

Antonio Bailão Junior

Fusão da ressonância nuclear magnética e cintilografia mamária no carcinoma de mama localmente avançado. Análise da correlação entre os exames em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista Campus de Botucatu,
Ao Programa de Pós- graduação em Pesquisa e
Desenvolvimento Biotecnologia Médica, para
obtenção do título de mestre em Pesquisa e
Desenvolvimento: Biotecnologia médica.

Orientador: Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira
Co- orientadora: Profa. Dra. Sonia Marta Moriguchi

Botucatu- 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Bailão Junior, Antonio.

Fusão da ressonância nuclear magnética e cintilografia mamária no carcinoma de mama localmente avançado. Análise da correlação entre os exames em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante. / Antonio Bailão Junior. - Botucatu, 2012.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2012

Orientador: Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira

Co-orientador: Profa. Dra. Sonia Marta Moriguchi

Capes: 40101045

Sétimo parágrafo

Palavras- chave: Câncer de mama; Cintilografia mamária; Fusão; Quimioterapia; Ressonância magnética

Dedicatória

Ao Meu Pai Antonio Bailão,
Detentor de imensa sabedoria, e temperamento calmo e sereno, exemplo de dedicação, abdicou de suas vontades em prol da formação dos filhos, agradeço a Deus o privilégio de ser seu filho. Tenho muito orgulho de você!

A minha Mãe Edna Aparecida Sardinha Bailão,
Mãe, amiga, educadora, desde cedo acreditou em mim, é um exemplo de garra e perseverança, seu espírito ativo, franco, e enérgico norteou os meus passos e casou-se com o meu ser. Sinto-me honrado e orgulhoso por sermos tão parecidos. As conquistas alcançadas não são somente minhas e sim nossas, pois não sei separar você de mim. Obrigado!

A minha Avó Faustina Marques Caldeira,
A quem, carinhosamente refiro como sendo a mãe da minha alma, a alegria do seu olhar sempre impulsionou a minha vida.

A minha Tia Maria de Lourdes Sardinha
A quem, considero como minha segunda mãe, sempre amiga, gentil e prestativa apoiou minha vida atenuando as adversidades.

A minha Esposa Edna Paula Hubach Bailão (Doce),
Desde que te conheci aprendi a amar!
A frieza das horas empregadas no desenvolvimento desta dissertação, não competem com o calor do teu coração, agradeço por ter escolhido viver ao meu lado e testemunhar todas as nossas vitórias com a serenidade e a delicadeza de uma grande mulher.
Estar ao seu lado é simplesmente apaixonante, te amo.

A minha Filha Lara Hubach Bailão,
Fonte de inspiração trouxe um ânimo novo à nossas vidas, aprendi com você, a forma mais desinteressada e pura de amar, amor este que me propôs o desafio fascinante da paternidade.
Te Amo!

As minhas irmãs Thais Cristina Sardinha Bailão e Flavia Cristina Sardinha Bailão Calvo,
Agradeço por poder dividir com vocês mais esta batalha.
Thais, espírito forte com inigualável senso de justiça, possuidora de um coração sensível e dedicado às pessoas, que a cercam.
Flavia possuidora de personalidade objetiva, é uma mulher delicada e dedicada aos que ama, carrega em seu ventre meu sobrinho Pedro, que vem acrescentar a nossa família mais alegria e união.
Obrigado!

Ao meu Irmão Roberto Baffi Cezario da Silva,
Há tempos meu querido amigo caminhamos juntos e dividimos nossas maiores angústias e aflições, também somamos neste trajeto, nossas conquistas multiplicando por várias vezes os nossos sonhos. É bom tê-lo neste caminho como um exemplo incansável de capacidade e determinação.

Agradecimentos especiais

Às Pacientes,

Ao longo da minha formação percebi que me dedicar ao tratamento do câncer de mama de alguma forma me realizava, por estar contribuindo com a possibilidade de alívio para muitas mulheres fragilizadas pela doença. Meu muito obrigado por confiar em meus cuidados e em meus conhecimentos, desta forma permitindo que eu evoluísse não só como médico, mas também como ser humano.

Ao meu Orientador *René A C Vieira* e a minha Co-orientadora *Sonia Marta Moriguchi*, Meu muito obrigado por horas de dedicação e paciência ao me guiarem no campo da pesquisa, ensinando-me o valor do trabalho em equipe e a importância da reflexão.

A minha admirável prima Gisele Sardinha Oliveira,

Aquela que através de sua competência e amor pela profissão, despertou em mim o gosto pela medicina, sua influência foi fundamental na minha formação.

Obrigado por sempre estar presente, participando da minha vida.

Ao meu mestre e amigo Raphael Luiz Haikel,

Obrigado por acreditar em mim, sua generosidade, e disposição para formar cirurgiões e sobre tudo homens, é um exemplo de competência e amor profissional.

Agradeço por trabalhar ao seu lado.

Ao meus cunhados Mateus Calvo, Paulo Cesar Hubach, Edson Luiz Hubach, e suas respectivas esposas, Flavia, Elaine, e Marcela,

Agradeço a paciência e dedicação dispensada a minha família, enquanto estive ausente durante a construção deste trabalho.

A certeza de quem sem vocês as horas seriam muito mais ásperas e difíceis.

Obrigado por serem bons exemplos de competência e trabalho!

Ao meu sogro e minha sogra Durval e Vera V. Hubach,

Agradeço pelo carinho apoio e dedicação destinados a nossa família.

Vocês são exemplos de trabalho e vitória.

Obrigado.

Agradecimentos

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e desenvolvimento *Biologia Médica* meus agradecimentos sinceros por permitirem a base para a realização deste estudo.

À Coordenadora do Programa de Pós-Graduação, a *Professora Dra Maria Inês Pardini*, obrigado pelos ensinamentos e suporte na concretização desta dissertação de mestrado.

Aos funcionários da Pós-Graduação especialmente *Janisse P. Bispo* que com paciência guiaram meus passos em cada etapa deste trabalho.

Aos funcionários do laboratório de biologia molecular e do hemocentro que nos acolheram de forma carinhosa e fraternal todas as sextas feiras.

Aos colegas de turma da pós- graduação em Pesquisa e Desenvolvimento, que fez de 2011 um ano muito especial, que jamais será esquecido, levarei para sempre cada um de vocês comigo.

Aos amigos da construíta *Emerson e Arquimedes Afonso Jr.* Testemunhas fiéis da minha luta, e várias vezes cederam seu ambiente de trabalho para realização deste sonho.

Ao Físico Médico *Eduardo Tinois* pelo trabalho e dedicação dispensados a coleta e análise dos dados a esta dissertação, minha eterna gratidão. Obrigado!

À Diretoria da Fundação Pío XII, Hospital de Câncer de Barretos, em especial a *Dra. Scyla Duarte Prata* e ao *Sr. Henrique Prata*, pela confiança em meu trabalho e por incentivarem o crescimento científico do corpo clínico desta Instituição.

Aos colegas do Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos *Raphael Luiz Haikel, René A. C. Vieira, Rodrigo D. Michelli, Gustavo Henrique Fabri e Angelo Gustavo Zucca Matthes*, que permitiram o suporte para minhas pacientes durante minhas ausências, além de todo o auxílio na obtenção de dados para este estudo.

As colegas do Núcleo de Imagem e Radiologia mamária do Hospital de Câncer de Barretos *Anapaula Hidemi Uema Watanabe, Sônia Marta Moriguchi e Stephano Souza Rocha*. Obrigado pelo auxílio na condução deste estudo e na coleta de dados essenciais para esta dissertação.

Às Funcionárias do ambulatório de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos, *Enf Camila Cremonini, Priscila Barros, Pricila Chaves, Ana*

Paula Ramos Malheiro, e Cristiane Rafael da Silva Passero. Meu muito obrigado pela paciência e colaboração junto ao atendimento de nossas pacientes.

Aos amigos e funcionários do Núcleo de Apoio ao Pesquisador - NAP - do Hospital de Câncer de Barretos, *Cleyton Zanardo de Oliveira, Allini Mafra Costa, Silvana Rodrigues, Ana Maria dos Santos e Silvia Lapola* fundamentais para coleta, compilação e análise dos dados obtidos. Meus agradecimentos pela dedicação e atenção a este estudo.

Aos amigos e funcionários da Biblioteca do Hospital de Câncer de Barretos, *especialmente Alice Beatriz Lopes.* Obrigado pelo auxílio com a base bibliográfica deste trabalho.

A todos os meus amigos, que involuntariamente não foram citados e que contribuíram de alguma forma para nossa formação, a certeza de que este fato não diminui nossa consideração e gratidão.

Resumo

Introdução: O câncer de mama localmente avançado (CMLA) é uma realidade de países em desenvolvimento. A quimioterapia neoadjuvante (QTN) permite uma avaliação in vivo da resposta a droga quimioterápica além de elevar as taxas de tratamento conservador. Não existe exame que possa predizer com fidelidade os achados clínicos pré QTN e sua relação aos achados anatomo-patológicos após a QTN, sendo a ressonância nuclear magnética (RNM) o exame de melhor correlação. Faz-se necessário métodos de imagem que aprimorem estes achados, sendo que a cintilografia (CTG) mamária e sua fusão com a RNM não foi avaliada no CMLA. **Objetivo:** Avaliação da fusão de imagens RNM/CTG mamaria e a em relação ao exame físico pré QTN, e o exame anatomopatológico pós QTN na mensuração do maior diâmetro tumoral em pacientes com CMLA, submetidas a QTN. **Pacientes e Métodos:** Estudo prospectivo controlado, não randomizado, realizado no período de julho de 2008 a dezembro de 2011 no Hospital de Câncer de Barretos, em pacientes portadoras de CMLA, estágio clínico III, histologia ductal e lobular. As pacientes foram submetidas a QTN no esquema AC-T (doxorubicina+ ciclofosfamida, e paclitaxel) sendo 4 ciclos de AC e 4 ciclos de T com intervalo de 21 dias para cada ciclo. Todas as pacientes realizaram RNM, CTG, Fusão da RNM/CTG mama, no pré e pós-operatório. Realizou-se correlação com o exame clínico (EF) do pré-operatório e com o exame anatomo-patológico (AP) do pós-operatório. Avaliou-se o maior diâmetro tumoral, sendo utilizado o índice de correlação interclasse, para comparação entre os diferentes métodos de avaliação. **Resultados:** Foram avaliados 31 pacientes, sendo que 64,5 % delas reuniam se no grupo IIIA, 32,3% IIIB, e 3,2% eram IIIC. A correlação entre os exames para maior dimensão tumoral foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclasses (r) sendo que no pré-tratamento foi adotado como padrão ouro o exame físico (EF), e no pós- QT o anatomopatológico (AP). Os valores destes coeficientes no pré QT neoadjuvante foram EF vs RNM $r = 0,74$, EF vs CTG $r = 0,74$, EF vs fusão RNM/CTG $r = 0,69$. Os valores destes coeficientes no pós- tratamento AP vs EF $r = 0,60$, AP vs RNM $r = 0,58$, AP vs CTG $r = 0,68$, AP vs Fusão RNM/CTG $r = 0,51$ com nível de significância de 5%. A fusão da RNM/CTG mama apesar de ter apresentado uma forte correlação ($r = 0,69$) com os achados do EF pré- quimioterapia neoadjuvante na mensuração do maior diâmetro tumoral, não demonstrou superioridade deste método de associação de imagens sobre os outros dois exames (RNM e CTGM isolados). No pós-quimioterapia observou se uma correlação moderada ($r = 0,51$) para a fusão da RNM/CTG mama vs AP para o maior tamanho tumoral, sendo inferior aos outros três métodos avaliados neste momento do estudo (RNM $r = 0,58$; CTG mamaria $r = 0,68$, e EF $r = 0,60$). **Conclusão:** A fusão da RNM/CTG mamaria não se mostrou mais eficiente que os outros métodos de avaliação não invasivos para aferir as medidas tumorais no CMLA tanto no pré quanto no pós QTN, por outro lado, a CTG mamária tanto no pré quanto no pós QT exibiu forte correlação, mostrando-se promissora neste tipo de avaliação.

Palavras chave: câncer de mama; cintilografia mamária; fusão; quimioterapia; terapia neoadjuvante; ressonância magnética

Abstract

Introduction: Locally advanced breast cancer (LABC) is a reality in developing countries. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) enables in vivo assessment of the response to chemotherapy drug and also increases the rates of conservative treatment. There is no test which can reliably predict the clinical pre NAC and its relationship with anatomopathological findings after NAC, thus the magnetic resonance imaging (MRI) is the examination of best correlation. Imaging methods which enhance those findings are necessary. The scintimammography (SM) and its fusion with breast MRI was not evaluated in the LABC. **Objective:** The Evaluation of the fusion MRI/SM in relation to the physical examination (PE) pre NAC and the anatomopathological examination post NAC in the measurement of the largest tumor size in patients with LABC, submitted to neoadjuvant chemotherapy. **Patients and Methods:** A non-randomized prospective controlled study was conducted in the Barretos Cancer Hospital (BCH) from July 2008 to December 2011. The study was performed in patients with LABC, clinical staging III, ductal and lobular histology. The patients were submitted to NAC in Scheme AC-T (doxorubicin + cyclophosphamide, and paclitaxel), four cycles of AC and 4 cycles of T with an interval of 21 days after each cycle. All the patients were submitted to MRI, SM, Fusion of MRI / SM preoperatively and postoperatively. We conducted a correlation with the PE of the preoperative and with anatomopathological examination (AP) of the postoperative. We evaluated the largest tumor size by using the intraclass correlation coefficient in order to perform a comparison between the different assessment methods. **Results:** We evaluated 31 patients, 64.5% of them in the group IIIA, 32.3% in the group IIIB and 3.2% in the group IIIC. The correlation between the tests for larger tumor size was assessed by intraclass correlation coefficient (r). In the pre-treatment the gold standard physical examination was adopted PE, and in the post NAC the anatomopathological examination (AP) was used. The values of those coefficients in the pre NAC were PE vs MRI $r = 0.74$, PE vs SM $r = 0.74$, PE vs fusion of MRI/ SM $r = 0.69$. The values of those coefficients in the post-treatment AP vs PE $r = 0.60$, AP vs MRI $r = 0.58$, AP vs SM $r = 0.68$, AP vs fusion MRI/SM $r = 0.51$ significance level 5%. The fusion of MRI /SM despite having shown a strong correlation ($r = 0.69$) with the findings of PE pre-neoadjuvant chemotherapy in measuring the largest tumor size, showed no superiority of that method of associating images compared to the other two examinations (MRI and isolated SM). We observed a moderate correlation in relation to post-chemotherapy ($r = 0.51$) for the fusion of MRI/SM vs AP for the largest tumor size, that correlation was lower than the other three methods evaluated in this time of the study (MRI $r = 0.58$; SM $r = 0.68$, and PE $r = 0.60$). **Conclusion:** The fusion of MRI/SM was not more effective than the other noninvasive assessment methods in order to assess tumor size in LABC both in pre-neoadjuvant chemotherapy and post-neoadjuvant chemotherapy, on the other hand, the SM both in pre-neoadjuvant chemotherapy and post-neoadjuvant chemotherapy showed a strong correlation which is promising to that type of assessment.

Keywords: breast cancer; Scintimammography; fusion; chemotherapy; neoadjuvant therapy; magnetic resonance

Lista de ilustrações e gráficos

Figura 1	Fusão de imagens	12
Figura 2	Tatuagem cutânea do tumor prévio à quimioterapia neoadjuvante...	17
Figura 3	Saída do Software de fusão pré quimioterapia neoadjuvante.....	22
Figura 4	Saída do Software de fusão pós quimioterapia neoadjuvante.....	22
Figura 5	Fluxograma dos exames do Protocolo de Pesquisa.....	24
Figura 6	Macroscopia da peça operatória.....	26
Figura 7	Imagem de RNM.....	32
Figura 8	Imagem de cintilografia mamária.....	34
Figura 9	Box Plot das diferentes medidas prévia à quimioterapia.....	36
Figura 10	Box Plot das diferentes medidas pós- quimioterapia.....	36
Figura 11	Tipos de resposta a quimioterapia neoadjuvante.....	37
Figura 12	Ausência de resposta à quimioterapia neoadjuvante.....	38
Figura 13	Avaliação anatomopatológica e morfologia da resposta.....	39
Figura 14	Gráfico de dispersão do EF versus RNM pré- quimioterapia.....	40
Figura 15	Gráfico de dispersão do EF versus CTG pré quimioterapia.....	41
Figura 16	Gráfico de dispersão do EF versus Fusão RNM/CTG pré QTN	41
Figura 17	Gráfico de dispersão do AP versus EF pós QTN.....	42
Figura 18	Gráfico de dispersão do AP versus CTG pós QTN.....	42
Figura 19	Gráfico de dispersão do AP versus RNM pós QTN.....	43
Figura 20	Gráfico de dispersão do AP versus Fusão RNM/CTG pós QTN.....	43

Lista de tabelas

Tabela 1	Diferenças de correlações da MMG com AP pós QTN.....	08
Tabela 2	Diferenças de correlações da RNM com AP pós QTN.....	10
Tabela 3	Critérios de resposta RECIST à QTN.....	26
Tabela 4	Variáveis clínico- patológica pré QTN.....	30
Tabela 5	Características da lesão à RNM.....	32
Tabela 6	Característica da lesão à CTG.....	33
Tabela 7	Variáveis contínuas relacionadas à paciente e a lesão.....	35
Tabela 8	Tipo de resposta à QTN.....	37
Tabela 9	Correlação entre os métodos de avaliação do maior diâmetro tumoral.....	40

Lista de abreviaturas e siglas

AC= Doxorubicina+ Ciclofosfamida

AP= Anatomopatológico

CAP= Complexo Aréolo Papilar

CEP= comitê de ética em pesquisa

CMLA= Carcinoma de mama localmente avançado

CTG= Cintilografia

EC= Estadio Clínico

EF= Exame Físico

HCB= Hospital de Câncer de Barretos

I.C= Intervalo de Confiança

INCA= Instituto Nacional de Câncer

LIR= Lesões Incidentais de Realce

MMG= Mamografia

OMS= Organização Mundial de Saúde

QTN= Quimioterapia Neoadjuvante

RCP= Resposta Patológica Completa

RNM= Ressonância nuclear magnética

T= Paclitaxel

Tc= Tecnécio

TC= Tomografia Computadorizada

TCM= Tratamento Cirúrgico Conservador

US mama= ultrassonografia mamária

Sumário

Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Abreviatura	
Resumo	
Abstract	
1- Introdução	1
1-1 Carcinoma Localmente avançado de mama(CMLA).....	3
1-2 Quimioterapia neoadjuvante no CMLA.....	5
1-3 Ressonância Magnética de mama no CMLA.....	8
1-4 Cintilografia das mamas com Tc Sestamibi no CMLA.....	10
1-5 Fusão de imagens da RNM e CTG mamária.....	11
2- Objetivo.....	13
3- Pacientes e Métodos.....	15
3-1 Pacientes.....	16
3-2 Avaliação Clínica, Radiológica.....	16
3-3 Avaliação Radiológica.....	17
3-3.1 Ressonância Nuclear Magnética das Mamas (aquisição e análise).....	18
3-3.2 Cintilografia Mamaria com Tc Sestamibi (aquisição e análise).....	18
3-3.3 Fusão da RNM e CTG Mamária (software).....	20
3-4 Esquema de quimioterapia.....	23
3-5 Plano de tratamento.....	23
3-6 Tratamento cirúrgico.....	24
3-7 Avaliação Anatomopatológica.....	25
3-8 Considerações estatística.....	27
4- Resultados.....	28
5- Discussão.....	44
6- Conclusão.....	61
7- Bibliografia.....	63
Anexos	72
Apêndices	79

INTRODUÇÃO

1 Introdução

O câncer de mama é uma das causas mais comuns de neoplasias entre as mulheres em vários países do mundo, apresentando-se amplamente distribuídas nas diversas regiões do globo e a despeito de fronteiras socioeconômicas constitui-se em questão de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (Jemal, Bray *et al.*, 2011).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que anualmente 1.050.000 novos casos da doença sejam diagnosticados em todo mundo. Avaliando-se a relação mortalidade/incidência observa-se que, nos países desenvolvidos esta relação é de 29,9%, enquanto que nos países em desenvolvimento alcança 42,9% (Inca, 2004; Parkin, Bray *et al.*, 2005).

Segundo estimativas da American Cancer Society será esperado para 2012 229.060 novos casos de câncer de mama invasivo nos Estados Unidos da América (Siegel, Naishadham *et al.*, 2012), enquanto que no Brasil este número foi estimado em 52.680 novos casos, com um risco estimado de 52 casos para cada 100.000 mulheres (Inca, 2012).

Em países em desenvolvimento, como no caso do Brasil, o aumento na incidência de câncer de mama tem sido acompanhado por igual aumento na taxa de mortalidade, o que per se ainda é uma condição atribuída, principalmente, ao diagnóstico realizado em estágios mais avançados da doença (Schwartzmann, 2001; Inca, 2004). As taxas de doença localizada, regional e avançada no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo são 33%, 53% e 14%, ao passo que nos Estados Unidos as taxas são de 63%, 29% e 19% (Schwartzmann, 2001; Jemal,

Ward *et al.*, 2007).

Dados do SEER mostram que no período de 1985 e 1995 as taxas de tumores estágio III e IV foram respectivamente de 18,3% (11,6+6,7) e 11,6%(7,4+4,2) (Jemal, Murray *et al.*, 2005). Por outro lado, dados obtidos a partir do Registro Hospitalar do Hospital de Câncer de Barretos, avaliados no período compreendido entre 1986 a 92 e 2000 a 2006, que os tumores localmente avançados representaram respectivamente 56,1% (39,6+16,5) e 36,6% (24,7+11,9), o que torna a questão dos tumores localmente avançados um problema de saúde pública em nosso meio(Haikel, Mauad *et al.*, 2007).

