtipos hormonais positivos (que expressam ER/PR; Luminal/HER2) e hormonais negativos (que não expressam ER/PR;HER2/TNBC) ¹.

O termo “triplo-negativo” refere-se especificamente à imunohistoquímica da negatividade de ER/PR e HER2, e vários subtipos de TNBCs foram encontrados, incluindo os do tipo basal. Os TNBC compreendem 13-25% dos cânceres de mama e apresentam uma maior grau histológico e taxa de proliferação em relação aos outros subtipos. Apresenta caráter agressivo e com frequência desenvolve doença a distância no sítio ósseo ¹⁵.

2.2. Subtipos Histológicos de câncer de mama

O subtipo histológico de doença maligna de mama mais frequente é o carcinoma invasivo tipo não especial (NST, outrora chamado de ductal), que configura cerca de 75-80% das malignidades primárias da mama, seguido do subtipo carcinoma invasivo lobular (ILC), responsável por 10-15% dos casos ^{16,17}.

Ademais, existem subtipos vistos com menor incidência, como o Misto, Mucinoso e Inflamatório. As neoplasias malignas primárias da mama possuem características epidemiológicas, moleculares, patológicas próprias e achados distintos em exame de imagem ^{16,18}. A análise histológica é um fator em potencial na indicação de PET/TC (Tomografia por emissão de pósitrons acoplada à Tomografia Computadorizada). ILC apresenta maior dificuldade em detecção na imagem, incluindo mamografia (MA), ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM), em comparação com NST ¹⁸. A ILC primária é menos estimável que os tumores NST no PET 18FDG e demonstra valores de captação padronizados mais baixos. As metástases do ILC também podem ser menos notáveis do que os tumores NST no PET 18FDG. Além disso, o ILC difere do NST em seus padrões de disseminação metastática. Embora tanto o NST quanto o ILC comumente metastatizem para gânglios linfáticos, ossos e fígado, o ILC demonstra uma predileção por metástases para o peritônio, retroperitônio, vísceras ocas (incluindo os tratos gastrointestinal e geniturinário) e leptomeninges, enquanto NST tem predileção pelo osso. Esses locais de doença metastática não apenas permanecem clinicamente silenciosos até serem extensos, mas também podem ser mais difíceis de avaliar na PET/TC. Dadas as diferenças na avidéz do 18F-FDG e nos padrões de disseminação metastática da ILC, o 18FDG PET/TC pode ser menos adequado para avaliação de ILC do que o NST ¹⁸.

Estudos retrospectivos sugerem que a PET/TC com 18FDG tem maior probabilidade de revelar metástases à distância insuspeitas em pacientes com NST do que em pacientes com ILC em estágios avançados. Além disso, alguns pacientes com ILC foram reestadiados apenas pelo componente TC do PET/TC porque as metástases detectadas na TC não eram ávidas por 18FDG - uma limitação inerente ao método haja vista PET 18FDG tem sensibilidade limitada na detecção de metástases ósseas majoritariamente blásticas ^{18,19,20}.

2.3. Aspectos Anatomopatológicos de câncer de mama

O diagnóstico e o tratamento da doença maligna da mama se encontram em dinâmica mudança de paradigma, passando de uma abordagem única para uma era de medicina personalizada. Diagnósticos sofisticados, incluindo imagens moleculares e perfis de expressão genômica, permitem uma melhor caracterização do tumor. Esses diagnósticos, combinados com novas técnicas cirúrgicas e radioterápicas, resultam em uma abordagem multidisciplinar colaborativa para minimizar a recorrência e reduzir a morbidade associada ao tratamento, e abordagens para o diagnóstico e manejo do câncer de mama. Estas abordagens incluem recomendações de rastreamento, diagnóstico por imagem e avaliação patológica para determinar a extensão da doença, cirurgia e radioterapia, e uma série de opções sistêmicas, como quimioterapia, terapia endócrina e agentes direcionados ¹².

A investigação diagnóstica pode iniciar-se com a MA e/ou a US mamária e depois progredir para outros métodos. A MA de rastreamento no nosso país é indicada na faixa etária de 50 a 69 anos cujo o rastreamento, a cada dois anos, objetiva o melhor equilíbrio entre benefícios e riscos dessa estratégia, visando reduzir a mortalidade por câncer de mama, conforme as atuais diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil, porém serviços particulares adotam protocolo diferente ^{21,22}. A MA com finalidade diagnóstica pode ser solicitada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em qualquer idade se houver alteração mamária suspeita, como descarga papilar, linfonodo palpável, espessamento, pele alterada e imagem suspeita (e também US com imagem nodular lobulada, orientação vertical, margem não circunscrita, heterogênea, hipoeecóica, com sombra acústica posterior) ^{22,23}.

Em muitos casos, em especial nas mulheres jovens, é dada preferência à US para investigação inicial, em função da maior densidade mamária e do consequente limite da mamografia para avaliar lesões suspeitas neste grupo. A investigação diagnóstica inicial pode ser seguida de biópsia (core biópsia ou biópsia cirúrgica), conforme resultado da imagem e/ou da indicação clínica ²⁴. Os resultados da MA, US e RM de mama são classificados de acordo com o Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®), publicado pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR), sendo específico para cada um destes métodos (FIGURA 1).

Categoria BI-RADS®	Risco de câncer	Conduta
0 - Indefinido	-	<i>Mamografia:</i> Avaliação adicional com exame de imagem e/ou comparação com exames anteriores <i>USG e RM:</i> Avaliação adicional com exame de imagem
1 - Negativo	< 0,05%	Seguir a rotina do rastreamento
2 - Benigno	< 0,05%	Seguir a rotina do rastreamento
3 - Provavelmente benigno	< 2%	Controle radiológico por três anos (semestral no primeiro ano e anual no segundo e terceiro ano) Confirmada a estabilidade da lesão, voltar à rotina. Eventualmente, realizar biópsia
4 - Suspeito <i>Mamografia e USG:</i> 4A baixa suspeita 4B moderada suspeita 4C alta suspeita	Entre 2 e 95%	Encaminhar para consulta médica especializada Biópsia e estudo histopatológico
5 - Altamente sugestivo de malignidade	> 95%	Encaminhar para consulta médica especializada Biópsia e estudo histopatológico
6 - Malignidade comprovada por biópsia	100%	Encaminhar para consulta médica especializada Seguir tratamento conforme o caso

FIGURA 1. Resultados do exame mamográfico e condutas conforme o BIRADS. FONTE: Adaptado de Detecção Precoce Câncer de Mama, Instituto Nacional de Câncer: 2020; Protocolos de encaminhamento para Mastologia, Telessaúde: 2020; ACR BI-RADS®, American College of Radiology 2013.

A análise anatomopatológica do tecido alvo obtido por biópsia, por punção por agulha fina ou grossa, ou excisão cirúrgica auxilia na definição dos aspectos anatomopatológicos do tumor. Ademais, a IHC (Imuno-histoquímica) e testes moleculares são ferramentas auxiliares para uma caracterização mais refinada da morfologia tumoral ⁹. A manipulação de tecidos bem como tempo isquêmico, cautério, utilização de seções congeladas, fixação, e processamento são influenciadores relevantes na qualidade das seções histológicas utilizadas para avaliação microscópica e testes auxiliares ao diagnóstico - principalmente, a imuno-histoquímica, a hibridização in situ, e os testes moleculares baseados na transcrição reversa e reação em cadeia da polimerase ¹².

A IHC das seções de parafina para a avaliação do ER, PR, e HER2, bem como a detecção de KI-67, auxiliam na definição do perfil dentre os subtipos do tumor de mama. Embora amplamente utilizados para prever respostas a agentes alvo, os marcadores tumorais histológicos são limitados por variações intratumorais significativas, mesmo dentro de uma única amostra de biópsia ¹². Nas amostras de tecido em parafina também é possível testar RNA (Ácido Ribonucleico) e DNA e a hibridação in situ para detectar a amplificação do

HER2 como um teste de confirmação para imunohistoquímica ou como um ensaio isolado. Os microarranjos de DNA e ensaios de transcrição inversa de alto rendimento – ensaios de reação em cadeia da polimerase para múltiplos genes são alternativas possíveis para a categorização das neoplasias malignas de mama em arranjos de prognóstico ¹².

Em fase inicial, os ensaios genéticos se configuram úteis para prever o risco de recidiva à distância do tumor de mama, além de influenciar decisões sobre a terapia sistêmica. Estes testes dependem fortemente da avaliação de ER e genes relacionados com a proliferação, como o Ki-67. A expressão das ER e PR pode ser heterogênea e o estado de proliferação celular também pode ser variável dentro de um único tumor. A utilização dos biomarcadores no câncer de mama pode auxiliar no fornecimento de uma visão global da expressão genética ¹². Simultaneamente, a contribuição dos achados em exame diagnóstico por imagem ganha espaço na nova era da medicina personalizada, bem como do tratamento tumor-específico ²⁵. Portanto, avanços na imunohistoquímica e nos marcadores tumorais, além da expressão de oncogenes e testes multigenéticos auxiliam no entendimento do porquê pacientes em estágios similares da doença apresentam desfechos distintos ²⁶. Pacientes com receptor de hormônio positivo com maior frequência apresentam metástases ósseas²⁷. Desse modo, faz-se necessária a individualização do prognóstico, bem como o plano terapêutico personalizado.

2.4. Fisiopatologia das metástases ósseas

O osso provê suporte e proteção aos órgãos vitais, além de ser um tecido metabolicamente ativo e reservatório de fatores de crescimento, e minerais como cálcio e fósforo. O osso cortical provê força e proteção, enquanto o trabecular é mais metabolicamente ativo e sítio principal do turnover ósseo. O esqueleto humano está constantemente em processo de *turnover* ósseo – um ciclo que abrange degradação e formação óssea, cujos protagonistas são os osteoclastos e os osteoblastos, respectivamente. Conforme os osteoblastos finalizam a deposição óssea, podem entrar em processo de morte celular por apoptose e permanecer na matriz óssea como osteócitos, sua diferenciação final ²⁸.

A maioria das metástases ósseas secundárias a neoplasia maligna de mama possui caráter osteolítico e favorece a perda óssea por um ciclo vicioso ²⁹. No cenário metastático, o tumor acelera o processo de remodelamento ósseo ao desbalancear a relação celular entre

osteoclastos e osteoblastos ³⁰. A literatura descreve que provavelmente o osteoblasto possa desempenhar papel importante nessa fisiopatologia, haja vista ser secretor de ambos maiores mediadores da osteoclastogênese, RANKL (Ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B) e OPG (Osteoprotegerina). RANKL é o ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa-B que desencadeia a diferenciação e ativação de osteoclastos e a OPG impede a ligação RANK/RANKL atuando como um receptor inibitório para a atividade osteolítica ^{31,32}.

As lesões líticas são impulsionadas pela supressão da atividade de osteoblastos e pela atividade osteoclastogênica exacerbada dentro do microambiente da medula óssea. Tal exacerbação é mediada pela intensa produção de RANKL e de citocinas quimioatraentes como IL-6, IL-8 e IL-11, que favorecem a osteoclastogênese e atraem as células tumorais para o microambiente da medula óssea, por via hematogênica, de modo a proporcionar um ambiente fértil para seu estabelecimento e multiplicação ³³.

As células neoplásicas no microambiente tumoral, por sua vez, secretam proteína relacionada ao hormônio da paratireoide (PTHrP), citocinas e fatores de crescimento que impactam negativamente a função dos osteoblastos, aumentam a resposta ao mediador de osteoclastogênese RANKL e reduzem a resposta do mediador OPG, favorecendo a degradação óssea, de modo a eternizar o ciclo vicioso ²⁸. Portanto, o ciclo vicioso entre o remodelamento ósseo e o tumor se dá reciprocamente, por meio da liberação de fatores de crescimento estocados na matriz óssea que alimentam o tumor e de substâncias liberadas pelo tumor que alimentam a alça, perpetuando o processo osteolítico ³⁴. A intensa osteoclastogênese gera um nicho pré-metastático propício ao desenvolvimento de doença à distância que favorece a perda óssea ³⁵.

2.5. Metástases ósseas no câncer de mama

O diagnóstico do câncer de mama é baseado no exame clínico combinado a estudos de imagem e confirmado por avaliação histopatológica ³⁶. O diagnóstico inicial, aproximadamente 4-6% das pacientes com câncer de mama têm evidências de metástase à distância, de acordo com os subtipos histológicos e moleculares ¹³. Os sítios de metástase secundária à neoplasia de mama mais frequentes incluem osso, fígado e linfonodos, sendo a metástase óssea encontrada em cerca de 60-70% dos pacientes com doença avançada ⁴⁰. Uma

detecção acurada da doença a distância nesses sítios primordiais é essencial para o estadiamento e follow-up apropriados para cada perfil de paciente ⁴¹.

A neoplasia da mama masculina é uma doença maligna rara, com uma taxa de incidência estimada de 0,5–1% de todos os casos de câncer da mama e menos de 0,1% de todos os câncer masculino. No entanto, dados recentes indicam que a incidência de câncer de mama em homens se encontra em aumento gradual (FIGURA 2) ⁴².

