

Resumos de Teses

Recidiva local de carcinomas epidermóides da boca e orofaringe: Estudo de variáveis anatomopatológicas e de marcadores biológicos associados ao prognóstico em pacientes submetidos a cirurgia de resgate.

Autor: *Ivan Marcelo Gonçalves Agra.*

Orientador: *Luiz Paulo Kowalski.*

Tese de Doutorado: São Paulo: FMUSP, 2007.

Introdução: Recidivas locais e loco-regionais são as principais causas de falha do tratamento em pacientes portadores de carcinomas epidermóides de boca e orofaringe. A cirurgia de resgate é geralmente a melhor opção terapêutica para esses pacientes. Esse estudo tem por objetivo avaliar a importância prognóstica da expressão das proteínas EGFR, MMP-2, MMP-9 e VEGF em pacientes com recidiva local submetidos a cirurgia de resgate.

Casística e métodos: Os prontuários de 111 pacientes portadores de recorrência local de carcinomas epidermóides de boca e orofaringe foram analisados de forma retrospectiva. A localização do tumor primário foi o lábio em 10 casos (9%), a cavidade oral em 68 (61%) e a orofaringe em 33(30%). O tratamento prévio foi cirurgia em 33 casos (30%), radioterapia associada ou não a quimioterapia baseada em cisplatina em 46 (41%) e cirurgia com radioterapia adjuvante em 32 (29%). A expressão das proteínas EGFR, MMP-2, MMP-9 e VEGF foi avaliada com a técnica de *tissue microarray*.

Resultados: O intervalo livre de doença variou de 0,89 a 140,9 meses, com mediana de 6,87 meses. As recidivas foram diagnosticadas em intervalo de tempo inferior a um ano em 69 pacientes (62,2%) e após um ano em 42 (37,8%). Os pacientes com intervalo livre de doença inferior a um ano apresentaram pior resultado de sobrevida ($p = 0,01$). O estágio clínico da recorrência (rEC) foi I ou II em 31 casos (27,9%) e III ou IV em 80 (72,1%). Pacientes com doença em estágio clínico mais avançado (rEC III ou IV) apresentaram piores

taxas de sobrevida específica por câncer ($p = 0,04$). Hiperexpressão do EGFR foi associada a pior resultado do tratamento. Os casos com EGFR positivo obtiveram sobrevida específica por câncer em três anos de 27,2%, enquanto pacientes com EGFR negativo alcançaram 64,3% de sobrevida em três anos ($p = 0,001$). A expressão das proteínas MMP-2, MMP-9 e VEGF não se mostrou significativa para o prognóstico ($p = 0,83$, $p = 0,15$ e $p = 0,86$, respectivamente). Na análise multivariada, apenas o intervalo livre de doença e a expressão do EGFR foram associadas a maior risco de morte.

Conclusões: Recidivas locais de carcinomas epidermóides de boca e orofaringe são associadas a mau prognóstico. Intervalo livre de doença superior a um ano e ausência de expressão do EGFR foram os principais fatores associados a melhores resultados de sobrevida específica por câncer em pacientes submetidos a cirurgia de resgate.

Preparo e avaliação de novos complexos catiônicos de ^{99m}Tc tecnécio para detecção de células tumorais.

Autor: *Fábio Navarro Marques.*

Orientador: *Roger Chammas.*

Tese de Doutorado. São Paulo: FMUSP, 2007.

Complexos de ^{99m}Tc tecnécio são espécies químicas que contêm isótopos radioativos e são utilizados, como compostos radiofarmacêuticos, para o diagnóstico, o estadiamento e a avaliação constante dos efeitos das condutas terapêuticas no tratamento de neoplasias.

Neste trabalho foram preparados sete complexos de ^{99m}Tc tecnécio com ligantes contendo molécula de glicose conjugada e foi avaliada a biodistribuição desses complexos em modelo animal, apresentando tumores originários de células de melanoma murino B16F10. Foi utilizada a biodistribuição da $^{18\text{F}}$ FDG como padrão ouro.

Todos os complexos foram obtidos com pureza radioquímica superior a 95%, e a concentração deles no tumor foi inferior a 2% da dose/g de tecido, contra um valor médio de 14,5% para a $^{18\text{F}}$ FDG nos tempos de 60, 120 e 240 minutos após a administração do material. Desta série e apesar da baixa captação, o complexo [(dioxo)bis(2,3-diaminopropil- β -D-glucopiranosideo)tecnécio(V)] dever ser avaliado em outras linhas tumorais, pois apresentou a melhor relação entre a atividade no tumor com relação ao sangue, e por apresentar baixa captação hepática e gastrointestinal, e boa eliminação renal. Também foram preparados três novos complexos de ^{99m}Tc tecnécio, catiônicos e lipofílicos, baseados em ligantes N-metoxiariletlenodiamina e em cultura de células B16F10. Foi avaliada a propriedade dessas moléculas de serem captadas por células tumorais e interagirem com proteínas associadas à resistência a múltiplas drogas, tendo sido utilizado o $[[^{99m}\text{Tc}](\text{MIBI})_6]^+$ como padrão ouro. Todos os complexos foram obtidos com pureza radioquímica superior a 95%, com estabilidade de marcação adequada por um período de seis horas. Foi confirmada a carga positiva dos complexos, utilizando eletroforese e cromatografia de troca iônica, e foi determinado o coeficiente de partição dos novos complexos para comparação do valor obtido para o $[[^{99m}\text{Tc}](\text{MIBI})_6]^+$. O ensaio em cultura de células foi realizado na ausência e na presença de Verapamil, na concentração final de 50 mM. Dois complexos, o {(dioxo)bis[N,N'-(4-metoxi)benzil]-1,2-diaminoetano}tecnécio(V) e o {(dioxo)bis[N,N'-(3,4-dimetoxi)benzil]-1,2-diaminoetano}tecnécio(V) apresentaram captação celular na presença de Verapamil, com cinética e concentração semelhantes à obtida para o $[[^{99m}\text{Tc}](\text{MIBI})_6]^+$. Isto torna essas duas moléculas candidatas a marcadores para expressão da atividade de glicoproteína-P em células tumorais.