1.1- Carcinoma Localmente Avançado de mama (CMLA)

O CMLA compreende um grupo heterogêneo de entidades clínicas, biológicas e anatomopatológicas, que sob o ponto de vista prognóstico esse grupo apresenta características e comportamento distintos que convergem na necessidade imperiosa de planejamento terapêutico multidisciplinar envolvendo oncologista clínico, cirurgião oncológico /mastologista e radioterapeuta.

Os critérios utilizados para definição de doença localmente avançada incluem:

- Tumores com diâmetro superior a 5 cm;
- Envolvimento linfonodal extenso, incluindo adenomegalia axilar fixa (N2) ou supra-clavicular homolateral (N3);
- Envolvimento direto da pele ou parede torácica;
- Carcinoma inflamatório de mama.

As pacientes portadoras de neoplasias localmente avançadas de mama devem ser cuidadosamente estadiadas, a fim de se estabelecer com máxima acurácia a extensão local, regional e sistêmica da doença.

A avaliação locorregional é bem desempenhada pela mamografia, ecografia mamaria e RNM das mamas. O estadiamento para pesquisa de doença sistêmica poderá ser realizado pelo Rx de tórax, ou tomografia computadorizada de tórax, sendo que esta última tem a vantagem de permitir melhor avaliação dos linfonodos mediastinais e da cadeia mamaria interna, cintilografia óssea, e ecografia abdominal, ou tomografia computadorizada de abdome total(abdome superior e pelve). Os tumores maiores que 5 cm, e mais de três linfonodos axilares comprometidos é aconselhável que o estadiamento seja realizado com TC de abdômen, tórax e pelve em que a presença de doença metastática pode ser observada em até 23% dos casos, porém, a sua aplicabilidade na rotina clínica ainda é motivo de controvérsia (Vyzula, Dusek *et al.*, 2004).

Os principais fatores prognósticos das pacientes portadoras de doença localmente avançada são diâmetro tumoral e o comprometimento dos linfonodos axilares (Toonkel, Fix *et al.*, 1986; Carter, Allen *et al.*, 1989). A presença de carcinoma inflamatório e expressão aumentada de HER-2 constituem fatores prognósticos adversos adicionais. A sobrevida em 5 anos para mulheres cujos diâmetros tumorais são menores que 5 cm é de 65%, entre 5 a 10 cm de diâmetro de 36%, e aqueles de tamanho superiores a 10 cm 16% (Valagussa, Zambetti *et al.*, 1983).

No passado o tratamento dos carcinomas localmente avançados era cirúrgico, seguido de quimioterapia. No entanto, a sobrevida em 5 anos era inferior a 20%. Os primeiros relatos da aplicação de QTN (QTN) no câncer localmente

avançado datam da década de 70, tendo sido inicialmente empregada em pacientes inoperáveis para permitir melhor ressecção da lesão neoplásica (De Lena, Zucali *et al.*, 1978). Nas décadas subsequentes, com maior volume de publicações nesta direção, ficou demonstrado uma elevação na sobrevida das pacientes submetidas a este tipo de tratamento, mais evidente naquelas com respostas patológicas completas (Swain, Sorace *et al.*, 1987; Cocconi, Di Blasio *et al.*, 1990; Fisher, Brown *et al.*, 1997).

1.2 Quimioterapia neoadjuvante no CMLA

A quimioterapia pré- operatória apóia- se em algumas vantagens para justificar seu emprego em praticamente todos os casos de CMLA, sejam eles operáveis ou não na ocasião do diagnóstico. Assim sendo temos:

- Administração das drogas através de sistema vaso- linfático íntegro;
- Tratamento precoce de doença micro-metastática;
- Avaliação *in vivo* da resposta ao tratamento;
- Oportunidade de investigar efeitos biológicos da quimioterapia e sua relação com parâmetros clínicos importantes;
- Melhoria das margens de segurança oncológica nas ressecções cirúrgicas;
- Aumento da possibilidade de tratamento cirúrgico conservador da mama.

Na última década, a QTN tornou- se amplamente aceita como tratamento padrão para carcinomas de mama localmente avançado (CMLA) (Kaufmann, Hortobagyi *et al.*, 2006).

A QTN apresenta igual efetividade em termos de intervalo livre de doença e sobrevida global (Rastogi, Anderson *et al.*, 2008) com a quimioterapia pós-

operatória (adjuvante), e as taxas de resposta patológica completa (RCP) variam de 4 a 21% enquanto as taxas de resposta clínica completa variam de 42,3 a 71% (Hortobagyi, Ames *et al.*, 1988; Bonadonna, Veronesi *et al.*, 1990; Fisher, Brown *et al.*, 1997; Van Der Hage, Van De Velde *et al.*, 2001). Os critérios para esta resposta patológica completa entre os diversos estudos são controversos, sendo que alguns autores levam em consideração doença em linfonodos axilares, e o carcinoma residual *in situ*, enquanto outros avaliam apenas o estado da doença localizada na mama e presença de componente invasor (Bonadonna, Veronesi *et al.*, 1990; Eltahir, Heys *et al.*, 1998; Kuerer, Newman *et al.*, 1999; Hennessy, Hortobagyi *et al.*, 2005; Guarneri, Broglio *et al.*, 2006).

O risco de progressão da doença durante a QTN é baixo, inferior a 5% (Van Der Hage, Van De Velde *et al.*, 2001). As taxas de respostas objetivas variam de 49% a 93 %, e a porcentagem de conversão linfonodal de axilas clinicamente comprometidas para linfonodos livres de comprometimento neoplásico (pN0) após a QTN é de 30% (Rouzier, Extra *et al.*, 2002).

Atualmente o esquema quimioterápico de escolha é o emprego de antracíclicos com taxanos de forma sequencial, por apresentar elevadas taxas de resposta patológica completa (Van Der Hage, Van De Velde *et al.*, 2001; Evans, Yellowlees *et al.*, 2005; Von Minckwitz, Raab *et al.*, 2005; Rastogi, Anderson *et al.*, 2008), e as pacientes que alcançaram resposta patológica completa também apresentam intervalo livre de doença e sobrevida global significativamente maior em relação às que não apresentaram a mesma resposta (Fisher, Brown *et al.*, 1997).

A QTN dentre seus benefícios proporciona uma maior taxa de cirurgia conservadora com melhoria das margens de segurança oncológica, assim sendo torna se imperativa a busca por um método de imagem prévio a cirurgia que melhor

se correlacione com os achados anatomo-patológicos (Wolmark, Wang *et al.*, 2001; Smith, Heys *et al.*, 2002; Beriwal, Schwartz *et al.*, 2006; Nicoletto, Nitti *et al.*, 2008).

No câncer de mama, o exame de imagem de escolha para detecção do câncer de mama é a mamografia possuindo precisão de 90%, para este diagnóstico, em rastreamento populacionais (Baker, 1982), embora bastante capaz em diagnosticar, a mamografia limita-se por muitas vezes por subestimar as dimensões tumorais (Holland, Veling *et al.*, 1985). A ecografia das mamas embora bastante útil na detecção e na diferenciação de lesões sólidas e císticas, deixa a desejar quando se trata da mensuração das dimensões tumorais exibindo acurácia semelhante ou pior à mamografia (Vrtelova, Coufal *et al.*, 2011).

Atualmente os estudos envolvendo mamografia para avaliação de resposta à QTN mostram resultados desapontadores em relação à mensuração do tamanho tumoral com índices de correlação oscilando de fraca a moderada, ou seja, com coeficientes de correlação (r) variando de 0,15 a 0,41. A Tabela 1 demonstra alguns destes trabalhos (Yeh, Slanetz *et al.*, 2005; Chagpar, Middleton *et al.*, 2006; Prati, Minami *et al.*, 2009; Wright, Zubovits *et al.*, 2010).

A ultrasonografia das mamas (US mamas), não se mostrou mais precisa que a mamografia e o exame físico para avaliação da resposta nas pacientes submetidas à QTN (Schott, Roubidoux *et al.*, 2005), mostrou-se superior apenas na detecção de lesões ocultas de mama, e correlacionou-se melhor com a real dimensão dos linfonodos axilares (Herrada, Iyer *et al.*, 1997; Sperber, Weinstein *et al.*, 2006), sendo bastante útil quando realizado após a RNM mama melhorando a acurácia deste exame para doença multifocal e na determinação de focos de imagem ou realce suspeitos (Londero, Bazzocchi *et al.*, 2004).

Apesar de tratar de dois métodos de imagem clássicos (MMG, US) e

amplamente utilizados para delineamento da extensão tumoral nas mamas previamente ao tratamento oncológico seja ele de natureza cirúrgica ou clínica (quimioterapia) ambos não se demonstraram adequados para esta finalidade (extensão tumoral) após a QTN (Sperber, Weinstein *et al.*, 2006).

Desta forma, novos estudos são esperados envolvendo combinação de métodos de imagem já consagrados, para avaliar com maior eficácia a resposta ao tratamento neoadjuvante (Sperber, Weinstein *et al.*, 2006).

Tabela 1- Diferença de Correlações da MMG com AP Pós QT neoadjuvante

Autores	N de casos (n)	Coeficiente de correlação tamanho do tumor (AP vs mamografia); r
Chagpar et al 2006	164	0,41
Prati et al 2009	28	0.15
Wright et al 2010	48	0,15

1-3 Ressonância magnética de mama no CMLA

Atualmente, a principal indicação da RNM constitui-se nas pacientes de alto risco para o desenvolvimento do câncer de mama (jovens com história familiar importante para câncer de mama ou portadoras de mutações genéticas BRCA 1 e 2, presença de lesões proliferativas marcadoras de risco como carcinoma lobular in situ), mamas densas e pacientes portadoras de câncer de mama prévio. O alto custo para realização do exame, associado à baixa especificidade e necessidade de exames adicionais para seguimento de achados incharacterísticos são suas principais

desvantagens (Hooley, Andrejeva *et al.*, 2011).

Apesar de todos estes entraves, é limitado o número de publicações acerca deste exame de imagem, principalmente em um grupo específico de pacientes, as portadoras de CMLA, elegíveis para o tratamento quimioterápico neoadjuvante (Le-Petross e Hylton, 2010).

Estudos recentes sugerem que a RNM das mamas é uma importante ferramenta para avaliar de forma precisa e segura a existência de doença residual após a QTN.(Partridge, Gibbs *et al.*, 2002; Yeh, Slanetz *et al.*, 2005). Assim sendo, a alta acurácia da RNM das mamas, para avaliar doença residual, traduz o conceito geral de que este exame parece estar bem indicado para as pacientes submetidas ao tratamento neoadjuvante (Orel, 2008; Liu, Melstrom *et al.*, 2010).

A RNM das mamas, além de avaliar os aspectos morfológicos das lesões, permite ainda a realização de curvas cinéticas de aquisição e depuração de contraste pelas lesões auxiliando a identificação de necrose, fibrose e doença residual. Adicionalmente, vários estudos que focaram na carga de tumor residual, demonstraram que o emprego de RNM com contraste prove um delineamento mais claro e mais preciso da lesão residual constituindo se na modalidade de imagem mais acurada para determinar o tamanho do tumor após a terapia neoadjuvante (Balu-Maestro, Chapellier *et al.*, 2002; Martincich, Montemurro *et al.*, 2004).

Apesar da superioridade da RNM das mamas sobre os outros métodos de avaliação de resposta à quimioterapia (mamografia, exame físico, ecografia mamaria), no que se refere a acurácia e valor preditivo positivo, permanecem desanimadores o valor preditivo negativo e a especificidade do exame de RNM das mamas (Croshaw, Shapiro-Wright *et al.*, 2011). Há limitado número de pacientes em estágio III analisadas em estudos que avaliam a correlação da RNM com o AP em

pacientes submetidas a QTN (Tabela 2), fazendo-se necessário avaliar, nestas condições, métodos que correlacionem com máxima precisão e alta fidelidade os achados radiológicos pré-operatório com o exame anatomopatológico no pós-operatório.

Tabela 2 – Diferença de correlações da RNM com AP pós QT neoadjuvante.

Autores	N casos EC III/ Total (%)	Correlação(r)
Patridge et al 2002	10/52(19,2%)	0,89
Martincich et al 2004	7/30(24%)	0,72
Kim et al 2007	41/50(82%)	0,64
Prati et al 2009	34/45(75,5%)	0,36
Wrigth et al 2010	21/48(43,75%)	0,49

1-4 Cintilografia das mamas com Tc Sestamib no CMLA

A cintilografia (CTG) mamária é indicada no câncer de mama para avaliar, a extensão da doença local, detecção de doença multicêntrica, ou multifocal, bilateralidade e avaliação de resposta a QTN (Silverstein, Recht *et al.*, 2009), podendo auxiliar no planejamento cirúrgico em relação a doença residual(Dunnwald, Gralow *et al.*, 2005).

O tecnécio sestamibi(Tc Sestamibi) é um radiofármaco que apresenta grande avidéz pelas células tumorais, e possui a capacidade de penetrar através da célula tumoral em resposta a um grande potencial transmembrana de carga elétrica negativa acumulando- se no interior da mitocôndria de forma reversível. A ausência

ou reduzida captação de tecnécio sestamibi é considerada como um preditor de má resposta ao tratamento quimioterápico (Aloj, Zannetti *et al.*, 2004).

Apesar da CTG mamaria mostrar-se bastante limitada para avaliação morfológica das lesões malignas da mama, ela exibe boa correlação no que diz respeito ao tamanho tumoral com uma sensibilidade global de 82,1%, e especificidade de 87,5% (Tiling, Linke *et al.*, 2002)

Desta forma, a CTG mamaria com tecnécio sestamibi tem papel complementar aos outros métodos de imagem, trazendo informações valiosas que nos permite, de maneira indireta, fazer inferências sobre o comportamento biológico e molecular das células tumorais (Aloj, Zannetti *et al.*, 2004).

1-5 Fusão de imagens da RNM mama e CTG mama

A fusão da RNM mamaria com a CTG das mamas surge dentro de um contexto inovador de métodos associativos que exploram as características morfológicas das lesões tumorais conjuntamente com suas peculiaridades moleculares e metabólicas (Mahner, Schirmacher *et al.*, 2008).

Com o objetivo de identificar um método mais confiável na avaliação do tumor de mama, em nosso meio, Duarte *et al* desenvolveram um software de fusão de imagens (Figura 1) capaz de correlacionar os dados patológicos com a associação de imagens da RNM com a CTG mamária, visando mensuração do tumor. Avaliando 20 pacientes portadoras de câncer de mama, sem tratamento prévio, estágio IIa e IIIa, submetidas a mastectomia, observaram que a fusão de imagens permitiu uma correlação superior a RNM exclusiva, elevando a correlação de 0,76 para 0,88, mostrando-se um método mais eficiente na predição do tamanho do tumor (Duarte,

Cabello *et al.*, 2007). O presente software apesar de mostra-se promissor em termos de elevação das taxas de correlação, não foi utilizado em pacientes submetidas à QTN, fazendo se necessários estudos neste grupo de pacientes.



Figura 1: Fusão de imagens (a) Visualização da RNM, (b) CTG e (c) imagem de fusão.

Assim sendo, torna-se incessante a busca por um método de imagem que possa avaliar com a máxima precisão a resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, minimizando a frequência de mastectomias desnecessárias, e otimizando de forma segura e planejada o tratamento cirúrgico conservador para o CMLA.

OBJETIVO

2. Objetivo

Avaliar da concordância da RNM das mamas, CTG mamaria e fusão da RNM/CTGM em relação ao exame físico pré- quimioterapia, e o exame anatomopatológico pós QT na mensuração do maior diâmetro tumoral, nas pacientes portadoras do CMLA submetidas a tratamento quimioterápico neoadjuvante.

PACIENTES E MÉTODOS

3. Pacientes e Métodos

3-1 Pacientes

No período de julho de 2008 a dezembro de 2010 realizou-se no Hospital de Câncer de Barretos, estudo clínico prospectivo, controlado em pacientes portadoras de CMLA, estágio clínico III, ECOG 0 ou 1, e diagnósticos confirmados de carcinoma ductal ou lobular infiltrantes.

Foram excluídas do presente estudo, gestantes (βHCG alterado), carcinomas inflamatórios primários ou secundários, tumores ulcerados, histologia atípica pacientes sem condições de realizarem todos os exames, e pacientes EC IV.

Todas as pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, sendo o estudo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCB, números 135/2008 (Anexo A) encontrando-se registrado no *www.clinicaltrials.gov* com o número NCT 00820690.

3-2 Avaliação Clínica, Radiológica

Às pacientes foram submetidas à anamnese e exame clínico completo. A mensuração do tumor foi realizada por paquímetro tanto no pré quanto no pós-quimioterapia. O padrão ouro para comparação com os exames radiológicos prévios à quimioterapia foi considerado o exame físico.

Para estadiamento foram realizados radiografia torácica e CTG óssea, incluindo tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome para os tumores maiores de 5 cm e axila clinicamente N2.

Uma biópsia prévia foi realizada para confirmação diagnóstica, além de tatuagem (Figura 2) dos limites tumorais, coleta de material para banco de tumores, diagnóstico histológico e estudo imuno-histoquímico.

3-3 Avaliação Radiológica

A MG, US, RNM e CTG Mamária foram solicitadas antes e após a terapia, objetivando definir as medidas tumorais em cada método, a fim de propiciar um melhor planejamento pré-operatório das pacientes. Na presença de alterações BI-RADS III e IV na mama contralateral, as pacientes foram submetidas à biópsia antes do início do tratamento quimioterápico. As pacientes realizaram os exames radiológicos de controle de tratamento, no período do 22^o ao 28^o dias após o último ciclo de quimioterapia.

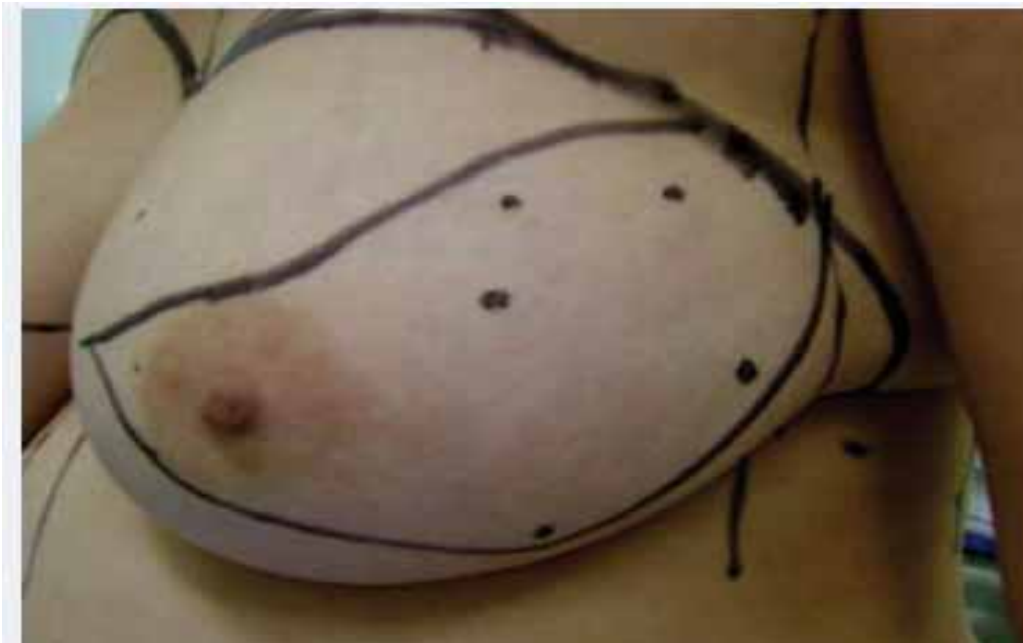


Figura 2- Tatuagem cutânea do tumor prévio à QTN. Marcação da área a ser ressecada na cirurgia.

3-3.1 Ressonância Nuclear Magnética das Mamas (aquisição e análise)

Para aquisição de imagens da RNM, utilizou-se os equipamentos *Siemens® Magnetum Symphony Syngo* de 1,5 Tesla, e *GE® Signa HD* de 1,5 Tesla, bobina de mama frequência 63.86 MHz Liberty 9000 – 8 canais breast coil série 2279. As imagens da RNM foram adquiridas em sequências ponderadas em T1 e T2 e sequências volumétricas (cinco fases) sendo a primeira pré, e as quatro restantes, pós-contraste paramagnético a intervalos de 1 minuto e processadas para avaliação de comportamento cinético (sequências de subtração). O programa *Pixier Viewer®* foi utilizado como ferramenta para aferir as dimensões dos tumores.

As pacientes foram posicionadas em relação a mesa em decúbito ventral (prona) e as mamas penduradas livremente dentro do recesso acolchoado de bobinas de RNM dedicadas às mamas.

As imagens foram adquiridas nos planos axial e sagital e o tumor foi mensurado em seu maior diâmetro, e um segundo eixo perpendicular a este primeiro foi também dimensionado em milímetros, sendo considerado tamanho para fusão o maior diâmetro da lesão no plano sagital.

A mensuração dos tumores foi realizada por uma profissional médica, com expertise para RNM mama, do Departamento de Radiologia – Divisão de Radiologia Mamária do Hospital de Câncer de Barretos que desconhecia (cegamento) as medidas tumorais por outro método de imagem como a CTG mamaria e também pelo anatomopatológico.

3-3.2 Cintilografia Mamária com Tc sestamibi (aquisição e análise)

As imagens foram adquiridas em câmara à cintilação computadorizada, modelo Hawkeye, GE, de duas cabeças, acoplados a colimadores retangulares de baixa energia e alta resolução, com fotopico de energia centrado em 140 Kev, janela de 20% e matriz 128 x 128. As imagens laterais e oblíquas foram adquiridas com fator 2 de magnificação e a da região torácica sem magnificação.