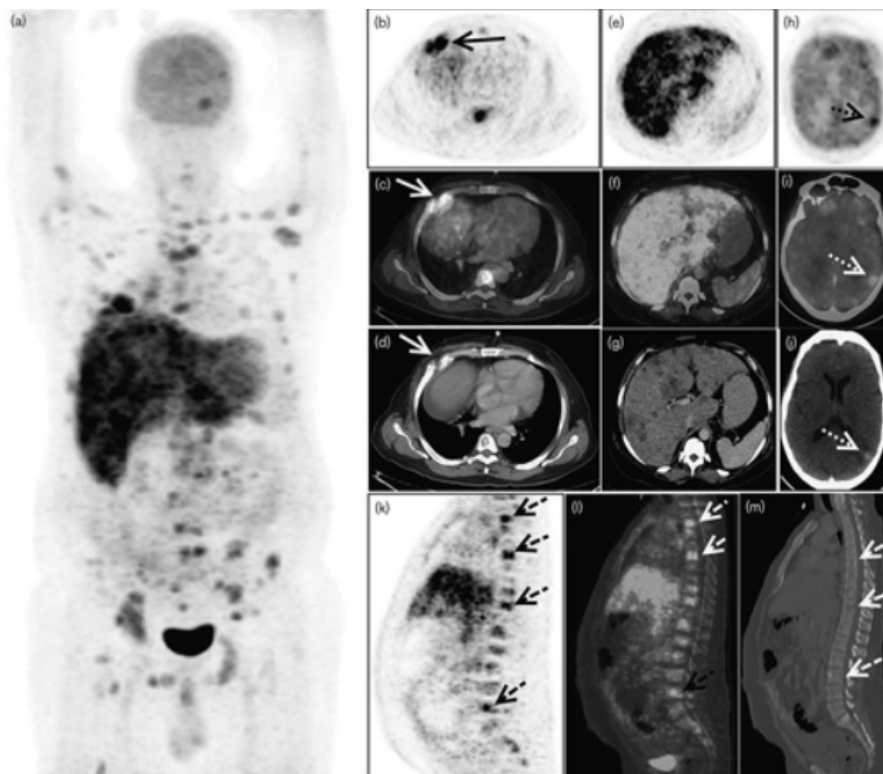


FIGURA 2. Imagens PET/TC 18FDG de paciente masculino de 42 anos com história de múltiplas dores ósseas, 19 meses após mastectomia radical modificada para câncer de mama direita, mostrando múltiplos focos de captação do traçador na projeção de intensidade máxima (a), Lesão ávida por FDG na parede torácica direita com envolvimento de costelas (setas: b-d), múltiplas lesões hipodensas no fígado (e-g), lesão na junção parieto-occipital esquerda do cérebro (seta pontilhada: h – j) e múltiplas lesões lítico-blásticas nos locais do esqueleto (setas quebradas: k – m) em imagens de PET transversais, PET/TC fundidas, e TC, sugerindo metástases generalizadas. O paciente evoluiu para óbito, apesar de receber quimioterapia paliativa adicional.

FONTE: Vadi SK, Mittal BR, Sood A, Singh G, Bal A, Parihar AS, Bhattacharya A, Basher RK, Kapoor R. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT imaging in suspected recurrence of male breast cancer. Nucl Med Commun. 2019 Jan;40(1):63-72. doi: 10.1097/MNM.0000000000000928.

Um percentual elevado das lesões ósseas metastáticas pode ser assintomático, o que se configura um grande desafio ao screening diagnóstico. Doença metastática e/ou recorrências locais têm prognóstico reservado. As possibilidades terapêuticas para tratamento

de doença a distância são limitadas, e por vezes com caráter paliativo. A fosfatase alcalina é uma enzima encontrada em maior quantidade nos ossos, entretanto, seu valor sérico não é indicador confiável de metástase precoce. Portanto, existe a necessidade de método de imagem que alcance a avaliação global do tumor e a detecção acurada da lesão maligna para otimizar a confiança no screening preciso, caracterização de excelência e monitoramento da resposta ao tratamento na doença metastática sem aumento na dose de radiação (FIGURA 3)

43

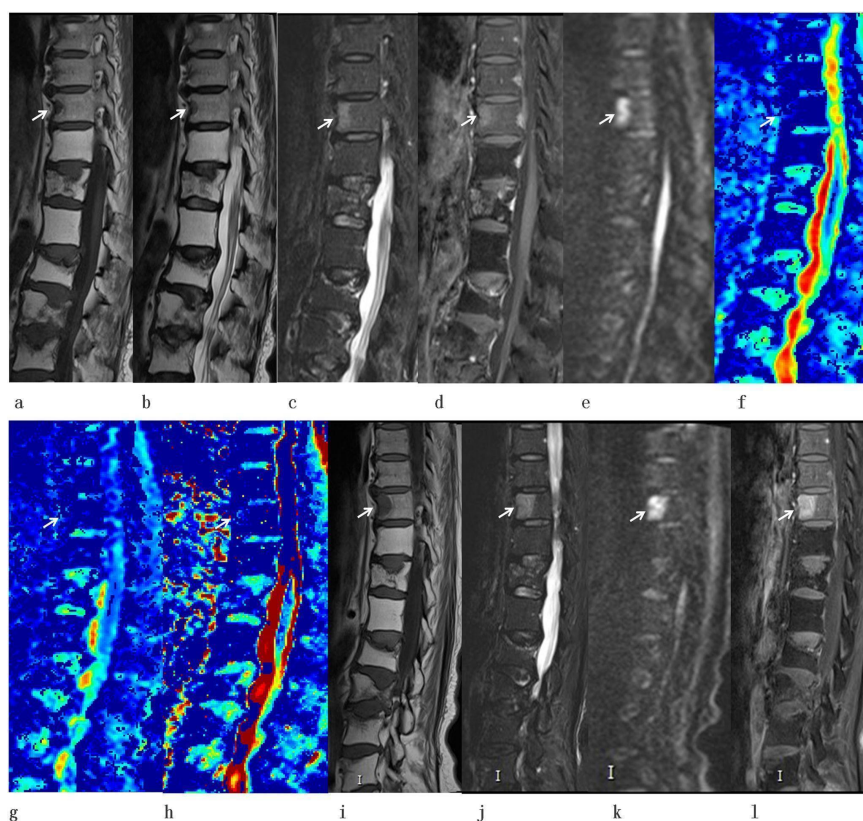


FIGURA 3. RM de paciente feminina de 59 anos com câncer de mama e metástases na coluna dorsal. (a-h) RM inicial: (a) Imagem sagital ponderada em T1 demonstrou uma lesão com intensidade de sinal T1 anormalmente baixa com tamanho de 9*7 mm no corpo vertebral D10. (b) Imagem sagital ponderada em T2 demonstrou lesão com baixo sinal. (c) Imagem sagital FS ponderada em T2 demonstrou lesão com alta intensidade de sinal. (d) T1WI aprimorado mostrou a lesão com leve realce. (e) DWI com $b = 800 \text{ s/mm}^2$ mostrou tumor hiperintenso. (f) No mapa ADCall e (g) mapa D, o tumor apresentou sinal de isointensidade. (h) No mapa DDC, o tumor apresentou sinal alto. A análise radiômica baseada em FS T2WI e ADCall mostrou o valor de 0,537, que previu doença progressiva ($>$ valor de corte de 0,365 necessário). (i-l) RM após quimioterapia: (i) imagem sagital ponderada em T1 demonstrou que a lesão estava aumentada com tamanho de 17*12 mm; a soma das dimensões perpendiculares da lesão aumentou de

16 mm para 29 mm (aumento de 81,25% no tamanho), qualificando-se como doença progressiva após quimioterapia (aumento $\geq 25\%$ necessário). (j) Imagem sagital FS ponderada em T2 demonstrou lesão com alta intensidade de sinal. (k) DWI com $b = 800 \text{ s/mm}^2$ mostrou tumor hiperintenso. (l) O T1WI aprimorado mostrou a lesão com evidente melhora.

FONTE: Shi YJ, Zhu HT, Li XT, Zhang XY, Wei YY, Yan S, Sun YS. Radiomics analysis based on multiple parameters MR imaging in the spine: Predicting treatment response of osteolytic one metastases to chemotherapy in breast cancer patients. *Magn Reson Imaging*. 2022 Oct;92:10-18. doi: 10.1016/j.mri.2022.05.012.

2.6. Radiofármacos nos exames por imagem na Medicina Nuclear

Existem três classes de radiofármacos PET utilizados para obtenção de imagens ósseas: o ^{18}F -fluoreto de sódio, que é um elemento osteotrópico ou calcimimético, é um marcador ósseo específico com afinidade pela atividade osteoblástica e mecanismo de fixação semelhante ao do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP; marcadores oncotrópicos específicos, como ^{18}F -fluoroestradiol no caso de câncer da mama ou fluorometilcolina e traçadores metabólicos ou marcadores oncotrópicos inespecíficos, como ^{18}F FDG como marcador de atividade glicolítica tumoral (FIGURA 4) ^{45,46,47}. A utilidade e aplicabilidade da imagem PET residem no radiofármaco utilizado, entre outros fatores; entretanto, em geral, o PET tem uma resolução espacial muito superior às imagens de CO convencional ^{48,49,50}.

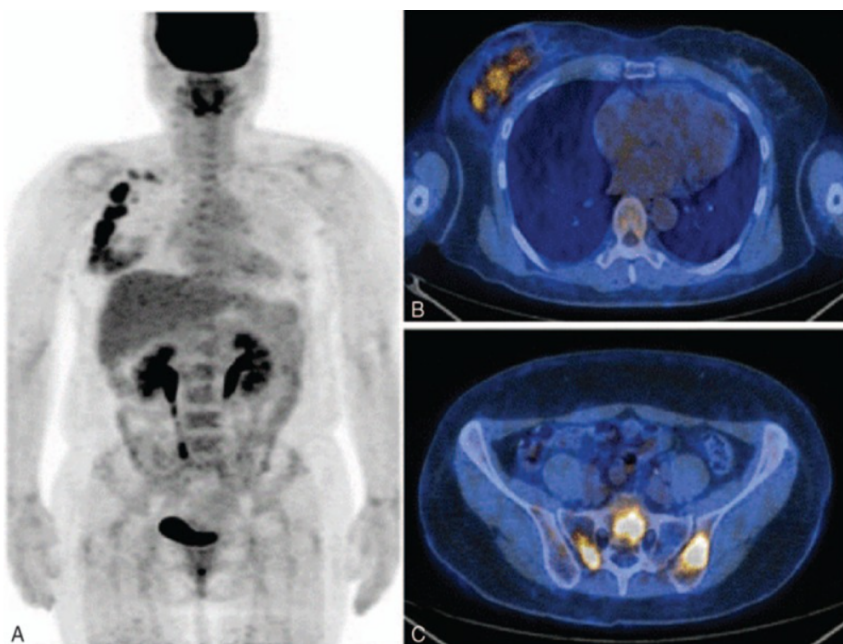


FIGURA 4. Imagens representativas de PET/TC de paciente feminina de 51 anos com câncer de mama não ávido por FDG e recidiva metastática para o osso. (A) Projeção e (B) imagens transaxiais mostram câncer de mama direita com envolvimento de linfonodos axilares ipsilaterais. O tumor primário tinha um SUVmax de 4,5 e foi categorizado como FDG não ávido (SUVmax <10,1). A paciente foi submetida a mastectomia com dissecação de linfonodos axilares, quimioterapia e radioterapia. (C) Acompanhamento por PET/TC FDG 19 meses após o tratamento final revelou metástase para ossos íliaco e sacrais.

FONTE: Lim CH, Moon SH, Cho YS, Im YH, Choe YS, Kim BT, Lee KH. Relation between primary tumor FDG avidity and site of first distant metastasis in patients with breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(32):e4266. doi: 10.1097/MD.0000000000004266.

O ^{18}F FDG é o radiofármaco oncotrópico mais difundido universalmente; sua deposição está relacionada à atividade glicolítica tumoral, tornando-se uma medida direta da viabilidade celular e da biologia celular tumoral. A FDG é um análogo da glicose. Uma das alterações bioquímicas importantes numa célula neoplásica é o aumento da atividade metabólica de modo a intensificar a taxa de glicólise, que resulta num aumento da captação celular de glicose. Sob essa óptica, utiliza-se o princípio de que uma maior captação de FDG em uma imagem PET-TC pode ser indicativa de um fenótipo mais agressivo, na detecção de lesões tumorais. A sua elevada disponibilidade e a sua capacidade de quantificar a atividade metabólica como parâmetro indispensável para a avaliação da resposta à terapia são as suas principais vantagens

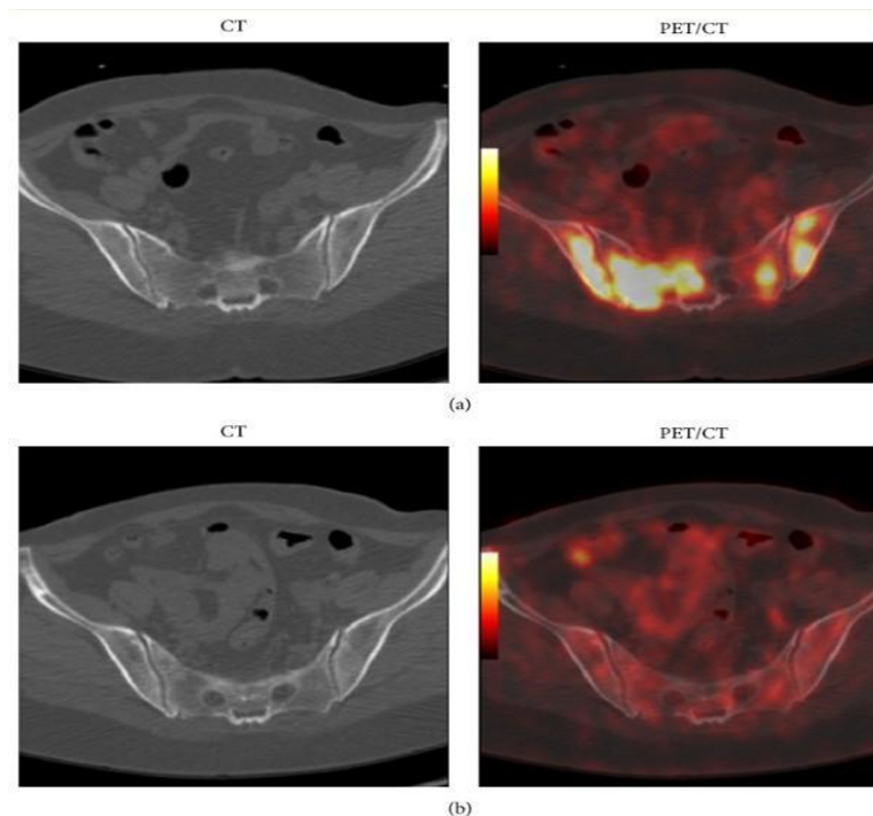


FIGURA 5. Paciente feminina de 40 anos com câncer de mama avaliada por PET/TC 18FDG, mostrando metástases ósseas na varredura inicial (a) que foram erradicadas por quimioterapia antes de causar destruição óssea, como mostrado na varredura pós-tratamento de 3 meses (b).

