

Thalles Olivi de Almeida

**VALOR DO SPECT MIBI CEREBRAL NA PREDIÇÃO DA SOBREVIVÊNCIA EM
PACIENTES PORTADORES DE GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos, para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Euclides Timoteo Rocha.

BARRETOS, SP

2013

THALLES OLIVI DE ALMEIDA

Valor do SPECT MIBI cerebral na predição da sobrevida em pacientes portadores de
GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos, para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Euclides Timoteo Rocha.

BARRETOS, SP

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da Fundação Pio XII –

Hospital de Câncer de Barretos

A447v Almeida, Thalles Olivi de.

Valor do *SPECT MIBI* cerebral na predição da sobrevida em pacientes portadores de glioblastoma multiforme. / Thalles Olivi de Almeida – Barretos, 2013.

58 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2013.

Orientador: Dr. Euclides Timoteo Rocha

1. Glioblastoma multiforme. 2. *SPECT MIBI*. 3. Sobrevida. I. Autor. II. Rocha, Euclides Timoteo. III. Título.

CDD 616.99428

FOLHA DE APROVAÇÃO

Thalles Olivi de Almeida

Valor do SPECT MIBI cerebral na predição da sobrevida em pacientes portadores de glioblastoma multiforme

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 21/03/2013

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Carla Rachel Ono

Instituição: Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina – USP

Prof. Dr. Lauro Wichert-Ana

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Prof. Dr. Rui Manuel Vieira Reis

Instituição: Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos

Prof. Dr. Euclides Timoteo da Rocha

Orientador

Prof. Dr. Adhemar Longatto Filho

Presidente da Banca Examinadora

DEDICATÓRIA

Ao Dr. Euclides Timóteo da Rocha, orientador e amigo, pela confiança depositada durante esta trajetória e pelo exemplo de professor atencioso.

Ao Dr. José Reynaldo Walther de Almeida, pela colaboração diária, compreensão, amizade, por acreditar no meu trabalho e por contribuir diariamente na minha formação pessoal e profissional.

Aos professores e aos amigos formados durante a minha faculdade na cidade de Alfenas.

A equipe do NAP (Núcleo de Apoio à Pesquisa), representados por todos aqueles que me ajudaram na análise estatística deste estudo, que independente da hora, pessoas sempre se mostraram muito atenciosas e prestativas.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que me manteve forte para vencer os desafios que o cotidiano nos impõe e as agruras da confluência entre estudos, família e trabalho profissional.

À Fundação PIO XII – “Hospital do Amor” –, que proporcionou a oportunidade para realização do mestrado, fornecendo toda a estrutura para minha formação.

A minha esposa Lilian Arantes Guizelin e a minha filha Ana Carolina Guizelin de Almeida, que foram meu maior incentivo nesta caminhada.

Aos meus irmãos, que sempre estiveram perto de mim nos momentos de alegria e tristeza e cuidam de mim desde o nascimento, obrigado pai e mãe.

Agradeço do mesmo modo a meu orientador Dr. Euclides Timóteo Rocha, que com muita calma e atenção me proporcionou a conclusão desse trabalho.

A todos vocês, o meu sincero: “Muito obrigado!”.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia	1
1.2 Classificação dos Tumores Encefálicos	1
1.3 Glioblastoma Multiforme	3
1.4 Fatores prognósticos	5
1.5 Descrição Geral dos métodos de imagem	6
1.5.1 Descrição Metodológica do SPECT	7
1.5.2 Descrição Metodológica do PET	7
1.6 Farmacocinética Sestamibi	8
1.6.1 Barreira Hematoencefálica	10
1.6.2 Mecanismo de Captação do MIBI	10
1.7 Forma de Análise das Imagens	11
2. OBJETIVOS DA DISSERTAÇÃO	14
3. MÉTODOS E MATERIAIS	15
3.1 População de estudo	15
3.2 Delineamento do estudo	15
3.2.1 Critérios de Inclusão	15
3.2.2 Critérios de Exclusão	16
3.3 Variáveis a serem estudadas	16
3.4 Aquisição e análise das imagens cerebrais	16
3.5 Análise Estatística	17
4. RESULTADOS	19
4.1 Descrição dos dados	19
4.2 Ponto de Corte Ideal para o índice T/LC	23
4.3 Análise de sobrevivência	24

5. DISCUSSÃO	31
6. CONCLUSÃO	35
ANEXO A – SUBMISSÃO DE ARTIGO PARA REVISTA	43
ANEXO B – CARTA DE APROVAÇÃO	44

RESUMO

ALMEIDA, Thalles Olivi. Valor do SPECT MIBI cerebral na predição da sobrevida em pacientes portadores de GLIOBLASTOMA MULTIFORME. [Dissertação]. Barretos/SP: Fundação Pio XII. Hospital do câncer de Barretos, 2013.

Objetivos: Avaliar o valor prognóstico do SPECT–MIBI encefálico pré-operatório em pacientes portadores de *Glioblastoma Multiforme*. **Métodos:** Estudo transversal com coleta retrospectiva que avaliou 49 pacientes, no período de 2002 a 2006, com diagnóstico de *Gliblastoma Multiforme*, admitidos no Hospital de Câncer da Fundação PIO XII de Barretos. Inicialmente, o SPECT – MIBI foi avaliado por análise visual. Além disso, também foram feitas análises, de forma semiquantitativa, por meio do desenho de regiões de interesse, obtendo-se um índice para correlacionar à sobrevida e ao SPECT – MIBI pré-operatório. **Resultados:** Em relação aos SPECT – MIBI pré-operatórios, a análise qualitativa não foi significativa ($p < 0,386$), enquanto que a análise semiquantitativa foi quase significativa ($p < 0,075$), assim, tais índices não apresentaram correlação com a sobrevida na análise univariada. Já na análise multivariada com *Regressão de COX*, houve um fator de proteção para os pacientes que tiveram uma captação maior e/ou igual a 4,821 no índice T/CL. **Conclusão:** O estudo demonstrou que idade, KPS, radioterapia, quimioterapia e o índice T/CL têm valor prognóstico – quanto maior a captação medida pelo índice T/CL, maior será a sobrevida e vice-versa.

Palavras-chave: Glioblastoma Multiforme; SPECT–MIBI; Sobrevida.

ABSTRACT

ALMEIDA, Thalles Olivi. MIBI SPECT cerebral value in predicting survival in patients with glioblastoma multiforme. [Dissertation]. Barretos / SP: Foundation Pio XII. Cancer Hospital of Barretos, 2013.

Objectives: To evaluate prognostic value of brain preoperative SPECT–MIBI in patients with Glioblastoma Multiforme. **Methods:** A cross-sectional study with retrospective collection that evaluated 49 patients in the period from 2002 to 2006, with a diagnosis of Glioblastoma Multiforme, admitted in the *Hospital de Câncer – Fundação PIO XII* of Barretos. Initially, SPECT-MIBI was assessed by visual analysis. In addition, analyses were made, in semiquantitative way, by means of drawing regions of interest, thus obtaining a parameter to correlate to the survival and to the SPECT-MIBI preoperative. **Results:** If compared to SPECT-MIBI preoperative, the qualitative analysis was not significant ($p < 0.386$), while the semiquantitative analysis was nearly significant ($p < 0.075$), so such parameters showed no correlation with survival in the univariate analysis. However in multivariate analysis with *COX Regression*, there was a protective factor for patients who had a larger capture and/or equal to 4.821 in T/CL. **Conclusion:** This study showed that age, KPS, radiotherapy, chemotherapy and TCL parameter have prognostic value – the higher the funding measure by T/CL parameter, the higher the survival rate and vice versa.

Keywords: Glioblastoma Multiforme; SPECT–MIBI; Survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Glioblastoma Multiforme na RM(15)	05
Figura 2 -	Gama – Câmera na Fundação Pio XII – onde foram realizados os SPECT – MIBI pré-operatórios	07
Figura 3 -	Representação esquemática da captação e efluxo do sestamibi-99mTc(41)	09
Figura 4 -	Imagem de RM e SPECT que mostram um GBM no córtex frontal com níveis diferentes de captação (17)	12
Figura 5 -	SPECT-MIBI mostrando captação na região parietal esquerda em GBM e o desenho das regioes de interesse utilizadas para as medidas do Índice T/LC	17
Figura 6 –	Medida do índice T/CL na Curva ROC	24
Figura 7 –	Curva de Kaplan-Meier em relação à idade	27
Figura 8 -	Curva Kaplan-Meier em relação ao KPS	28
Figura 9 –	Curva de Kaplan-Meier em relação ao índice T/CL	28
Figura 10 –	Curva de Kaplan-Meier em relação à Radioterapia	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação dos Tumores Encefálicos – Tumores astrocíticos	02
Tabela 2 –	Classificação histológica dos tumores do sistema nervoso	03
Tabela 3 –	Análise Descritiva da Amostra	19
Tabela 4 –	Análise Descritiva do SPECT–MIBI pré-operatório	21
Tabela 5 –	Análise Descritiva do Exame de Imagem	22
Tabela 6 –	Procedimentos após o SPECT–MIBI pré-operatório	23
Tabela 7 –	Análise Estatística da Amostra Univariada	25
Tabela 8 -	– Análise Estatística do SPECT–MIBI pré-operatório	26
Tabela 9 –	Análise Estatística dos procedimentos após o SPECT–MIBI pré-operatório	27
Tabela 10 –	Análise Estatística Multivariada	30

LISTA DE ABREVIATURAS

BHE – Barreira hematoencefálica

GBM – Glioblastoma Multiforme

PET – Tomografia por Emissão de Positron

SPECT – Tomografia por Emissão de Fotón Único

TC – Tomografia Computadorizada

SESTAMIBI – Hexa-2-metoxi-isobutil-isonitrila

OMS – Organização Mundial da Saúde

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

KPS – *Karnofsky Performance Scale*

T/CL – Tumor/ Contralateral

MBq – Mega Becquerel

SAME – Serviço Arquivamento Médico

EGFR – Receptor do fator de crescimento epidérmico

1. INTRODUÇÃO

Desde as descobertas e os trabalhos de Harvey e Cushing, em tumores encefálicos, tem havido uma revolução tanto na manipulação cirúrgica quanto no diagnóstico. A melhora no imageamento tem permitido localizações anatômicas mais precisas, além de uma melhor definição funcional de lesões tumorais, levando a uma grande mudança na conduta médica. Além disso, diversos estudos têm trazido um melhor entendimento da oncogênese molecular em relação a vários tumores encefálicos resultando em novas terapias com um impacto no prognóstico de vida(1).

1.1 Epidemiologia

Tumores de encéfalo são raros, porém nas últimas décadas sua incidência parece estar aumentando principalmente entre as pessoas mais idosas(2). No Brasil, um estudo epidemiológico, compreendendo o período de 1980 a 1998, avaliou a distribuição de frequências de tumores encefálicos comparados aos óbitos por outras neoplasias segundo a distribuição anatômica e sua natureza maligna ou benigna(3). As taxas de mortalidade ajustadas por idade mostraram um aumento de até 50% trazendo sérias preocupações a fim de esclarecer se há um aumento real ou se trata de um viés causado pela melhora do acesso ao atendimento médico e surgimento de novas ferramentas de diagnóstico(4).

Os tumores encefálicos malignos têm uma incidência menor que os benignos (7,19 *versus* 11,52 por 100.000 habitantes, nos Estados Unidos) que se reflete nas taxas de prevalência que são consideravelmente maiores nos benignos (97,5 por 100.000 habitantes) comparadas aos malignos (29,5 por 100.000 habitantes), mesmo porque a mortalidade é menor nos tumores benignos(5).