O radiofármaco empregado foi o sestamibi, cujo preparo, marcação com ^{99m}Tc e controle de qualidade seguiram as instruções do fabricante. A dose administrada variou de 370 a 740 MBq (10 a 20 mCi), injetada por via endovenosa, preferencialmente em veia podal ou do braço contralateral à mama comprometida, dez minutos antes da aquisição das imagens. O protocolo das imagens seguiu ao proposto por Diggles & Khalkhali (Khalkhali, Mena *et al.*, 1994), utilizando-se colchão de espuma especial de 30 cm de altura, com orifícios laterais na projeção das mamas. Com a paciente em posição prona e mamas pêndulas encaixadas nos orifícios obteve-se as imagens laterais e oblíquas posteriores e posição supina, a imagem de tórax anterior e axilas.

Duas imagens foram obtidas de cada mama 10 minutos após a administração de sestamibi- ^{99m}Tc , iniciando-se pelas projeções laterais e oblíquas posteriores a 40°. A região axilar e parede torácica foram incluídas no campo de visão, e a mama foi centralizada do pescoço para o abdômen.

As análises qualitativas e os processamentos das cintilografias foram realizados por um único médico nuclear com expertise em mama, em dois tempos: o primeiro, em cintilografias realizadas em até 30 dias da data de admissão hospitalar e o segundo, após a realização da QTN, entre o D22 e o D29 do último ciclo. (8º ciclo). O médico nuclear desconhecia as análises de outros exames e do resultado do estudo anatomopatológico.

As imagens de cintilografias foram analisadas em uma tela de computador com manipulação de cor, brilho e intensidade. O achado cintilográfico de concentração focal do sestamibi-^{99m}Tc, em intensidade discreta, moderada ou acentuada, foi classificado positivo para doença maligna mamária.

Após a identificação da concentração focal do sestamibi-^{99m}Tc procedeu-se a mensuração dessas lesões. Foram realizadas duas medidas expressas em milímetros (mm). A primeira, compreendendo o maior eixo da lesão e a segunda, perpendicular ao primeiro eixo.

Os resultados da análise qualitativa e das medidas tumorais pré e pós quimioterapia obtidas pelas cintilografias foram comparadas àquelas obtidas pela RNM, avaliação clínica e do espécime cirúrgico.

3-3.3 Fusão da RNM mama e CTG Mamaria (software)

O software de fusão de imagem de RNM e CTG mamária foi desenvolvido em linguagem visual usando o MATLAB software versão 6.5 environment (The MathWorks, Inc.) para praticar a fusão entre a imagem de RNM e CTG mamária. O software contém três janelas de visualização (RNM, GTG, e fusão CTG/RNM) e o seguinte modulo: abrir imagem de RM, abrir imagem de CTG mamária, mudança dos cortes da RNM, Zoom, e ajuste de posição para imagem de RNM e CTG. Inicialmente, a imagem de RNM no plano sagital é aberto na primeira janela, e o zoom e correção de posicionamento são retirados. Subsequentemente, a imagem de CTG em visão lateral é aberta na segunda janela, e o zoom e a correção de posicionamento é praticada para que o tamanho do pixel de ambas imagens RNM, e CTG sejam idênticos .

A fusão de imagens é extraída em uma terceira janela de visualização pelo movimento das imagens até obter a coincidência de contorno mamário. As imagens da CTG e da RNM que apresentam a maior área é usada para fusão. Os cortes da RNM são mudados até que o maior tamanho do tumor seja obtido e foi considerado tumor pela fusão de imagem RNM/CTG, a área de intersecção entre as imagens de tumor da RNM e da CTG. O tumor é medido em duas dimensões ântero-posterior e longitudinal sendo considerado o maior eixo da lesão no plano sagital como a medida para fusão. Utiliza-se a imagem no formato DICOM ou realiza-se adequação das imagens em função dos pixels.

Utilizou-se as especificações do programa para avaliação e fusão das imagens. O tamanho do pixel da imagem de RM que foi usado (in a DICOM 3.0 pattern) para realizar as mensurações considerando se os ajustes do Zoom. Todas as imagens foram interpretadas pela leitura direta na tela do computador pelo físico médico com expertise para o programa (software) que desconhecia (cego) as medidas dos outros dois métodos avaliados (RM, E CTG).

As Figura 3 e 4 exemplificam a janela do software de fusão, bem como seus controles de ajuste de imagens.

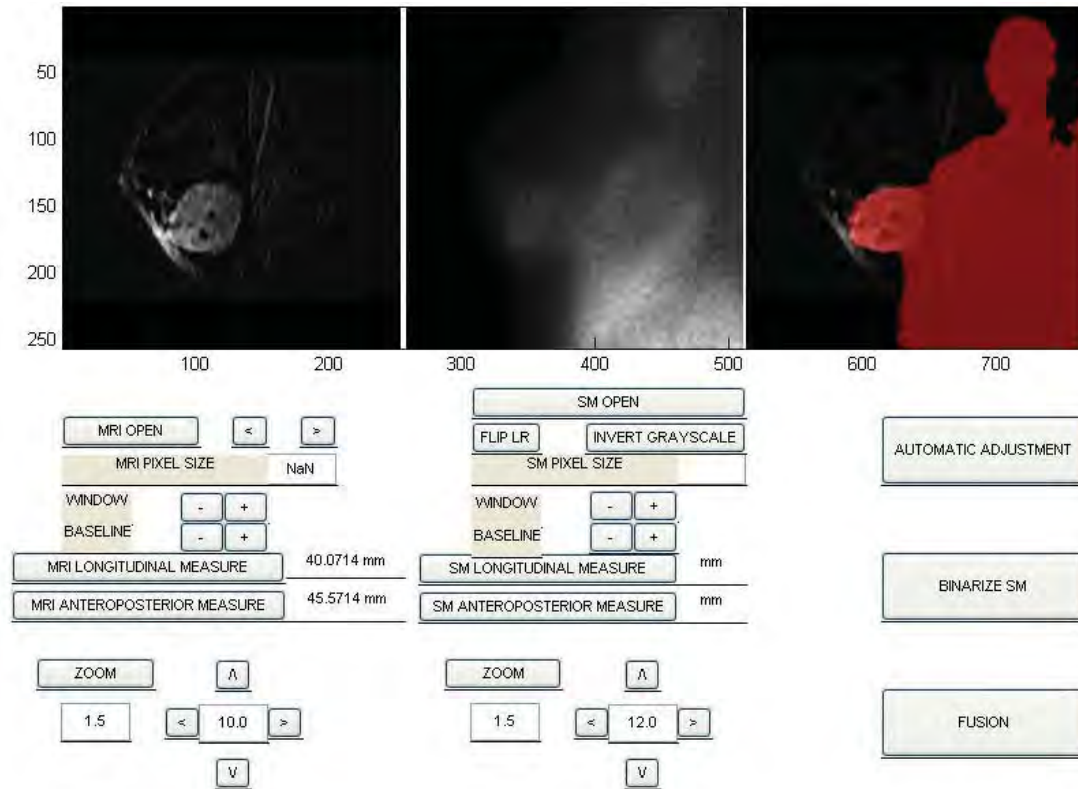


Figura 3- Saída do Software de fusão pré QTN.

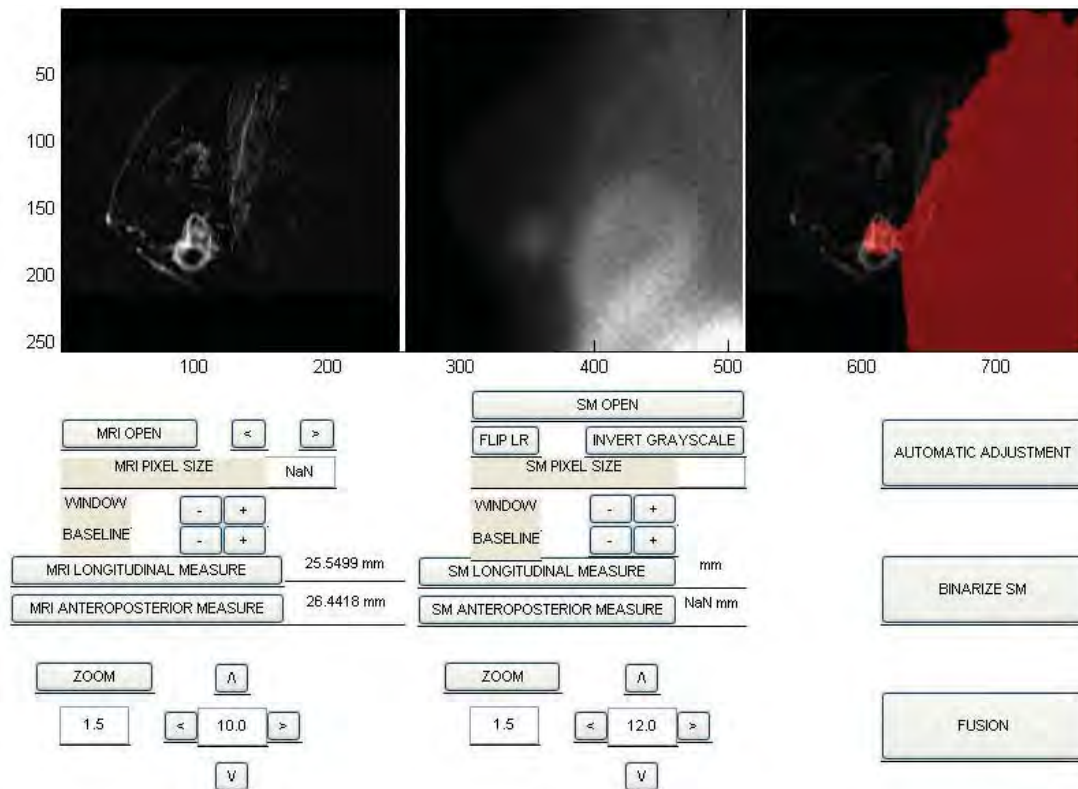


Figura 4- Saída do Software de fusão pós QTN.

3-4 Esquema de quimioterapia

A todas foi oferecido o esquema de QTN AC-T, sendo as doses preconizadas:

- (a) 4 ciclos AC: doxorubicina 60mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m²
- (b) 4 ciclos T: Taxol (paclitaxel) 175mg/m²

A quimioterapia foi administrada em ambiente ambulatorial, a cada três semanas. As pacientes receberam dexametasona 20mg, difenidramina 50mg e ranitidina 50mg, endovenosos, 30 minutos antes da quimioterapia. A administração foi toda supervisionada pela equipe do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital de Câncer de Barretos. Caso sinais de toxicidade fossem presenciados a terapia deveria ser suspensa até segunda ordem e medidas de controle conservadores seriam empregadas. Caso alterações persistissem ou apresentassem maior complexidade, a internação hospitalar seria preconizada a fim de melhor controle clínico. Todas as pacientes eram avaliadas previamente ao início da quimioterapia, e na presença de progressão de doença por dois ciclos, o tratamento quimioterápico seria modificado ou as pacientes seriam submetidas ao tratamento cirúrgico.

3-5 Plano de tratamento

Visando adequação de datas, os exames foram agendados e as pacientes acompanhadas pelo núcleo de apoio ao pesquisador do HCB. A sequência de exames encontra se descrita na Figura 5.

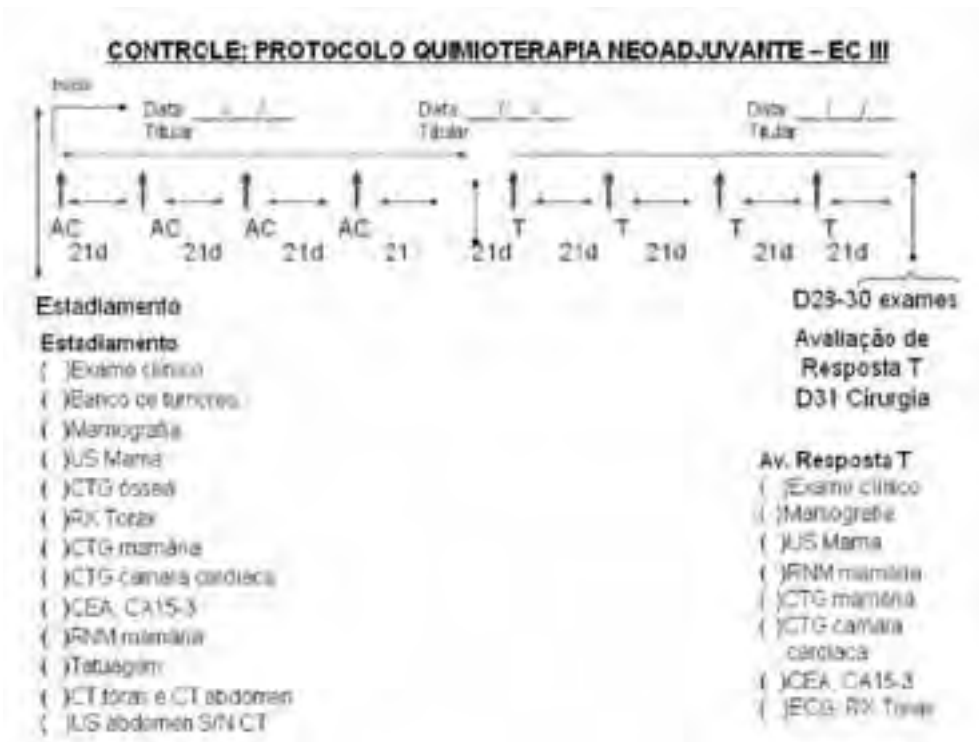


Figura 5- Fluxograma dos exames do Protocolo de Pesquisa

3-5 Tratamento cirúrgico

As pacientes tiveram consultas regulares com a Equipe Cirúrgica prévio ao 1º e 5º ciclos e 28 dias após o 8º ciclo, sendo realizada aferição do tamanho do tumor e do linfonodo axilar com paquímetro.

Os limites tumorais demarcados na pele com pontos de tinta nankin no intradérmico foram respeitados, visando ressecção de toda a área tumoral prévia à quimioterapia, independente do tipo de resposta ao tratamento (Figura 2).

Uma avaliação pré-terapia e outra pós eram feitas com intuito de se prever a possibilidade ou não de tratamento conservador da mama (TCM) para as pacientes. No tratamento conservador foi considerado a relação entre tamanho tumoral e volume mamário, a ressecção da área demarcada, a possibilidade de margem cirúrgica (1cm), comorbidades e desejo da paciente. Preconizou-se a remoção da

pele e do parênquima correspondente a esta marcação em todos os casos de cirurgia conservadora. Pacientes não elegíveis para tratamento conservador foram submetidas a mastectomia.

3-6 Avaliação Anatomopatológica

As peças cirúrgicas foram devidamente identificadas quanto a sua topografia e posição espacial. Foi feita uma avaliação per operatória por patologista experiente das margens cirúrgicas que confirmassem possibilidade de tratamento conservador. As pacientes pertencentes ao protocolo tinham uma avaliação aprimorada tanto na macro quanto na microscopia. A área da neoplasia primária, demarcada previamente com tinta nankim, encontrava-se presente em todas as peças e foi totalmente dividida em secções (Figura 6). Estas foram representadas para exame microscópico. Desta maneira, permitia-se que nos casos de neoplasia residual mal definida macroscopicamente, se pudesse ter uma avaliação do tamanho da mesma.

Um estudo detalhado do tumor com aferição da área tumoral e eventuais áreas fibróticas foi descrito, sendo avaliada a presença de doença residual, focos de doença macroscópica e microscópica, visando melhor avaliar o tipo de resposta, bem como a mensuração da resposta anatomopatológica. Na mensuração patológica final, considerou-se somente o tamanho da doença invasora, portanto o carcinoma ductal in situ isolado não foi dimensionado, e a ausência de componente invasor considerou-se resposta patológica completa.

O padrão ouro para comparação com os exames radiológicos após a quimioterapia foi considerado o exame anatomopatológico.

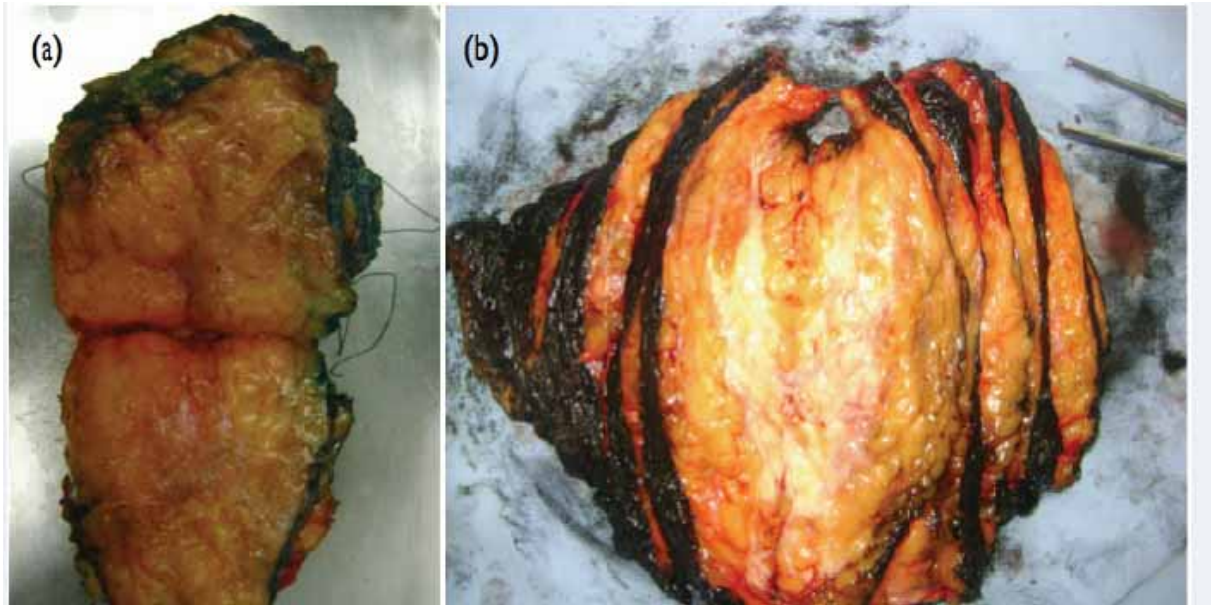


Figura 6: Macroscopia da peça operatória. (a) Quadrantectomia (b) Mastectomia

Foi considerada resposta patológica completa a ausência de tumor invasor na peça pós-operatória, bem como ausência de linfonodos comprometidos pelo tumor. Adotou-se o critério de RECIST (Tabela 3) para avaliação de resposta ao tratamento neoadjuvante (Therasse, Arbuck *et al.*, 2000).

Tabela 3- Critérios de resposta RECIST a QT Neoadjuvante.

Resposta	RECIST
Resposta Completa	Sem doença
Resposta parcial	30% resposta no mínimo
Doença Estável	Sem resposta ou progressão de doença até 20%
Progressão de doença	Maior 20% aumento
Medidas	1 dimensão

3-7 Considerações estatísticas

Os dados foram coletados retrospectivamente, em ficha padronizada. Nesta ficha foram avaliados os dados clínicos, as medidas do tumor prévia e após a quimioterapia em uma única dimensão, o maior diâmetro tumoral e o tipo de resposta patológica (Anexo B).

Utilizou – se para tabulação das variáveis e cálculo estatístico o programa Statistical Package for Social Science – SPSS for Windows® versão 18.0. Inicialmente os dados foram tabulados em função de suas medidas descritivas, sendo calculados média, desvio padrão, mínimo, máximo e quartis para a variáveis quantitativas, e frequência e porcentagem quando as variáveis eram qualitativas.

A reprodutibilidade entre os métodos diagnósticos (RNM mama, CTG mama, Fusão RNM/CTG mama, EF e AP) para mensuração do maior tamanho tumoral foi avaliada através do coeficiente de correlação intraclasses (r) sendo adotado, no pré QT neoadjuvante como padrão ouro o EF, e no pós QT neoadjuvante o AP da peça cirúrgica, calculando se também seus intervalos de confiança. Em todo estudo foi considerado nível de significância de 5%.

RESULTADOS

4- Resultados

O Hospital de Câncer de Barretos admite aproximadamente 800 novos casos de câncer de mama anualmente, cerca de 270 destes são estágio clínico III. Foram inicialmente triadas 119 pacientes para o protocolo e foram incluídas neste estudo 31 pacientes que haviam realizado todos os exames e concluído o tratamento, sendo esta considerada a população amostral conveniente ao estudo.

A idade média das pacientes é igual a 44 anos e variou de 21 a 64 anos, 13(41,9%) pacientes estavam menopausadas na ocasião do diagnóstico enquanto 18 (58,1%) apresentavam -se pré- menopausadas.

Todas as pacientes apresentavam-se no estadiamento clínico III, sendo que 20 (64,5%) eram do subgrupo IIIA, 10 (32,3%) IIIB, e 1 (3,2%) IIIC. Ao exame físico, 11 pacientes possuíam presença de edema de pele com aspecto clássico de “*Peau d’Orange*”, sendo que em 5 (16,1%) delas era difuso, e em 6 (19,4%) era localizado. A Tabela 4 demonstra os dados clínico- patológico pré- quimioterapia.

O esquema de QTN empregado foi AC-T pleno em 28 (90,3%) pacientes, 1(3,2%) paciente teve seu esquema quimioterápico alterado para AC-T semanal a fim de reduzir toxicidade e melhorar a tolerância ao tratamento, e 2(6,5 %) casos apresentaram mudança de protocolo quimioterápico em virtude de má resposta ou progressão tumoral à quimioterapia prévia, sendo que estes três casos particulares foram mantidos no estudo, pois o objetivo principal do projeto foi avaliar a correlação entre o maior diâmetro tumoral pré e pós QT com os diversos tipos de exame(físico, imagem,fusão RNM/CTG, e anatomopatológico).

Em nosso estudo, todas as 31(100%) pacientes realizaram exame físico, RNM mamas, CTG mamária, pré e pós- quimioterapia e o diâmetro tumoral foi

mensurado em duas medidas, o maior eixo (primeiro), e perpendicular a este como segundo eixo.