FONTE: Al-Muqbel KM. Bone Marrow Metastasis Is an Early Stage of Bone Metastasis in Breast Cancer Detected Clinically by F18-FDG-PET/CT Imaging. Biomed Res Int. 2017;2017:9852632. doi: 10.1155/2017/9852632.

O principal radioisótopo osteotrópico utilizado para aquisição de imagens PET é o ^{18}F -NaF, que apresenta taxa de extração superior ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP, com extração plasmática três vezes maior em metástases ósseas em comparação com osso normal adjacente. Após a difusão através da parede capilar para o espaço extracelular, os íons fluoreto sofrem uma troca gradual com os grupos hidroxila dos cristais de hidroxiapatita para formar fluorapatita e então se depositam na superfície óssea onde a remodelação é máxima. Em comparação com outras modalidades de imagem funcional, o NaF-PET demonstrou uma sensibilidade e especificidade claramente superiores às da CO com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP para a detecção de metástases, especialmente do tipo lítico, e superior à do PET FDG, especialmente para lesões blásticas³⁵.

As diretrizes da NCCN de 2014 consideram o uso de PET-TC 18FDG para estadiamento sistêmico de pacientes com câncer de mama em estágio III recém-diagnosticado,

pois a detecção de metástases à distância nesses pacientes com doença avançada alteraria o tratamento e o prognóstico ^{47,54}. Fatores adicionais além do estágio clínico inicial podem ser importantes para determinar se um estudo de estadiamento PET-TC é clinicamente indicado. Por exemplo, a idade avançada do paciente tem sido relacionada como um fator clínico potencialmente importante, uma vez que pacientes mais jovens com câncer de mama podem ter uma doença mais agressiva que é mais facilmente detectada pelo PET-TC 18FDG em estágios iniciais. O PET-TC FDG pode ser combinado à CO para otimizar o diagnóstico da metástase óssea ⁵⁵. A maioria dos casos em que houve suspeita de metástases em pacientes com NST em estágio inicial III em PET-TC com 18FDG, mas não na CO ou na TC isoladamente, foi devido à detecção de metástases ósseas insuspeitas.

O 99mTc-MDP é um radiotraçador que se acumula em locais de remodelação osteoblástica; assim, o 99mTc-MDP detecta a resposta óssea ao tumor e não o próprio tumor. Como os tumores osteolíticos ou tumores da medula que não provocam uma resposta osteoblástica suficiente podem resultar em falsos negativos na CO com 99mTc-MDP, a sensibilidade da CO é variável (62% –100%). O PET 18FDG oferece informações mais diretas sobre o tumor, medindo o metabolismo tumoral. O PET-TC híbrido, que permite a integração de informações metabólicas e anatômicas, pode melhorar a detecção de metástases ósseas em comparação com o PET 18FDG sozinho. A menor avidéz de 18FDG dos tumores ILC e a tendência das metástases ósseas da ILC serem mais escleróticas podem ajudar a explicar por que o PET-TC 18FDG detectou mais metástases insuspeitas do que a TC ou a CO isoladamente no NST, mas não no ILC ⁵⁵.

A avaliação da extensão da doença e da resposta à terapia no câncer de mama metastático geralmente depende da quantificação precisa da atividade do PET-TC FDG, que requer correção de atenuação. A correção da atenuação da tomografia computadorizada é baseada nas informações de densidade do tecido fornecidas pela TC. O sinal da RM não depende da densidade do tecido e, portanto, o desenvolvimento da ressonância magnética molecular necessita de um método diferente para correção de atenuação de RM (MRAC). A elevada sensibilidade e especificidade do PET-TC FDG é bem documentada na literatura (FIGURA 5) ⁵⁶.

A presença de metástases ósseas extensas documentadas na PET-TC FDG é associada ao aumento numérico de células tumorais circulantes, cujo valor é proporcional à

proliferação e atividade metabólica tumorais. Ademais, é uma modalidade de diagnóstico por imagem útil para vigilância pós-operatória de pacientes com câncer de mama, superior aos métodos convencionais, ao melhorar previsões de desfecho clínico pós-operatório nestes pacientes ⁵⁷.

As vantagens da WB/MRI sobre outras modalidades são que este método não requer uso de contraste contendo iodo, não envolve exposição à radiação ionizante, e as diferentes sequências de imagens realizadas fornecem informações anatômicas detalhadas e funcionais. Neste exame geralmente se utilizam as sequências ponderadas em T1 e em T2, e difusão (DWI) , esta sequência em difusão é um marcador da celularidade dos tecidos, e mede a mobilidade normal da água nos tecidos (movimento browniano), através do coeficiente de difusão aparente (ADC). Esta sequência do exame, estando normal, significa que a água está livre em seus movimentos entre células intactas, e membranas, porém se alterada, traduz alteração da celularidade do tecido. Nesta técnica de difusão, teremos diferenças na densidade celular entre a área com osso normal e a área do osso com doença metastática, sendo que esta alteração na difusividade da água dentro das lesões é um achado precoce, e o exame permite este diagnóstico. De forma que auxilia na avaliação de resposta terapêutica, e quando se compara com exame anterior, se avalia se houve melhora, estabilidade ou progressão da doença (FIGURA 6) ⁵⁸, a técnica permite também a diferenciação de tecidos benignos e malignos.

Na avaliação de respostas terapêuticas, o uso de sequências ponderadas em difusão e quantificações do ADC é muito interessante, a resposta terapêutica adequada está geralmente associada a um aumento no ADC relacionado à citotoxicidade, diminuição da celularidade e perda da integridade da membrana celular, no entanto, esta resposta pode variar dependendo do tipo de terapia e do tempo decorrido desde o início do tratamento ⁵⁸.

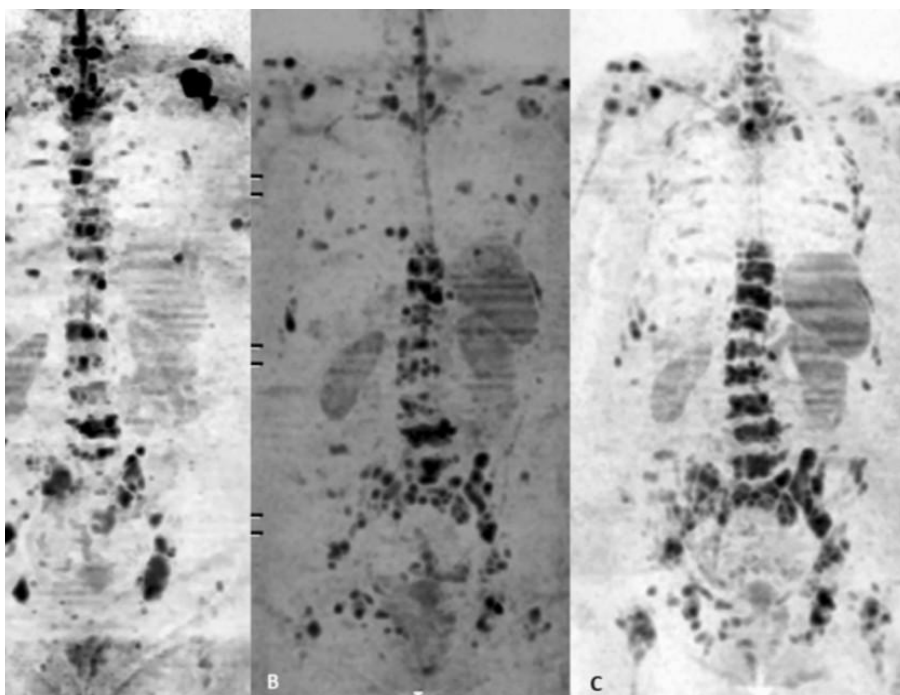


FIGURA 6. Paciente feminina de 77 anos com câncer de mama, apresentou metástases ósseas difusas no estadiamento inicial com WB/MRI (A, esquerda) com resposta heterogênea aos 6 meses (B, centro) dada a progressão da doença pélvica, doença óssea lombar e dorsal inferior e costal e resposta parcial da doença metastática nos corpos dorsais médio e superior e na cintura escapular. No acompanhamento de 3 meses (C, direita), encontramos acentuada progressão da doença óssea de forma generalizada.

FONTE: Orcajo-Rincon J, Muñoz-Langa J, Sepúlveda-Sánchez JM, Fernández-Pérez GC, Martínez M, Noriega-Álvarez E, Sanz-Viedma S, Vilanova JC, Luna A. Review of imaging techniques for evaluating morphological and functional responses to the treatment of bone metastases in prostate and breast cancer. Clin Transl Oncol. 2022 Jul;24(7):1290-1310. doi: 10.1007/s12094-022-02784-0.

Além disso, as sequências em difusão permitem a avaliação de padrões de resposta heterogêneos ao tratamento, que geralmente são produzidos quando as metástases são derivadas de diferentes clones celulares. Portanto, a WB/MRI com a técnica em difusão proporciona uma detecção precoce da presença de metástase óssea à distância, permite avaliar a heterogeneidade na resposta a terapias direcionadas, e identifica pacientes que não se beneficiam da linha de tratamento numa fase inicial (FIGURA 7) ³⁵.

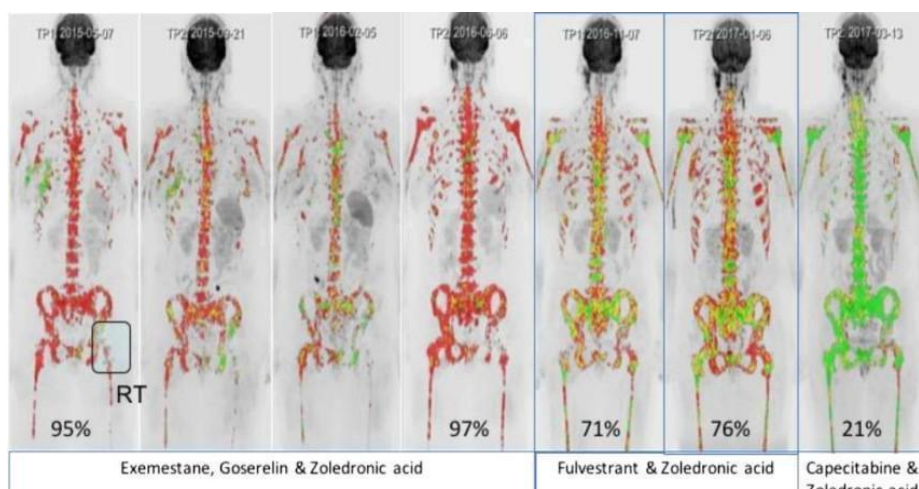


FIGURA 7. Aplicações oncológicas de precisão da WB/MRI, em paciente feminina de 50 anos com câncer de mama invasivo metastático, doença ER-positiva e HER-2 neu-negativo foi inicialmente tratada com terapia hormonal de primeira linha (exemestano, goserelina) e ácido zoledrônico (exame 2–4). Sendo transferida para terapia hormonal de segunda linha com fulvestrant e ácido zoledrônico na progressão da doença óssea (exame 5, 6), com resposta em sua doença óssea mostrada apenas na WB-MRI quantitativa. Infelizmente, também desenvolveu metástases hepáticas e pancreáticas necessitando de mudança de terapia para quimioterapia. Foi realizada radioterapia do quadril esquerdo para doença sintomática, representando assim regiões “prováveis” de responder. Os voxels vermelhos representam principalmente áreas com doenças não tratadas ou sem resposta detectada. As terapias hormonais resultam em respostas breves (cores amarelas e verdes manchadas), enquanto a quimioterapia resulta em aumentos acentuados, uniformes e generalizados nos valores de ADC ($>1500 \mu\text{m}^2/\text{s}$; cores verdes uniformes) observáveis no exame 7. Os números em cada figura representam % vermelho voxels (não tratados) em cada ponto de tempo.

FONTE: Isaac A, Dalili D, Dalili D, Weber MA. State-of-the-art imaging for diagnosis of metastatic bone disease. *Radiologe*. 2020 Nov;60(Suppl 1):1-16. doi: 10.1007/s00117-020-00666-6.

Na sequência de RM ponderada em T1, a lesão óssea metastática se apresenta como uma área com baixa intensidade de sinal, sendo mais sensível do que a osteólise observada na TC, pois a infiltração da medula óssea com substituição da medula gordurosa normal (avaliada pela RM), precede a destruição da medula óssea (avaliada pela TC). E na sequência ponderada em T2 as metástases osteolíticas irão apresentar sinal elevado. Isto também pode ser observado em lesões necróticas devido a alterações císticas subjacentes. Metástases osteoblásticas apresentam sinal baixo ou isointenso nas sequências ponderadas em T2. Se a lesão apresentar focos de hemorragia ou o tumor primário tiver alto teor de ferro, a lesão poderá demonstrar focos de sinal elevado na sequência ponderada em T1. E caso seja utilizado o contraste venoso gadolínico, as metástases também podem se realçar⁴⁰.

3- Material e Métodos

Os artigos que embasaram este estudo foram pesquisados em diferentes bancos de dados PubMed e Scielo, e também a ferramenta de busca Radiopaedia, considerado como conceituado meio de recurso educacional internacional na especialidade médica Radiologia, utilizando descritores específicos para direcionar a busca aos achados no diagnóstico por imagem das metástases ósseas no câncer de mama. Para isso, foram utilizados os seguintes descritores de pesquisa: “breast cancer”, “bone metastasis”, “imaging diagnosis”, “bone metastasis radiology”, “bone metastasis of breast cancer”. A lista preliminar resultante dessa busca foi filtrada para incluir apenas os artigos de acesso aberto e publicados entre os anos de

2008 e 2023. Após a aplicação desses critérios, foram selecionados 62 artigos. As referências bibliográficas citadas nos trabalhos selecionados foram analisadas individualmente, e incluídas neste trabalho de acordo com sua relevância para o estudo.

4- Resultados e Discussão

A análise multimodal dos exames por imagem é ferramenta fundamental no diagnóstico e estadiamento da doença ¹⁰. E passamos a apresentar neste item, os diferentes métodos diagnósticos utilizados atualmente na avaliação de metástases ósseas no câncer de mama.

1. Radiografia convencional

A radiografia óssea convencional tem sido usada no acompanhamento do câncer de mama, desde a sua instituição como exame diagnóstico, porém, para determinar uma resposta a tratamento de uma lesão, seja lítica ou esclerótica, pode levar até seis meses para que a imagem seja aparente, portanto este método foi reconhecido como tendo baixa sensibilidade, e tem sido menos indicado. Ainda é um exame solicitado quando existe dúvida diagnóstica, principalmente no exame de cintilografia, ou suspeita de SRE ⁴⁴.