1.2 Classificação dos Tumores Encefálicos

O Encéfalo que é constituído basicamente pelo cérebro, tronco cerebral e cerebelo está contido dentro do crânio e constitui toda a porção superior do sistema nervoso central. Deriva embriologicamente de três vesículas denominadas romboencefalo, mesencéfalo, e

prosencefalo. Do romboencefalo se desenvolverão o bulbo, a ponte e o cerebelo; do mesencefalo, derivarão o aqueduto, os pedúnculos e a lamina quadrigêmea; e finalmente do prosencefalo, se desenvolverão os hemisférios cerebrais propriamente ditos e o diencefalo, constituindo esses últimos o cérebro propriamente dito(6). Como tem origem embriológica comum, essas diferentes estruturas encefálicas irão apresentar tumorigênese semelhante, porém as vezes com comportamento diferente de acordo com a localização(7).

Os tumores encefálicos são classificados de acordo com a Organização Mundial da Saúde que elaborou um sistema publicado em 2000 e revisto em 2007. Embora não aceito por todos, esse sistema é o mais utilizado em todo o mundo (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação dos Tumores Encefálicos – Tumores astrocíticos

Grau dos tumores encefálicos astrocíticos	Descrição
Tumores de grau I	Lesões de baixo potencial de proliferação.
Tumores de grau II	Lesões geralmente infiltrativas, com baixa atividade mitótica. Alguns tipos de tumores progredem para alto grau de malignidade
Tumores de grau III	Incluem lesões com evidências histológicas de malignidade, geralmente com atividade mitótica, com capacidade infiltrativa e anaplasica.
Tumores de grau IV	Incluem lesões com atividade mitótica intensa, com área de necrose e geralmente associada a rápida evolução da doença(7)

Tabela 2 – Classificação histológica dos tumores do sistema nervoso

Classificação histológica	Subtipos
Tumores da glia	Tumores astrocíticos: Astrocitomas – grau de I a IV Tumores oligodendrogliais: Oligodendrogliomas – grau II e III Tumores ependimais: Ependimomas – grau II e III Tumores do plexo coroides: Ppaploma e Carcinoma Tumores embrionários: Meduloblastoma
Tumores da meninge	Meningioma , Hemangiopericitoma, Tumor melanocítico, Hemangioblastoma
Tumores das células germinativas	Germinoma, Carcinoma embrional, Teratoma, Tumor do seio endodérmico
Tumores da região selar	Adenoma pituitário, Carcinoma pituitário, Craneofaringioma
Outros	Tumores metastásicos, Tumores das bainhas nervosas, Schwannoma, Neurofibroma, Linfoma primário do SNC (7)

1.3 Glioblastoma Multiforme

Entre os tumores astrocíticos, o Glioblastoma Multiforme (GBM) é o mais frequente e também o mais letal, tendo sobrevida mediana em torno(1) de 9 a 12 meses, apesar do surgimento de novas terapias. Ele constitui 50% dos gliomas e 25% de todos os tumores intracranianos. Caracteriza-se por seu aspecto altamente infiltrativo, sem limites claramente demarcados com o tecido normal adjacente. Tem origem na substância branca e sua denominação “multiforme” advém da sua heterogeneidade microscópica. Quando nasce a partir de um astrocitoma de grau baixo, recebe a denominação de “Glioblastoma secundário”, ao contrario do “de novo” ou “primário”, que é aquele que já nasce GBM(8).

É um tipo de astrocitoma e seu grau de malignidade é o mais avançado (grau IV), segundo OMS (Organização Mundial de Saúde), ou seja , extremamente agressivo. É mais

freqüente em adultos entre os 35 aos 70 anos de idade , mais não é incomum ocorrer em outras idades. O diagnóstico definitivo do glioblastoma, requer uma biópsia ou uma craniotomia com ressecção do tumor e confirmação patológica(9).

Apesar da histologia comum e da apresentação clinica sem grandes variações, o GBM é altamente anaplasico e extremamente heterogêneo. A presença de proliferação microvascular com ou sem necrose é um critério importante do diagnóstico(10).

As alterações genéticas encontradas no GBM afetam praticamente todo o genoma, ou seja, abrangendo anormalidades em quase todos os cromossomos. As alterações mais comuns incluem amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) , mutações no TP53 , P10 , DCC e RB, e ainda deleções associadas aos cromossomos 19q e 22q , ganho no cromossoma 7 e a perda no cromossoma 10 , essa ultima sendo freqüente no GBM e menos no astrocitoma anaplasico. A perda da heterozigocidade ocorre em mais de 90% dos GBM(11).

Estudo de seqüenciamento com 20661 genes demonstrou mutações recorrentes no sitio ativo do gene IDH1 , isocitrato desidrogenase 1. Esse gene é localizado no citoplasma e relacionado com o controle da lesão oxidativa. Paciente com a mutação no IDH1 tem maior freqüência de mutações no TP53. Supõe – se que o IDH 1 tenha grande importância na sequencia de alterações genéticas no GBM(12). Também os tumores com mutação no IDH1 se associam a tumores com hipermetilação em inumeros outros lócus , associado – se principalmente aos GBM secundários(11).

Finalmente , é possível , por integração de dados genomicos multidimensionais , a partir da verificação de mutações somáticas e do numero de cópias do DNA, classificar os GBMs em proneural , neural clássico e mesenquimal principalmente pela verificação de anormalidades nos genes PDGFRA , IDH1 , EGFR e NF1(13).

Os sintomas mais comuns da doença incluem náuseas , vômitos , convulsões , hemiparesia e cefaléia. Os tipos de sintomas produzidos dependem mais da localização do tumor do que das suas propriedades patológicas. A neoplasia pode ocasionar sintomatologia aguda, porém o mais comum é ser uma doença assintomática , até que surjam sinais de hipertensão craniana ou focais(14).

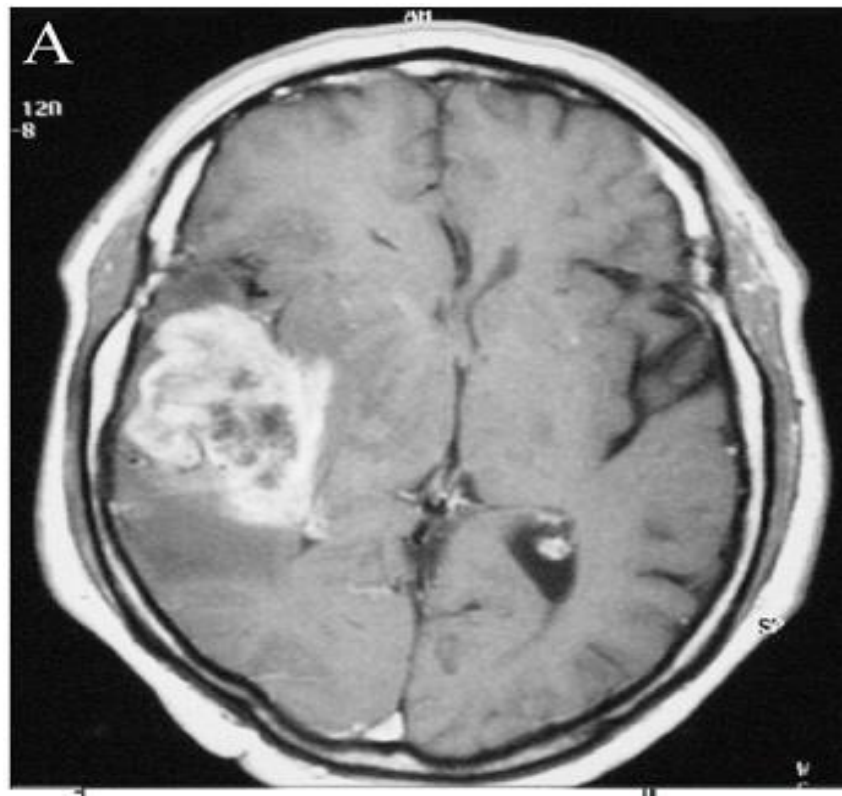


Figura 1 – Glioblastoma Multiforme na RM(15)

1.4 Fatores prognósticos

A busca por fatores prognósticos é importante porque há a necessidade de se adaptar as diferentes formas de terapia aos pacientes com o melhor prognóstico, minimizando as toxicidades e melhorando as taxas de resposta. Entre os fatores prognósticos mais estudados estão: grau de ressecção, idade, Karnofsky Performance Scale (KPS) e localização do tumor no encéfalo. Outros fatores também têm sido implicados, notadamente o SPECT-MIBI e a RM pré-operatória(16, 17) e a Biologia Molecular em vários aspectos como na expressão gênica(18).

Entre os fatores prognósticos citados pela literatura , o KPS é uma escala criada em 1949 , que varia de 0 a 100 , aonde 100% é saúde perfeita e 0 é a morte do paciente, aonde o médico avalia o paciente , no momento da primeira consulta , pois esta escala tem correlação direta com sobrevida , ou seja , quanto menor sua porcentagem no paciente menor sua chance de sobrevivência(19).

A biologia molecular recentemente permitiu classificar os glioblastoma em sub – classes , que oferecem a perspectiva de eventuais tratamentos individualizados(8).

A avaliação do índice de proliferação dos gliomas pode ser importante para prever sua resposta aos tratamentos e conseqüentemente ao prognóstico. Entre os métodos não invasivos, destacam-se a Ressonância Magnética (RM) a Tomografia por Emissão de Póstrons (PET) e a Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT).

Há vários estudos relatando uma correlação significativa entre MIBI e valor diagnóstico(20-23). Em um estudo retrospectivo Bleishner-Perez et. al. Investigaram, com SPECT–MIBI, trinta pacientes portadores de gliomas recorrentes, dos quais encontraram concordância do índice de captação do MIBI com a RM em 97% dos casos. Já em 44% dos casos, a manifestação cintilográfica precedeu a manifestação da RM, então, concluíram que o SPECT–MIBI pode ajudar na avaliação da resposta ao tratamento quimioterápico(24).

A recidiva tumoral também pode ser de difícil demonstração, principalmente quando há efeitos da radioterapia prévia, que podem ser confundidos. A sensibilidade do SPECT–MIBI para a detecção da recidiva é de 90%, a especificidade é de 100%, a acurácia é de 93%, o valor preditivo negativo é de 83% e o valor preditivo positivo é de 100%(25). A sua utilidade equivale àquela da espectroscopia por prótons da RM. Em outro estudo, notou-se que a sensibilidade do SPECT–MIBI permitiu o diagnóstico mais precoce que a RM em 5 casos de progressão de astrocitoma de baixo grau para alto grau(26).

1.5 Descrição Geral dos métodos de imagem

Os métodos de imageamento são os estruturais e os funcionais. Entre os estruturais os mais usados são a Ressonância Magnética (RM) e o Tomografia Computadorizada (TC). Estes métodos fornecem informações de melhor visualização do que os funcionais, sendo empregados para o diagnóstico e orientação na conduta médica, porém são insuficientes para os pacientes em seguimento que sofreram vários tratamentos, como por exemplo, irradiação pelo fato de apresentarem restrições em distinguir efeitos benignos do tratamento da recorrência tumoral(27).

Os métodos funcionais incluem o SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) e o PET (*Positron Emission Tomography*).

1.5.1 Descrição Metodológica do SPECT

A Gama – câmara é posicionada em um pedestal e orbita em torno do paciente. após a coleta dos dados brutos, há reconstrução e apresentação das imagens que podem ser realizadas em cortes sagital, transaxial e coronal . As imagens tomográficas foram feitas através do Aparelho GE Milenium VG, câmara gama equipada com dois detectores de alta resolução, conforme figura 2 abaixo. Elas têm sido empregadas na medicina para fins de prevenção bem como de seguimento ao paciente, e também para estudos de pesquisa em neurologia.