O exame físico pós quimioterapia apontou persistência de edema de pele (Peau d'Orange) em 7(22,6%) pacientes, sendo localizado em 5(16,1%), e difuso em 2(6,5%) pacientes.

Tabela 4- Variáveis clínico-patológicas pré- quimioterapia

Variável	Categoria	no	%
Histologia	CD invasivo	29	93,5
	CL invasivo	2	6,5
Lado da mama	Direito	15	48,4
	Esquerdo	16	51,6
EC T-TNM	T3	20	64,5
	T4	11	35,5
	N1	21	67,7
EC N-TNM	N2	9	29
	N3	1	3,3

A RNM mama pré- QTN foi realizada em no máximo 30 dias da admissão no HCB, sendo as características das lesões demonstradas na tabela 5, em 15 (48,4%) dos casos foram observados retração do complexo aréolo papilar (CAP), sendo que 12 (38,7%) encontrou-se imagem radiológica sugestiva de inversão da papila. O espessamento com provável invasão de pele foi suspeitado em 48,4% dos casos analisados, o comprometimento da musculatura do peitoral maior foi observado em

5 (16,1%) pacientes. As lesões de mama contralateral foram identificadas em 5 casos, sendo que em 3 (9,7%) eram benignas e 2 (6,5%) tiveram o diagnóstico de câncer. Em duas pacientes não foram identificados nódulos e sim áreas de realce sendo que uma (3,2%) apresentou realce difuso, enquanto que na outra a área de realce não nodular era regional.

A RNM pós- QTN foi realizada no mesmo grupo de pacientes (N=31) com intervalo de tempo para execução do exame inferior a 30 dias após o término do tratamento quimioterápico, as características das lesões encontram-se descritas na tabela 5. Houve retração areolar em 13 (41,9%) casos sendo que 11(35,5%) apresentavam sinais radiológicos de inversão da papila, o espessamento de pele sugestivo de comprometimento cutâneo foi observado em 11(35,5%) dos exames de RNM pós- QT, a invasão da musculatura peitoral maior foi evidenciada em 4 (12,9%) das pacientes.

Em 5 (16,1%) pacientes pós terapia neoadjuvante a RNM não identificou aspecto de imagem compatível com nódulo, entretanto, verificou-se a captação de contraste de aspecto morfológico e cinético suspeitos em áreas distintas do tecido mamário, a este fenômeno atribuiu-se o nome de área de realce não nodular sendo que 1(3,2%) caso foi considerado como focal, 1(3,2%) segmentar, 2(6,5%) regional, 1(3,2%) difuso.

A Tabela 5 mostra os achados observados na RNM, e a Figura 7 exemplifica os principais achados.

Tabela 5- Características da lesão à RNM

Variável	Categoria	Pré QTN	Pós QT
		n ^o (%)	n ^o (%)N
Forma do nódulo	Lobulada	9(29)	5(16,1)
	Irregular	19(61,3)	18(58,1)
	Ovóide	1(3,2)	3(9,7)
Realce do nodulo	Homogêneo	13(41,9)	6(19,4)
	Heterogêneo	11(35,5)	17(54,8)
	Anelar ou periférico	5(16,1)	3(10,0)
Realce da lesão	Nódulo	29(93,5)	26(83,9)
	Realce não nodular	2(6,5)	5(16,1)
Margem do nódulo	Irregular	17(54,8)	15(48,4)
	Espiculada	12(38,7)	10(32,3)
	Lisa	00(00)	1(3,2)

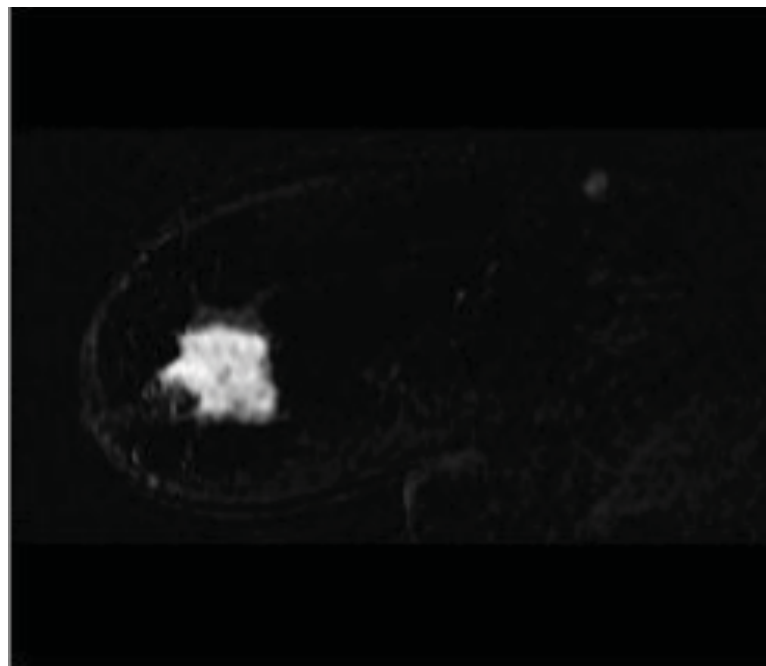


Figura 7: Imagem de RNM demonstrando nódulo irregular de realce heterogêneo.

A CTG mamaria pré QT obedeceu ao mesmo prazo de execução que os outros exames de imagem do estudo, a tabela 6 demonstra as características da lesão a CTG pré QT. Em nossa série, não foi observado captação sugestiva de comprometimento da musculatura peitoral maior, tampouco comprometimento cutâneo por este método, e 54,8% destes apresentaram captação de radiofármaco suspeitas em linfonodos axilares homolaterais a lesão.

A CTG mamaria pós QT evidenciou invasão da musculatura peitoral maior em 1 (3,3%) paciente, em 19,4% dos casos os linfonodos axilares eram suspeitos de acometimento por este método de imagem.

A Tabela 6 mostra os achados observados na CTG, e a Figura 8 exemplifica os principais achados.

Tabela 6- Característica da lesão à CTG

Variável	Categoria	Pré QTN	Pós QT
		n ^o (%)	n ^o (%)N
Aspecto da lesão	Nodular	24(77,4)	17(54,8)
	Irregular	4(12,9)	3(9,7)
	Ausente	2(6,5)	9(29)
Concentração	Focal	27(87,1)	20(64,5)
	Difuso	2(6,5)	2(6,5)
	Ausente	2(6,5)	9(29)
Intensidade	Acentuada	11(35,5)	4(12,9)
	Moderada	16(51,6)	10(32,3)
	Discreta	2(6,5)	8(25,8)
	Ausente	2(6,5)	9(29)

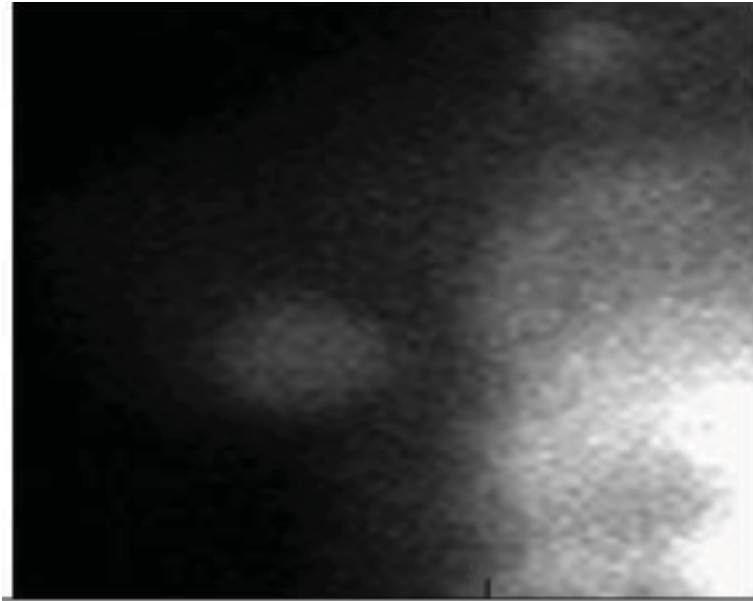


Figura 8: Imagem de CTG mama demonstrando nódulo com concentração focal de ^{99m}Tc sestamibi e intensidade moderada.

O tratamento cirúrgico foi realizado por volta de 36 dias após encerrado último ciclo de QT, sendo que 22 (71%) pacientes foram submetidas a mastectomia radical, 4 (12,9%) praticou-se mastectomia poupadora de pele e reconstrução imediata com implante de prótese, 5(16,2%) pacientes foram eleitas para o tratamento conservador de mamas (quadrantectomia) sendo que em 3 (9,7%) delas realizaram cirurgia oncoplástica.

O exame anatomopatológico demonstrou que 80,6% (n=25) dos casos eram carcinoma ductal invasor, 2 (6,5%) pacientes apresentaram o tipo histológico lobular invasor, em 2 (6,5%) casos havia persistência de carcinoma ductal in situ, em uma paciente (3,2%) não foi encontrada qualquer forma de doença residual, e um caso houve associação de carcinoma ductal invasor com componente in situ associado. O comprometimento da pele foi detectado em 8 pacientes perfazendo 25,8% da amostra, a invasão do músculo peitoral maior foi confirmado pelo exame histopatológico em apenas 1(3,2%) caso.

A Tabela 7 mostra as dimensões da lesão em seu maior eixo nos múltiplos métodos analisados, sendo a representação gráfica presente nas Figuras 9 e 10. A resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante foi avaliada em suas diversas modalidades (radiológica, cintilográfica, clínica, e patológica), os dados foram descritos na Tabela 8. As Figuras 11 e 12 mostram exemplos das diferentes formas de resposta a QTN, exibindo a RNM, CTG e a fusão das imagens.

Tabela 7-Variáveis contínuas relacionadas à paciente e a lesão

	no	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
Pré QTN						
EF	31	73.5	70.0	30.0	150.0	24.16
RNM	31	68.90	68.0	27.0	110.0	22.65
CTG	31	47.98	47.3	0.00	100.0	22.91
Fusão	31	50.03	45.6	24.9	106.3	22.73
Pós QTN						
AP	31	46.00	40.00	00.00	180.00	40.89
EF	31	46.16	40.00	00.00	140.00	34.54
RNM	31	50.39	46.00	12.00	130.00	26.10
CTG	31	23.99	24.20	0.00	82.00	22.39
Fusão	31	25.16	23.50	00.00	85.00	23.50

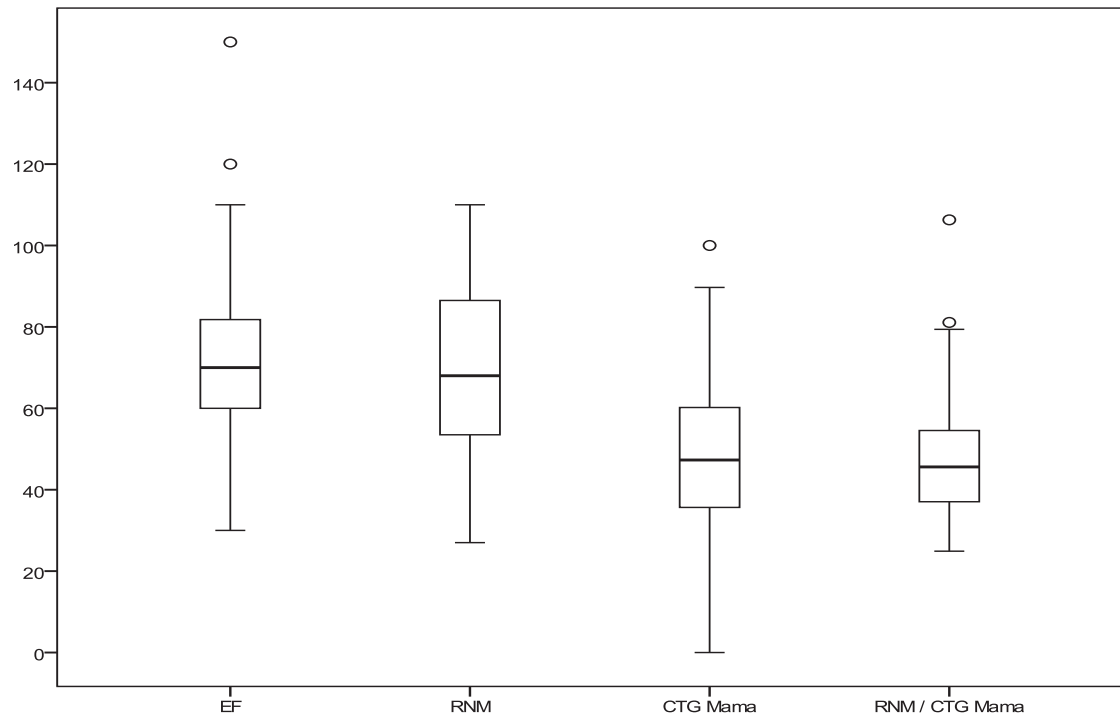


Figura 9- Box Plot das diferentes medidas prévia à QT

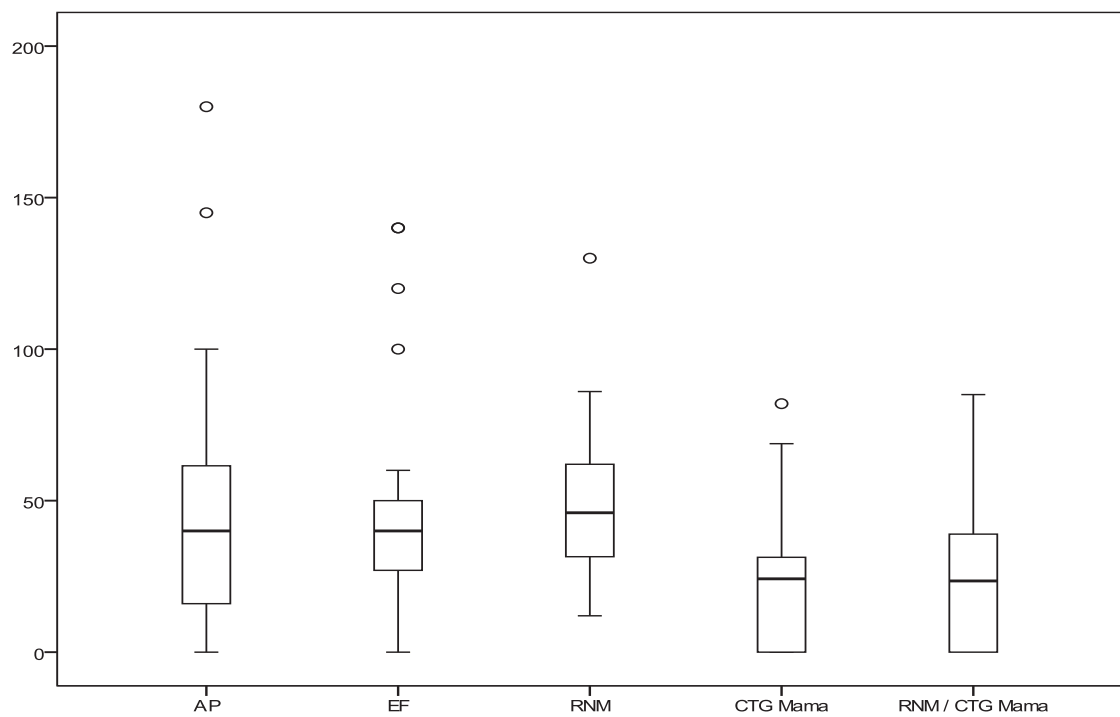


Figura 10- Box Plot das diferentes medidas tumorais pós QT

Tabela 8- Tipo de resposta a QTN

	n/% Resposta completa	n/% Resposta parcial	n/% Doença estável	n/%Progressão de doença
EF	2/6,5	22/71	5/16,1	2/6,5
RNM	0/0	16/51,6	11/35,5	4/12,9
CTG	11/35,5	12/38,7	6/19,4	2/6,5
Fusão	10/32,3	11/35,5	9/29	1/3,2
AP	2/6,5	21/67,7	3/9,7	5/16,1

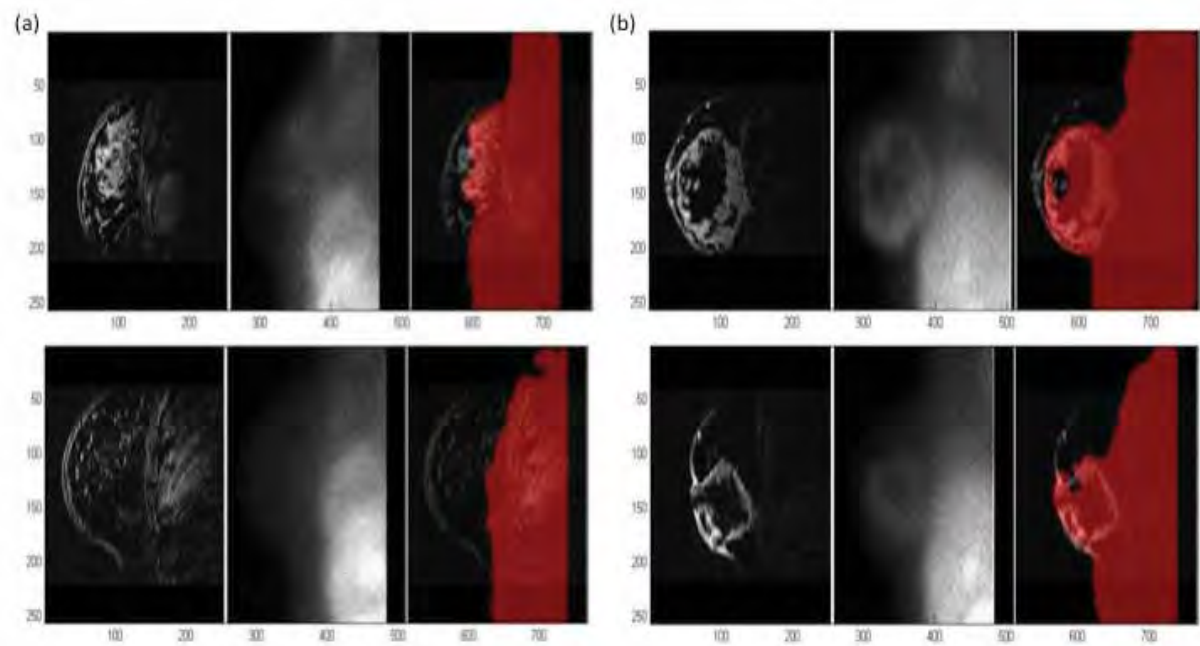


Figura 11- Tipos de resposta a QTN. Imagens superiores pré QTN e inferiores pós QTN. (a) resposta completa; (b) resposta parcial.

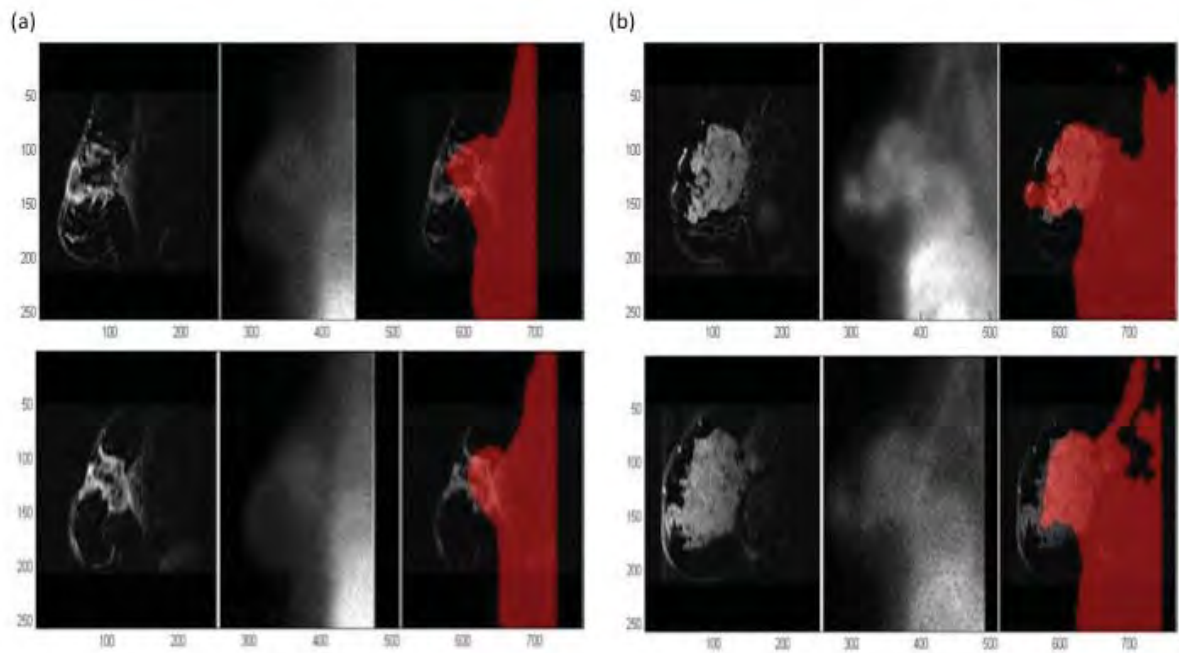


Figura 12- Ausência de resposta a QTN. Imagens superiores pré QTN e inferiores pós QTN. (a) doença estável; (b) progressão de doença.

Quanto a morfologia da resposta patológica observa-se que a diminuição concêntrica foi a mais frequente com 17 casos (54,8%), macrofragmentação aconteceu em 2 pacientes (6,5%), macro e microfragmentação tumoral em 2 casos (6,5%), microfragmentação exclusiva 1 (3,2%), carcinoma in situ ou ausência de tumor residual em 02 pacientes (6,5%). A Figura 11 exemplifica os possíveis achados patológicos.