2. Tomografia Computadorizada

A TC é uma técnica de exame por imagem através de radiação ionizante, o aspecto das imagens geradas se referem principalmente a estrutura dos órgãos, proporcionando alta resolução espacial e avaliação adequada, e em relação à estrutura óssea, permite excelente estudo dos componentes ósseos trabeculares e corticais. Porém, para detectar lesões metastáticas líticas, é necessária a destruição óssea de pelo menos 20–30%. Portanto, o papel desta técnica na detecção de doença óssea metastática em fases precoces é limitado, especialmente nos casos em que ocorreu destruição óssea em osso osteoporótico ou osso com alterações degenerativas ⁴⁴. Além disso, a TC mostra resultados modestos na detecção de infiltração maligna da medula óssea, dificultando a diferenciação entre pequenas metástases e medula óssea gordurosa normal. Uma meta-análise recente da detecção de metástases ósseas com várias técnicas de imagem, a sensibilidade e especificidade médias da TC foram de 73 e 95%, respectivamente ³⁵.

3. Ressonância Magnética

A RM é uma técnica de exame por imagem que utiliza propriedades magnéticas no núcleo dos íons hidrogênio do corpo humano, através de campo magnético e de ondas de radiofrequência, portanto não utiliza radiação ionizante, e gera imagens de forma não invasiva, incluindo tridimensionais, e com excelente resolução espacial e anatômica. Agregado a isto, temos que o contraste utilizado, gadolínio, possui melhor difusão nos tecidos e em geral não causa reações adversas, tendo menor risco de complicações que o contraste iodado utilizado em exames de TC. Este fato possibilita uma avaliação tumoral muito precisa, com melhor resolução anatômica. Mais recentemente, novas tecnologias vêm sendo desenvolvidas, com advento de novas sequências, com métodos funcionais e moleculares. E estas aplicações melhoram as diversas etapas do manejo de pacientes oncológicos, como na RM na avaliação de metástases, e na RM de mama com detecção, caracterização, estadiamento, resposta e acompanhamento pós-terapêutico ⁶².

4. Medicina Nuclear

A medicina nuclear é uma especialidade médica que, por meio de métodos seguros, não invasivos e pouco dolorosos para o paciente, utiliza materiais radioativos com finalidade diagnóstica e terapêutica. O emprego de substâncias radioativas (radiofármacos) que dispõe de quantidades mínimas de radiação, como método diagnóstico por imagem pode avaliar o funcionamento dos órgãos e tecidos vivos, estudando seu metabolismo, podendo realizar exames diagnósticos por imagem, e tratamentos. Tais radioisótopos artificiais, ao liberarem energia, são detectados por aparelhos como o cintilômetro, que permite traçar a trajetória percorrida pelos radiotraçadores. Portanto, a medicina nuclear, sobretudo com uso de advento dos radioisótopos osteotrópicos, é ferramenta útil na aquisição de imagens em exames oncológicos com possibilidade, suspeita e acompanhamento de lesões ósseas, como metástases ⁵⁹.

4.1. Cintilografia Óssea

O exame de cintilografia óssea ocorre por meio da aplicação de uma substância radioativa em pequena quantidade por injeção intravenosa. Essa substância irá percorrer as áreas de maior atividade metabólica nos ossos, como ocorre quando há algum tipo de lesão. Posteriormente o paciente é direcionado para o aparelho específico (gama-câmara) capaz de captar imagens mostrando as áreas comprometidas, oferecendo informações importantes principalmente sobre metástases ósseas de tumores primárias de outros órgãos. Portanto, se

baseia na cintilação, desse modo, é um fenômeno que forma imagens conforme a radiação gama emitida pelos elementos radioativos absorvidos pela região em avaliação. É um método amplamente utilizado no cenário oncológico e útil na tomada de decisões terapêuticas ⁵⁵.

4.2. SPECT (Tomografia por emissão de fóton único - *Single Photon Emission Computed Tomography*)

Neste exame se utiliza uma gama-câmara especial com técnicas de imagem por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). O paciente recebe uma injeção venosa de radiofármaco, o radiofármaco interage com os tecidos do corpo, e a gama-câmara registra as emissões de energia, e as converte em imagem. É uma abordagem híbrida que une a informação funcional do SPECT com a informação anatômica de imagens axiais que podem ser reformatadas, e realiza cintilografias de outros órgãos com imagens de fusão que elucidam o processo de doença e auxiliam na conduta terapêutica-alvo ⁴⁹.

4.3. PET/TC (Tomografia por emissão de pósitron acoplada à tomografia computadorizada - *Positron Emission Tomography- Computed Tomography*)

O exame PET é realizado através de tomografia por emissão de pósitrons, que avalia o metabolismo do corpo, e estando acoplado a um aparelho de TC que produz imagens da estrutura do corpo, estas imagens anatômicas do corpo serão unidas às imagens do PET, portanto temos neste exame de PET/TC um aparelho que une a tecnologia da tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tecnologia usada na tomografia computadorizada (CT), de modo a oferecer informações mais diretas, por exemplo sobre um tumor, medindo o metabolismo tumoral, como também nas metástases. Desse modo, as imagens tridimensionais são de elevada resolução obtidas pelo CT, permitindo diferenciar tumores, massas e nódulos, e realizando mapeamento funcional/metabólico fornecido pelo PET. É usado para a investigação da atividade de tumores e avaliar a eficácia dos tratamentos conforme resposta terapêutica ⁴⁹.

4.4. PET/RM (Tomografia por emissão de pósitron acoplada à Ressonância Magnética - *Positron Emission Tomography – Magnetic Resonance Imaging*)

Nas últimas décadas, a utilização contínua do PET/CT em oncologia bem como desenvolvimento de novas sequências de RM levaram a avanços em estudos nesta área do diagnóstico, com progressão para a fusão de imagens obtidas por ambos os métodos. A análise combinada de achados anatômicos pela RM e funcionais pelo PET permite uma

excelente avaliação, bem mais abrangente, permitindo avaliação da extensão e da atividade de inúmeras doenças, principalmente as neoplasias malignas. A avaliação adequada do estado oncológico do paciente, permite o estabelecimento de melhores estratégias terapêuticas, com impacto favorável no prognóstico e sobrevida do paciente. Portanto, este método possui vantagens importantes, incluindo excelentes contrastes e resolução das imagens, e menor radiação ionizante, em comparação ao PET/TC ⁵⁸.

Atualmente, em relação à Radiologia, com o grande avanço em métodos diagnósticos em oncologia, a subespecialidade radiologia oncológica torna-se uma realidade, tendo formação específica após a residência médica de três anos em Radiologia ou em Medicina Nuclear, pois estes exames são primordiais no diagnóstico e seguimento das doenças malignas. O laudo detalhado das lesões nos exames oncológicos é fundamental, como exemplo temos os laudos de coluna vertebral onde cada vértebra e pedículos correspondentes são estudados e citados, portanto estas avaliações necessitam de mais tempo para emissão do laudo do que em exames não oncológicos, como também para realizar o estadiamento em caso de diagnóstico de tumor, já que este dado deve constar no laudo. Estas avaliações e comparações podem ajudar muito no diagnóstico de lesão suspeita, indicando ou não novos exames para se obter o aspecto através de outros métodos não invasivos, e ter ou não uma indicação de biópsia de uma lesão.

Como o câncer de mama pode apresentar uma heterogeneidade na metástases, com acometimento sistêmico e inclusive do osso, as técnicas de imagem de corpo inteiro, como a imagem híbrida de corpo inteiro através de SPECT, PET/TC, PET/RM, WB/CT e WB/MRI, ganham espaço no cenário atual⁴⁵. Existem várias técnicas de exame por imagem e intervencionistas para a detecção inicial e acompanhamento da doença óssea metastática: radiografia, CO, TC, RM, aspiração com agulha fina e biópsia com agulha grossa ³.

A Sociedade Europeia de Oncologia Médica (European Society for Medical Oncology - ESMO) recomenda a realização de imagens torácicas e abdominais, como US, TC ou RM. O exame ósseo é apropriado para pacientes com linfonodos axilares clinicamente positivos, tumores grandes (T3/4) ou tumores com biologia agressiva. Se tais métodos forem inconclusivos, são sugeridos métodos de imagem dupla combinando informação funcional e anatômica, como PET/TC ²². PET/TC tem grande valor diagnóstico para estratificação de risco prognóstico e apresenta aplicabilidade no estadiamento, reestadiamento e manejo do câncer de

mama em estágio avançado (FIGURA 8)⁴⁶.

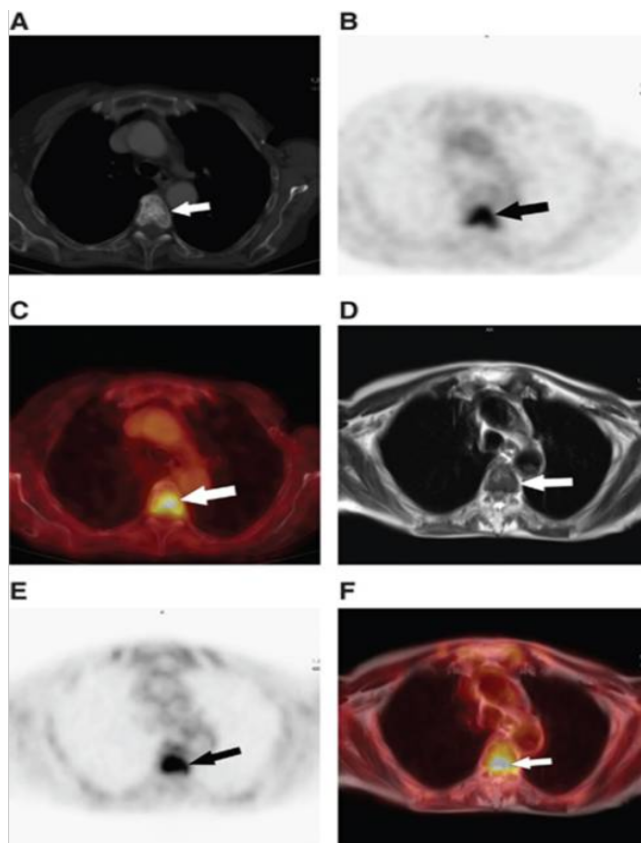


FIGURA 8. Exames de TC axial (A), PET axial de PET-TC (B), PET-TC axial fundido (C), HASTE axial (D), PET axial de PET-RM (E), PET-RM axial fundido (F), mostrando grande lesão metastática vertebral blástica ávida por FDG é identificada na TC (seta), bem como na imagem PET correspondente. A intensidade reduzida do sinal nas imagens HASTE de mesmo nível (D) torna a lesão visível também na imagem de RM.

FONTE: Catalano OA, Nicolai E, Rosen BR, Luongo A, Catalano M, Iannace C, Guimaraes A, Vangel MG, Mahmood U, Soricelli A, Salvatore M. Comparison of CE-FDG-PET/CT with CE-FDG-PET/MR in the evaluation of osseous metastases in breast cancer patients. Br J Cancer. 2015 Apr 28;112(9):1452-60. doi: 10.1038/bjc.2015.112.

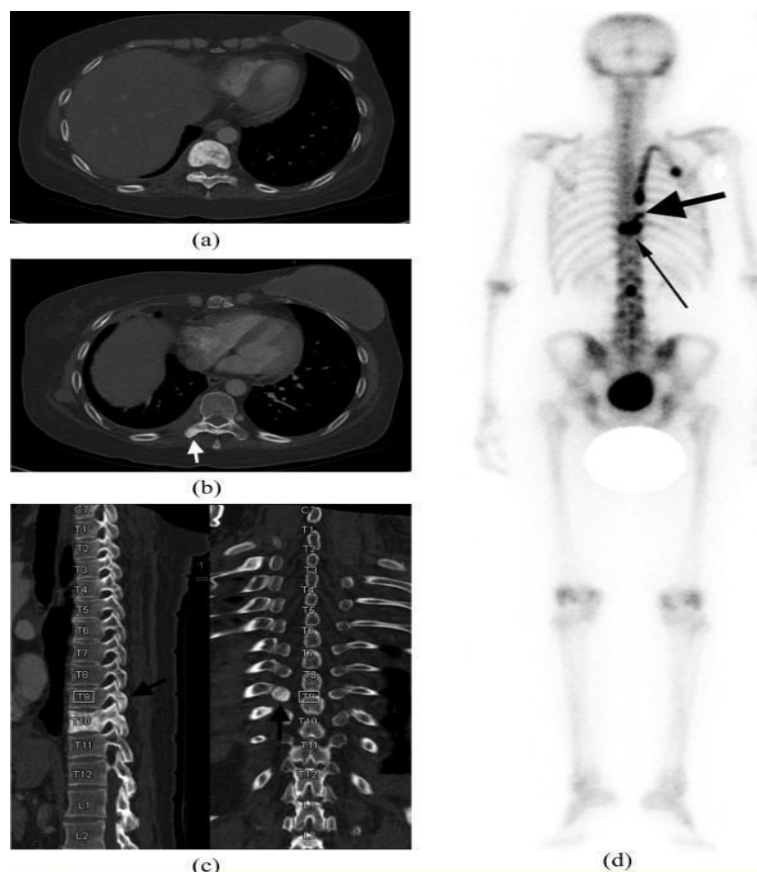


FIGURA 9. Paciente feminina, 46 anos, com mastectomia esquerda por câncer de mama: (a) foi detectada lesão blástica no corpo vertebral D10 na TC de tórax. (b) Outra lesão blástica no processo transversal direito de D9 não foi detectada na leitura coronal original da TC (seta). (c) Detectadas duas lesões metastáticas (setas em D9) na imagem da leitura óssea da coluna vertebral, mostrando as espinhas D como uma visualização com numeração. (d) CO revelando captação intensa no mesmo local, corpo vertebral D10 (seta fina) e processo transversal direito de D9 (seta grossa).

FONTE: Ha JY, Jeon KN, Bae K, Choi BH. Effect of Bone Reading CT software on radiologist performance in detecting bone metastases from breast cancer. *Br J Radiol.* 2017 Apr;90(1072):20160809. doi: 10.1259/bjr.20160809.