Figura 2 – Gama – Câmera na Fundação Pio XII – onde foram realizados os SPECT – MIBI pré-operatórios

1.5.2 Descrição Metodológica do PET

A metodologia de realização do PET apesar de sofisticada tem um custo operacional mais elevado. O equipamento possui um gantry que é dotado de muitos detectores pequenos, habitualmente dispostos em forma de um anel. O isótopo mais empregado é o Flúor-18, no entanto, outros isótopos como o Carbono-11, Nitrogênio-13 e o Oxigênio-15 tem sido empregados com sucesso. Estes isótopos emissores positrônicos possuem meia-

vida curta e que resulta na emissão de dois fótons gama de 511 keV emitidos em oposição de 180°, sendo possível localizar a origem através de uma linha de coincidência(28). O seu uso propicia a avaliação de vias metabólicas em seres humanos através da marcação de compostos normalmente usados pelo corpo, como o análogo da glicose, a água ou a colina(29). Atualmente, o Flúor - 18 é apenas uma molécula em um armamentário que não pára de crescer. Há dezenas de compostos em teste clínico, e outro tanto como objeto de pesquisa(30). Por outro lado, recentemente alguns aminoácidos tem sido incorporados ao arsenal diagnóstico para avaliação das lesões encefálicas quer para diagnóstico inicial quer para distinção necrose/recorrência. Apesar disto, o seu uso ainda é limitado em nosso país devido ao seu alto custo para aquisição e operacionalidade.

1.6 Farmacocinética Sestamibi

O sestamibi (hexa-2-metoxi-metilpropil-isonitrila) é um composto monovalente catiônico e lipofílico, que transpõe passivamente a membrana plasmática e a mitocondrial. Quando está ligado ao ^{99m}Tc (sestamibi- ^{99m}Tc) é uma estrutura formada por um átomo de tecnécio ligado a seis grupos de 2-metil-isobutil-isonitrila(31).

O mecanismo de captação do sestamibi- ^{99m}Tc nos tumores não está totalmente desvendado, porém os autores postulam que sua entrada, dentro da célula, esteja relacionada ao potencial elétrico negativo da membrana mitocondrial interna e ao metabolismo da mitocôndria. O seu transporte para o interior da célula acontece por difusão facilitada, pois ele apresenta carga positiva e é lipossolúvel(32). O efluxo do MIBI, ou seja, a sua remoção da célula está relacionada à presença de glicoproteína P (Pgp) produzida a partir da expressão do gene MDR – 1(33).

A concentração celular do MIBI está associada ao fluxo sanguíneo regional, à integridade da membrana plasmática e mitocondrial e à atividade mitocondrial celular((34), sendo que seu acúmulo na lesão irá depender de vários fatores como atividade mitocondrial, atividade celular, angiogênese, densidade mitocondrial e vasos mal-formados(35). Atividade desmoplásica e fatores de proliferação podem estar envolvidos(35). Na sua biodistribuição fisiológica, o sestamibi- ^{99m}Tc é concentrado pelas glândulas salivares, tireóide, coração, fígado, trato gastro-intestinal e gênito-urinário.

Originalmente, o sestamibi tinha sido desenvolvido para ser um agente de perfusão miocárdica. Devido às suas propriedades físico-químicas, passou a ser utilizado na medicina nuclear como um traçador do metabolismo e, na oncologia, utilizado nos procedimentos para diagnóstico e seguimento dos pacientes com neoplasias em geral(36, 37). Essa sua utilidade ocorre porque há diversos fatores, intrinsecamente relacionados ao tumor, como por exemplo, reprodução celular, vascularização aumentada, riqueza de organelas e neovascularização, que possibilitam a concentração de sestamibi dentro das células neoplásicas(31, 32, 37-40).

A figura 2, ilustrada abaixo, mostra os mecanismos de químio-resistência, além do acúmulo e da cinética do sestamibi-^{99m}Tc no tumor:

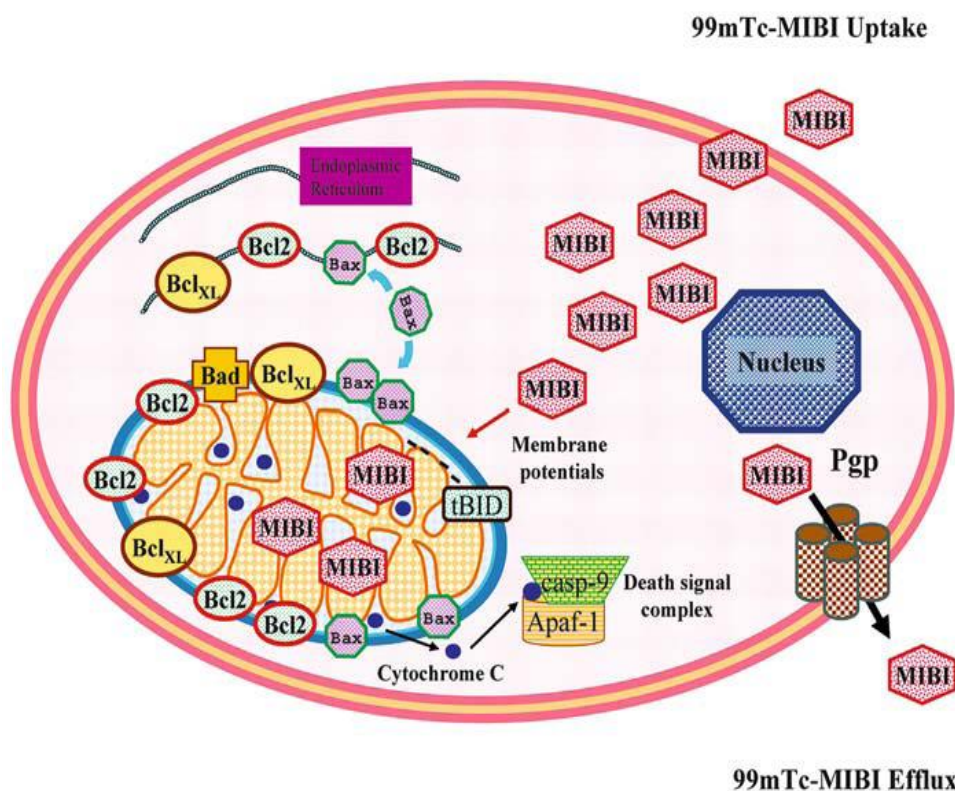


Figura 3 - Representação esquemática da captação e efluxo do sestamibi-^{99m}Tc(41)

A permeabilidade é regulada pela família Bcl-2 com anti- e pró-apoptóticos na membrana mitocondrial(42). Quando a mitocôndria converge para um sinal de apoptose, há um aumento na liberação de citocromo-c e na permeabilidade da membrana mitocondrial e

de outros fatores apoptóticos(43), que faria uma ativação das caspases e um aumento na ruptura do substrato celular, causando alterações bioquímicas e morfológicas da apoptose(44).

Os pesquisadores pioneiros a relatar o uso do sestamibi-^{99m}Tc na detecção de neoplasias foram Muller e cols.(45) que perceberam, por acaso, a sua concentração em metástases pulmonares do carcinoma de tireoide. Após isso, Hassan e cols.(46) relataram a utilidade na neoplasia de pulmão.

Com isso, esse radiofármaco tem sido estudado intensivamente, tendo sido associado como uma ferramenta complementar no diagnóstico nas diversas neoplasias, como por exemplo, câncer de mama(33), osteossarcoma(34), metástases linfonodais(47-49), carcinoma de tireóide(50), tumores cerebrais(51), entre outros(52, 53).

1.6.1 Barreira Hematoencefálica

Já no século passado, foi elaborada a hipótese que haveria uma barreira que evitaria a passagem de substâncias dos vasos sanguíneos para o cérebro(54). Essa ideia foi criada a partir experimentos que observaram a concentração tissular de compostos injetados na circulação, mas que não apareciam no encéfalo. Foi concebido o termo *Barreira Hematoencefálica* (BHE) que seria formada por células endoteliais apresentando junções estreitas, membrana perivascular célula glial e astrócitos de modo que tal estrutura estaria localizada entre o cérebro e a corrente sanguínea. A BHE tem por função impedir a entrada de substâncias, de forma indiscriminada, do sangue para o Sistema Nervoso Central. No entanto, existem substâncias que têm passagem livre, como por exemplo, água e gases, já outras sofrem transporte ativo, como glicose e aminoácidos. Em condições patológicas e fisiológicas, há uma estreita relação entre perfusão cerebral e metabolismo(55).

1.6.2 Mecanismo de Captação do MIBI

A intensidade da captação do MIBI tem relação direta com a quebra da BHE(56), associada com atividade tumoral metabólica(57). Por isso o MIBI pode avaliar os tumores cerebrais devido a sua característica funcional, visto que sua captação tem um papel na determinação do potencial proliferativo e prognóstico destes tumores(20, 57). A taxa de

sobrevida e a expressão do MIBI correlacionam-se com a intensidade da captação (57) e ainda o MIBI poderia apresentar uma relação com grau de malignidade, viabilidade tumoral e suprimento vascular(58).

Os exames de imagem que avaliam a fisiologia do encéfalo são procedimentos diagnósticos determinantes na conduta de pacientes com tumores cerebrais e/ou metastáticos. Esses exames têm o objetivo de auxiliar no monitoramento do tratamento, diferenciar a recorrência tumoral da radionecrose, bem como na localização mais adequada de sítios para biópsias(57). A cintilografia com MIBI auxilia na avaliação do grau do tumor(57), da resposta terapêutica(59), sendo uma ferramenta não invasiva que auxilia na diferenciação das lesões malignas das não malignas(60, 61).

1.7 Forma de Análise das Imagens

A análise qualitativa do SPECT–MIBI busca uma identificação de alterações discretas, focais, acentuadas e/ou difusas, sempre comparando o lado alterado com o lado não alterado (Figura 4), isso se torna dependente da experiência do médico, principalmente com formação em Medicina Nuclear.

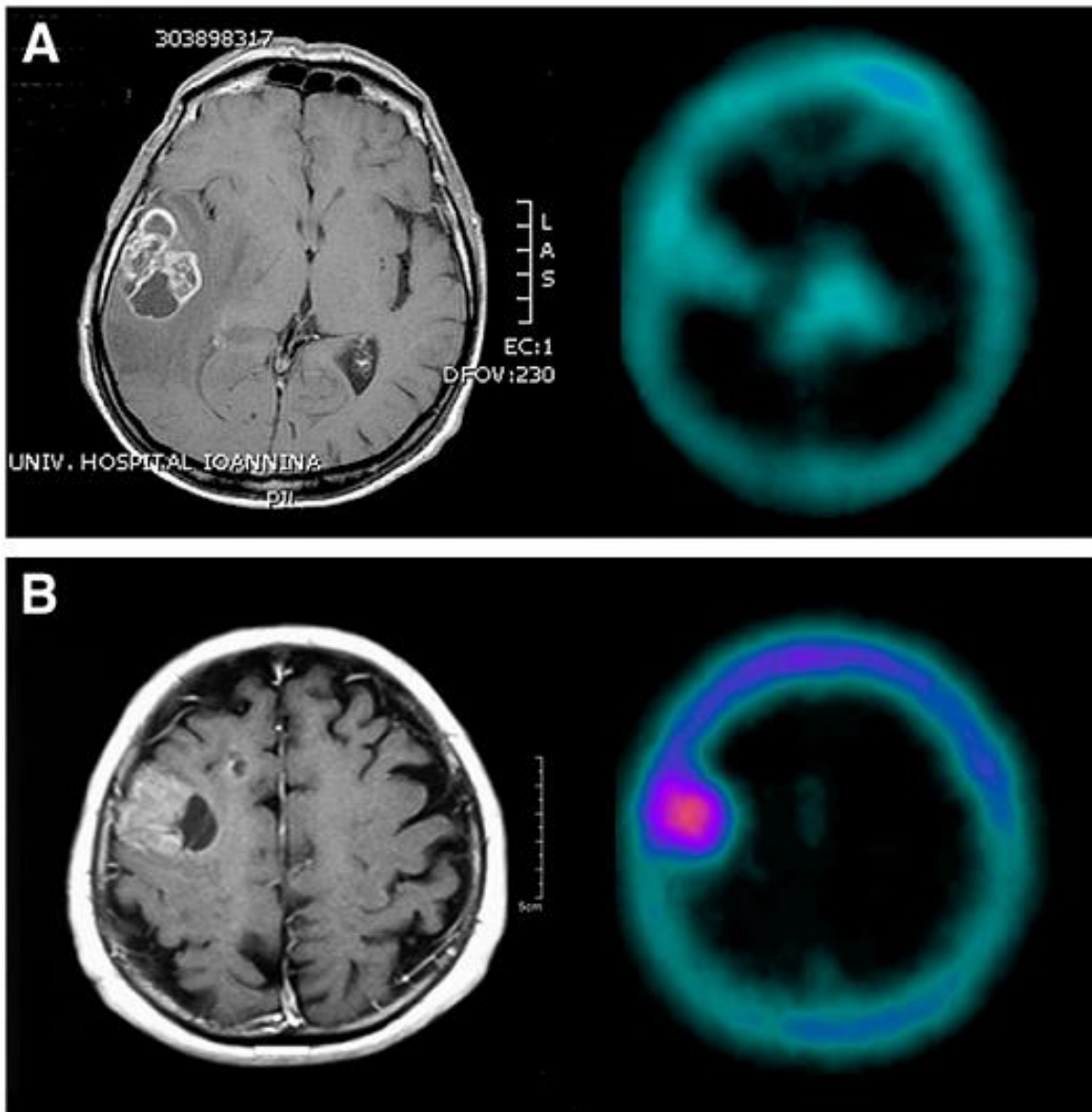


Figura 4 – Imagem de RM e SPECT que mostram um GBM no córtex frontal com níveis diferentes de captação (17)