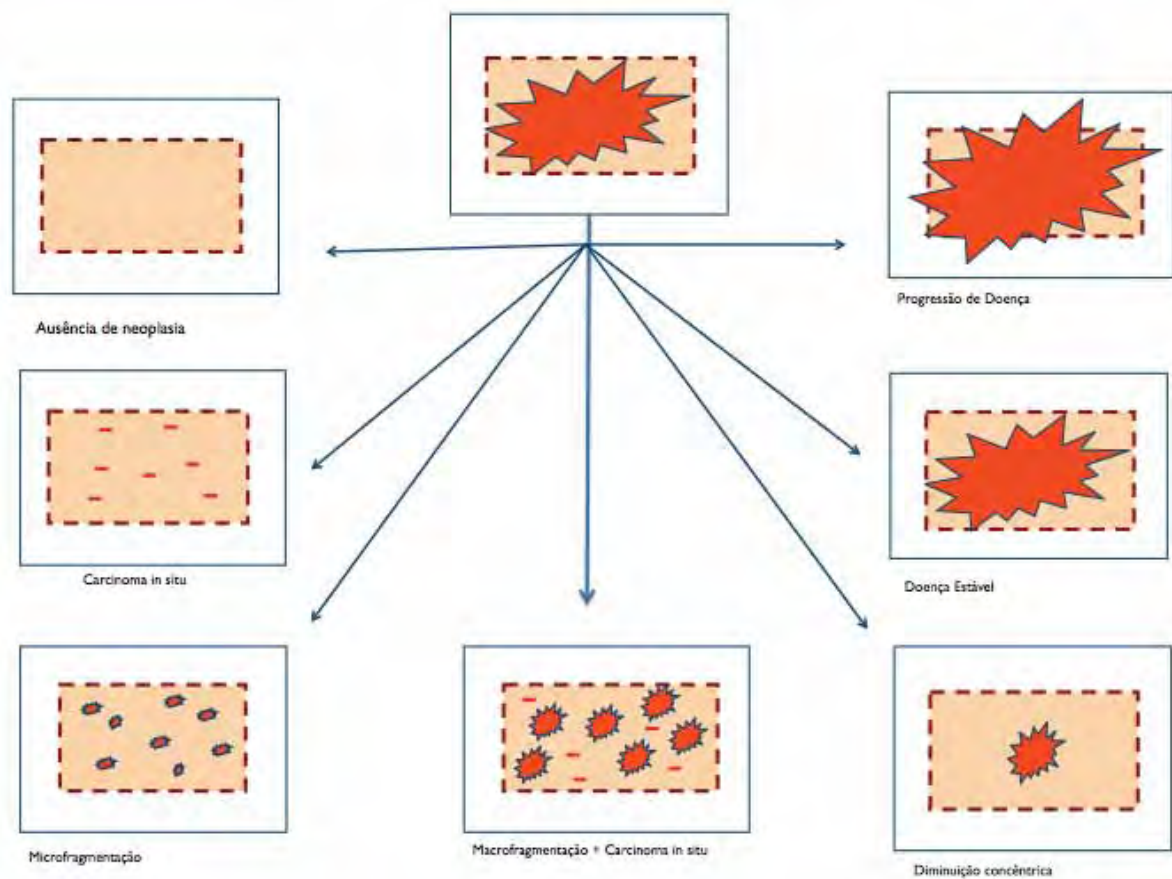


Figura 11: Avaliação anatomopatológica e morfologia da resposta.

A correlação entre os diversos exames foi realizada estabelecendo-se como variável comum a ser correlacionada com os demais exames (padrão ouro) pré- QT o exame físico, e após tratamento neoadjuvante o AP, sendo os coeficientes de correlação e intervalos de confiança caracterizados na Tabela 9. As Figuras 12 a 18 mostram a representação gráfica da correlação entre os diferentes métodos de mensuração do tumor.

Tabela 9- Correlação entre os métodos de avaliação do maior diâmetro tumoral.

	n	r^{icc}	95% Intervalo de confiança
Pré QTN			
EF x RNM	31	0,74	[0,47 a 0,88]
EF x CTG	31	0,74	[0,47 a 0,88]
EF x Fusão	31	0,69	[0,35 a 0,85]
Pós QTN			
AP x EF	31	0,60	[0,17 a 0,81]
AP x RNM	31	0,58	[0,13 a 0,80]
AP x CTG	31	0,68	[0,33 a 0,84]
AP x Fusão	31	0,51	[-0,16 a 0,76]

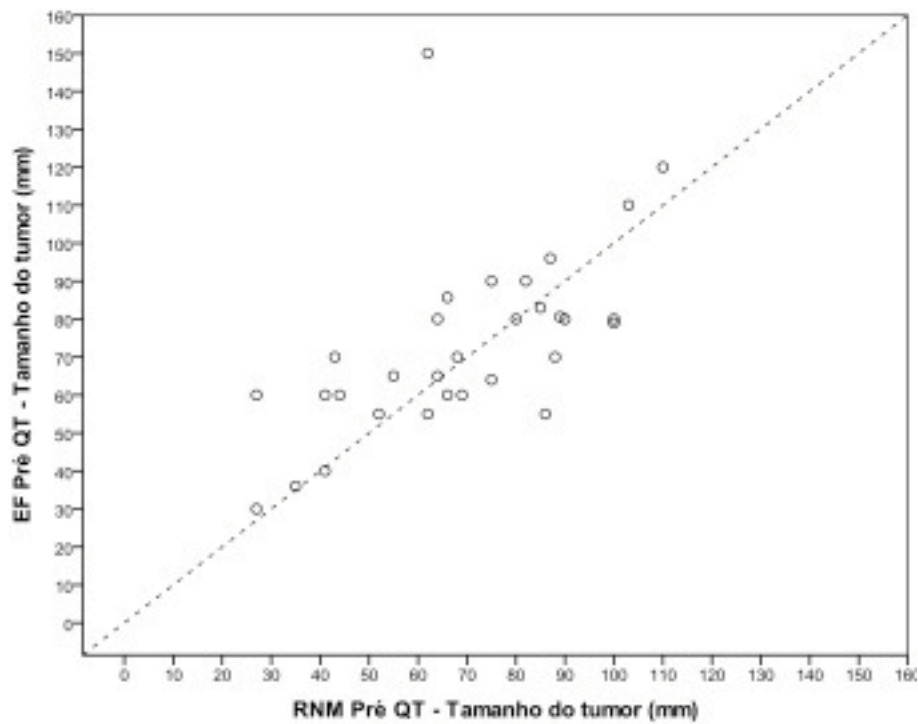


Figura 12: Gráfico de dispersão do EF versus RNM pré QT.

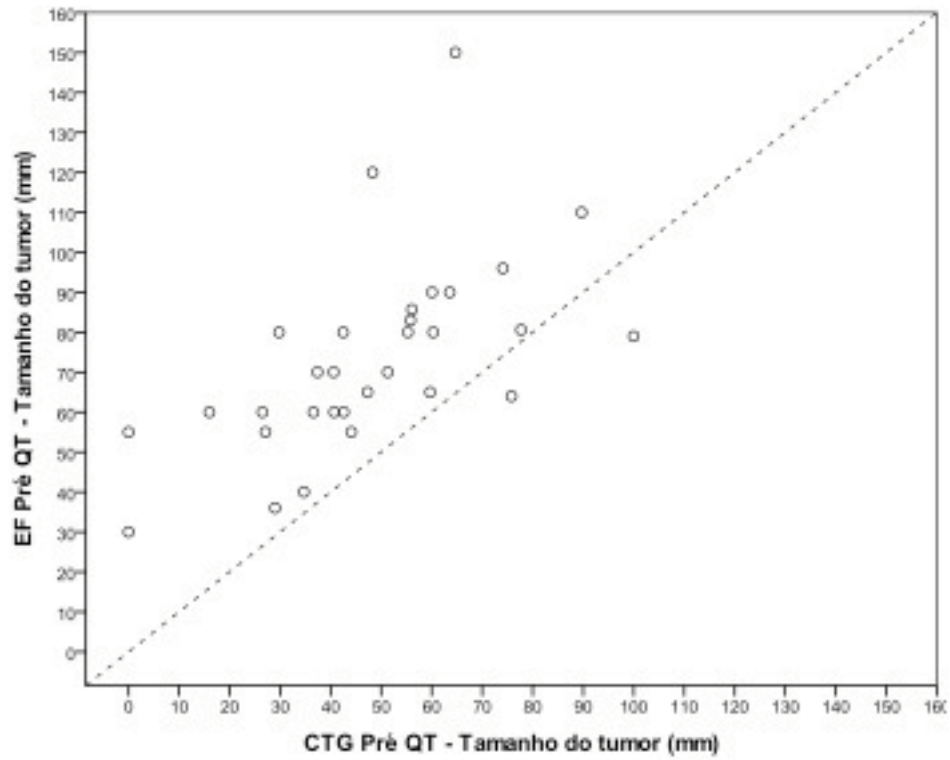


Figura 13: Gráfico de dispersão do EF versus CTG pré QT.

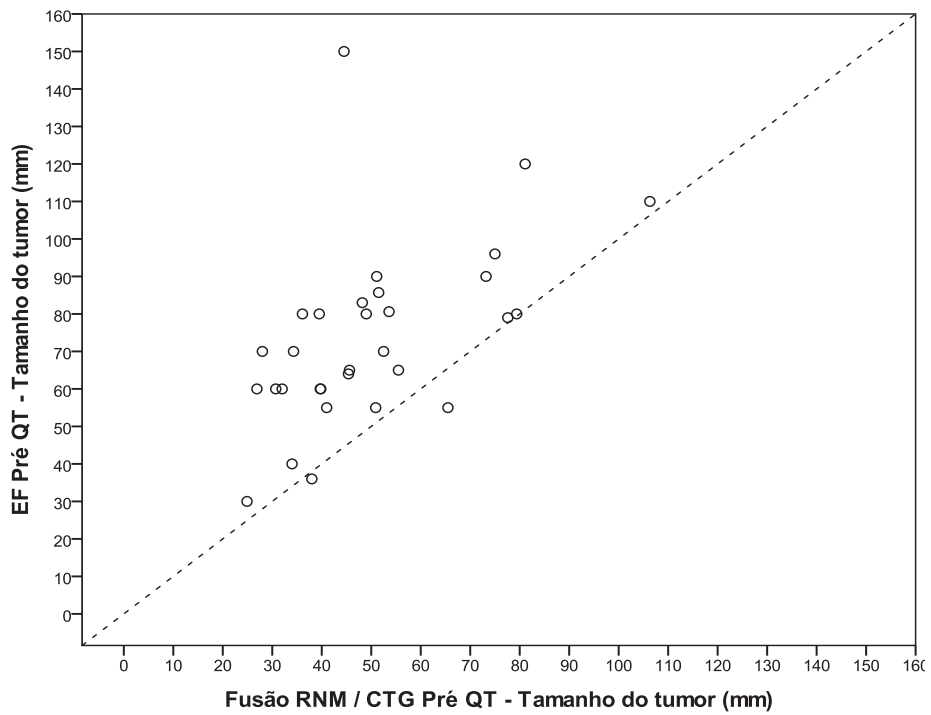


Figura 14: Gráfico de dispersão do EF versus Fusão RNM/CTG pré QT.

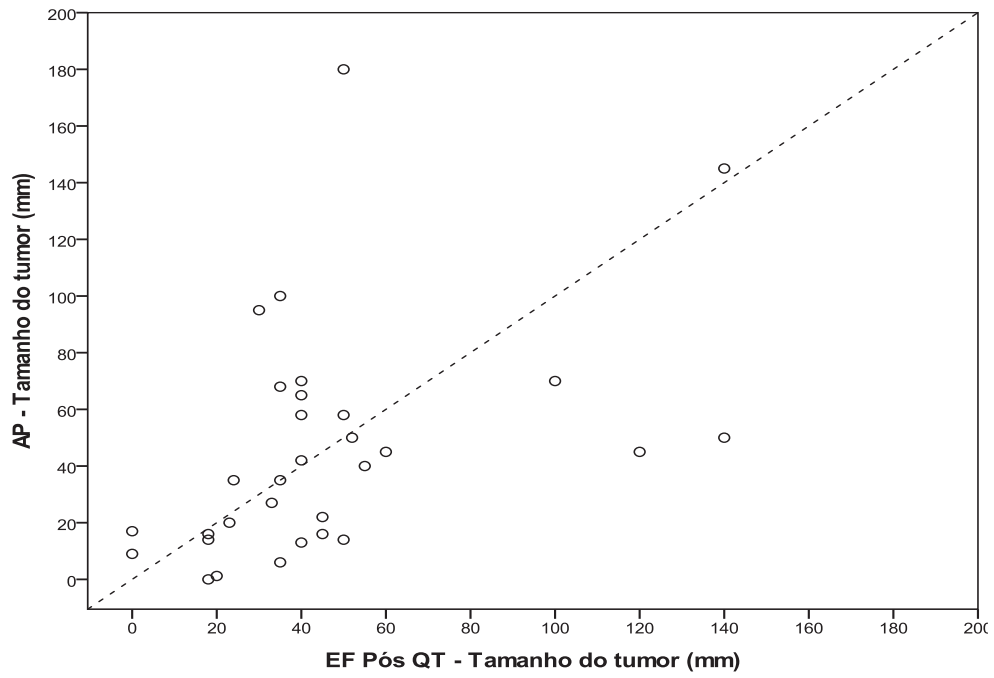


Figura 15: Gráfico de dispersão do AP versus EF pós QT.

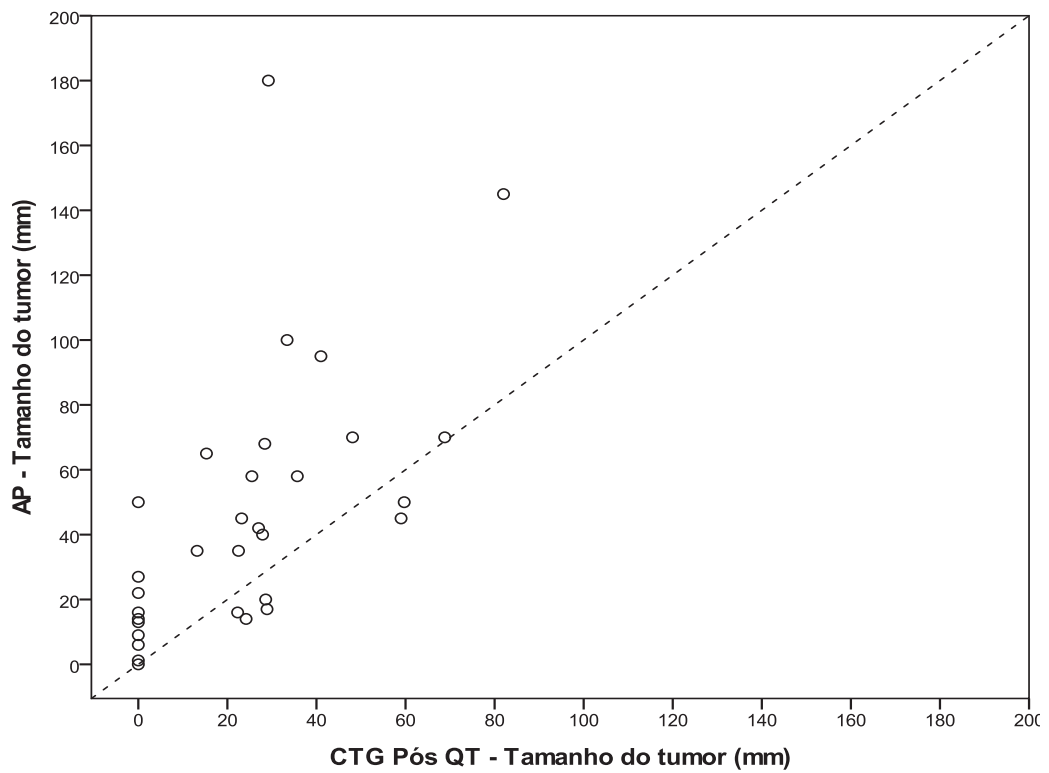


Figura 16: Gráfico de dispersão do AP versus CTG pós QT.

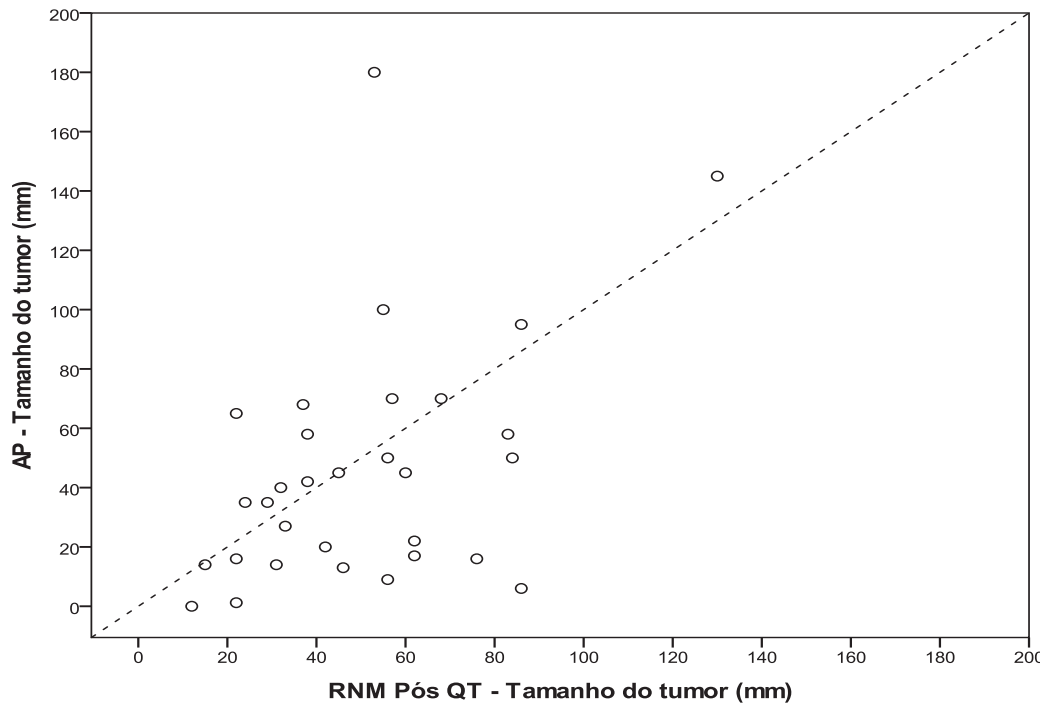


Figura 17: Gráfico de dispersão do AP versus RNM pós QT.

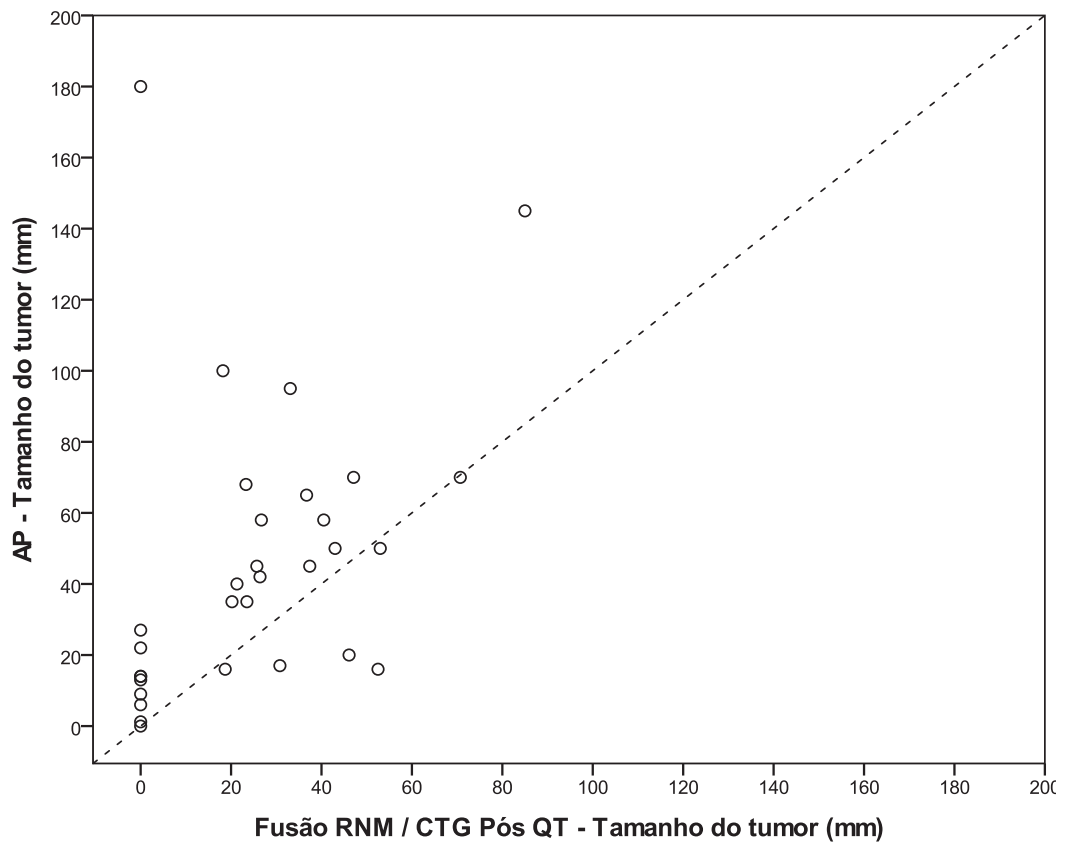


Figura 18: Gráfico de dispersão do AP versus Fusão RNM/CTG pós QT.