O Colégio Real de Radiologistas do Reino Unido (Royal College of Radiologists - RCR UK) recomenda o estadiamento com TC do abdômen, da pelve e do tórax para as lesões com tumores grandes (T4) ou com metástase linfonodal avançada (FIGURAS 9-10) ²⁶.

As recomendações da Rede Nacional Abrangente de Câncer da América do Norte (North American National Comprehensive Cancer Network - NCCN) indica CO, TC/RM abdominal (e pélvica se sintomático), TC/¹⁸F-NaF PET-TC em pacientes sintomáticos ou em estágio I-IIB com dor óssea localizada e fosfatase alcalina sérica elevada. A grande parcela das metástases ósseas secundárias ao câncer de mama tem aspecto osteolítico, entretanto, metástases blásticas predominam em até 20% dos casos ⁴⁷.

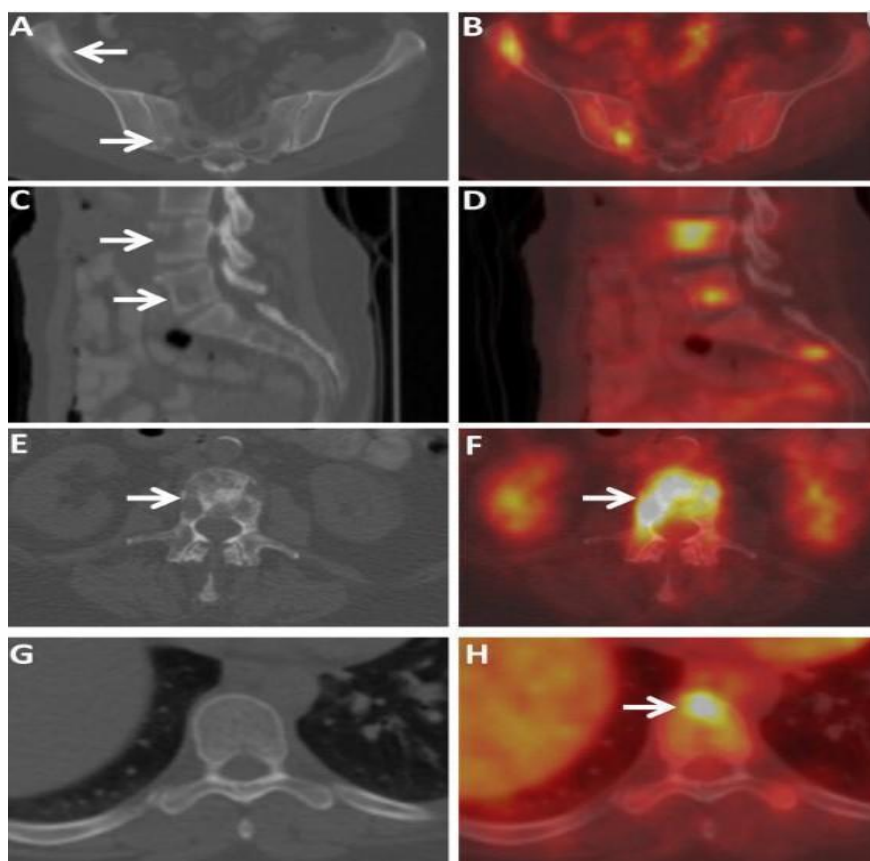


FIGURA 10. Imagens de TC e PET/TC de metástases ósseas categorizadas por sua morfologia tomográfica (blástica, lítica, mista e TC oculta). Imagens axiais de TC (A) e PET/TC FDG fundidas (B) da pelve de paciente feminina de 41 anos com CDI demonstram lesões ósseas blásticas ávidas por FDG (setas). Imagens sagitais de TC (C) e PET/TC FDG fundidas (D) da coluna lombossacra de paciente feminina de 45 anos com CDI demonstram diversas lesões ósseas líticas ávidas por FDG (setas). Imagens axiais de TC (E) e PET/TC FDG fundidas (F) da coluna lombar de paciente feminina de 68 anos com ILC demonstram uma lesão óssea mista blástica-lítica ávida por FDG. Imagens de TC axial (G) e PET/TC FDG fundida (H) através da coluna dorsal de paciente feminina de 41 anos com CDI demonstram foco ávido por FDG em corpo vertebral (seta), sem correlação com a TC, classificado como TC lesão oculta. Estas metástases ósseas em todos os quatro pacientes foram confirmadas por biópsia.

FONTE: Dashevsky BZ, Goldman DA, Parsons M, Gönen M, Corben AD, Jochelson MS, Hudis CA, Morrow M, Ulaner GA. Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on FDG PET/CT: importance of histologic subtype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Oct;42(11):1666-1673. doi: 10.1007/s00259-015-3080-z.

A atividade osteoblástica pode ser avaliada por meio de CO com radionuclídeos tecnécio-99m-metileno difosfonato (Tc-MDP), uma técnica amplamente utilizada para avaliar a extensão da doença e a resposta ao tratamento no osso de pacientes com metástase. Para caracterizar metástases ósseas, a CO tem alta sensibilidade, mas especificidade relativamente

baixa, uma vez que condições benignas, como fratura, osteoartrite, doenças degenerativas das articulações e discos, podem desencadear aumento da renovação óssea e acúmulo de radiotraçador ³⁸.

A CO com radionuclídeos (^{99m}Tc-HDP) permanece uma técnica de escolha amplamente utilizada na avaliação de doença óssea osteoblástica ou metastática mista. Sua acessibilidade e baixo custo, além de sua capacidade de detectar atividade osteogênica até 2 a 18 meses antes do aparecimento de sinais clínicos, analíticos ou radiográficos ósseos, tornaram esta técnica uma ferramenta de grande utilidade no estudo do estadiamento inicial (FIGURA 11) ³⁸.



FIGURA 11. Paciente feminina de 54 anos com histórico de câncer de mama. Imagens de corpo inteiro do esqueleto após injeção intravenosa de 20 mCi de difosfonato marcado com tecnécio-99m (^{99m}Tc-MDP), mostrando captação homogênea do traçador em todo o esqueleto. Posteriormente, novo exame, com injeção intravenosa de 7,67 mCi de fluoreto de sódio marcado com flúor-18 (¹⁸F-NaF) mostrando uma região diferente de captação aumentada na coluna vertebral.

FONTE: Dadgar H, Norouzbeigi N, Jokar N, Zareizadeh J, Gholamrezanezhad A, Ahmadzadehfah H, Abbaszadeh M, Assadi M. Comparison of ¹⁸F-NaF Imaging, ^{99m}Tc-MDP Scintigraphy, and ¹⁸F-FDG for Detecting Bone Metastases. World J Nucl Med. 2022 Apr 30;21(1):1-8. doi: 10.1055/s-0042-1748154.

A PET/TC ¹⁸FDG é frequentemente recomendada quando os achados nos exames por imagem convencionais são suspeitos ou incertos (FIGURA 12) ⁴⁵.

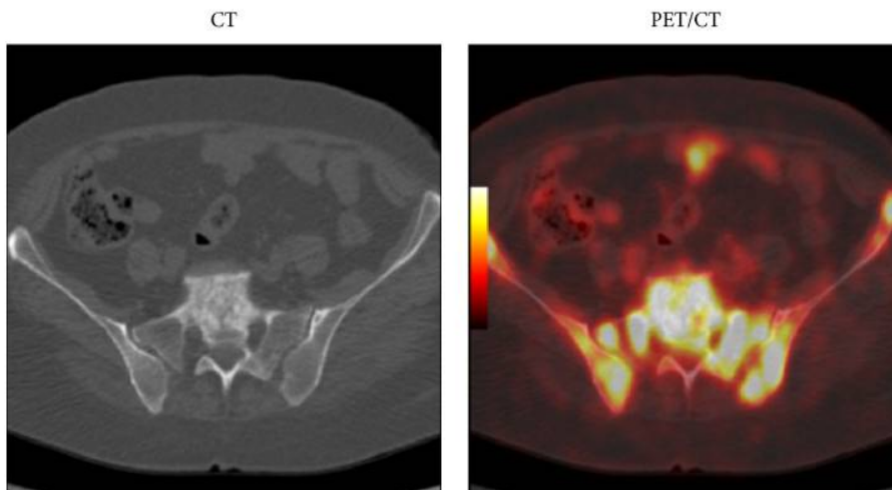


FIGURA 12. Paciente feminina de 35 anos com câncer de mama avaliada por PET/TC 18FDG pré-tratamento, mostrando múltiplas lesões metastáticas ósseas, sendo em ossos pélvicos com desenvolvimento precoce concomitante de lesão óssea metastática osteoblástica em S1.

FONTE: Al-Muqbel KM. Bone Marrow Metastasis Is an Early Stage of Bone Metastasis in Breast Cancer Detected Clinically by F18-FDG-PET/CT Imaging. Biomed Res Int. 2017;2017:9852632. doi: 10.1155/2017/9852632.

Desse modo, a CO ou PET/TC 18F-NaF podem ser desconsiderados quando o PET/TC 18FDG já detectou metástases ósseas (FIGURA 13)⁴⁸. Apesar do radiofármaco 18F-NaF ter boa performance diagnóstica na identificação e descrição da extensão das lesões ósseas, ainda restam alguns desafios como alto custo, resultados falso-positivos, alta dose de radiação e a dificuldade de aquisição do 18F-NaF haja vista sua pouca disponibilidade⁴⁸.

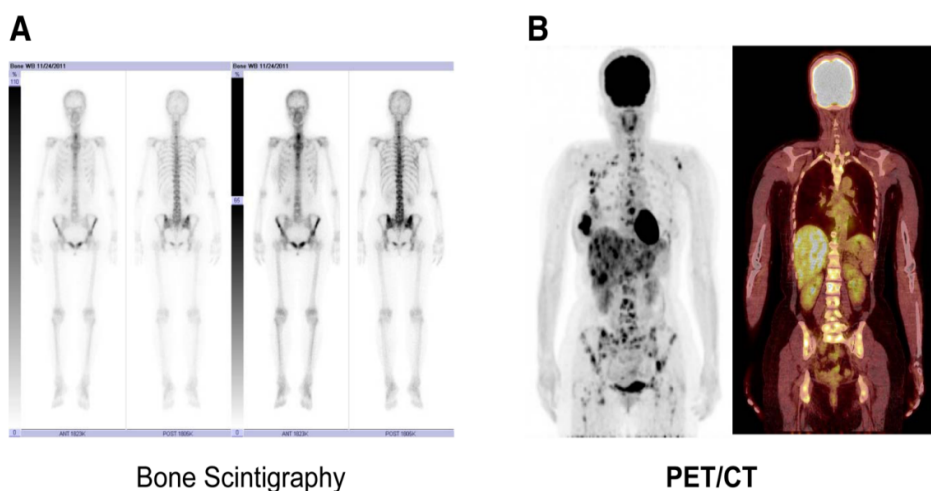


FIGURA 13. Caso clínico em paciente com múltiplas metástases ósseas em que os achados da CO (a) foram

inconsistentes com os achados da PET/TC (b). PET/TC demonstrou claramente múltiplas metástases ósseas (b), mas os achados da CO foram ambíguos, com apenas uma captação ligeiramente aumentada nas lesões metastáticas (a).

FONTE: Niikura N, Hashimoto J, Kazama T, Koizumi J, Ogiya R, Terao M, Oshitanai R, Morioka T, Tsuda B, Okamura T, Saito Y, Iwaisako K, Iwamoto T, Hayashi N, Imai Y, Tokuda Y. Diagnostic performance of (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT and bone scintigraphy in breast cancer patients with suspected bone metastasis. *Breast Cancer*. 2016 Jul;23(4):6⁶²-7. doi: 10.1007/s12282-015-0621-z.

O 18F-NaF pode ter potencial de substituir 99mTc-MDP como radiofármaco de escolha para imagem óssea, em pacientes com câncer de alto risco (FIGURA 14) ⁴⁹.

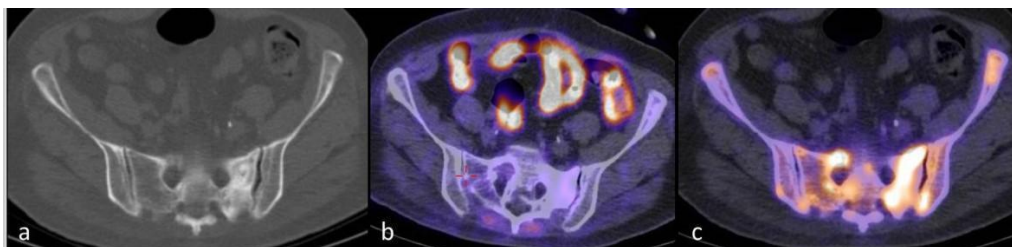


FIGURA 14. Comparação de NaF e PET-TC FDG na mesma paciente feminina de 65 anos com câncer de mama metastático, a TC (a) mostra aumento da atividade blástica no sacro à esquerda, aumento da captação do traçador de NaF PET no sacro à esquerda e também em ambos ilios (b), mas a atividade da doença é menos observada no PET FDG.

FONTE: Pesapane F, Downey K, Rotili A, Cassano E, Koh DM. Imaging diagnosis of metastatic breast cancer. *Insights Imaging* 2020;11:79 <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00885-4>.

A detecção radiográfica de metástase de câncer no osso é mais comumente realizada pela identificação de locais de remodelação óssea ativa mas apresenta limitações inerentes ao exame radiográfico como a sobreposição de estruturas anatômicas e menor resolução espacial com detalhes morfológicos. O SPECT otimiza a análise diagnóstica ao reduzir o número de lesões equivocadas detectadas na CO (FIGURA 15) ³⁰.