Após análise qualitativa, pode-se recorrer à avaliação semiquantitativa de forma complementar e menos subjetiva. Este índice obtido pelo SPECT–MIBI cerebral foi caracterizado como a relação entre a contagem média dentro da atividade do tumor e a contagem mensurada em uma estrutura normal. Há muitos métodos utilizados para definir este parâmetro, como por exemplo, diferentes filtros de reconstrução e/ou desenhos de regiões de interesse têm sido sugeridos usando o hemisfério cerebral, o crânio, a glândula pituitária ou o plexo coroide como referência. A análise semiquantitativa têm mostrado a

relação entre a contagem média relativa na região de interesse e a contagem média em uma região contralateral de uma área cerebral não envolvida. Pode ainda ser feito o índice de retenção com a relação obtida na atividade tumoral em imagens tardias, comparadas com as imagens precoces. É importante destacar que este tipo de análise exige uma participação total do operador na identificação da alteração e na sua delimitação(17, 26, 61).

2. OBJETIVOS DA DISSERTAÇÃO

Avaliar o valor prognóstico do SPECT-MIBI encefálico pré-operatório nos pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme.

3. MÉTODOS E MATERIAIS

3.1 População de estudo

Foram avaliados 49 pacientes (sendo 24 do sexo masculino e 25 do sexo feminino; com 24 pessoas < 60 anos e 25 pessoas ≥ 60 anos), submetidos ao SPECT–MIBI pré-operatório para o tratamento de Glioblastoma Multiforme, atendidos no período de 2002 a 2006, pelo departamento de Neurocirurgia Oncológica do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, e encaminhados ao departamento de Medicina Nuclear da mesma instituição para avaliação e tratamento.

O projeto foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa(CEP) do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, e aprovado em 2011 como projeto de pesquisa 496.

O recrutamento foi realizado de forma ativa pelo investigador, com a seleção de 178 prontuários, dos quais 100 foram perdidos devido a dados incompletos nos prontuários. Ao final dessa etapa sobraram 78 prontuários, dos quais foram perdidos mais 29 prontuários devido aos critérios de exclusão, sobrando 49 prontuários para coleta completa de dados.

3.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal com coleta de dados retrospectiva por avaliação dos prontuários dos pacientes portadores de glioblastoma multiforme atendidos na Fundação Pio XII, no período de 2002 a 2006, desde que tenham sido submetidos ao SPECT-MIBI pré-operatório.

3.2.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme;
- Pacientes que realizaram o exame de imagem SPECT–MIBI pré-operatório;
- Pacientes submetidos à neurocirúrgica;
- Pacientes que fizeram RM ou CT de crânio pré-operatório.

3.2.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes que foram submetidos a qualquer tratamento oncológico prévio e aqueles cujas SPECT–MIBI não puderam ser resgatadas para reprocessamento foram excluídos da pesquisa.

3.3 Variáveis a serem estudadas

- α) Sexo;
- β) Idade;
- χ) Análise qualitativa do MIBI pré-operatório;
- δ) Análise semiquantitativa do MIBI pré-operatório;
- ε) KPS;
- φ) Localização do tumor no encéfalo;
- γ) Sobrevida mediana;
- η) Quimioterapia;
- ι) Radioterapia.

3.4 Aquisição e análise das imagens cerebrais

Os dados foram coletados pelo pesquisador nos prontuários que se encontram no Serviço de Arquivo Médico (SAME) da Fundação Pio XII após uma busca pelos casos de GBM atendidos no período de 2002 a 2006, pesquisados tanto no registro hospitalar de câncer, como nos arquivos do Serviço de Neurocirurgia. As imagens dos SPECT–MIBI foram recuperadas dos discos de armazenamento que se encontram no Serviço de Medicina Nuclear e analisadas pelo Dr. Euclides Timóteo da Rocha que determinou os índices de captação tumor/região contralateral (T/CL). As informações relativas às variáveis estudadas foram transcritas para um formulário previamente definido.

A aquisição dos exames foi feita por meio da administração intravenosa de 720 MBq de MIBI marcada com Tc99m, quinze minutos antes da realização do exame. Imagens tomográficas foram feitas através de um equipamento gama câmara GE Millenium VG, Milwaukee USA, equipada com dois detectores de alta resolução, adquiridas com matriz

128x128 e rotação de 360°, tornando assim possível a obtenção de 120 imagens bidimensionais do cérebro, 25 segundos por imagem. As imagens obtidas foram reconstruídas numa matriz 128x128 utilizando filtro Butterworth em conformidade com um protocolo semi-automatizado fornecido pelo fabricante(62).

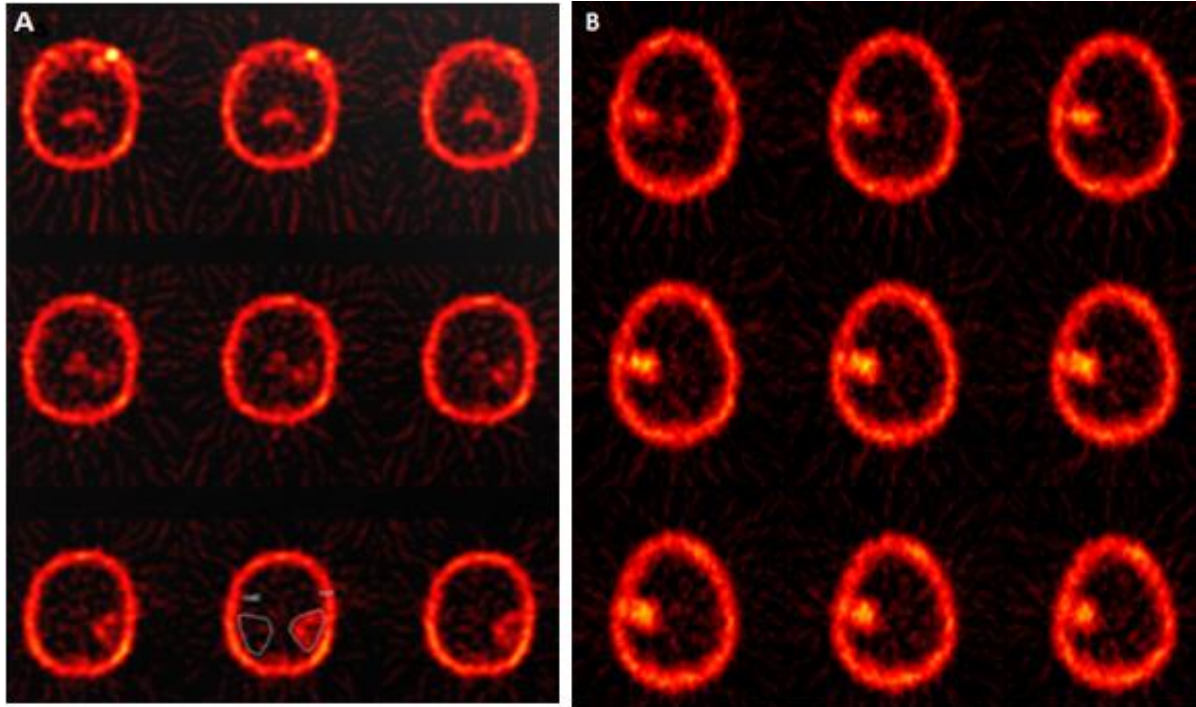


Figura 5 - SPECT-MIBI mostrando captação na região parietal esquerda em GBM e o desenho das regiões de interesse utilizadas para as medidas do Índice T/LC.

3.5 Análise Estatística

Inicialmente, os dados foram analisados considerando suas estatísticas descritivas. Calculamos a média, o desvio padrão, o mínimo, o máximo e os *quartis* para as variáveis quantitativas e tabelas de frequência para as variáveis qualitativas.

Para se determinar o ponto de corte ótimo (que maximize a sensibilidade e especificidade) do valor T/CL em relação ao tempo de seguimento (tempo desde a primeira consulta até a ocorrência do óbito), foi usada a Curva ROC.

Os fatores prognósticos foram identificados em relação à “Sobrevivência Global” (que correspondeu ao tempo de seguimento desde a primeira consulta até a ocorrência do óbito, por qualquer motivo). A Sobrevivência Global foi estimada pelo método não paramétrico de Kaplan-Meier, e as comparações pelo método de Log-Rank. Posteriormente, as

características que o obtiveram p-valor menor ou igual a 0,2 foram ajustadas pela Regressão de Cox Múltipla a fim de verificar as interações entre elas.

A significância de 0,05 foi considerada em todo o estudo e o *Software SPSS* versão 19 foi utilizado para a realização das análises estatísticas.

4. RESULTADOS

4.1 Descrição dos dados

Dos 49 prontuários estudados, 49% pertenciam ao gênero masculino e 51% ao gênero feminino; 46,9% tinham idade maior ou igual a 60 anos e 53,1% eram menores do que 60 anos, assim, verificou-se, nas duas variáveis, uma apresentação homogênea entre as categorias.

A análise das comorbidades foi feita apenas com duas categorias, ou seja, ausência ou presença de comorbidade, assim, 53,1% não apresentaram comorbidades, enquanto 46,9% apresentaram.

Entre os sintomas apresentados na primeira consulta, o sintoma mais presente foi déficit motor em 43,8% dos casos, enquanto que 40% apresentaram KPS entre 70-80%.

Tabela 3 – Análise Descritiva da Amostra

Variável	Categoria	N	%
Sexo	M	24	49,0
	F	25	51,0
Idade	< 60	26	53,1
	≥ 60	23	46,9
Comorbidades em 2 categorias	Não	23	46,9
	Sim	26	53,1
Cefaleia*	Não	32	66,7
	Sim	16	33,3
Convulsão*	Não	39	81,3
	Sim	9	18,8
Déficit motor*	Não	27	56,3
	Sim	21	43,8

continua na próxima página...

Tabela 3 – Continuação - Análise Descritiva da Amostra

Variável	Categoria	N	%
Nervos cranianos*	Não	43	89,6
	Sim	5	10,4
Outros*	Não	45	93,8
	Sim	3	6,3
KPS**	Até 40 %	3	6,7
	De 50 a 60 %	11	24,4
	De 70 a 80 %	18	40,0
	De 90 a 100 %	13	28,9

(*) Um paciente com dados incompletos

(**) Quatro pacientes com dados incompletos.

Na descrição do SPECT–MIBI pré-operatório, 49% tiveram captação acentuada. Sendo que a localização mais predominante se deu nas regiões: Frontal e Parietal, respectivamente, 28,6 % e 26,5%, totalizando mais de 50% das localizações. O índice T/CL na ROC resultou em grupo homogêneo para as duas variáveis, escolhendo-se o valor maior ou igual a 4,821 como o divisor, resultando em 49% dos pacientes acima do valor e 51% abaixo. Em relação ao lado da captação, tivemos uma equivalência entre o lado direito e esquerdo. Conforme mostrado na tabela 4.