DISCUSSÃO

5- Discussão

Atualmente já está bem estabelecido o emprego da QTN no tratamento do CMLA(Singleton, 2001; Van Der Hage, Van De Velde *et al.*, 2001) esta modalidade terapêutica, além de correlacionar se diretamente com melhora da sobrevida e do intervalo livre de doença nas pacientes que apresentaram RPC(Kuerer, Newman *et al.*, 1999; Chollet, Amat *et al.*, 2002), permite a realização do tratamento cirúrgico conservador em casos inicialmente selecionados para mastectomias radicais (Bonadonna, Veronesi *et al.*, 1990; Kaufmann, Dauphine *et al.*, 2006). Assim sendo, torna se imperiosa a busca por métodos de avaliação clínica e radiológica que avaliem com maior exatidão a extensão de doença residual após tratamento neoadjuvante, a fim de proporcionar um melhor planejamento cirúrgico.

A busca pelo melhor método de avaliação das dimensões tumoral tem sido pesquisada já há algum tempo. Anteriormente à era da cirurgia conservadora o intuito era aprimorar o estadiamento locorregional. Com o surgimento de várias publicações garantindo a segurança e eficácia do tratamento cirúrgico conservador da mama associado à radioterapia (Fisher e Anderson, 1994; Veronesi, Salvadori *et al.*, 1995; Van Dongen, Voogd *et al.*, 2000), a avaliação não invasiva das dimensões e limites tumoral adquiriu outra finalidade, passando a ter relevância para o planejamento terapêutico e definição de conduta cirúrgica.

Segundo Boetes *et al* (1995) ao analisar 60 mulheres com diagnóstico de câncer de mama submetidas a mastectomia, comparando se os achados histopatológicos com os exames de imagem pré- operatório, a RNM mostrou- se muito mais precisa que a MMG e o US mama no tocante a dimensão tumoral, não havendo diferença significativa com o anatomopatológico. Neste mesmo estudo,

observou-se também subestimação significativa das dimensões tumoral em 14% das MMG, 18% dos US mamas, e 0% das RNM, demonstrando a superioridade deste último método (Boetes, Mus *et al.*, 1995).

Berg et al (2004), estudaram a sensibilidade, especificidade, e a acurácia de várias modalidades de avaliação não invasiva da mama para o diagnóstico de câncer de mama, isoladas ou em associação, em um número de 258 lesões, 177 apresentaram diagnóstico de câncer, neste trabalho a RNM, MMG, US mamas, EF, obtiveram sensibilidade de 94,4%, 67,8%, 83%, 50,3% respectivamente, especificidade de 26% (RNM), 75% (MMG), 34% (US mama), 92% (EF), e acurácia de 72,9%, para RNM, 70,2% para MMG, 63,6% para US mamas, 63,6% para EF, a associação de EF, MMG, RNM elevou a sensibilidade para 99,4% sendo superior a qualquer outro teste individual (Berg, Gutierrez *et al.*, 2004).

Chagpar et al (2006) verificaram uma grande amplitude de valores de coeficientes de correlação (r) nas diversas publicações, que abordam o assunto, exames de imagem correlacionados aos achados do AP em pacientes que não receberam quimioterapia, sendo que estes valores variam de 0,42 a 0,79 para o EF, 0,48 a 0,93 para o US mamas e 0,40 a 0,79 para MMG (Chagpar, Middleton *et al.*, 2006).

Moriguchi et al (2010) em um estudo contendo 157 pacientes avaliou 158 nódulos de mama entre palpáveis e não palpáveis, sendo que, destes, 111 eram malignos e demonstrou que acurácia da CTG mamária para o diagnóstico de câncer de mama foi de 89%, com sensibilidade de 89%, especificidade de 89%, valor preditivo positivo igual a 95%, valor preditivo negativo de 78%, sendo este método diagnóstico mais eficiente para tumores mais agressivos como carcinoma ductal invasor, constituindo-se assim em ferramenta útil para o diagnóstico de câncer de

mama (Moriguchi, Luca *et al.*, 2010).

A literatura atual é bem estabelecida quanto ao papel coadjuvante da CTG mamária aos outros métodos de imagem tradicionalmente empregados para avaliação e diagnóstico do câncer de mama como a mamografia, ecografia, e RNM mama, aprimorando a sensibilidade, e especificidade destes outros exames para caracterização de nódulos ou outras lesões suspeitas (Prats, Carril *et al.*, 1998; Bagni, Franceschetto *et al.*, 2003). Estes estudos citados anteriormente avaliam todos estes métodos de imagem isoladamente como variáveis independentes, não se preocupando em empregar tecnologias de fusão de imagens.

A importância do tamanho tumoral na maior parte dos trabalhos que envolvem o assunto CTG mamária aplica-se apenas à suas interferências nos parâmetros de sensibilidade e especificidade, assim sendo Bagni *et al.* ao analisar 45 pacientes consecutivas com lesões mamárias suspeitas demonstrou que para lesões entre 20 mm e 15 mm a sensibilidade da CTG diminuiu de 84% para 64%, enquanto a especificidade aumentou de 71% para 83%, já para as lesões menores que 15mm, a sensibilidade é de 62% e a especificidade de 75%(Bagni, Franceschetto *et al.*, 2003).

Portanto, parece haver na literatura uma despreocupação acerca da mensuração dos maiores diâmetros tumoral por este método (CTG mama) tornando-se assim um campo fértil e subaproveitado nas publicações. Em nosso estudo por outro lado, além das características pertinentes a captação do radio fármaco como forma, aspecto, e intensidade de concentração, avaliamos também as dimensões dos dois maiores eixos da lesão tumoral em milímetros (mm) através de metodologia confiável desempenhada por profissional médica com expertise para este exame que desconhecia as dimensões tumorais para outros métodos de imagem, desta

forma, observamos uma forte e surpreendente correlação da CTG mamaria pré QT com EF na avaliação do maior eixo tumoral $r = 0,74$ IC [0,47; 0,88] significância 5%, não apresentando diferença significativa com a correlação do EF com a RNM pré QT.

Apesar da forte correlação entre os diferentes exames de imagem pré-tratamento, exibida em nosso trabalho, a literatura por outro lado apresenta grande oscilação entre os coeficientes de correlação nas várias publicações (Sperber, Weinstein *et al.*, 2006; Prati, Minami *et al.*, 2009) o que demonstra a grande dificuldade em se eleger qual o melhor método, para avaliar a dimensão tumoral. Neste aspecto tem-se vislumbrado a associação de exames com tecnologias diferentes como uma nova tendência a ser desenvolvida, a fim de aprimorar esta correlação, e a somatória de métodos de avaliação morfológica (RNM, US mama, TC, MMG) e funcional (CTG) ocupa o papel principal neste novo modelo.

Duarte et al (2007) propuseram um estudo piloto no qual avaliou 20 pacientes EC: IIA a IIIA eleitas para tratamento cirúrgico com mastectomia e observou uma correlação fraca entre a MMG, e o AP nos três eixos avaliados pelo estudo com (r) não ultrapassando 0,32, neste estudo a RNM exibiu correlação (r) 0,76 para os diâmetros longitudinal, e ântero – posterior, e 0,81 para a mensuração transversal. A fusão de imagem RNM/CTG mama demonstrou correlação (r) 0,88 diâmetro ântero-posterior e 0,81 para o diâmetro longitudinal sendo superior aos métodos convencionalmente empregados, trazendo à luz da prática clínica, um método inovador de associação de imagens e tecnologia como algo factível (Duarte, Cabello *et al.*, 2007).

Nakano et al (2009) avaliaram 65 pacientes com câncer de mama EC 0 a IIIA com indicação de tratamento cirúrgico como modalidade terapêutica inicial. O

objetivo seria avaliar o papel da real-time virtual sonography system (RVS) associada a RNM, na identificação de lesões malignas, e determinar a acurácia para as lesões incidentais de realce (LIR) identificadas apenas pela RNM. A RVS é um equipamento que permite a fusão de imagens do US e RNM, com reconstrução multi- planar da mesma seção em tempo real. Neste estudo observou-se uma sensibilidade de 98% para RVS na determinação do tumor principal, sendo levemente superior à RNM 97%. Já para a detecção de LIR a RVS conseguiu identificar 83% destas (19/23) enquanto o US simples de “*second look*”, visualizou apenas 30% (7/23), sugerindo que a RVS é uma ferramenta muito mais precisa e útil como “*second look*” após a identificação de LIR pela RNM. Portanto, este trabalho reafirma a hipótese de que a associação de tecnologias de imagens é capaz de aumentar a precisão dos achados radiológicos isolados (Nakano, Yoshida *et al.*, 2009).

A freqüente associação de QTN e cirurgia conservadora, torna a busca por um método clínico-radiológico mais preciso de avaliação dos parâmetros tumorais um desafio ainda maior, pois, este agora, além de estadiar ocupa-se em auxiliar o planejamento terapêutico, predizer o tipo de resposta patológica ao tratamento e determinar a extensão da doença residual na mama (Abraham, Jones *et al.*, 1996; Herrada, Iyer *et al.*, 1997).

Vários estudos que exploram o assunto sugerem que o tamanho e a extensão do tumor inicial são os principais parâmetros para determinar a opção de tratamento cirúrgico após QTN. Apesar disto, ainda não está claro qual é o método mais preciso para avaliação da dimensão tumoral e de resposta à quimioterapia. O exame físico em alguns trabalhos importantes, foi considerado como padrão ouro para avaliação pré tratamento neoadjuvante, sendo inclusive utilizado como parâmetro de

correlação (Rosen, Blackwell *et al.*, 2003; Prati, Minami *et al.*, 2009).

Particularmente, o objetivo do presente estudo foi avaliar as correlações entre os diferentes métodos diagnósticos de uso frequente na prática clínica (RNM e CTG mamária) acrescido de um modelo inovador de exame de imagem que combina ambos os métodos de imagem (RNM/CTG). O estudo se desenvolve em duas fases, sendo a primeira pré-QTN, que adotou como padrão ouro o EF e este foi devidamente correlacionado aos outros exames (RNM, CTG, Fusão RNM/CTG), e a segunda pós-QTN, que apoiou-se no AP como modelo padrão para estabelecer correlações com os diversos métodos de avaliação de resposta, assim como foi demonstrado nos principais trabalhos na literatura envolvendo este tema (Loehberg, Lux *et al.*, 2005; Prati, Minami *et al.*, 2009; Wright, Zubovits *et al.*, 2010).

A maior parte dos trabalhos, que exploram as correlações entre os diversos exames no CMLA, não se preocupam, em avaliá-los pré-tratamento quimioterápico comparando-os com os achados do EF. Por outro lado Prati *et al.* (2009) ao avaliar 45 pacientes portadoras de câncer de mama, elegíveis para o tratamento neoadjuvante, 32 (71,1%) possuíam a mensuração tumoral pela RNM pré-tratamento, observaram um índice de correlação (r) de 0,56 com o exame físico (Prati, Minami *et al.*, 2009) alcançando-se assim uma correlação moderada.

Em nosso meio Zucca Matthes *et al.* (2010) estudaram 50 pacientes portadoras de CMLA com indicação de QT neoadjuvante, e destas 46 apresentavam-se com avaliações unidimensionais das medidas tumorais pela RNM pré-QT, e exibiam coeficiente de correlação (r) igual a 0,59 quando comparadas ao exame físico, já para a MMG e US mama pré-QT os coeficientes de correlação (r) foram respectivamente de 0,016 e 0,40. (Matthes, 2010).

No nosso estudo obtivemos um coeficiente de correlação (r) de 0,74 entre a

maior medida pelo EF (padrão ouro pré QT) e a RNM sugerindo uma forte reprodutibilidade entre estes dois métodos. Verificou-se um coeficiente de correlação intraclass (ricc) para a fusão da RNM/CTG mama de 0,69 I.C[0,35; 0,85] apesar da boa correlação este método não se mostrou superior a RNM e CTG mamaria isoladas para avaliação do maior diâmetro tumoral pré- tratamento quimioterápico se comparadas ao exame físico as razões para isto se deve a heterogeneidade dos CMLA que compreendem tumores de pequenas dimensões com comprometimento cutâneo (T4b), até volumosas massas que ocupam toda a mama com extenso envolvimento linfonodal, possuindo características metabólicas, proliferativas e morfológicas tão distintas, entretanto a análise destas variáveis fogem do contexto deste estudo. Também é pertinente citar que métodos associativos da mesma forma que somam as qualidades e particularidades de cada método, poderão adicionar as desvantagens de ambos os exames, reforçando seus pontos fracos e diminuindo sua precisão.

Com a ampla utilização da QTN como tratamento de escolha para o CMLA é constante a preocupação com o grau de resposta a esta terapia, que por sua vez tem importantes implicações prognósticas, além de influenciar diretamente no planejamento cirúrgico (Bonadonna, Veronesi *et al.*, 1990; Chollet, Amat *et al.*, 2002; Kaufmann, Dauphine *et al.*, 2006).

Os vários trabalhos na literatura que avaliam o tipo de resposta não adotam critérios homogêneos e padronizados para este objetivo sendo que alguns criam variáveis qualitativas de resposta sendo classificadas de acordo com a conveniência do estudo, como no trabalho de Abraham *et al* (1996) ,que criou quatro categorias de resposta para determinar suas correlações, enquanto outros utilizam como parâmetro de correlação o produto dos dois maiores eixos da lesão como praticado

no trabalho de Kim et al (2007). Esta diversidade de critérios para categorizar e quantificar as respostas diminuem a precisão destes estudos (Abraham, Jones *et al.*, 1996; Kim, Im *et al.*, 2007).

Os critérios de resposta considerados são variáveis nas diversas publicações (WHO, RECIST, PERCIST), em nosso estudo especificamente adotamos o RECIST para satisfação e conveniência da coleta de dados já que pretendemos avaliar a correlação de apenas uma dimensão, o maior diâmetro tumoral.

A avaliação desta resposta tem sido objeto incansável de estudo de vários autores, e alguns inclusive propõem, como ferramenta útil de predição de resposta patológica completa e sobrevida livre de metástase, o emprego de nomogramas que levam em consideração o tratamento quimioterápico realizado, aspectos histopatológicos do tumor, assim como suas dimensões e o estado dos receptores hormonais (Rouzier, Pusztai *et al.*, 2005), enquanto outros, avaliam apenas a carga residual tumoral pós QTN como fator preditor independente de sobrevida livre de metástase (Symmans, Peintinger *et al.*, 2007). Embora úteis para fins prognósticos são ferramentas complexas e aplicadas após o tratamento cirúrgico não contribuindo em nada para a definição de conduta cirúrgica.

Quando pensamos em avaliação de resposta a QTN com intuito de auxiliar o planejamento cirúrgico, estamos preocupados em mensurar de alguma forma a extensão de doença residual, isto por sua vez nos remete ao exame clínico e radiológico como alternativas necessárias para este fim, entretanto, há diversos exames disponíveis e qual seria o mais indicado para se determinar a real dimensão do tumor, de tal forma a minimizar a superestimação, e a subestimação dos limites tumorais, contribuindo assim para um tratamento mais adequado.

O EF por sua vez não possui metodologia de aferição bem determinada nos diversos trabalhos, com o emprego de instrumentos adequados para sua avaliação, paquímetros, fita métrica, etc, e tampouco sobre o posicionamento das pacientes durante o mesmo, e os membros superiores encontram-se ao longo do corpo ou fletidos sobre a cabeça.

Em nosso estudo, as pacientes foram avaliadas sentadas com os braços ao longo do corpo, as medidas foram aferidas por um profissional médico titular do departamento de mastologia, que utilizou o paquímetro como instrumento objetivo de medida, sendo avaliado o maior diâmetro da lesão primeiramente, e um segundo diâmetro perpendicular a este primeiro foi também mensurado, desta maneira observamos um coeficiente de correlação do EF com AP (r) de 0,60 I.C [0,17; 0,81] levemente superior ao (r) da RNM para avaliar doença residual após QTN, confirmando a importância do mesmo para este fim (EF) desde que seja empregada metodologia adequada.

Segundo Rosen et al (2003) a RNM subestimou a extensão de doença residual em 9,5% dos 21 pacientes avaliados, e superestimou 33,3%, além disso, comprovou a superioridade da RNM($r= 0,75$) sobre o EF($r= 0,61$) principalmente nas pacientes que não tiveram resposta patológica completa (Rosen, Blackwell *et al.*, 2003).

Prati et al (2009) demonstraram em seu trabalho que o EF correlacionou-se melhor com o AP ($r= 0,65$), enquanto a RNM ($r= 0,36$), e a MMG ($r= 0,14$), para determinação do maior diâmetro tumoral residual após QTN (Prati, Minami *et al.*, 2009).

Wright et al (2010) reafirmaram a superioridade do exame físico sobre outros métodos de avaliação não invasiva de doença residual ao correlacionar o tamanho

tumoral pelo EF, MMG, RNM com os achados do AP, com seus respectivos coeficientes de correlação (r) de 0,63, 0,15 e 0,49 (Wright, Zubovits *et al.*, 2010).

Segundo Peintinger *et al* (2006) a associação de MMG e US mamas possui uma concordância de aproximadamente 67% em predizer a resposta patológica à QTN, com acurácia de 88,9% para RPC, e exibindo uma correlação (r) 0,66 para o tamanho do tumor residual. Apesar da boa correlação a principal limitação deste trabalho é que seus resultados não poderão ser extrapolados às pacientes com doença multifocal/ multicêntrica, ou portadoras de extensas calcificações, pois estas foram excluídas do estudo (Peintinger, Kuerer *et al.*, 2006).

De acordo com Chagpar *et al* (2006) que avaliaram retrospectivamente 189 pacientes com o objetivo de avaliar a acurácia do exame físico, US mama, e MMG em predizer o tamanho do tumor residual após QTN, verificou uma correlação moderada entre estes exames, sendo de $r = 0,42$ para EF e o US mamas, e $r = 0,41$ para a MMG (Chagpar, Middleton *et al.*, 2006).

Para Sperber *et al* (2006) os métodos clássicos de diagnóstico (EF, MMG, US) e estadiamento das pacientes com câncer de mama que receberam QTN são desapontadores para avaliar o tamanho tumoral e monitorar a resposta ao tratamento sendo observada uma concordância entre as dimensões tumoral pelo EF, e o AP em 65% das pacientes, já para a MMG esse valor foi de 52,8%, e para o US foi de 57,9%. Portanto de acordo com esta publicação é necessário exames de imagem mais precisos combinados aos métodos clássicos para avaliação de resposta a QTN (Sperber, Weinstein *et al.*, 2006).

Em nosso meio Matthes *et al* (2010) ao analisarem as correlações entre os diversos exames de imagem e o AP em pacientes com CMLA submetidas a QTN obtiveram os seguintes valores de coeficiente de correlação para MMG, US mama,

EF e RNM mamas respectivamente 0,68, 0,37, 0,38, e 0,73 demonstrando a superioridade deste exame neste estudo (Matthes, 2010).

Baseado nos resultados destes e outros trabalhos que apontam uma correlação de fraca a moderada para MMG, e US mamas no tocante a avaliação de resposta a QTN não nos preocupamos em estabelecê-las em nosso estudo.

A RNM é reconhecida em diversos estudos devido a sua alta sensibilidade (94-100%), entretanto sua especificidade é bastante variável oscilando entre 20 a 100% nas diferentes séries, dependendo da técnica empregada e das características das pacientes selecionadas (Kuhl, Schmutzler *et al.*, 2000; Lee, Orel *et al.*, 2003; Liberman, Morris *et al.*, 2003; Schnall, Blume *et al.*, 2006; Sardanelli, Podo *et al.*, 2007). Atualmente o emprego da RNM para avaliar e mensurar a resposta à QTN tem sido bastante pesquisado em inúmeros artigos científicos, apesar da intensa exploração, a literatura apresenta valores e correlações muito conflitantes.

Abraham et al ao avaliar 39 pacientes EC II, III, IV, e classificou a doença residual após QTN em quatro categorias I ausência de doença residual, II doença confinada em um único quadrante, III evidência de carcinoma ductal in situ (CDIS) ou carcinoma ductal invasor menor que 1cm em dois ou mais quadrantes, IV foco de doença grosseira maior que 1 cm em dois ou mais quadrantes, neste trabalho a RNM apresentou acurácia de 97% como preditora de doença residual (Abraham, Jones *et al.*, 1996).

Partridge et al em uma amostra de 52 pacientes demonstrou a superioridade da RNM sobre o EF na determinação do tamanho do tumor residual exibindo coeficientes de correlação com os achados do AP $r = 0,89$, e $r = 0,60$

respectivamente, validando a sensibilidade do método para avaliação de doença residual após QTN (Partridge, Gibbs *et al.*, 2002).

Para Balu-Maestro *et al.* (2002), a RNM, além de se mostrar valiosa para determinar resposta à QTN é útil em identificar doença multifocal (Balu-Maestro, Chapellier *et al.*, 2002).

A RNM de acordo com Schott *et al.* (2005) apresentou sensibilidade de 25% e especificidade de 97% para a detecção de RPC, não se mostrando precisa para esta avaliação (Schott, Roubidou *et al.*, 2005).

Segara *et al.* avaliou 68 pacientes que apresentaram coeficiente de correlação (r) entre o tamanho do tumor pela RNM e o AP de 0,74 e adicionalmente mostrou-se precisa para determinação de pacientes elegíveis para o tratamento cirúrgico conservador (Segara, Krop *et al.*, 2007).

Portanto observa-se, que os dados de correlação publicados na literatura a respeito da RNM variam amplamente, as razões desta amplitude consistem na seleção de pacientes, na técnica empregada, nas características fenotípicas das lesões, parecendo ser mais precisa para subtipos triplo negativo, e HER 2 (Loo, Straver *et al.*, 2011), e também nos critérios considerados como lesões suspeitas que variam subjetivamente de acordo com a experiência do examinador.

Em nosso trabalho a RNM foi avaliada por uma única profissional médica especialista em radiologia com ênfase em mama, que desconhecia as medidas e características das lesões pelo outros métodos, tendo sido observado coeficiente de correlação com o AP pós QTN (r) 0,58, I.C[0,13; 0,80], dos 31 casos avaliados pela RNM, nenhum (0/31) apresentou resposta radiológica completa confirmando a sua baixa sensibilidade para este tipo de resposta (Schott, Roubidou *et al.*, 2005).