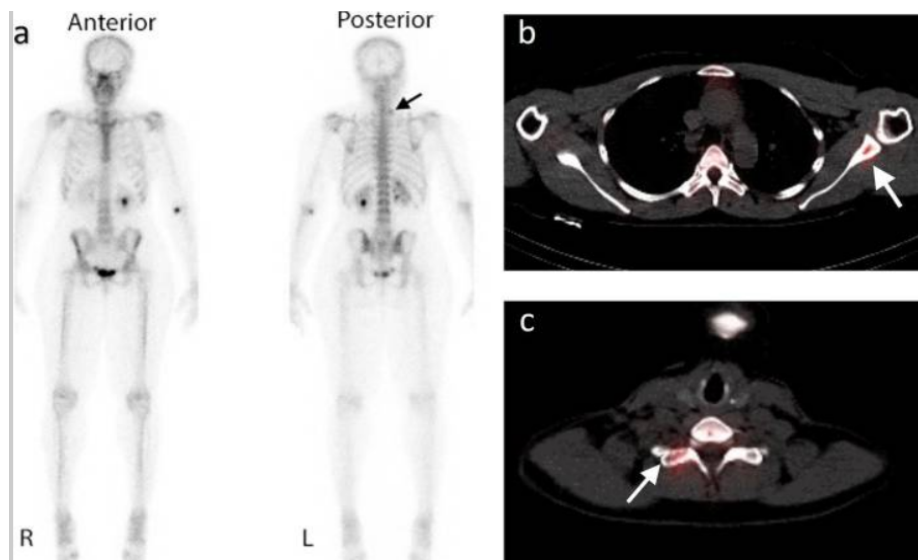


FIGURA 15. CO versus SPECT. Imagens de uma CO (a) e visualizações de uma SPECT da coluna dorsal (b) e cervical (c) em uma paciente feminina de 56 anos com câncer de mama. O acúmulo anormal sutil do traçador está presente na raiz do pescoço esquerdo na CO plana (seta preta) com acúmulo normal no trato urinário e no local da injeção (a). SPECT-TC demonstra captação correspondente no processo transversal direito de C7 (c seta branca), mas captação adicional na escápula esquerda (b seta branca) não visível apenas nas imagens planas.

FONTE: Pesapane F, Downey K, Rotili A, Cassano E, Koh DM. Imaging diagnosis of metastatic breast cancer. *Insights Imaging* 2020;11:79 <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00885-4>.

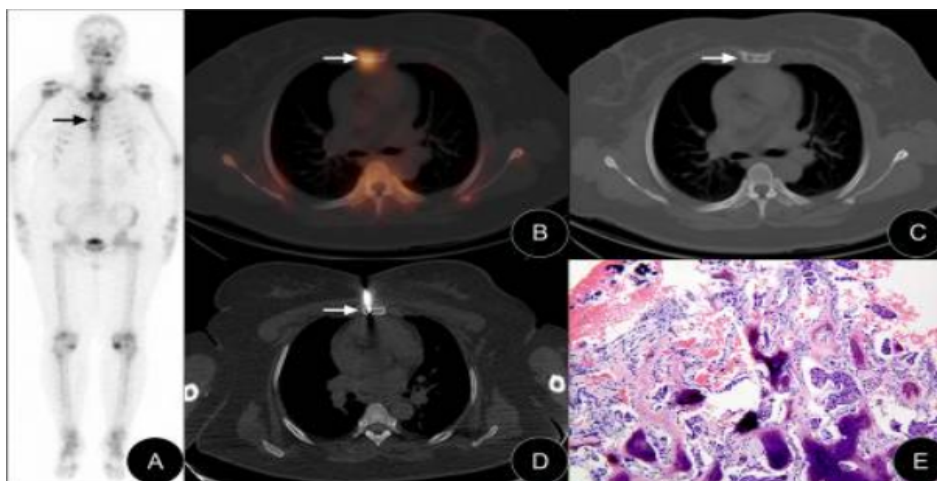


FIGURA 16. Biópsia de medula óssea direcionada guiada por SPECT/TC no corpo esternal. CO anterior, imagem de SPECT/TC, imagem de biópsia e imagem anatomopatológica de paciente com carcinoma ductal invasivo de mama esquerda (feminina, 44 anos). A A CO anterior sugeriu aumento do metabolismo anormal focal no corpo esternal (seta preta). B, C A SPECT/TC mostrou destruição óssea em local de aumento do metabolismo no corpo esternal. D Biópsia percutânea guiada por SPECT/TC do alvo biológico no corpo esternal. E os resultados do exame anatomopatológico sugeriram carcinoma ductal invasivo da mama metastático.

FONTE: Li X, An C, Zhang W. Is it sufficient to evaluate metastatic bone involvement in breast cancer using SPECT/CT? A new approach of SPECT/CT-guided targeted bone marrow biopsy. *BMC Cancer*. 2022 Jun 4;22(1):614. doi: 10.1186/s12885-022-09702-1.

A imagem híbrida do SPECT/TC permite a avaliação da estrutura óssea em três planos espaciais por meio da visualização simultânea da imagem anatômica e funcional, além da imagem do metabolismo ósseo (FIGURAS 16) ³⁰.

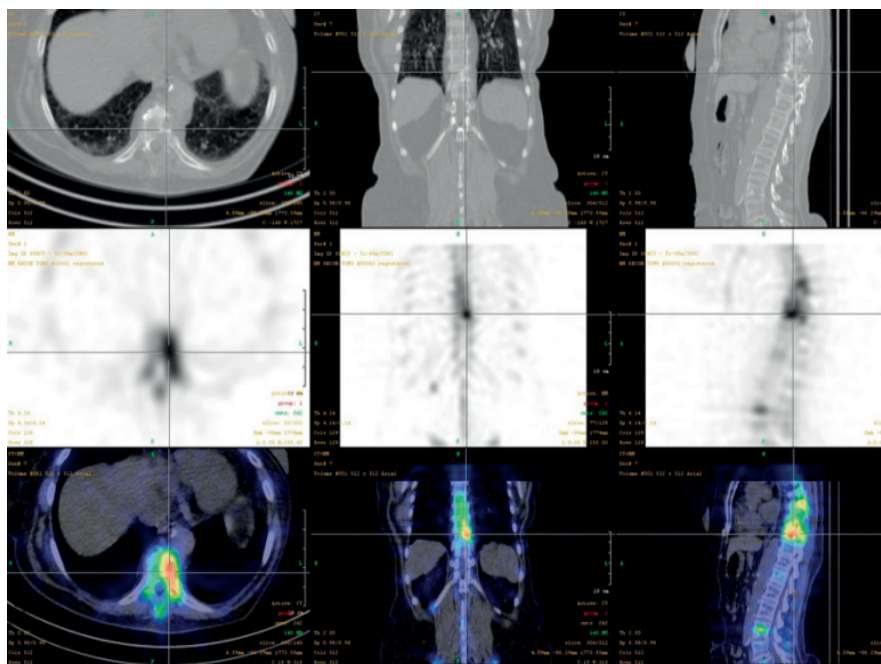


FIGURA 17. Câncer de mama com metástases ósseas mistas (TC superior da figura , SPECT na parte central, imagens SPECT/CT fundidas na parte inferior).

FONTE: Simanek M, Koranda P. SPECT/CT imaging in breast cancer - current status and challenges. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016 Dec;160(4):474-483. doi: 10.5507/bp.2016.036.

A imagem híbrida SPECT/TC facilita a caracterização de lesões duvidosas em imagens planas, bem como a identificação de lesões líticas e sua transformação esclerótica em pacientes que respondem ao tratamento (FIGURAS 17-18) ³⁰. É necessário, portanto, métodos de imagem que alcancem a avaliação global do tumor e a detecção acurada da lesão maligna para otimizar a confiança no rastreamento preciso, caracterização de excelência e monitoramento da resposta ao tratamento na doença metastática sem aumento na dose de radiação ⁴⁰. Os benefícios potenciais da RM com imagem molecular incluem a fusão de dados de PET e RM em uma única aquisição de imagem, o que pode resultar em melhor visualização de metástases sem a radiação ionizante adicional da TC ⁵⁰.

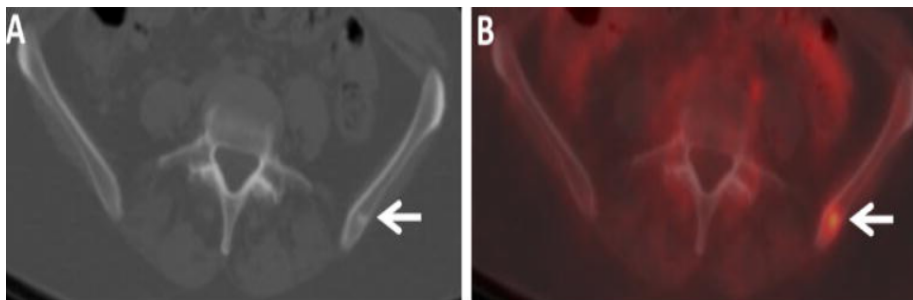


FIGURA 18. Pequena metástase óssea blástica ávida por FDG em paciente feminina, imagens axial de TC (A) e FDG PET/TC fundida (B) nos ossos da pelve de paciente feminina de 56 anos com CDI demonstram uma pequena lesão óssea blástica ávida por FDG no ílio esquerdo (setas). Pequenas lesões semelhantes, ávidas por FDG foram observadas na escápula esquerda e no ísquio esquerdo (não mostrado). A metástase óssea foi confirmada por biópsia.

FONTE: Dashevsky BZ, Goldman DA, Parsons M, Gönen M, Corben AD, Jochelson MS, Hudis CA, Morrow M, Ulaner GA. Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on FDG PET/CT: importance of histologic subtype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Oct;42(11):1666-1673. doi: 10.1007/s00259-015-3080-z.

A RM e a TC também podem ser usadas para demonstrar a presença ou ausência de destruição cortical e/ou reação periosteal. Isto ajudaria a diferenciar tumores benignos de malignos quando estas características são difíceis de determinar nas radiografias ⁴⁰. Técnicas híbridas utilizadas desde os anos 2000, incluem a injeção venosa periférica do radiofármaco ¹⁸F-FDG que é a glicose marcada com flúor radioativo, sendo utilizado no exame PET-TC e PET-RM, a TC de corpo inteiro e a RM de corpo inteiro podem ajudar no diagnóstico e seguimento das lesões (FIGURAS 19-20) ⁵⁰.

Embora PET/TC abranja a maior parte do corpo, mensura a atividade metabólica tumoral e seja ferramenta útil para avaliar estadiamento e resposta ao tratamento, PET é limitado por fatores como alta captação em órgãos normais, variabilidade na captação do traçador nas lesões, aumento da dose de radiação ou achados indeterminados devido ao tamanho da lesão (menor que 1cm) ⁵¹.

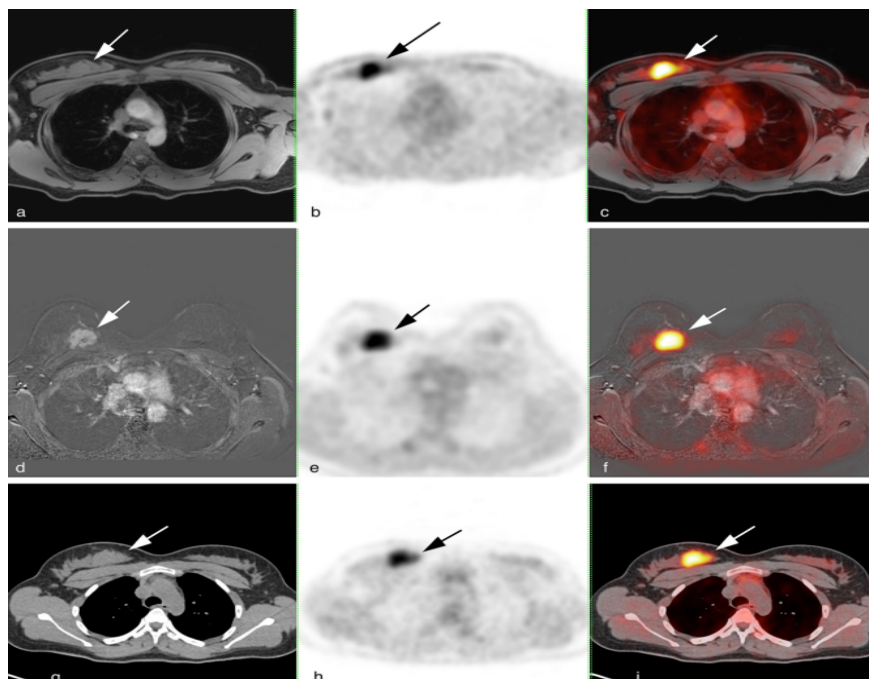


FIGURA 19. Paciente feminina de 38 anos com carcinoma ductal invasivo grau 3 da mama direita pT2, pN2, M0. Ilustração do protocolo de aquisição dos exames PET/RM e PET/TC. RM Dixon T1W de corpo inteiro (a) com PET correspondente (b) e imagens PET/RM de fusão (c) na posição supina, seguida por RM de mama (d) com aquisição de PET correspondente (e) e PET/RM fundido (f) em decúbito ventral e PET/TC tardio (g, h, i) aquisições em decúbito dorsal. Observe a lesão em massa do quadrante superior interno (setas em todas as imagens). A lesão é detectada na RM de mama (d) devido à sua captação de contraste. Também é claramente visível no PET nas três aquisições (b, e, h) devido ao seu intenso metabolismo. No entanto, como esperado, é quase invisível tanto na RM T1W sem contraste (a) quanto na TC sem contraste (g).

FONTE: Botsikas D, Bagetakos I, Picarra M, Da Cunha Afonso Barisits AC, Boudabbous S, Montet X, Lam GT, Mainta I, Kalovidouri A, Becker M. What is the diagnostic performance of 18-FDG-PET/MR compared to PET/CT for the N- and M- staging of breast cancer? *Eur Radiol.* 2019 Apr;29(4):1787-1798. doi: 10.1007/s00330-018-5720-8.

Na avaliação detalhada das lesões por metástases ósseas, por vezes, a PET-RM se mostra mais sensível em relação a PET-TC⁷. Vale ressaltar que PET/TC apresenta maior custo e maior exposição à radiação em comparação a CO⁵³.