Tabela 4 – Análise Descritiva do SPECT–MIBI pré-operatório

Variável	Categoria	N	%
Captação do SPECT– MIBI	Alterada Discreta	6	12,2
	Alterada Moderada	19	38,8
	Alterada Acentuada	24	49,0
Localização	Frontal	14	28,6
	Temporal	4	8,2
	Parietal	13	26,5
	Occipital	2	4,1
	Fronto-Temporal	4	8,2
	Temporo-Parietal	3	6,1
	Parieto-Occipital	2	4,1
	Bi-hemisférico	1	2,0
	Outros	6	12,2
Lado da captação	Direito	23	46,9
	Esquerdo	23	46,9
	Profundo	3	6,1
T/LC na ROC	< 4,821	24	49,0
	≥ 4,821	25	51,0

Na descrição dos exames de imagem, a Ressonância Magnética foi a mais realizada principalmente na Fundação PIO XII, com 63,3%, havendo concordância parcial com as localizações do SPECT–MIBI (28,6% frontal e 18,4% parietal). Quanto à captação do contraste radiológico, 84,8% se mostraram heterogêneas, com equivalência entre os lados. Conforme tabela 5.

Tabela 5 – Análise Descritiva do Exame de Imagem

Variável	Categoria	N	%
Exame de Imagem	RNM externo	9	18,4
	RNM interno	31	63,3
	TC externo	3	6,1
	TC interno	6	12,2
Localização	Frontal	14	28,6
	Temporal	6	12,2
	Parietal	9	18,4
	Occipital	5	10,2
	Fronto-Temporal	4	8,2
	Temporo-Parietal	2	4,1
	Parieto-Occipital	1	2,0
	Bi-hemisférico	3	6,1
	Outros	5	10,2
Lado da Captação	Direito	23	36,7
	Esquerdo	23	46,9
	Profundo	3	4,1
	Bi-Hemisférico	6	12,2
Captação da Imagem*	Heterogênea	39	84,8
	Anelar	7	15,2

(*) Três pacientes com dados incompletos.

Na análise descritiva após o SPECT-MIBI pré-operatório, 68,8% dos pacientes foram operados e aos demais apenas foram feitas biópsias. Além disso, 73,5% realizam radioterapia e apenas 6,4% fizeram quimioterapia. Conforme a tabela 6.

Tabela 6 – Procedimentos após o SPECT–MIBI pré-operatório

Variável	Categoria	N	%
Cirurgia	Biópsia	15	31,3
	Cirurgia	33	68,8
Radioterapia	Ausente	13	26,5
	Presente	36	73,5
Quimioterapia	Ausente	46	93,9
	Presente	3	6,1

4.2 Ponto de Corte Ideal para o índice T/LC

Na literatura, não há um ponto de corte definido para Índice Tumoral / Contralateral no SPECT–MIBI pré-operatório, sendo que optamos pela realização de uma Curva ROC, para encontrar, com respaldo estatístico, o ponto mais perto do vértice que divida, de forma não arbitrária, os 49 pacientes em duas categorias.

Para fazer a Curva ROC, foi calculado o tempo de seguimento médio que foi de 9,12 meses. Com isso, os pacientes foram classificados em dois grupos em relação a esse tempo de seguimento médio, pela curva ROC, para encontrar o ponto ideal, que discriminaria os grupos, como mostra a Figura 5.

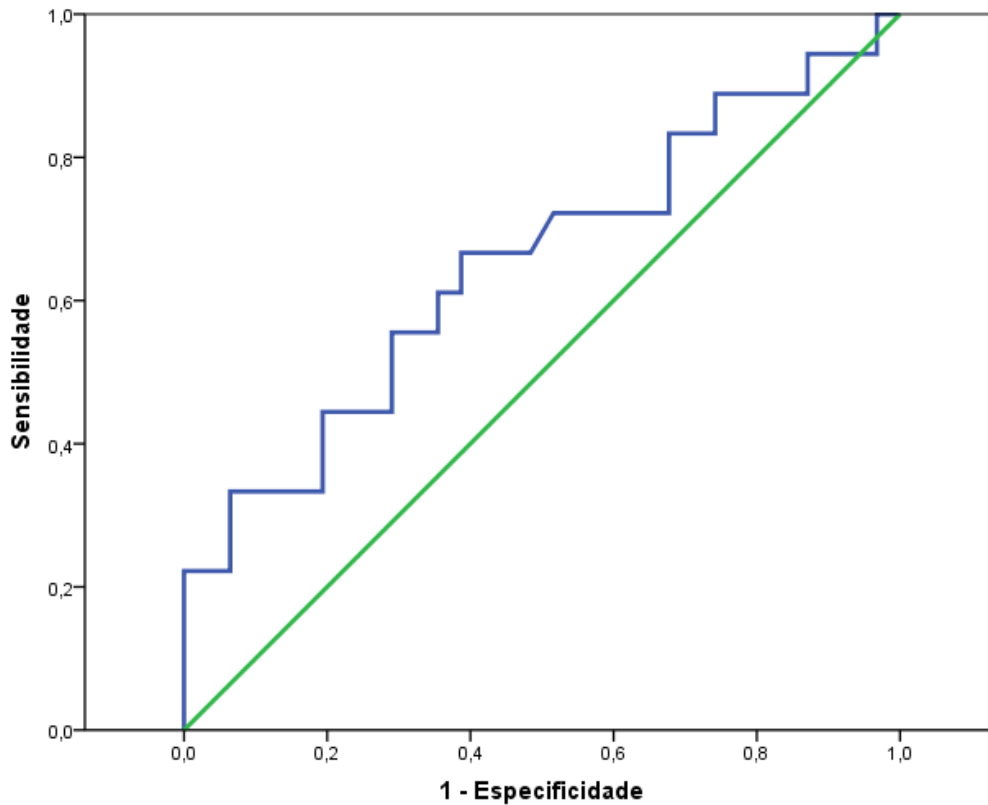


Figura 6 – Medida do índice T/CL na Curva ROC

A área da curva da variável T/CL resultou em uma área 0,651, com valor p de 0,08 – sendo não significativo com limite inferior de 0,485 e limite superior de 0,818 –, ou seja, o ponto de corte escolhido não tem discriminação.

Após análise, foi determinado o ponto de corte ideal no valor 4,82, com uma sensibilidade de 66,7 com intervalo de confiança de 95% entre 41 – 86,6 e uma especificidade de 61,3 com intervalo de confiança de 95% entre 42,2 – 78,1.

4.3 Análise de sobrevivência

A análise foi calculada pelo Método Kaplan-Méier, para cada variável independente, relacionando com o tempo de sobrevivência dos 49 pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme.

Tabela 7 – Análise Estatística da Amostra Univariada

Variável	Categoria	n total	n eventos	Sobrevida			Valor de p
				5 meses	10 meses	15 meses	
Idade	<60	26	26	0,731	0,538	0,385	0,002
	≥60	23	23	0,435	0,130	0,087	
Sexo	M	24	24	0,625	0,333	0,208	0,743
	F	25	25	0,560	0,360	0,280	
Comorbidades	Não	23	23	0,739	0,478	0,304	0,117
	Sim	26	26	0,462	0,231	0,192	
Cefaleia	Não	32	32	0,531	0,375	0,281	0,806
	Sim	16	16	0,688	0,313	0,188	
Convulsão	Não	39	39	0,59	0,333	0,231	0,901
	Sim	9	9	0,556	0,444	0,333	
Déficit motor	Não	27	27	0,667	0,370	0,259	0,443
	Sim	21	21	0,476	0,333	0,238	
Nervos cranianos	Não	43	43	0,605	0,372	0,256	0,551
	Sim	5	5	0,40	0,000	0,000	
Outros	Não	45	45	0,60	0,378	0,267	0,061
	Sim	3	3	0,333	0,000	0,000	
KPS	Até 40%	3	3	0,00	0,00	0,00	<0,001
	De 50 a 60%	10	10	0,60	0,20	0,00	
	De 70 a 80%	18	18	0,667	0,444	0,389	
	De 90 a 100%	13	13	0,769	0,538	0,385	

Na análise simples da amostra, “Idade” e “KPS” foram significativos com respectivamente $p < 0,002$ e $p < 0,001$. Na variável “Idade”, os pacientes ≥ 60 anos tiveram uma sobrevida pior (5 meses – 43,5% , 10 meses – 13,7% , 15 meses – 8,7%), em relação aos pacientes < 60 anos (5 meses – 73,1%, 10 meses – 53,8% , 15 meses – 38,5%). Na variável

“KPS”, temos uma sobrevida pior dos pacientes quando a porcentagem diminui. Com o “KPS” entre 90% e 100%, a sobrevida em 5 meses é de 76,9%; entre 70% e 80%, a sobrevida em 5 meses é de 66,7%; entre 50% e 60%, a sobrevida em 5 meses é 60%; e até 40%, a sobrevida em 5 meses é de 0%. Nas outras variáveis, não temos valor p significativo, entretanto as variáveis “Comorbidades” e “Outros Sintomas” tiveram respectivamente o valor de p de 0,117 e 0,061 conforme a tabela 7 acima.

Na análise simples do SPECT–MIBI pré-operatório, o valor p não foi significativo quando a análise foi qualitativa, porém mostrou uma tendência no sentido de aumento da mortalidade proporcional à captação descrita pelo médico nuclear. O índice T/CL foi quase significativo com valor p de 0,075. Mesmo não sendo significativa, a sobrevida foi maior quando o índice T/CL foi maior ou igual a 4,821 (5 meses – 68%, 10 meses – 44%, 15 meses – 36%), e menor quando o índice T/CL foi menor que 4,821 (5 meses – 50%, 10 meses – 25% , 15 meses – 12,5%), conforme descrito na tabela 8.

Tabela 8 – Análise Estatística do SPECT–MIBI pré-operatório

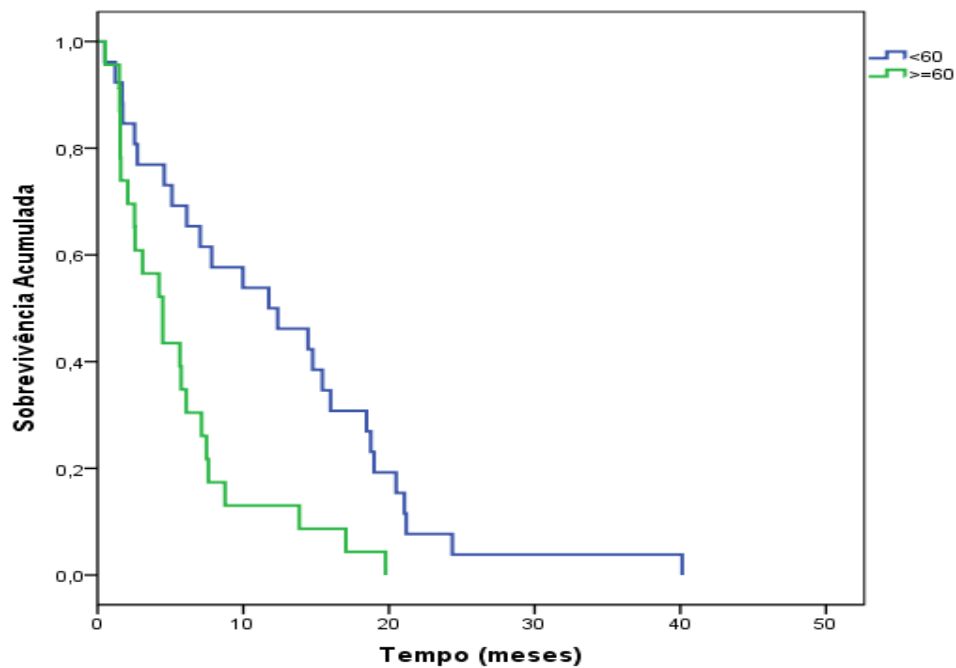
	Categoria	n total	n eventos	5 meses	Sobrevida		Valor de p
					10 meses	15 meses	
Captação	Discreta	6	6	0,833	0,50	0,333	0,387
	Moderada	19	19	0,526	0,263	0,158	
	Acentuada	23	23	0,609	0,391	0,304	
Lado da Captação	Direito	23	23	0,478	0,261	0,174	0,517
	Esquerdo	22	22	0,696	0,435	0,348	
	Profundo	3	3	0,667	0,333	0,000	
Índice T/CL	< 4,821	24	24	0,50	0,25	0,125	0,075
	≥ 4,821	25	25	0,68	0,44	0,36	

Na análise simples dos procedimentos após o SPECT–MIBI pré-operatório, a cirurgia não teve um valor p significativo. Em relação à radioterapia e à quimioterapia, tiveram um valor p significativo com valor de, respectivamente, <0,001 e 0,043 conforme a tabela 9.