A RNM embora bastante útil para avaliação da extensão de doença residual após QTN, esta distante de ser o método padrão para este propósito. Esta assertiva é justificada pela disparidade dos valores de correlação encontrados na literatura (r variando de 0,36 a 0,89)(Partridge, Gibbs *et al.*, 2002; Prati, Minami *et al.*, 2009).

A cintilografia como ferramenta para prever resposta ao tratamento quimioterápico foi inicialmente demonstrada no câncer de pulmão (Kao, Changlai *et al.*, 1998), e em alguns sarcomas músculo esquelético (Burak, Ersoy *et al.*, 2001).

Maini *et al* (1997) propuseram um estudo contendo 29 pacientes com CMLA cujo objetivo era avaliar a eficácia da CTG com Tc Sestamibi em monitorar a resposta ao tratamento neoadjuvante, e concluiu que a CTG foi eficaz em avaliar a resposta à QTN sobretudo nas pacientes que responderam a terapia superando a avaliação clínica isolada (Maini, Tofani *et al.*, 1997).

Já Ciarmiello *et al* (1998) documentou que rápida depuração tumoral do Tc Sestamibi nas imagens de aquisição precoce pode prever escassez de resposta à QTN (Ciarmiello, Del Vecchio *et al.*, 1998).

Para Dunnwald *et al* (2005) a alta captação de Tc Sestamibi no tumor primário de mama após QTN é capaz de prever baixa resposta a QTN, determinando pior sobrevida global e intervalo livre de doença, quando comparadas àquelas que apresentaram razão de captação normal (Dunnwald, Gralow *et al.*, 2005).

Por outro lado Travaini *et al* (2007) analisaram 51 pacientes e neste estudo a CTG mamária não se mostrou útil como indicador prognóstico de resposta a QTN, porém a captação residual de Tc Sestamibi após o tratamento é fortemente sugestiva de doença residual, e de pior prognóstico (Travaini, Baio *et al.*, 2007).

A maioria dos trabalhos sobre CTG mamária exploram este assunto sob aspecto funcional e dinâmico a partir do comportamento físico de captação e depuração do radiofármaco na lesão tumoral buscando-se presumir o comportamento biológico e a agressividade do tumor, e também inferir sobre a sensibilidade deste ao tratamento QTN.

Desta forma parece haver um desprestígio na literatura com algumas informações a respeito de características físicas destas lesões, que poderiam ser avaliadas e quantificadas por este exame. É sabido que a CTG mamária não foi concebida para avaliação morfológica de tumores, destinando-se apenas à avaliação funcional, entretanto, o maior diâmetro tumoral pode ser mensurado e inclusive testado e comparado ao mesmo achado no AP.

Em nosso trabalho ocupamos em avaliar este parâmetro (maior diâmetro tumoral) pela CTG como variável contínua através de metodologia segura desempenhada por uma profissional médica, especialista em medicina nuclear com expertise para CTG mamária que desconhecia os valores das dimensões tumorais pelos outros quatro métodos (EF, RNM, Fusão RNM/CTG, e AP). O resultado obtido foi um coeficiente de correlação (r) de 0,68 I.C [0,33; 0,84] sendo superior aos outros métodos avaliados neste estudo. A escassez de dados para comparação desta correlação na literatura revisada, confere ao trabalho características exclusivas e inéditas, exigindo mais estudos nesta direção com maior casuística envolvendo um ou mais centros de tratamento de câncer de mama. Desta forma, os achados deverão ser interpretados com cautela, sendo a CTG um exame promissor que vem acrescentar-se ao arsenal de métodos para mensuração da extensão de doença residual.

Diante dos achados não conclusivos nas diversas publicações sobre qual o melhor método para avaliação de doença residual, é crescente na literatura o interesse sobre a associação de técnicas de imagens, isto é, a fusão de exames com intuito de avaliar persistência de doença após tratamento, assim como identificar precocemente pacientes não respondedores, sendo a tomografia computadorizada com emissão de pósitron (PET-CT) um paradigma deste conceito.

Tiling et al (2001) avaliaram ambos os métodos CTG com Sestamibi, e PET-CT com FDG, e concluiu que ambos os métodos são úteis em avaliar resposta a QTN, e adicionalmente prove informações precoces sobre a resposta tumoral ao tratamento empregado quando comparados à MMG e US mama, sendo esta informação muito importante para decisão e estratégia terapêutica adequada (Tiling, Linke *et al.*, 2001). Schelling et al (2000) confirmaram estes achados demonstrando que o PET-CT foi eficaz em identificar precocemente pacientes respondedores dos não respondedores (Schelling, Avril *et al.*, 2000).

Para Eubank et al (2005) embora o PET-CT seja preciso em detectar o tumor primário e linfonodos axilares sua principal aplicação consiste em estadiar, sendo complementar aos métodos convencionalmente empregados. Adicionalmente o PET-CT traz informações importantes sobre o tumor primário com relação a sua biologia, e auxilia a individualização de terapias alvo moleculares (Eubank e Mankoff, 2005).

Dose-Schwartz et al (2010) avaliaram 89 pacientes que realizaram PET-CT para avaliação de doença residual após QTN, o mesmo constatou que a sensibilidade do exame foi 32,9% com especificidade de 87,5% e acurácia de 42,7%. Neste estudo os respectivos valores de sensibilidade, especificidade e acurácia para RNM foi de 97,6%, 40% e 91,3%, para o EF de 91,5%, 52,9% e 84,8%

e para a MMG de 95,5%, 57,1% e 87,2%, respectivamente, não provando a superioridade deste método de fusão de tecnologias para avaliação do tumor residual sobre os exames convencionalmente empregados (Dose-Schwarz, Tiling *et al.*, 2010).

A fusão de imagens proposta pelo nosso estudo consiste na associação dos achados da RNM, e CTG utilizando-se para isto um software que é capaz de sobrepor ambas as imagens adequando o tamanho do pixel e zoom destes dois métodos, esta tecnologia ainda não foi testada para avaliar a extensão de doença residual nas pacientes submetidas à QTN, portanto, é um projeto piloto.

Avaliamos 31 pacientes EC III nas quais o software de fusão foi utilizado quando correlacionamos o maior diâmetro tumoral, por esta nova tecnologia aos achados do AP verificou-se coeficiente de correlação (r) 0,51 com I.C [-0,16; 0,76], portanto corrobora com os achados da literatura acerca das tecnologias de fusão, e à semelhança do PET- CT não se demonstrou mais eficaz que a RNM ($r= 0,58$), EF ($r= 0,60$), CTG ($r= 0,68$) para mensuração de doença residual.

Cabe salientar que este resultado não diminui a importância do trabalho e tampouco desencoraja o emprego de técnicas de fusão de imagens para avaliação das lesões tumorais e mensuração de doença residual, uma vez que se trata de tecnologia inovadora ainda não estudada para avaliação do CMLA submetido à QTN, conferindo-lhe assim um caráter pioneiro. Adicionalmente novos estudos deverão se desenvolver empregando esta nova tecnologia a fim de confirmar ou contestar estes resultados.

CONCLUSÃO

6- Conclusão

- A RNM e a CTG mamária apresentaram uma forte correlação em relação ao exame físico pré QTN.
- A CTG mamária apresentou uma boa correlação em relação ao exame AP pós QTN.
- O exame de fusão de imagens, não se mostrou superior em relação aos outros métodos tradicionais para mensuração do tumor no CMLA.

BIBLIOGRAFIA

7. Bibliografia

- Abraham, D. C., R. C. Jones, *et al.* Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer*, v.78, n.1, Jul 1, p.91-100. 1996.
- Aloj, L., A. Zannetti, *et al.* Bcl-2 overexpression prevents 99mTc-MIBI uptake in breast cancer cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, v.31, n.4, Apr, p.521-7. 2004.
- Bagni, B., A. Franceschetto, *et al.* Scintimammography with 99mTc-MIBI and magnetic resonance imaging in the evaluation of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, v.30, n.10, Oct, p.1383-8. 2003.
- Baker, L. H. Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin*, v.32, n.4, Jul-Aug, p.194-225. 1982.
- Balu-Maestro, C., C. Chapellier, *et al.* Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat*, v.72, n.2, Mar, p.145-52. 2002.
- Berg, W. A., L. Gutierrez, *et al.* Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*, v.233, n.3, Dec, p.830-49. 2004.
- Beriwal, S., G. F. Schwartz, *et al.* Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results. *Breast J*, v.12, n.2, Mar-Apr, p.159-64. 2006.
- Boetes, C., R. D. Mus, *et al.* Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology*, v.197, n.3, Dec, p.743-7. 1995.
- Bonadonna, G., U. Veronesi, *et al.* Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst*, v.82, n.19, Oct 3, p.1539-45. 1990.
- Burak, Z., O. Ersoy, *et al.* The role of 99mTc-MIBI scintigraphy in the assessment of MDR1 overexpression in patients with musculoskeletal sarcomas: comparison with therapy response. *Eur J Nucl Med*, v.28, n.9, Sep, p.1341-50. 2001.
- Carter, C. L., C. Allen, *et al.* Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, v.63, n.1, Jan 1, p.181-7. 1989.
- Chagpar, A. B., L. P. Middleton, *et al.* Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*, v.243, n.2, Feb, p.257-64. 2006.
- Chollet, P., S. Amat, *et al.* Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer*, v.86, n.7, Apr 8, p.1041-6. 2002.

Ciarmiello, A., S. Del Vecchio, *et al.* Tumor clearance of technetium 99m-sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, v.16, n.5, May, p.1677-83. 1998.

Cocconi, G., B. Di Blasio, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective, randomized study. *Am J Clin Oncol*, v.13, n.3, Jun, p.226-32. 1990.

Croshaw, R., H. Shapiro-Wright, *et al.* Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*, v.18, n.11, Oct, p.3160-3. 2011.

De Lena, M., R. Zucali, *et al.* Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, v.1, n.1, p.53-9. 1978.

Dose-Schwarz, J., R. Tiling, *et al.* Assessment of residual tumour by FDG-PET: conventional imaging and clinical examination following primary chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*, v.102, n.1, Jan 5, p.35-41. 2010.

Duarte, G. M., C. Cabello, *et al.* Fusion of magnetic resonance and scintimammography images for breast cancer evaluation: a pilot study. *Ann Surg Oncol*, v.14, n.10, Oct, p.2903-10. 2007.

Dunnwald, L. K., J. R. Gralow, *et al.* Residual tumor uptake of [99mTc]-sestamibi after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma predicts survival. *Cancer*, v.103, n.4, Feb 15, p.680-8. 2005.

Eltahir, A., S. D. Heys, *et al.* Treatment of large and locally advanced breast cancers using neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*, v.175, n.2, Feb, p.127-32. 1998.

Eubank, W. B. e D. A. Mankoff. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med*, v.35, n.2, Apr, p.84-99. 2005.

Evans, T. R., A. Yellowlees, *et al.* Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol*, v.23, n.13, May 1, p.2988-95. 2005.

Fisher, B. e S. Anderson. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg*, v.18, n.1, Jan-Feb, p.63-9. 1994.

Fisher, B., A. Brown, *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*, v.15, n.7, Jul, p.2483-93. 1997.

Guarneri, V., K. Broglio, *et al.* Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*, v.24, n.7, Mar 1, p.1037-44. 2006.

Haikel, R. L., E. C. Mauad, *et al.* Perfil Epidemiológico de 6551pacientes portadoras de câncer de mama ao longo de 21 anos. Congresso brasileiro de mastologia Fortaleza 2007.

Hennessy, B. T., G. N. Hortobagyi, *et al.* Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol*, v.23, n.36, Dec 20, p.9304-11. 2005.

Herrada, J., R. B. Iyer, *et al.* Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res*, v.3, n.9, Sep, p.1565-9. 1997.

Holland, R., S. H. Veling, *et al.* Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*, v.56, n.5, Sep 1, p.979-90. 1985.

Hooley, R. J., L. Andrejeva, *et al.* Breast cancer screening and problem solving using mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Q*, v.27, n.1, Mar, p.23-47. 2011.

Hortobagyi, G. N., F. C. Ames, *et al.* Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer*, v.62, n.12, Dec 15, p.2507-16. 1988.

Inca. Normas e recomendações do Ministério da Saúde controle do câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.50, n.2, jan, p.77-90. 2004.

Inca. Estimativa de câncer no Brasil M. D. Saúde. Rio de Janeiro 2012.

Jemal, A., F. Bray, *et al.* Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, v.61, n.2, Mar-Apr, p.69-90. 2011.

Jemal, A., T. Murray, *et al.* Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*, v.55, n.1, Jan-Feb, p.10-30. 2005.

Jemal, A., E. Ward, *et al.* Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res*, v.9, n.3, p.R28. 2007.

Kao, C. H., S. P. Changlai, *et al.* Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile chest imaging of small cell lung carcinoma: relation to patient prognosis and chemotherapy response--a preliminary report. *Cancer*, v.83, n.1, Jul 1, p.64-8. 1998.

Kaufmann, M., G. N. Hortobagyi, *et al.* Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*, v.24, n.12, Apr 20, p.1940-9. 2006.

Kaufmann, P., C. E. Dauphine, *et al.* Success of neoadjuvant chemotherapy in conversion of mastectomy to breast conservation surgery. *Am Surg*, v.72, n.10, Oct, p.935-8. 2006.

Khalkhali, I., I. Mena, *et al.* Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*, v.178, n.5, May, p.491-7. 1994.

Kim, H. J., Y. H. Im, *et al.* Accuracy of MRI for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: relation to response patterns on MRI. *Acta Oncol*, v.46, n.7, p.996-1003. 2007.

Kuerer, H. M., L. A. Newman, *et al.* Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, v.17, n.2, Feb, p.460-9. 1999.

Kuhl, C. K., R. K. Schmutzler, *et al.* Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology*, v.215, n.1, Apr, p.267-79. 2000.

Le-Petross, H. C. e N. Hylton. Role of breast MR imaging in neoadjuvant chemotherapy. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, v.18, n.2, May, p.249-58, viii-ix. 2010.

Lee, S. G., S. G. Orel, *et al.* MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology*, v.226, n.3, Mar, p.773-8. 2003.

Liberman, L., E. A. Morris, *et al.* MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*, v.180, n.4, Apr, p.901-10. 2003.

Liu, S. V., L. Melstrom, *et al.* Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol*, v.101, n.4, Mar 15, p.283-91. 2010.

Loehberg, C. R., M. P. Lux, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: which diagnostic procedures can be used? *Anticancer Res*, v.25, n.3c, May-Jun, p.2519-25. 2005.

Londero, V., M. Bazzocchi, *et al.* Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*, v.14, n.8, Aug, p.1371-9. 2004.

Loo, C. E., M. E. Straver, *et al.* Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol*, v.29, n.6, Feb 20, p.660-6. 2011.

Mahner, S., S. Schirmacher, *et al.* Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol*, v.19, n.7, Jul, p.1249-54. 2008.

Maini, C. L., A. Tofani, *et al.* Technetium-99m-MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma. *J Nucl Med*, v.38, n.10, Oct, p.1546-51. 1997.

Martincich, L., F. Montemurro, *et al.* Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat*, v.83, n.1, Jan, p.67-76. 2004.

Matthes, A. G. Z. clinical, radiologic and pathologic evaluation of locally advanced breast cancer in patients submitted to neoadjuvant chemotherapy. (artigo). *mastologyBotucatu*, 2010. 20 p.

Moriguchi, S. M., L. A. D. Luca, *et al.* Accuracy of 99m TC Sestamibi scintimammography for breast cancer diagnosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v.1, p.205-09. 2010.

Nakano, S., M. Yoshida, *et al.* Fusion of MRI and sonography image for breast cancer evaluation using real-time virtual sonography with magnetic navigation: first experience. *Jpn J Clin Oncol*, v.39, n.9, Sep, p.552-9. 2009.

Nicoletto, M. O., D. Nitti, *et al.* Correlation between magnetic resonance imaging and histopathological tumor response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Tumori*, v.94, n.4, Jul-Aug, p.481-8. 2008.

Orel, S. Who should have breast magnetic resonance imaging evaluation? *J Clin Oncol*, v.26, n.5, Feb 10, p.703-11. 2008.

Parkin, D. M., F. Bray, *et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, v.55, n.2, Mar-Apr, p.74-108. 2005.

Partridge, S. C., J. E. Gibbs, *et al.* Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*, v.179, n.5, Nov, p.1193-9. 2002.

Peintinger, F., H. M. Kuerer, *et al.* Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, v.13, n.11, Nov, p.1443-9. 2006.

Prati, R., C. A. Minami, *et al.* Accuracy of clinical evaluation of locally advanced breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, v.115, n.6, Mar 15, p.1194-202. 2009.

Prats, E., J. Carril, *et al.* [A Spanish multicenter scintigraphic study of the breast using Tc 99m MIBI. Report of results]. *Rev Esp Med Nucl*, v.17, n.5, p.338-50. 1998.

Rastogi, P., S. J. Anderson, *et al.* Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*, v.26, n.5, Feb 10, p.778-85. 2008.

Rosen, E. L., K. L. Blackwell, *et al.* Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*, v.181, n.5, Nov, p.1275-82. 2003.

Rouzier, R., J. M. Extra, *et al.* Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol*, v.20, n.5, Mar 1, p.1304-10. 2002.

Rouzier, R., L. Pusztai, *et al.* Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, v.23, n.33, Nov 20, p.8331-9. 2005.

Sardanelli, F., F. Podo, *et al.* Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology*, v.242, n.3, Mar, p.698-715. 2007.

Schelling, M., N. Avril, *et al.* Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, v.18, n.8, Apr, p.1689-95. 2000.

Schnall, M. D., J. Blume, *et al.* Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*, v.238, n.1, Jan, p.42-53. 2006.

Schott, A. F., M. A. Roubidoux, *et al.* Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, v.92, n.3, Aug, p.231-8. 2005.

Schwartzmann, G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol*, v.19, n.18 Suppl, Sep 15, p.118S-124S. 2001.

Segara, D., I. E. Krop, *et al.* Does MRI predict pathologic tumor response in women with breast cancer undergoing preoperative chemotherapy? *J Surg Oncol*, v.96, n.6, Nov 1, p.474-80. 2007.

Siegel, R., D. Naishadham, *et al.* Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, v.62, n.1, Jan, p.10-29. 2012.

Silverstein, M. J., A. Recht, *et al.* Special report: Consensus conference III. Image-detected breast cancer: state-of-the-art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg*, v.209, n.4, Oct, p.504-20. 2009.

Singletary, S. E. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage II and III breast cancer. *Am J Surg*, v.182, n.4, Oct, p.341-6. 2001.

Smith, I. C., S. D. Heys, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*, v.20, n.6, Mar 15, p.1456-66. 2002.

Sperber, F., Y. Weinstein, *et al.* Preoperative clinical, mammographic and sonographic assessment of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. *Isr Med Assoc J*, v.8, n.5, May, p.342-6. 2006.

Swain, S. M., R. A. Sorace, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res*, v.47, n.14, Jul 15, p.3889-94. 1987.

Symmans, W. F., F. Peintinger, *et al.* Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, v.25, n.28, Oct 1, p.4414-22. 2007.

Therasse, P., S. G. Arbuck, *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, v.92, n.3, Feb 2, p.205-16. 2000.

Tiling, R., R. Linke, *et al.* [Breast scintigraphy using 99mTc-sestamibi--use and limitations]. *Nuklearmedizin*, v.41, n.3, Jun, p.148-56. 2002.

Tiling R., Linke R, *et al.* 18F-FDG PET and 99mTc-sestamibi scintimammography for monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a comparative study. *Eur J Nucl Med*, v.28, n.6, Jun, p.711-20. 2001.

Toonkel, L. M., I. Fix, *et al.* Locally advanced breast carcinoma: results with combined regional therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v.12, n.9, Sep, p.1583-7. 1986.

Travaini, L. L., S. M. Baio, *et al.* Neoadjuvant therapy in locally advanced breast cancer: 99mTc-MIBI mammoscintigraphy is not a reliable technique to predict therapy response. *Breast*, v.16, n.3, Jun, p.262-70. 2007.

Valagussa, P., M. Zambetti, *et al.* T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis*, v.1, n.2, Apr-Jun, p.191-202. 1983.

Van Der Hage, J. A., C. J. Van De Velde, *et al.* Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*, v.19, n.22, Nov 15, p.4224-37. 2001.

Van Dongen, J. A., A. C. Voogd, *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*, v.92, n.14, Jul 19, p.1143-50. 2000.

Veronesi, U., B. Salvadori, *et al.* Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer*, v.31A, n.10, Sep, p.1574-9. 1995.

Von Minckwitz, G., G. Raab, *et al.* Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*, v.23, n.12, Apr 20, p.2676-85. 2005.

Vrtelova, P., O. Coufal, *et al.* [Accuracy of preoperative establishment of invasive breast carcinoma size using ultrasound and mammography]. *Rozhl Chir*, v.89, n.10, Oct, p.599-603. 2011.

Vyzula, R., L. Dusek, *et al.* Breast cancer and neoadjuvant therapy: any predictive marker? *Neoplasma*, v.51, n.6, p.471-80. 2004.

Wolmark, N., J. Wang, *et al.* Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*, n.30, p.96-102. 2001.

Wright, F. C., J. Zubovits, *et al.* Optimal assessment of residual disease after neoadjuvant therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer--clinical examination, mammography, or magnetic resonance imaging? *J Surg Oncol*, v.101, n.7, Jun 1, p.604-10. 2010.

Yeh, E., P. Slanetz, *et al.* Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*, v.184, n.3, Mar, p.868-77. 2005.

Anexo A

**Comitê de Ética em Pesquisa
CEP**

Barretos, 21 de fevereiro de 2008.