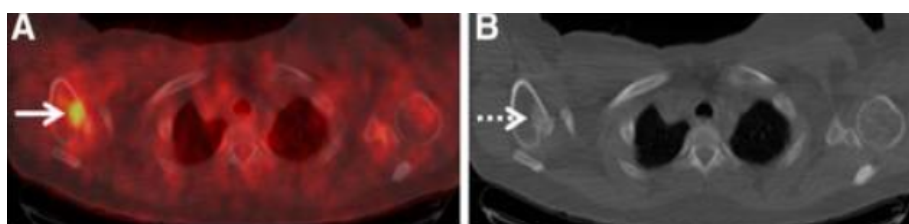


FIGURA 20. Paciente feminina de 62 anos com ILC em estágio III inicial subestimado para IV por PET 18FDG e TC. (A) Imagem axial fundida de PET/TC 18FDG demonstra metástases da cabeça do úmero direito

previamente desconhecidas como lesão óssea ávida por 18FDG (seta). (B) A lesão metastática é aparente como lesão óssea blástica na TC (seta). A biópsia confirmou metástase óssea.

FONTE: Hogan MP, Goldman DA, Dashevsky B, Riedl CC, Gönen M, Osborne JR, Jochelson M, Hudis C, Morrow M, Ulaner GA. Comparison of 18F-FDG PET/CT for Systemic Staging of Newly Diagnosed Invasive Lobular Carcinoma Versus Invasive Ductal Carcinoma. J Nucl Med. 2015 Nov;56(11):1674-80. doi: 10.2967/jnumed.115.161455.

Para enfrentar esses desafios, houve desenvolvimentos na tecnologia WB/MRI que resultou na avaliação de todo o corpo ⁵¹. Ademais, a RM oferece sensibilidade e especificidade próximas a 70-100% para a detecção de metástases ósseas (FIGURA 21) ³⁰. No caso das metástases ósseas, na WB/MRI a sequência ponderada em difusão é considerada a técnica de imagem de corpo inteiro com maior acurácia diagnóstica para sua avaliação, com desempenho superior à CO ou PET/TC. Os protocolos de WB-MRI devem incluir sequências morfológicas ponderadas em T1 e T2 sem e com supressão de gordura, além de sequências ponderadas em difusão e devem sempre ser interpretadas em conjunto. Além disso, as sequências ponderadas em T1 e T2, permitem a diferenciação e quantificação dos componentes gordurosos e hídricos da medula óssea, permitindo uma melhor compreensão das alterações produzidas na medula óssea com diferentes terapias ³⁵.

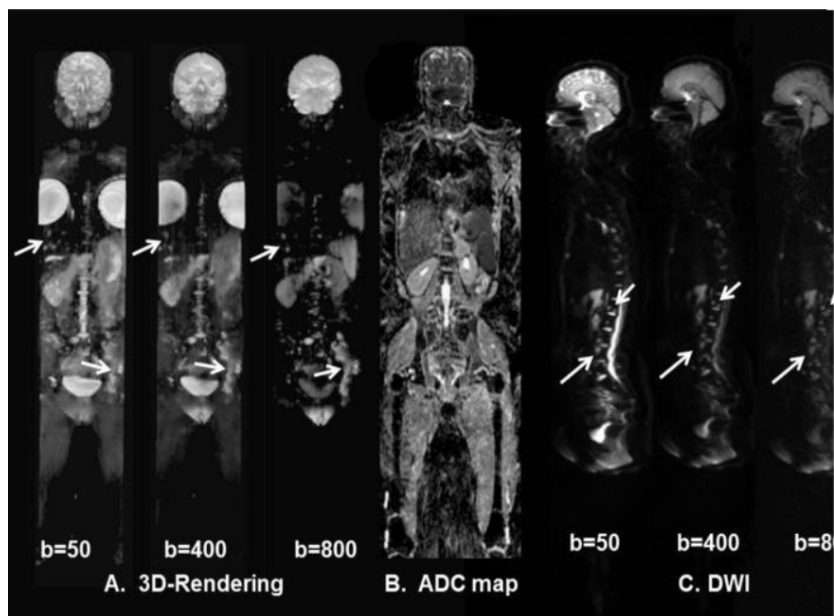


FIGURA 21. Demonstração do WB-DWI em paciente feminina de 46 anos com câncer de mama metastático. A.) Visualização tridimensional de lesões metastáticas utilizando diferentes valores de b do DWI. Existem alterações progressivas na intensidade do sinal DWI nos locais metastáticos (setas brancas) da pelve esquerda, coluna dorsal, lombar e fígado. B.) Um mapa ADC coronal através da secção média do paciente. C.) Diferentes valores b de imagens sagitais WB-DWI da coluna vertebral mostrando múltiplas regiões metastáticas.

FONTE: Jacobs MA, Macura KJ, Zaheer A, Antonarakis ES, Stearns V, Wolff AC, Feiweier T, Kamel IR, Wahl RL, Pan L. Multiparametric Whole-body MRI with Diffusion-weighted Imaging and ADC Mapping for the

A contribuição dos achados em exame diagnóstico por imagem na nova era da medicina personalizada, bem como do tratamento tumor-específico, tem revolucionado a abordagem diagnóstica convencional e auxiliado no reestadiamento dos pacientes com doença avançada (FIGURA 22) ⁴⁸.

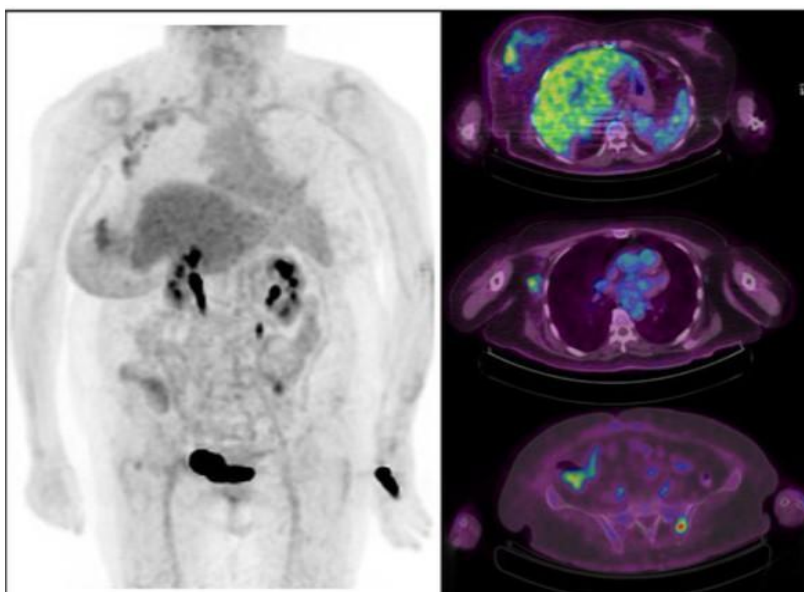


FIGURA 22. Paciente feminina de 67 anos de idade com IDC triplo negativo em estágio clínico IIIB da mama direita, apresentou foco hipermetabólico ósseo no íliaco esquerdo (SUV máx., 5,6) sem correlação na TC de baixa dose para a análise de PET/TC. A biópsia confirmou metástase óssea, e a paciente foi reestadiada para o estágio IV.

FONTE: Ko H, Baghdadi Y, Love C, Sparano JA. Clinical Utility of 18F-FDG PET/CT in Staging Localized Breast Cancer Before Initiating Preoperative Systemic Therapy. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Sep;18(9):1240-1246. doi: 10.6004/jnccn.2020.7592.

5- Conclusão

Os métodos por imagem são ferramentas diagnósticas úteis na investigação de metástases ósseas no câncer de mama, sendo solicitados assim que o diagnóstico histopatológico é realizado. Equipamentos diagnósticos por imagem com alta tecnologia são os aliados no diagnóstico e seguimento destes pacientes oncológicos, porém existe um elevado custo financeiro na aquisição e manutenção dos equipamentos, aquisição de contrastes, e também custo em relação aos profissionais médicos e enfermagem, técnicos dos

equipamentos, o que eleva o custo final dos exames.

A avaliação da progressão da doença para além do sítio primário é primordial, pois os ossos são o sítio mais atingido pelas metástases deste tipo de câncer. Os exames serão indicados pelo oncologista, que reavalia os achados em intervalos, estadiando a doença, e indicando tratamento de acordo com os achados. Além do diagnóstico, os exames de seguimento, para monitoramento do paciente oncológico é extremamente importante, e os exames serão indicados conforme a evolução, de forma que qualquer lesão nova deverá ter seu diagnóstico histopatológico final. Este acompanhamento oncológico incorpora o conceito de medicina integrada e personalizada no cuidado ao paciente.

O paciente oncológico necessita de cuidado em várias esferas da atenção multidisciplinar. Sob essa óptica, tais ferramentas se configuram cruciais para minimizar complicações de modo a retardar ou até mesmo prevenir lesões ósseas, que impactam na qualidade de vida do paciente, com melhor desfecho clínico e auxílio na implementação de plano de tratamento personalizado.

Diagnósticos sofisticados, incluindo imagens moleculares e perfis de expressão genômica, permitem uma melhor caracterização do tumor. Esses diagnósticos, combinados com novas técnicas cirúrgicas e radioterápicas, resultam em uma abordagem multidisciplinar colaborativa para minimizar a recorrência e reduzir a morbidade associada ao tratamento, e abordagens para o diagnóstico e manejo do câncer de mama. Desse modo, o diagnóstico e o tratamento da doença maligna da mama se encontram em dinâmica mudança de paradigma, passando de uma abordagem única para uma era de medicina personalizada. Nos países desenvolvidos estes métodos já são usados de rotina, pois permitem diagnósticos precisos, e mesmo que alguma lesão em que os exames por imagens deixem dúvida sobre sua etiologia, a biópsia óssea será realizada.

Estes exames diagnósticos que, em nosso país, têm acesso restrito a rede privada, deveriam ser implementados aos pacientes da rede pública. A contribuição desses achados, bem como do tratamento tumor-específico, têm revolucionado a abordagem diagnóstica convencional e auxiliado no reestadiamento dos pacientes com doença avançada. Portanto, é crucial que o estadiamento realizado por meio de métodos diagnósticos por imagem seja preciso, para selecionar o tratamento mais adequado e melhorar a sobrevida dos pacientes.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer, INCA, 2023.
2. Tahara, R.K., Brewer, T.M., Theriault, R.L., Ueno, N.T. (2019). Bone Metastasis of Breast Cancer. In: Ahmad, A. (eds) Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1152. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_7.
3. Ulmert D, Solnes L, Thorek DLj. Contemporary approaches for imaging skeletal metastasis. *Bone Res.* 2015 Jul 14;3:15024. doi: 10.1038/boneres.2015.24. PMID: 26273541; PMCID: PMC4502405.
4. Huynh PT, Lemeshko SV, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D'Orsi C, Harvey JA, Hayes MK, Jokich PM, Lee SJ, Lehman CD, Mainiero MB, Mankoff DA, Patel SB, Reynolds HE, Sutherland ML, Haffty BG. ACR Appropriateness Criteria® Stage I Breast Carcinoma. *J Am Coll Radiol.* 2016 Nov;13(11S):e53-e57. doi: 10.1016/j.jacr.2016.09.024. PMID: 27814824.
5. Ha JY, Jeon KN, Bae K, Choi BH. Effect of Bone Reading CT software on radiologist performance in detecting bone metastases from breast cancer. *Br J Radiol.* 2017 Apr;90(1072):20160809. doi: 10.1259/bjr.20160809. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28256905; PMCID: PMC5605069.
6. Sanches PG, Peters S, Rossin R, Kaijzel EL, Que I, Löwik CW, Grüll H. Bone metastasis imaging with SPECT/CT/MRI: a preclinical toolbox for therapy studies. *Bone.* 2015 Jun;75:62-71. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.002. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25680341.
7. Park S, Yoon JK, Jin Lee S, Kang SY, Yim H, An YS. Prognostic utility of FDG PET/CT and bone scintigraphy in breast cancer patients with bone-only metastasis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(50):e8985. doi: 10.1097/MD.00000000000008985. PMID: 29390293; PMCID: PMC5815705.
8. Von Moos R, Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown J, Fallowfield L, Patrick DL, Cleeland C, Damyanov D, Palazzo FS, Marx G, Zhou Y, Braun A, Balakumaran A, Qian Y. Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases. *Support Care Cancer.* 2016 Mar;24(3):1327-37. doi: 10.1007/s00520-015-2908-1. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26329397; PMCID: PMC4729787.
9. Roberts CC, Daffner RH, Weissman BN, Bancroft L, Bennett DL, Blebea JS, Bruno

- MA, Fries IB, Germano IM, Holly L, Jacobson JA, Luchs JS, Morrison WB, Olson JJ, Payne WK, Resnik CS, Schweitzer ME, Seeger LL, Taljanovic M, Wise JN, Lutz ST. ACR appropriateness criteria on metastatic bone disease. *J Am Coll Radiol*. 2010 Jun;7(6):400-9. doi: 10.1016/j.jacr.2010.02.015. Erratum in: *J Am Coll Radiol*. 2010 Sep;7(9):e1. PMID: 20522392.
10. Li X, An C, Zhang W. Is it sufficient to evaluate metastatic bone involvement in breast cancer using SPECT/CT? A new approach of SPECT/CT-guided targeted bone marrow biopsy. *BMC Cancer*. 2022 Jun 4;22(1):614. doi: 10.1186/s12885-022-09702-1. PMID: 35659208; PMCID: PMC9167511.
 11. Ha JY, Jeon KN, Bae K, Choi BH. Effect of Bone Reading CT software on radiologist performance in detecting bone metastases from breast cancer. *Br J Radiol*. 2017 Apr;90(1072):20160809. doi: 10.1259/bjr.20160809. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28256905; PMCID: PMC5605069.
 12. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med* 2016;57 Suppl1:9S-16S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.157834>.
 13. Hong JH, Goo JM, Moon HG, Chang JM, Lee JH, Park CM. Usefulness of staging chest-CT in patients with operable breast cancer. *PLoS ONE* 2021;16(2):e0246563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246563>.
 14. Onega T, Beaber EF, Sprague BL, Barlow WE, Haas JS, Tosteson AN, D Schnall M, Armstrong K, Schapira MM, Geller B, Weaver DL, Conant EF. Breast cancer screening in an era of personalized regimens: a conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer*. 2014 Oct 1;120(19):2955-64. doi: 10.1002/cncr.28771. Epub 2014 May 15. PMID: 24830599; PMCID: PMC4342235.
 15. Chikarmane SA, Tirumani SH, Howard SA, Jagannathan JP, DiPiro PJ. Metastatic patterns of breast cancer subtypes: what radiologists should know in the era of personalized cancer medicine. *Clin Radiol*. 2015 Jan;70(1):1-10. doi: 10.1016/j.crad.2014.08.015. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25300558.
 16. Tan, P H, Ellis, I, Allison, K, Brogi, E, Fox, S B, Lakhani, S, Lazar, A J, Morris, E A, Sahin, A, Salgado, R, Sapino, A, Sasano, H, Schnitt, S, Sotiriou, C, van Diest, P, White, V A, Lokuhetty, D, Cree, I A & for the WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2020) *Histopathology* 77, 181–185. <https://doi.org/10.1111/his.14091> The 2019 World Health Organization classification

of tumours of the breast.