Tabela 9 – Análise Estatística dos procedimentos após o SPECT–MIBI pré-operatório

Variável	Categoria	n total	n eventos	Sobrevida			Valor de p
				5 meses	10 meses	15 meses	
Cirurgia	Biópsia	15	15	0,467	0,20	0,20	0,79
	Cirurgia	33	33	0,647	0,412	0,265	
Radioterapia	Ausente	13	13	0,167	0,083	0,000	<0,001
	Presente	36	36	0,722	0,444	0,333	
Quimioterapia	Ausente	46	46	0,556	0,311	0,222	0,043
	Presente	3	3	1	1	0,667	

A Curva Kaplan-Meier foi feita em todas as variáveis para analisar a sobrevida dos 49 pacientes, como mostrado nas variáveis idade, KPS, índice T/CL e radioterapia conforme Figuras 7, 8 e 9 e 10.

**Figura 7** – Curva de Kaplan-Meier em relação à idade

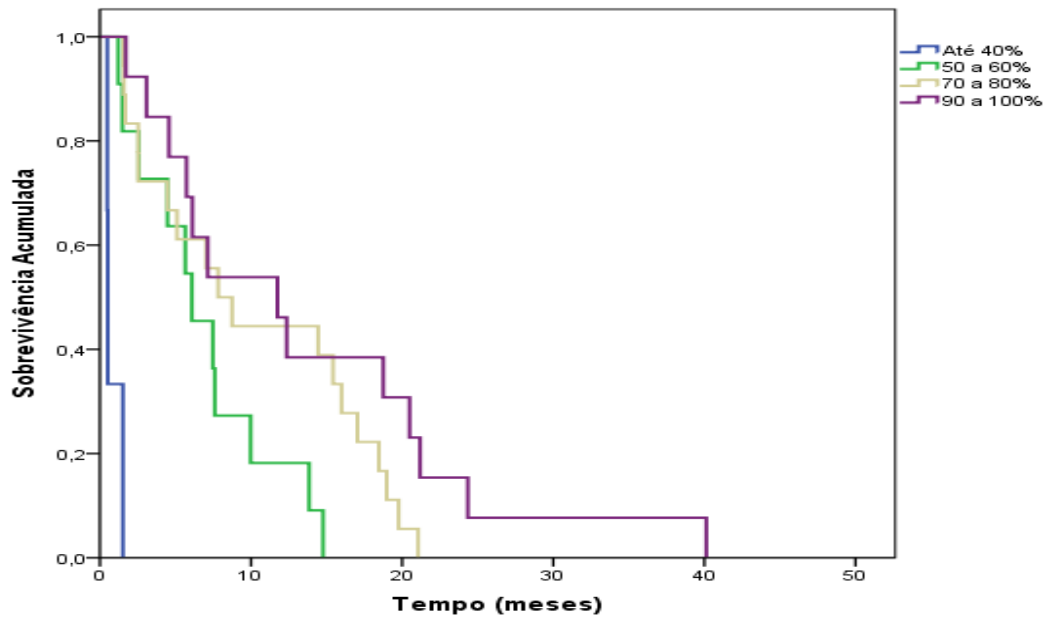


Figura 8 – Curva Kaplan-Meier em relação ao KPS

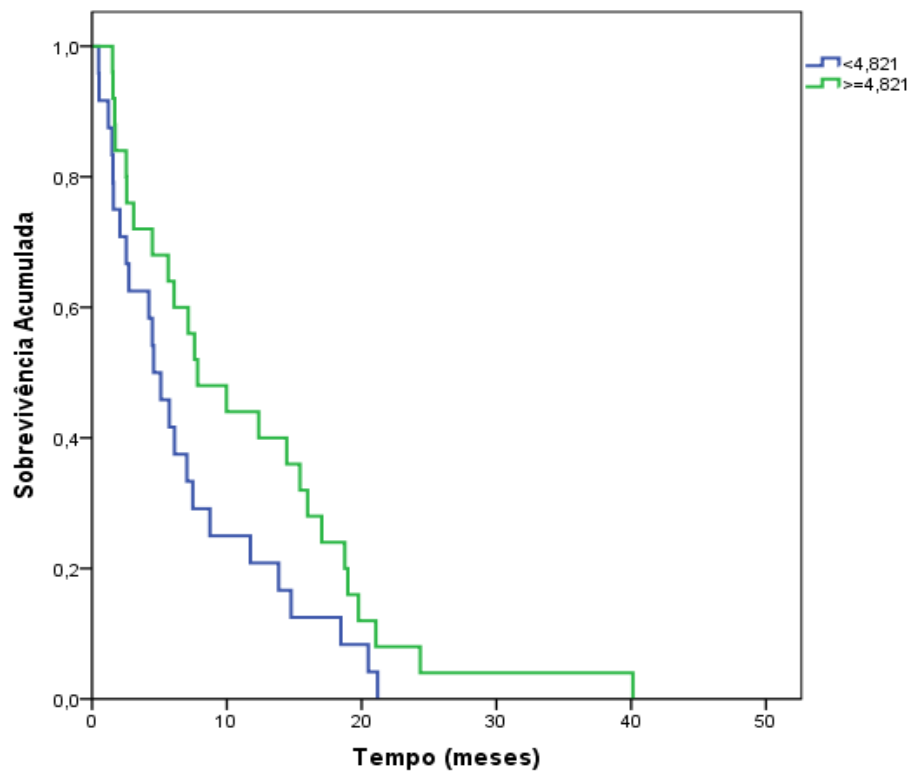


Figura 9 – Curva de Kaplan-Meier em relação ao índice T/CL

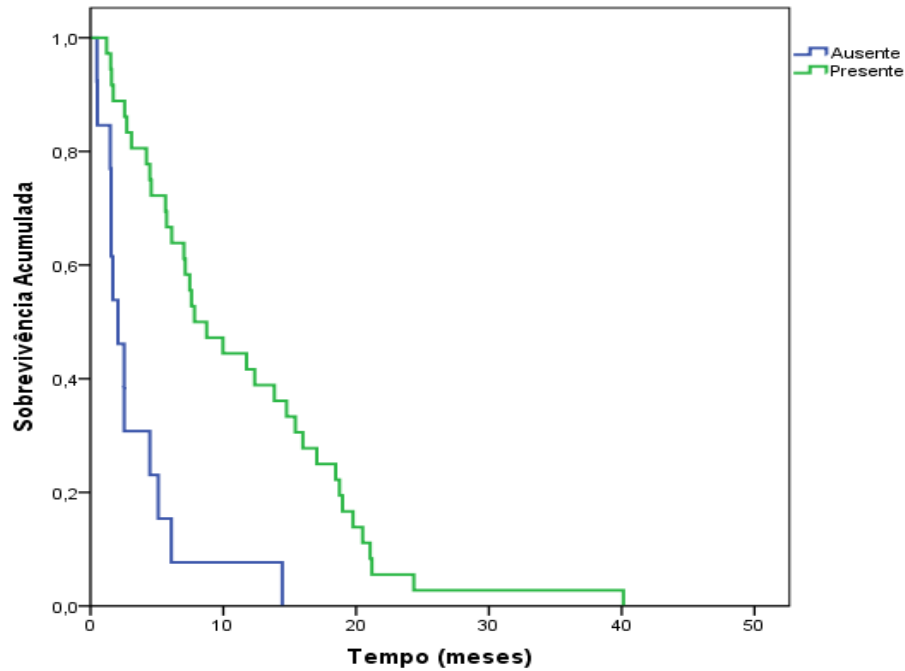


Figura 10 – Curva de Kaplan-Meier em relação à Radioterapia

Após a análise simples de cada variável independente, fizemos uma junção de todas as variáveis, para verificar a sua relação conjunta com a sobrevida Global (até a morte do paciente). Foram selecionadas apenas as variáveis que obtiveram valor de p menor ou igual a 0,2: Idade, Comorbidades, KPS, índice T/CT na Curva ROC, Radioterapia, Quimioterapia e Outros Sintomas. Fazendo Regressão Múltipla de COX.

Os resultados da regressão são apresentados na tabela 10 e das variáveis inicialmente ajustadas, apenas KPS, Radioterapia e índice T/CL foram independentemente significativas na presença da variável “Comorbidades”.

Tabela 10 – Análise Estatística Multivariada

Variável	Categoria	Risco	Intervalo de Confiança		Valor de p
		Relativo	Inferior	Superior	
Comorbidades	Não	1	_____	_____	
	Sim	1,87	0,946	3,695	0,072
KPS	Até 40%	1	_____	_____	
	De 50 a 60%	0,16	0,002	0,144	<0,001
	De 70 a 80%	0,08	0,001	0,078	<0,001
	De 90 a 100%	0,06	0,001	0,6	<0,001
Índice T/CL	=< 4,821	1	_____	_____	
	> 4,821	0,491	0,253	0,953	0,036
Radioterapia	Ausente	1	_____	_____	
	Presente	0,261	0,112	0,605	0,002

Na regressão múltipla de COX, como mostra a tabela 10, a variável “Comorbidades” resultou no valor p de 0,072 que se aproxima à significância, evidenciando que o risco relativo é de 87% de maior risco de morrer em relação aos que não tinham comorbidades. O KPS mostrou-se significativo com $p < 0,001$ para todas as categorias, tendo risco relativo de 84% para o KPS entre 50% a 60%, de 92% para o KPS entre 70% e 80% e de 94% para o KPS entre 90% e 100%, tendo como referencia o KPS de 40%. Isso mostra que a medida do KPS é um fator protetor. A variável “índice T/CL” mostrou valor de p significativo de 0,032 com risco relativo 50,9% de sobrevida em relação aos pacientes que tiveram um índice maior que 4,821. Além disso, demonstra-se que quanto maior o valor do índice, maior a sobrevivência dos pacientes, sendo um fator de proteção para os portadores de Glioblastoma Multiforme. A variável Radioterapia teve um valor de p significativo de 0,002 com risco relativo de 73,9% de aumento de sobrevida em relação aos pacientes que não fizeram radioterapia.

5. DISCUSSÃO

O Glioblastoma é o tumor cerebral primário mais maligno e mais comum em adultos. Entre os fatores prognósticos independentes mais relatados na literatura estão: a idade do paciente e o KPS (63). Dessa forma, observamos que esses dois fatores foram significativos estando de acordo com a literatura. O GBM é um tumor que tem maior incidência em pessoas mais idosas e entre elas é compreensível que as mais velhas, devido à própria natureza do processo de envelhecimento, estejam mais susceptíveis a complicações e, portanto, tenham uma sobrevivência menor. Por outro lado, é possível que existam fatores genéticos ou moleculares que se manifestem de acordo com a idade e possam influenciar no prognóstico. Tem sido demonstrado que parâmetros associados à telomerase, como tamanho do telômero, atividade da telomerase e transcriptase reversa da telomerase humana podem apontar diferenças entre pacientes com GBM em diferentes idades e influenciar no prognóstico(64).