17. Bhaludin BN, Tunariu N, Koh DM, Messiou C, Okines AF, McGrath SE, Ring AE, Parton MM, Sharma B, Gagliardi T, Allen SD, Pope R, Johnston SRD, Downey K. A review on the added value of whole-body MRI in metastatic lobular breast cancer. *Eur Radiol.* 2022 Sep;32(9):6514-6525. doi: 10.1007/s00330-022-08714-6. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35384456.
18. Hogan MP, Goldman DA, Dashevsky B, Riedl CC, Gönen M, Osborne JR, Jochelson M, Hudis C, Morrow M, Ulaner GA. Comparison of 18F-FDG PET/CT for Systemic Staging of Newly Diagnosed Invasive Lobular Carcinoma Versus Invasive Ductal Carcinoma. *J Nucl Med.* 2015 Nov;56(11):1674-80. doi: 10.2967/jnumed.115.161455. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26294295; PMCID: PMC4869690.
19. Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Vercellino L, Hamy AS, Delord M, Berenger N, Toubert ME, Misset JL, Hindié E. The yield of 18F-FDG PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study. *J Nucl Med.* 2011 Oct;52(10):1526-34. doi: 10.2967/jnumed.111.093864. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21880576.
20. Dashevsky BZ, Goldman DA, Parsons M, Gönen M, Corben AD, Jochelson MS, Hudis CA, Morrow M, Ulaner GA. Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on FDG PET/CT: importance of histologic subtype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Oct;42(11):1666-1673. doi: 10.1007/s00259-015-3080-z. Epub 2015 May 14. PMID: 25971426; PMCID: PMC4558334.
21. INCA dados_e_numeros_site_cancer_mama_setembro2022
22. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Aug;30(8):1194–220.
23. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer International Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>.
24. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Parâmetros técnicos para detecção precoce do câncer de mama. / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.
25. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA.* 2014;311:1327–1335.
26. Pesapane F, Downey K, Rotili A, Cassano E, Koh DM. Imaging diagnosis of metastatic breast cancer. *Insights Imaging.* 2020 Jun 16;11(1):79. doi: 10.1186/s13244-020-00885-4. PMID: 32548731; PMCID: PMC7297923.

27. Lim CH, Moon SH, Cho YS, Im YH, Choe YS, Kim BT, Lee KH. Relation between primary tumor FDG avidity and site of first distant metastasis in patients with breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(32):e4266. doi: 10.1097/MD.00000000000004266. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct 07;95(40):e503a. PMID: 27512840; PMCID: PMC4985295.
28. Chen YC, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss. *Breast Cancer Res*. 2010;12(6):215. doi: 10.1186/bcr2781. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21176175; PMCID: PMC3046443.
29. He F, Chiou AE, Loh HC, Lynch M, Seo BR, Song YH, Lee MJ, Hoerth R, Bortel EL, Willie BM, Duda GN, Estroff LA, Masic A, Wagermaier W, Fratzl P, Fischbach C. Multiscale characterization of the mineral phase at skeletal sites of breast cancer metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 3;114(40):10542-10547. doi: 10.1073/pnas.1708161114. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28923958; PMCID: PMC5635895.
30. Ellmann S, Seyler L, Evers J, Heinen H, Bozec A, Prante O, Kuwert T, Uder M, Bäuerle T. Prediction of early metastatic disease in experimental breast cancer bone metastasis by combining PET/CT and MRI parameters to a Model-Averaged Neural Network. *Bone*. 2019 Mar;120:254-261. doi: 10.1016/j.bone.2018.11.008. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30445200.
31. Al-Muqbel KM. Bone Marrow Metastasis Is an Early Stage of Bone Metastasis in Breast Cancer Detected Clinically by F18-FDG-PET/CT Imaging. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9852632. doi: 10.1155/2017/9852632. Epub 2017 Aug 13. PMID: 28884133; PMCID: PMC5572575.
32. Seeley EH, Wilson KJ, Yankeelov TE, Johnson RW, Gore JC, Caprioli RM, Matrisian LM, Sterling JA. Co-registration of multi-modality imaging allows for comprehensive analysis of tumor-induced bone disease. *Bone*. 2014 Apr;61:208-16. doi: 10.1016/j.bone.2014.01.017. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24487126; PMCID: PMC4005328.
33. Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Ferretti A, Chondrogiannis S, Pomerri F, Rubello D, Muzzio PC. Early bone marrow metastasis detection: the additional value of FDG-PET/CT vs. CT imaging. *Biomed Pharmacother*. 2012 Sep;66(6):448-53. doi: 10.1016/j.biopha.2012.06.004. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22902054.
34. Dadgar H, Norouzbeigi N, Jokar N, Zareizadeh J, Gholamrezanezhad A, Ahmadzadehfah H, Abbaszadeh M, Assadi M. Comparison of 18 F-NaF Imaging, 99m Tc-MDP Scintigraphy, and 18 F-FDG for Detecting Bone Metastases. *World J Nucl*

- Med. 2022 Apr 30;21(1):1-8. doi: 10.1055/s-0042-1748154. PMID: 35502272; PMCID:PMC9056122.
35. Orcajo-Rincon J, Muñoz-Langa J, Sepúlveda-Sánchez JM, Fernández-Pérez GC, Martínez M, Noriega-Álvarez E, Sanz-Viedma S, Vilanova JC, Luna A. Review of imaging techniques for evaluating morphological and functional responses to the treatment of bone metastases in prostate and breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2022 Jul;24(7):1290-1310. doi: 10.1007/s12094-022-02784-0. Epub 2022 Feb 13. PMID: 35152355; PMCID: PMC9192443.
36. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer International Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>.
37. Huynh, P. T., Lemeshko, S. V., Mahoney, M. C., Newell, M. S., Bailey, L., Barke, L. D., ... Haffty, B. G. (2016). *ACR Appropriateness Criteria® Stage I Breast Carcinoma*. *Journal of the American College of Radiology*, 13(11), e53–e57. doi:10.1016/j.jacr.2016.09.024).
38. Ikeda T, Kitajima K, Tsuchitani T, Takahashi Y, Hama Y, Kotura N. Effectiveness of quantitative bone SPECT/CT for bone metastasis diagnosis. *Hell J Nucl Med*. 2022 Sep-Dec;25(3):253-259. doi: 10.1967/s002449912513. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36507881.
39. Hansen JA, Naghavi-Behzad M, Gerke O, Baun C, Falch K, Duvnjak S, Alavi A, Høilund-Carlsen PF, Hildebrandt MG. Diagnosis of bone metastases in breast cancer: Lesion-based sensitivity of dual-time-point FDG-PET/CT compared to low-dose CT and bone scintigraphy. *PLoS One*. 2021 Nov 18;16(11):e0260066. doi: 10.1371/journal.pone.0260066. PMID: 34793550; PMCID: PMC8601566.
40. Isaac A, Dalili D, Dalili D, Weber MA. State-of-the-art imaging for diagnosis of metastatic bone disease. *Radiologe*. 2020 Nov;60(Suppl 1):1-16. doi: 10.1007/s00117-020-00666-6. PMID: 32211916; PMCID: PMC7686212.
41. Pujara AC, Raad RA, Ponzo F, Wassong C, Babb JS, Moy L, Melsaether AN. Standardized Uptake Values from PET/MRI in Metastatic Breast Cancer: An Organ-based Comparison With PET/CT. *Breast J*. 2016 May;22(3):264-73. doi: 10.1111/tbj.12569. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26843433; PMCID: PMC4915070.
42. Vadi SK, Mittal BR, Sood A, Singh G, Bal A, Parihar AS, Bhattacharya A, Basher RK, Kapoor R. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT imaging in suspected recurrence of male breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2019 Jan;40(1):63-72. doi: 10.1097/MNM.0000000000000928. PMID: 30312217; PMCID:

PMC6282661.

43. From Solid Tumors. *Acad Radiol*. 2018 Nov;25(11):1405-1414. doi: 10.1016/j.acra.2018.02.010. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29627288; PMCID: PMC6170723).
44. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2942-53. doi: 10.1200/JCO.2004.08.181. PMID: 15254062.
45. Hong S, Li J, Wang S. 18FDG PET-CT for diagnosis of distant metastases in breast cancer patients. A meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013 Jun;22(2):139-43. doi: 10.1016/j.suronc.2013.03.001. Epub 2013 Apr 5. PMID: 23566435.
46. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, Werner TJ, Alavi A. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2019 Feb;21(1):1-10. doi: 10.1007/s11307-018-1181-3. PMID: 29516387.
47. Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - NCCN Evid Blocks™. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2020.
48. Ko H, Baghdadi Y, Love C, Sparano JA. Clinical Utility of 18F-FDG PET/CT in Staging Localized Breast Cancer Before Initiating Preoperative Systemic Therapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Sep;18(9):1240-1246. doi: 10.6004/jnccn.2020.7592. PMID: 32886897.
49. Bénard F, Harsini S, Wilson D, Zukotynski K, Abikhzer G, Turcotte E, Cossette M, Metser U, Romsa J, Martin M, Mar C, Saad F, Soucy JP, Eigl BJ, Black P, Krauze A, Burrell S, Nichol A, Tardif JC. Intra-individual comparison of 18F-sodium fluoride PET-CT and 99mTc bone scintigraphy with SPECT in patients with prostate cancer or breast cancer at high risk for skeletal metastases (MITNEC-A1): a multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Dec;23(12):1499-1507. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00642-8. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36343655.
50. Ming Y, Wu N, Qian T, Li X, Wan DQ, Li C, Li Y, Wu Z, Wang X, Liu J, Wu N. Progress and Future Trends in PET/CT and PET/MRI Molecular Imaging Approaches for Breast Cancer. *Front Oncol*. 2020 Aug 12;10:1301. doi: 10.3389/fonc.2020.01301. PMID: 32903496; PMCID: PMC7435066.
51. Jacobs MA, Macura KJ, Zaheer A, Antonarakis ES, Stearns V, Wolff AC, Feiweier T, Kamel IR, Wahl RL, Pan L. Multiparametric Whole-body MRI with Diffusion-weighted Imaging and ADC Mapping for the Identification of Visceral and

- Osseous Metastases From Solid Tumors. *Acad Radiol*. 2018 Nov;25(11):1405-1414. doi: 10.1016/j.acra.2018.02.010. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29627288; PMCID: PMC6170723.
52. Botsikas D, Bagetakos I, Picarra M, Da Cunha Afonso Barisits AC, Boudabbous S, Montet X, Lam GT, Mainta I, Kalovidouri A, Becker M. What is the diagnostic performance of 18-FDG-PET/MR compared to PET/CT for the N- and M- staging of breast cancer? *Eur Radiol*. 2019 Apr;29(4):1787-1798. doi: 10.1007/s00330-018-5720-8. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30267154.
53. Niikura N, Hashimoto J, Kazama T, Koizumi J, Ogiya R, Terao M, Oshitanai R, Morioka T, Tsuda B, Okamura T, Saito Y, Iwaisako K, Iwamoto T, Hayashi N, Imai Y, Tokuda Y. Diagnostic performance of (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT and bone scintigraphy in breast cancer patients with suspected bone metastasis. *Breast Cancer*. 2016 Jul;23(4):662-7. doi: 10.1007/s12282-015-0621-z. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26037335.
54. Morris PG, Ulaner GA, Eaton A, Fazio M, Jhaveri K, Patil S, Evangelista L, Park JY, Serna-Tamayo C, Howard J, Larson S, Hudis CA, McArthur HL, Jochelson MS. Standardized uptake value by positron emission tomography/computed tomography as a prognostic variable in metastatic breast cancer. *Cancer*. 2012 Nov 15;118(22):5454-62. doi: 10.1002/cncr.27579. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22517371.
55. Van Es SC, Velleman T, Elias SG, Bensch F, Brouwers AH, Glaudemans AWJM, Kwee TC, Iersel MW, Maduro JH, Oosting SF, de Vries EGE, Schröder CP. Assessment of Bone Lesions with 18F-FDG PET Compared with 99mTc Bone Scintigraphy Leads to Clinically Relevant Differences in Metastatic Breast Cancer Management. *J Nucl Med*. 2021 Feb;62(2):177-183. doi: 10.2967/jnumed.120.244640. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32817140.
56. Jung NY, Yoo IR, Kang BJ, Kim SH, Chae BJ, Seo YY. Clinical significance of FDG-PET/CT at the postoperative surveillance in the breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2016 Jan;23(1):141-148. doi: 10.1007/s12282-014-0542-2. Epub 2014 May 29. PMID: 24872087
57. De Giorgi U, Valero V, Rohren E, Mego M, Doyle GV, Miller MC, Ueno NT, Handy BC, Reuben JM, Macapinlac HA, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. Circulating tumor cells and bone metastases as detected by FDG-PET/CT in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Jan;21(1):33-9. doi: 10.1093/annonc/mdp262. Epub 2009 Jul 14. PMID: 19602564.
58. Kosmin M, Makris A, Joshi PV, Ah-See ML, Woolf D, Padhani AR. The addition of

whole-body magnetic resonance imaging to body computerised tomography alters treatment decisions in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2017 May;77:109-116. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.001. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28390297.

59. Llewelyn R, Knipe H, Bell D, et al. Response evaluation criteria in solid tumors. Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-19147>.
60. Bashir U, Knipe H, Rozmiarek J, et al. RECIST 1.1: comparison with RECIST 1.0. Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-19590>.
61. Nikolaev A, Moore C, Sharma R, et al. Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST). Reference article, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-57911>.
62. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology*. 2019 Sep;292(3):520-536. doi: 10.1148/radiol.2019182947. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31361209.