Outro fator prognóstico independente citado na literatura é o grau de ressecção que pode ser classificado sob diferentes maneiras, desde descrições simples, como por exemplo, subtotal ou total, baseadas na opinião do cirurgião até avaliações quantitativas através de métodos de imagens, usualmente feitas em ressonâncias magnéticas obtidas após um período de 24 a 48 horas após a cirurgia(65). Nosso material não continha nenhuma avaliação sistemática do grau de ressecção, exceto a descrição cirúrgica e, por conseguinte, dividimos apenas entre os que sofreram cirurgia, de qualquer extensão, e os que fizeram biópsia, não havendo diferença significativa entre os dois grupos. Durante o período de 2002 a 2006, houve uma expressiva mudança na abordagem cirúrgica dos pacientes com GBM na Fundação Pio XII, sendo que, no início do período, predominavam as biópsias e, ao final, as abordagens mais agressivas. Isso tornou a amostra heterogênea para essa variável podendo explicar a discordância com a literatura, onde as ressecções têm melhor prognósticos que as biópsias(66).

A quimioterapia se mostrou significativa ($p < 0,043$) na sobrevivência dos pacientes, mesmo com apenas 4 pacientes tratados, pois apenas recentemente esse método terapêutico foi incorporado sistematicamente no tratamento dos GBM na Fundação Pio XII. Esses dados estão em concordância com a literatura(67). Atualmente, a droga mais utilizada

e considerada padrão-ouro é a *temozolamida*, em associação com a cirurgia mais extensa possível e com a radioterapia, de modo que os casos de melhor resposta são aqueles nos quais há a metilação do gene promotor da MGMT(68, 69).

A variável radioterapia foi significativa ($p < 0,001$) e utilizada em 73,5% dos pacientes tratados no período. A radioterapia tem sido usada no tratamento de Glioblastomas desde longa data e atualmente deve ser associada aos esquemas com temozolamida(70). Entretanto, novos esquemas estão sendo estudados de acordo com subgrupos específicos de pacientes selecionados de acordo com características moleculares(71-73). Recentemente, assistimos a uma interação entre a radioterapia, quimioterapia e a biologia molecular que não foi possível ser verificada no nosso trabalho pela ainda ausência dessas informações no período estudado.

A análise qualitativa do SPECT–MIBI dividida em captação leve, moderada e acentuada, de acordo com a leitura do laudo emitido pelo médico nuclear, na época do exame, não foi significativa, nem atingiu o valor necessário para a sua inclusão no modelo de COX. Assim mesmo, é importante dizer que a curva seguiu a tendência amplamente vista na literatura, ou seja, de uma correlação positiva entre o grau de captação e a mortalidade, o que era de se esperar, pois a captação do MIBI é reconhecidamente maior nos tumores com maior índice proliferativo(15).

No entanto, ao fazermos a análise estatística do índice tumoral/lado contralateral, cujo valor de corte foi decidido por método estatístico usando uma Curva ROC, dentro do modelo de COX, encontramos valores significativos. Quando os índices foram maiores que 4,821, associados às outras variáveis (idade, KPS, RT, QT e comorbidades), os pacientes sobreviveram mais ($p = 0,036$). O motivo de se utilizar o índice proposto é eliminar a subjetividade da interpretação visual, dependente exclusivamente da opinião do médico nuclear. O índice, entretanto, ainda está sujeito a fatores subjetivos como a escolha das regiões de interesse a serem comparadas. Não obstante, a experiência do examinador da imagem também pode influenciar os resultados.

A intenção do uso do índice T/CL é eliminar parte da subjetividade e medir a captação real, eliminando-se fatores interferentes, como por exemplo, a intensidade do brilho de fundo e a intensidade aparente do brilho tumoral dependente de ajustes da máquina que fez o exame e que pode confundir o observador que faz a análise qualitativa.

Nos dias atuais, a busca por métodos automatizados que evitem a subjetividade tem sido intensa. Métodos estatísticos como análise dos componentes principais, últimos quadrados parciais, métricas baseadas em energias e suporte avançado de recursos computacionais têm sido utilizados para diagnóstico de condições médicas, como por exemplo, a doença de *Alzheimer* com pelo SPECT com ECD(74).

Assim, após a correção pelo índice T/CL, os nossos achados apontaram para o sentido oposto ao habitualmente sugerido na literatura e também contra as descrições dos médicos nucleares da instituição. No entanto, não encontramos nenhum estudo que tenha avaliado exclusivamente pacientes portadores de GBM e que tiveram SPECT–MIBI pré-operatórios. Muitos dos casos referidos como captação intensa tiveram seus valores corrigidos pela observação do lado contralateral e vice-versa, sugerindo que artefatos de brilho possam estar envolvidos. De qualquer forma, após a aplicação do índice temos uma nova escala de valores de captação corrigidos, mas ainda de ordem crescente, com índices menores correspondendo a captações corrigidas menores e índices maiores correspondendo a captações maiores.

Estudo com SPECT–MIBI e avaliação do índice de proliferação dos gliomas, utilizando metodologia semelhante à nossa(75), mostrou que o índice T/CL se correlaciona positivamente com o índice de proliferação dos gliomas avaliados pela expressão imunohistoquímica do Ki-67 e MIB-1.

Entre os fatores que podem ter influenciado o resultado do nosso índice T/CL estão o ponto de corte, a escolha pelo médico nuclear dos cortes a serem comparados e ao fato de os exames terem sido processados em diferentes equipamentos. O ponto de corte foi decidido segundo critérios estatísticos pelo uso de uma Curva ROC que teve sensibilidade de 66,7% e especificidade de 61,3%. Os equipamentos não foram levados em conta e os cortes foram determinados pelo médico que processou as imagens. Assim, existem vários fatores que podem ter influenciado nos valores obtidos e que não podem ser completamente compreendidos.

A curva de sobrevivência do índice T/CL, de acordo com o ponto de corte de 4,821 obtido da curva ROC, mostrou que quanto maior o índice de captação, melhor a sobrevivência, o que vai contra toda a literatura consultada e também contra os postulados indiretos, como a relação direta da captação do SPECT–MIBI com o índice de proliferação tumoral, habitualmente associado a pior prognóstico(75).

O nosso estudo abrangeu um período de 4 anos, durante os quais o serviço de neurocirurgia oncológica da Fundação Pio XII passou por várias etapas evolutivas, assim como, os serviços de radioterapia e de quimioterapia. Também, os cuidados diretos ao paciente foram incrementados, inclusive com ênfase aos cuidados paliativos. Assim, o suporte ao doente oncológico foi substancialmente alterado ao longo de todo o período englobado. A curva de sobrevida em estudos retrospectivos sofre desse viés de escala, dos quais diferentes fatores que ocorrem na linha do tempo, fora da possibilidade de observação, associam-se de forma desconhecida e determinam o resultado final. Entretanto, a observação pode ter significado ainda não descrito. É possível que a amostra tenha contido uma quantidade maior de tumores necróticos, altamente agressivos e que, pela extensão da necrose, tenham tido captação menor e falseada durante a observação visual por pequenos blocos tumorais de alto brilho. Tais tumores, cujas imagens de tomografia e de ressonância não foram examinadas, seriam altamente agressivos e pouco captantes após a correção.

Como todo estudo retrospectivo, sofremos dos vieses comuns a esse tipo de estudo. Entretanto, essa foi uma oportunidade importante para se analisar 49 pacientes que tiveram SPECT–MIBI pré-operatórios, fato ainda não encontrado por nós na literatura. Novos estudos poderão esclarecer pontos polêmicos e contribuir para a compreensão do tema.

6. CONCLUSÃO

Quanto maior a captação medida pelo índice T/CL, maior foi a sobrevida e vice-versa.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009 Aug;18(8):1061-83.
2. Gulati S, Jakola AS, Johannesen TB, Solheim O. Survival and treatment patterns of glioblastoma in the elderly: a population-based study. *World Neurosurg*. 2012 Nov;78(5):518-26.
3. Monteiro GT, Koifman S. [Brain tumors mortality in Brazil, 1980-1998]. *Cad Saude Publica*. 2003 Jul-Aug;19(4):1139-51.
4. Preston-Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms. *Neurol Clin*. 1996 May;14(2):273-90.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
6. Gray H. *Anatomy of the Human body*. 20 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 2000.
7. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug;114(2):97-109.
8. Kanu OO, Mehta A, Di C, Lin N, Bortoff K, Bigner DD, et al. Glioblastoma multiforme: a review of therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Jun;13(6):701-18.
9. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain*. 2007 Oct;130(Pt 10):2596-606.
10. Zhang X, Zhang W, Cao WD, Cheng G, Zhang YQ. Glioblastoma multiforme: Molecular characterization and current treatment strategy (Review). *Exp Ther Med*. 2012 Jan;3(1):9-14.
11. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell*. 2010 May 18;17(5):510-22.
12. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008 Sep 26;321(5897):1807-12.
13. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma

characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010 Jan 19;17(1):98-110.

14. Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu HK, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *CA Cancer J Clin*. 2010 May-Jun;60(3):166-93.

15. Alexiou GA, Tsiouris S, Vartholomatos G, Fotakopoulos G, Papadopoulos A, Kyritsis AP, et al. Correlation of glioma proliferation assessed by flow cytometry with (99m)Tc-Tetrofosmin SPECT uptake. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Dec;111(10):808-11.

16. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001 Aug;95(2):190-8.

17. Alexiou GA, Tsiouris S, Kyritsis AP, Fotakopoulos G, Goussia A, Voulgaris S, et al. The value of 99mTc-tetrofosmin brain SPECT in predicting survival in patients with glioblastoma multiforme. *J Nucl Med*. 2010 Dec;51(12):1923-6.

18. Freitas M, Malheiros S, Stavale JN, Biassi TP, Zamuner FT, de Souza Begnami M, et al. Expression of Cancer/Testis Antigens is Correlated with Improved Survival in Glioblastoma. *Oncotarget*. 2013 Apr;4(4):636-46.

19. Stark AM, Stepper W, Mehdorn HM. Outcome evaluation in glioblastoma patients using different ranking scores: KPS, GOS, mRS and MRC. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010 Jan 1;19(1):39-44.

20. Ak I, Gulbas Z, Altinel F, Vardareli E. Tc-99m MIBI uptake and its relation to the proliferative potential of brain tumors. *Clin Nucl Med*. 2003 Jan;28(1):29-33.

21. Beauchesne P, Soler C. Correlation of 99mTc-MIBI brain spect (functional index ratios) and survival after treatment failure in malignant glioma patients. *Anticancer Res*. 2002 Sep-Oct;22(5):3081-5.

22. Beauchesne P, Pedoux R, Boniol M, Soler C. 99mTc-sestamibi brain SPECT after chemoradiotherapy is prognostic of survival in patients with high-grade glioma. *J Nucl Med*. 2004 Mar;45(3):409-13.

23. Fan YX, Luo RC, Li GP, Zheng H, Huang K. [Evaluation for degree of malignancy and prognosis of patients with brain glioma using 99Tcm-MIBI brain SPECT]. *Ai Zheng*. 2004 Jun;23(6):689-92.

24. Bleichner-Perez S, Le Jeune F, Dubois F, Steinling M. 99mTc-MIBI brain SPECT as an indicator of the chemotherapy response of recurrent, primary brain tumors. *Nucl Med Commun*. 2007 Dec;28(12):888-94.

25. Palumbo B, Lupattelli M, Pelliccioli GP, Chiarini P, Moschini TO, Palumbo I, et al. Association of ^{99m}Tc-MIBI brain SPECT and proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) to assess glioma recurrence after radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Mar;50(1):88-93.
26. Le Jeune FP, Dubois F, Blond S, Steinling M. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J Neurooncol*. 2006 Apr;77(2):177-83.
27. Alexiou GA, Tsiouris S, Voulgaris S, Kyritsis AP, Fotopoulos AD. Glioblastoma multiforme imaging: the role of nuclear medicine. *Curr Radiopharm*. 2012 Oct 1;5(4):308-13.
28. Budinger TF. PET instrumentation: what are the limits? *Semin Nucl Med*. 1998 Jul;28(3):247-67.
29. Rachinger W, Goetz C, Popperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspotter M, et al. Positron emission tomography with O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery*. 2005 Sep;57(3):505-11; discussion -11.
30. Chen W, Silverman DH, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. ¹⁸F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with ¹⁸F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med*. 2006 Jun;47(6):904-11.
31. Bristol-Myers SMI. Instruções de uso para o Cardiolite/Miraluma (^{99m}Tc-Sestamibi). 2001.
32. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation*. 1990 Nov;82(5):1826-38.
33. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res*. 1993 Mar 1;53(5):977-84.
34. Palmer EL, Scott J, Strauss HW. *Practical Nuclear Medicine* 1995. p. 80.
35. Omar WS, Eissa S, Moustafa H, Farag H, Ezzat I, Abdel-Dayem HM. Role of thallium-201 chloride and Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrite (sestaMIBI) in evaluation of breast masses: correlation with the immunohistochemical characteristic parameters (Ki-67, PCNA, Bcl, and angiogenesis) in malignant lesions. *Anticancer Res*. 1997 May-Jun;17(3B):1639-44.
36. Carvalho ACM. Medicina nuclear nas doenças endócrinas e metabólicas III e avaliação do nódulo solitário ou dominante da tireóide II. *Boletim 4 da SBM regional*. 1999:39-50.

37. Guimaraes JA, Victor EG, de Britto Leite MR, Gomes JM, Victor Filho E, Reyes Liveras J. Reliability of the interpretation of coronary angiography by the simple visual method. *Arq Bras Cardiol.* 2000 Apr;74(4):300-8.

38. Chung JK, So Y, Lee JS, Choi CW, Lim SM, Lee DS, et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative ¹³¹I whole-body scan. *J Nucl Med.* 1999 Jun;40(6):986-92.

39. Kucuk NO, Kulak HA, Aras G. Clinical importance of technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative I-131 scanning results. *Ann Nucl Med.* 2006 Jul;20(6):393-7.

40. Kucuk ON, Gultekin SS, Aras G, Ibis E. Radioiodine whole-body scans, thyroglobulin levels, ^{99m}Tc-MIBI scans and computed tomography: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2006 Mar;27(3):261-6.

41. Del Vecchio S, Zannetti A, Fonti R, Iomelli F, Salvatore M. ^{99m}Tc-MIBI in the evaluation of breast cancer biology. In: Bomdardieri E, Bonadonna G, Gianni L, editors. *Breast Cancer Nuclear Medicine in Diagnosis and therapeutic options.* New York: Springer Berlin Heidelberg 2008. p. 71-81.

42. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer.* 2002 Sep;2(9):647-56.

43. Kroemer G, Reed JC. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med.* 2000 May;6(5):513-9.

44. Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer.* 2002 Apr;2(4):277-88.

45. Muller S, Reiners C, Pass M. In vitro uptake in bronchial carcinoma [abstract]. *J Nucl Med.* 1989;33:845.

46. Hassan IM, Sahweil A, Constantinides C, Mahmoud A, Nair M, Omar YT, et al. Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med.* 1989 May;14(5):333-40.

47. Caner B, Kitapci M, Aras T, Erben G, Ugur O, Bekdik C. Increased accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile)technetium(I) in osteosarcoma and its metastatic lymph nodes. *J Nucl Med.* 1991 Oct;32(10):1977-8.

48. Danielsson R, Bone B, Perbeck L, Aspelin P. Evaluation of planar scintimammography with ^{99m}Tc-MIBI in the detection of axillary lymph node metastases of breast carcinoma. *Acta Radiol.* 1999 Sep;40(5):491-5.

49. Ng DC, Sundram FX, Sin AE. 99mTc-sestamibi and 131I whole-body scintigraphy and initial serum thyroglobulin in the management of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2000 Apr;41(4):631-5.
50. Bom HS, Kim JY, Kim YC, Choi IS, Park KO. Tc-99m MIBI uptake in simultaneous thyroid and lung cancers. *Clin Nucl Med.* 1994 Jul;19(7):604-6.
51. O'Tuama LA, Packard AB, Treves ST. SPECT imaging of pediatric brain tumor with hexakis (methoxyisobutylisocyanide) technetium (I). *J Nucl Med.* 1990 Dec;31(12):2040-1.
52. Berna L, Caixas A, Piera J, Gomez G, Matias-Guiu X, Estorch M, et al. Technetium-99m-methoxyisobutylisocyanide in localization of ectopic parathyroid adenoma. *J Nucl Med.* 1996 Apr;37(4):631-3.
53. Kirton A, Kloiber R, Rigel J, Wolff J. Evaluation of pediatric CNS malignancies with (99m)Tc-methoxyisobutylisocyanide SPECT. *J Nucl Med.* 2002 Nov;43(11):1438-43.
54. Pardridge WM. CNS drug design based on principles of blood-brain barrier transport. *J Neurochem.* 1998 May;70(5):1781-92.
55. Petrovic NS, Grujicic D, Artiko VM, Sobic-Saranovic DP, Gajic MM, Jaksic E, et al. Investigation of blood perfusion and metabolic activity of brain tumours in adults by using 99mTc-methoxyisobutylisocyanide. *Nucl Med Commun.* 2010 Nov;31(11):962-73.
56. Staudenherz A, Wolfsberger S, Killer M, Nasel C, Puig S, Marosi C, et al. Microvessel density is not crucial for scintigraphic visualization of brain tumors using 99mTc-MIBI. *Microvasc Res.* 2004 May;67(3):218-22.
57. Baldari S, Restifo Pecorella G, Cosentino S, Minutoli F. Investigation of brain tumours with (99m)Tc-MIBI SPET. *Q J Nucl Med.* 2002 Dec;46(4):336-45.
58. Bagni B, Pinna L, Tamarozzi R, Cattaruzzi E, Marzola MC, Bagni I, et al. SPET imaging of intracranial tumours with 99Tcm-sestamibi. *Nucl Med Commun.* 1995 Apr;16(4):258-64.
59. Sasajima T, Shimada N, Naitoh Y, Takahashi M, Hu Y, Satoh T, et al. (99m)Tc-MIBI imaging for prediction of therapeutic effects of second-generation MDR1 inhibitors in malignant brain tumors. *Int J Cancer.* 2007 Dec 15;121(12):2637-45.
60. Minutoli F, Angileri FF, Conti A, Herberg A, Arico D, Baldari S, et al. Timing of examination affects reliability of 99mTc-methoxyisobutylisocyanide SPECT in distinguishing neoplastic from nonneoplastic brain hematomas. *J Nucl Med.* 2005 Apr;46(4):574-9.
61. Minutoli F, Angileri FF, Cosentino S, Pecorella GR, Cardali S, De Divitiis O, et al. 99mTc-MIBI SPECT in distinguishing neoplastic from nonneoplastic intracerebral hematoma. *J Nucl Med.* 2003 Oct;44(10):1566-73.

62. Soler C, Beauchesne P, Maatougui K, Schmitt T, Barral FG, Michel D, et al. Technetium-99m sestamibi brain single-photon emission tomography for detection of recurrent gliomas after radiation therapy. *Eur J Nucl Med*. 1998 Dec;25(12):1649-57.
63. Stark AM, van de Bergh J, Hedderich J, Mehdorn HM, Nabavi A. Glioblastoma: clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Sep;114(7):840-5.
64. Lotsch D, Ghanim B, Laaber M, Wurm G, Weis S, Lenz S, et al. Prognostic significance of telomerase-associated parameters in glioblastoma: effect of patient age. *Neuro Oncol*. 2013 Feb 7.
65. Dea N, Fournier-Gosselin MP, Mathieu D, Goffaux P, Fortin D. Does extent of resection impact survival in patients bearing glioblastoma? *Can J Neurol Sci*. 2012 Sep;39(5):632-7.
66. Zinn PO, Colen RR, Kasper EM, Burkhardt JK. Extent of resection and radiotherapy in GBM: A 1973 to 2007 surveillance, epidemiology and end results analysis of 21,783 patients. *Int J Oncol*. 2013 Mar;42(3):929-34.
67. Langsenlehner T, Groll MJ, Quehenberger F, Payer F, Mokry M, Kapp KS. Interdisciplinary treatment of glioblastoma: analysis of prognostic factors and treatment results in unselected patients. *Neoplasma*. 2012;59(6):662-8.
68. Park CK, Lee SH, Kim TM, Choi SH, Park SH, Heo DS, et al. The value of temozolomide in combination with radiotherapy during standard treatment for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol*. 2013 Feb 2.
69. Gutenberg A, Bock HC, Reifenberger G, Bruck W, Giese A. Toxicity and survival in primary glioblastoma patients treated with concomitant plus adjuvant temozolomide versus adjuvant temozolomide: results of a single-institution, retrospective, matched-pair analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Dec 20.
70. Burnet NG, Jena R, Jefferies SJ, Stenning SP, Kirkby NF. Mathematical modelling of survival of glioblastoma patients suggests a role for radiotherapy dose escalation and predicts poorer outcome after delay to start treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Mar;18(2):93-103.
71. Melguizo C, Prados J, Gonzalez B, Ortiz R, Concha A, Alvarez PJ, et al. MGMT promoter methylation status and MGMT and CD133 immunohistochemical expression as prognostic markers in glioblastoma patients treated with temozolomide plus radiotherapy. *J Transl Med*. 2012;10:250.
72. Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, Beppu T, Ogasawara K, Sawamura Y, et al. Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). *Cancer Chemother Pharmacol*. Feb;71(2):511-21.

73. Bihan C, Foscolo S, Boone M, Blonski M, Coutte A, Darlix A, et al. Upfront Bevacizumab and Temozolomide or Fotemustine before Radiotherapy for Patients with Glioblastoma and Severe Neurological Impairment at Diagnosis. *Case Rep Oncol*. 2012 Sep;5(3):530-6.

74. Chaves R, Ramirez J, Gorriz JM, Illan IA, Gomez-Rio M, Carnero C. Effective diagnosis of Alzheimer's disease by means of large margin-based methodology. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012;12:79.

75. Nagamachi S, Jinnouchi S, Nabeshima K, Nishii R, Flores L, 2nd, Kodama T, et al. The correlation between 99mTc-MIBI uptake and MIB-1 as a nuclear proliferation marker in glioma--a comparative study with 201Tl. *Neuroradiology*. 2001 Dec;43(12):1023-30.

ANEXO A – Submissão de artigo para revista**Mensagem original**

De: Clinical Nuclear Medicine < cnm.mlk@verizon.net >

Para: Euclides Timoteo Rocha < euclidestimoteo@uol.com.br >

Assunto: Your PDF Value of preoperative MIBI Brain SPECT in predicting survival in patients with glioblastoma has been built and requires approval

Enviada: 26/08/2013 08:43

Aug 26, 2013

Dear Dr. Rocha,

The PDF for your submission, "Value of preoperative MIBI Brain SPECT in predicting survival in patients with glioblastoma" is ready for viewing.

If you have not already approved the submission online, please go to

<http://cnm.edmgr.com/> to approve your submission. Your submission must be approved in order to complete the submission process and send the manuscript to the journal editorial office.

Please view the submission before approving it to be certain that your submission remains free of any errors.

Thank you for your time and patience.

Clinical Nuclear Medicine

<http://cnm.edmgr.com/>

ANEXO B – Carta de aprovação



Comitê de Ética em Pesquisa CEP

Para: Thalles Olivi de Almeida

De: Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Data: 22/06/2011

Projeto de Pesquisa: **496/2011**

Prezado (a) Senhor (a),

Vimos, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos analisou em reunião ordinária de 21/06/2011 o projeto de pesquisa **496/2011 “SPECT MIBI no glioblastoma multiforme: fatores prognósticos e análise de sobrevida dos pacientes da Fundação Pio XII”**, decidindo que o mesmo encontra-se: **“Aprovado”**.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP, relatórios semestrais e final, bem como possíveis emendas e novos termos de consentimento livre e esclarecido, notifique qualquer evento adverso sério ocorrido no centro e novas informações sobre a segurança do estudo a fim de se fazer o devido acompanhamento.

Atenciosamente,

Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital de Câncer de Barretos