Prezado (a) Sr. (a). Investigador (a)

René Aloísio da Costa Vieira


Ref. : Projeto de Pesquisa nº. 135/2008

“Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Análise de fatores relacionados a resposta clínico-patológica e correlação com a assinatura gênica”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, em reunião ordinária de 14/02/2008, analisaram o projeto citado acima, e decidiram pela aprovação do mesmo.


Ressaltamos que a cada 03 meses, deverá ser encaminhado ao CEP relatório sobre o andamento do referido projeto.

Atenciosamente,

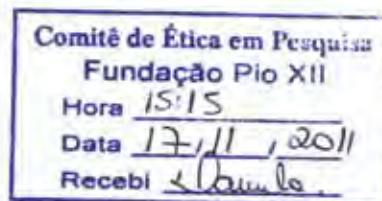


Dr. Renato José Affonso Junior

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa



Anexo B



Carta ao comitê de ética em pesquisa

Assunto: Projeto adendo ao projeto de pesquisa n 135/2008.

Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Análise de fatores relacionados a resposta clínico- patológica e correlação com assinatura gênica.

Título do projeto adendo: Acurácia da fusão da ressonância nuclear magnética e cintilografia mamária no câncer de mama localmente avançado tratado por quimioterapia neoadjuvante.

Orientador: René Aloísio da Costa vieira .

Pesquisador: Antonio Bailão Junior.

A/C Dr Sergio Serrano:

Venho por meio desta solicitar a aprovação do projeto acurácia da fusão da ressonância nuclear magnética e cintilografia mamária no câncer de mama localmente avançado tratado por quimioterapia neoadjuvante, cabe salientar que trata – se projeto adendo ao protocolo de quimioterapia neoadjuvante em andamento neste hospital desde 30/05/2008 com número de aprovação no CEP 135/2008.

O projeto adendo não modifica a estrutura inicial do protocolo de quimioterapia neoadjuvante, tampouco interfere em seus resultados apenas consiste em utilizar os dados e imagens dos exames já solicitados de ressonância nuclear, e cintilografia mamaria pré e pós quimioterapia conforme estabelecido pelo protocolo utilizando se para isto um software de fusão de imagens de RNM mamas e CTG mamaria com objetivo de avaliar o tamanho do maior diâmetro tumoral.

Software de fusão:

O software de fusão de imagem de ressonância magnética e cintilografia mamária foi desenvolvido em linguagem visual usando o MATLAB software versão 6.5 environment (The MathWorks, Inc.) para praticar a fusão entre a imagem de ressonância magnética e cintilografia mamária. O software contém três janelas de visualização (RNM, GTG, e fusão CTG/RNM) e o seguinte modulo: abrir imagem de RM, abrir imagem de CTG mamaria, mudança dos cortes da RM , Zoom, e ajuste de posição para imagem de RM e CTG Inicialmente , a imagem de RM no plano sagital foi

aberto na primeira janela , e o zoom e correção de posicionamento foram retirados. Subsequentemente, a imagem de CTG em visão lateral foi aberta na segunda janela, e o zoom e a correção de posicionamento foi praticada para que o tamanho do pixel de ambas imagens RM, e CTG fossem idênticos .

A fusão de imagens foi extraída em uma terceira janela de visualização pelo movimento das imagens até obter a coincidência de contorno mamário. As imagens da cintilografia e da ressonância magnética com a aréola que apresenta a maior área foi usada para fusão. Os cortes da RM foram mudados até que o maior tamanho do tumor fosse obtido, e foi considerado tumor pela fusão de imagem RNM/CTG, a área de intersecção entre as imagens de tumor da ressonância magnética e da cintilografia. A sequência de imagem da RM usada para a fusão RM/CTG, foi a mesma utilizada para mensurar a imagem de RM. O tumor foi medido em duas dimensões ântero-posterior e longitudinal sendo considerado o maior eixo da lesão no plano sagital como a medida para fusão. O tamanho do pixel da imagem de RM que foi usado (in a DICOM 3.0 pattern) para realizar as mensurações considerando se os ajustes do Zoom. Todas as imagens foram interpretadas pela leitura direta na tela do computador pelo físico médico com expertise para o programa (software) que desconhecia (cego) as medidas dos outros dois métodos avaliados (RM, E CTG).



Atenciosamente: Antonio Baião Júnior.

Barretos 17 de novembro de 2011

Anexo C



Comitê de Ética em Pesquisa CEP

Para: Antônio Ballão Junior

De: Dr. Sergio Vicente Serrano
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Data: 05/12/2011

Projeto de Pesquisa: **135/2008**

Prezado (a) Senhor (a),

Venho, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos analisou os seguintes documentos do projeto **135/2008** “**Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Análise de fatores relacionados a resposta clínico-patológica e correlação com a assinatura gênica**”.

- Aprovou o adendo ao projeto de pesquisa, submetido em 17/11/2011;

Atenciosamente,

Dr. Sergio Vicente Serrano
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital de Câncer de Barretos

Anexo D



Comitê de Ética em Pesquisa CEP

Para: Antônio Ballão Junior

De: Dr. Sergio Vicente Serrano
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Data: 31/01/2012


Projeto de Pesquisa: **135/2008**

Prezado (a) Senhor (a),

Venho, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos analisou os seguintes documentos do projeto **135/2008 "Acurácia da fusão da ressonância e cintilografia mamária no câncer de mama localmente avançado tratado por quimioterapia neoadjuvante"**.

- Aprovou o adendo sobre a mudança do Título do Projeto, submetido em 31/01/2012;

Atenciosamente,


Dr. Sergio Vicente Serrano
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital de Câncer de Barretos

Anexo E



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

Declaramos que o Projeto de Pesquisa "_Acurácia da fusão da ressonância nuclear magnética e cintilografia mamaria no câncer de mama localmente avançado tratado por quimioterapia neoadjuvante. Aprovado pelo CEP em _05_/12_/2011___, teve seu título alterado para "_Fusão da ressonância nuclear magnética e cintilografia mamaria no carcinoma de mama localmente avançado. Análise da correlação entre os exames em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante. Sem nenhuma alteração no seu conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

A presente alteração foi efetuada somente para adequação do título da Dissertação de Mestrado.
Barretos, 31/01/2012

Nome/Assinatura do(a) aluno(a): Antonio Bailão Junior

Nome/Assinatura do(a) orientador (a)René Aloísio da Costa

Vieira

Programa de Pós Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento biotecnologia médica

✓ Preencher formulário em 2 vias e protocolar no respectivo CEP

Comitê de Ética em Pesquisa
Funo: 811
Hor: 16:00
De: 31 01 2012
Recobi: Danilo

APÊNDICES



APÊNDICE A

“QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA. ANÁLISE DE FATORES RELACIONADOS A RESPOSTA CLÍNICO-PATOLÓGICA E CORRRELAÇÃO COM ASSINATURA GÊNICA”

Pesquisador Responsável: Dr. René Aloísio da Costa Vieira

Projeto CEP: 135/2008

PRONTUÁRIO: FICHAS DO PROTOCOLO

INTENÇÃO DE TRATAMENTO

- Ficha Intenção a tratamento
- Ficha História Clínica a admissão
- Ficha clínica a admissão
- Exame clínico e controle
- Controle do Protocolo
- Exame cardiológico
- Admissão Clínica - Radiologia geral
- Admissão Clínica – Radiologia Mamária
- Medicina Nuclear
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INCULSÃO E TRATAMENTO

- Critérios de Inclusão e Exclusão
- Ficha Quimioterapia
- Exame clínico - controle
- Exame cardiológico – controle
- Radiologia mamaíra – controle
- Medicina nuclear – controle

SEGUIMENTO

- Ficha de Radioterapia
- Ficha de Seguimento



Espaço para etiqueta

PCLQUIMIOTERÁPIA NEODADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC III
Intenção de Tratamento

Nome da Paciente: _____

RGH: _____

Data primeira consulta Mastologia: /__/__/__/

Ficha de Ficha Clínica; Exame Clínico

Ficha de atraso diagnóstico (cristiane): /__/__/__/

Cadastro Exames de Estadiamento:

Estadiamento	
() Exame clínico	/__/__/__/
() Mamografia	/__/__/__/
() US Mama	/__/__/__/
() Banco de tumores	/__/__/__/
() Biópsia + Tatuagem	/__/__/__/
() CTG óssea	/__/__/__/
() RX Torax	/__/__/__/
() US abdomen	/__/__/__/
() TU>5;N2: CT tórax e CT abdomen	/__/__/__/
() CEA; CA15-3	/__/__/__/
() β HCG	/__/__/__/
() Hematológico e bioquímico	/__/__/__/
Hemograma, TGO, TGP, Bilirrubina total, Fosfatase alcalina, Creatinina, Uréia	
() CTG mamária	/__/__/__/
() RNM mamária	/__/__/__/
() Av. cardiológica (Dr. Edmundo)	/__/__/__/
() CTG camara cardíaca	/__/__/__/
() ECG	/__/__/__/

Data primeiro retorno mastologia: /__/__/__/

Estadiamento: T __ N __ M __

Lesão mama oposta: biópsia: /__/__/__/

Estadiamento Tx Nx M1 => exclusão do protocolo

Estadiamento T4N0 => Linfonodo Sentinela

Agendar data cirurgia PLS: /__/__/__/ => Segue protocolo

Demais tumores: Segue protocolo

Protocolo: Ficha de Inclusão e Exclusão

Data segundo retorno mastologia: /__/__/__/

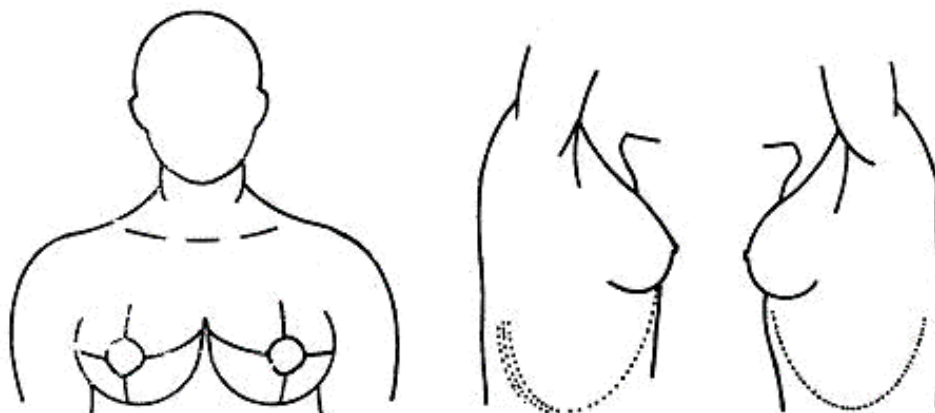
Data consulta quimioterapia: /__/__/__/

Estadiamento Clínico Inicial

Data: ___/___/___

-Tamanho do tumor primário nesta avaliação: _____ mm

-Localização do tumor primário:



Linfonodos axilares homolaterais: () ausentes () presentes

Presentes: () móveis não tumoral () móvel tumoral () aderidos
() coalescentes

Tamanho do maior linfonodo axilar em mm: _____ mm

Soma do maior diâmetro das lesões alvo (tumor primário e gânglios clinicamente acometidos): _____ mm

Linfonodo sentinela: (0) desnecessário (1) N0 (2) N1 (3) N2

Possibilidade de Cirurgia Conservadora: (0) não (1) sim

Justificar: _____

Técnica: _____

CONTROLES Altura: ___ (m) Peso: ___ kg

IMC (Peso/Altura²) = _____ Superfície corpórea (SC): ___ m²

"Performance status" (ECOG): 0 1 2 3 4

Índice de Karnofsky: 100 90 80 70 60

ECOG	Características ECOG	IK	Descrição Karnofsky (IK)
0	Atividade Normal	100	Normal, sem queixas, sem evidência da doença
1	Sintomas da doença, porém paciente ambulatorial e capaz de atividades cotidianas	90	Capaz de realizar atividade normal; sinais ou sintomas leve da doença
2	Não acamado por mais de 50% do tempo, necessita de cuidados ocasionalmente	80	Atividade normal com esforço, alguns sinais ou sintomas da doença
3	Acamado por mais de 50% do tempo, necessita de cuidados de enfermagem	70	Cuidados próprios, mas incapaz de realizar atividade normal de trabalhar
4	Acamado, pode necessitar de Hospitalização	60	Requer assistência ocasional, mas cuida da maioria das necessidades pessoais



Espaço para etiqueta

PCL

 QUIMIOTERAPIA NEODADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC-III
 Ficha Admissão - Radiologia Mamária

Nome da paciente: _____RGH: _____

MAMOGRAFIA

<u>Mamografia</u>	data da realização: _____ () não realizada
Tamanho do tumor primário: ____ x ____ mm	
Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm	
Extensão de microcalcificações:	

<u>Mamografia</u>		
Nódulo ()	Microcalcificação ()	Assimetria focal ()
Assimetria global ()	Distorção arquitetural ()	Outro: _____ ()
Envolvimento: Lindonodal () Pele () Parede () Aréola ()		

<u>Mamografia contralateral</u>
() sem lesões () BIRADS 0 _____ () BIRADS III () BIRADS IV ou V

Data: / ___ / ___ / ___ / Médico responsável: _____

ULTRASONOGRAFIA MAMÁRIA

<u>Ultrassonografia de mama e axila:</u> data de realização _____ () não realizada
Tamanho do tumor primário: ____x____x____ mm
Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm

<u>Ultrasonografia contralateral</u>
() sem lesões () BIRADS 0 _____ () BIRADS III () BIRADS IV ou V

Data: /__ / __ / __ / Médico responsável: _____

RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA MAMÁRIA

<u>Ressonância Nuclear Magnética:</u> data de realização _____ () não realizada
Tamanho do tumor primário: ____x____x____ mm
Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm

<u>Ressonância Nuclear Magnética contralateral</u>
() sem lesões () BIRADS 0 _____ () BIRADS III () BIRADS IV ou V

<u>Lesão contralateral</u>
() sem lesões () lesão benigna () lesão maligna – doença bilateral

Data: /__ / __ / __ / Médico responsável: _____

CINTILOGRAFIA MAMÁRIA

() Início do Protocolo

Data: /__ /__ /__ /

<u>Cintilografia de mama com sestamibi</u>	data de realização _____ ()
) não realizada	
Lesão: unilateral() bilateral (), se unilateral qual mama	
Aspecto da lesão: Focal () Multifocal () Multicentrica () Difusa	
Intensidade: discreta () moderada () acentuada ()	
Extensão: pequena () média () grande ()	
Captação axilar: ausente () presente () procurar definir quantos linfonodos acometidos	
Houve aquisição tardia() comparar com fase inicial	



Espaço para etiqueta

PCL

 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC III
 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

A senhora está sendo convidada a participar de um estudo em pesquisa clínica. Os médicos deste Hospital estão estudando a biologia e evolução clínica do câncer de mama; e na tentativa de aprimorar métodos de tratamento do mesmo necessitam fazer uso da pesquisa clínica, instrumento pelo qual novas possibilidades de tratamento podem ser encontradas e questões a respeito da biologia do câncer podem ser respondidas.

Para decidir se aceita ou não participar desta pesquisa, a senhora precisa entender o suficiente sobre os riscos e benefícios para que possa fazer um julgamento consciente. Este processo é chamado de consentimento pós-informado.

Este formulário de consentimento contém informações sobre a pesquisa em estudo e será discutido com o seu médico. Uma vez compreendido o estudo e havendo seu interesse em participar do mesmo, será solicitada a sua assinatura no consentimento pós-informado. A senhora receberá uma cópia para seu arquivo. Se a senhora julgar necessário, consulte outros profissionais (médicos ou não) antes de assinar este documento.

A pesquisa proposta é a seguinte: “Quimioterapia Neoadjuvante no câncer de mama. Análise de fatores relacionados à resposta clínico-patológica e correlação com assinatura gênica”.

O presente protocolo de tratamento será aplicado em pacientes portadoras de câncer de mama, previamente selecionadas, em estágio clínico III, tendo com objetivo avaliar a resposta do tumor e da pacientes ao tratamento de quimioterapia pré-operatória. Este protocolo encontra-se já estabelecido, e sendo utilizado de maneira rotineira em nosso hospital.

A quimioterapia pré-operatória visa atuar no tumor, destruindo células tumorais tanto no tumor, como em possíveis focos não capazes de serem medidos á distância. Visa aumentar os índices de cura.

O presente protocolo visa avaliar possíveis marcadores de resposta a quimioterapia, permitindo a outras pacientes uma previsão de resposta antes de se iniciar este tratamento.

Plano de tratamento

Após o ingresso neste protocolo, serei submetida a exames que visam avaliar se a

dimensão de meu tumor na mama, e em outros locais de meu organismo. Visam também avaliar os possíveis efeitos que a quimioterapia possa fazer sobre meu organismo. Estes exames também visam avaliar minhas condições antes do tratamento, após o quarto ciclo e após o término do tratamento. Dos exames que possam determinar algum risco a minha saúde me será explicado antes da realização do exame.

A quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante visa diminuir o tamanho do tumor e de focos à distância, tendo com objetivo aumentar os índices de cura. Como qualquer tipo de tratamento ocorrem efeitos colaterais, a qual me será explicada junto ao Departamento de Oncologia Clínica, previamente a realização deste tipo de tratamento.

O tratamento proposto é aquele utilizado de maneira rotineira, em nosso Hospital, para tratamento de pacientes com este estadió da doença e envolve várias modalidades terapêuticas: quimioterapia, cirurgia, radioterapia e hormonioterapia. As pacientes receberão 8 ciclos de quimioterapia, a seguir serão submetidas a mastectomia (cirurgia para retirada da mama) ou cirurgia conservadora. Após o término da quimioterapia, realizarão radioterapia e somente aquelas pacientes cujos tumores expressarem receptores hormonais (um marcador de resposta ao tratamento) receberão hormonioterapia por 5 anos.

A quimioterapia pré cirurgia será feita em ambulatório e repetida a cada 21 dias.

Quimioterapia A: doxorrubicina, dose $60\text{mg}/\text{m}^2$ associada a ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$ (4 ciclos)
Quimioterapia B: paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$ (4 ciclos)
Cirurgia
Radioterapia → hormonioterapia (em função de marcadores do tumor)

Efeitos colaterais conhecidos das drogas utilizadas neste esquema incluem:

Doxorrubicina + ciclofosfamida: alterações no exame de sangue (mielossupressão) que podem fazer com que fiquem mais propensas a infecções e hematomas (manchas de sangue), irritação na boca que pode dificultar a ingestão de alimentos, perda de cabelos, náuseas e/ou vômitos, diarreia, perda de apetite, febre e cistite (irritação da bexiga). Se o medicamento entrar em contato com a pele, poderá ocorrer algum dano mas o seu médico e enfermeiras serão cuidadosos para evitar que isto ocorra. Após algumas infusões da doxorrubicina, podem ocorrer danos ao coração, no entanto o risco é muito baixo com as doses usadas neste estudo.

Paclitaxel: alterações no exame de sangue (mielossupressão) que podem fazer com que fiquem mais propensas a infecções e hematomas (manchas de sangue), irritação na boca que pode dificultar a ingestão de alimentos, perda de cabelos, náuseas e/ou vômitos, diarreia, perda de apetite, febre e neuropatia (formigamento, fraqueza muscular). Sensação de fraqueza é comum. Poderão ocorrer queda da pressão arterial, arritmia cardíaca, desmaio e reação alérgica durante a infusão do remédio. Alteração do funcionamento do fígado de pequena intensidade poderá acontecer, mas não é frequente.

Encontro-me ciente que o tratamento cirúrgico padrão para tumores neste estágio constitui a retirada de toda a mama (mastectomia), fato este que pode ser modificado em função da resposta ao tratamento quimioterápico, caso ocorra uma resposta clínica, radiológica e patológica comprovadas e adequadas. O presente protocolo procura avaliar candidatas a tratamento conservador da mama, trazendo segurança através de exames de imagem pré e pós-tratamento. Ao término do estudo encontro-me ciente que discutirei o tratamento cirúrgico a ser realizado, riscos e benefícios, caso ocorra a possibilidade de cirurgia conservadora. Neste contexto autorizo a realização de tatuagem cutânea.

Todas as pacientes serão submetidas a radioterapia pós-operatória, protocolo padrão a todas as pacientes nesta estágio clínico.

Ao término do tratamento, as pacientes onde os tumores demonstrem a expressão ao receptor de estrogênio serão submetidas a tratamento medicamentoso por período de cinco anos, tratamento padrão a todas as pacientes, onde os tumores apresentem tal receptor.

Material a ser colhido

Será realizada uma biópsia do tumor, que é o procedimento usual para se fazer o diagnóstico da doença. Os riscos envolvidos neste procedimento suplementar são os mesmos da biópsia inicial, isto é, deiscência de sutura por hematoma ou infecção local, os quais são superficiais. Serão também colhidos 20ml de sangue caso a paciente concorde. Após realização dos exames habituais nos materiais colhidos (tumor e gânglio), o restante do material será utilizado para pesquisa.

Exames durante e após o tratamento:

O material proveniente da cirurgia (tecido tumoral) será submetido a análise laboratorial para correlação com resposta à quimioterapia. Todas as pacientes serão acompanhadas de maneira próxima pelo principal investigador do estudo. Durante o período de quimioterapia e após seu término, exames periódicos de sangue, eletrocardiograma e radiológicos também serão realizados.

Benefícios

Muito embora seja esperado que este tipo de pesquisa traga benefícios às pacientes por ele tratadas, não se pode dizer que a senhora se beneficiará. Protocolos de pesquisa são baseados na análise de grandes populações estudadas, sendo impossível estimar o benefício individual de cada paciente recrutado para o estudo. Por outro lado, é possível que futuros pacientes possam ser beneficiados com os resultados deste estudo. A senhora não receberá nenhum tipo de indenização por complicações ou seqüelas causados pelo tratamento.

Custo Financeiro

O custo do tratamento e dos exames será de responsabilidade primária do Hospital de Câncer de Barretos em convênio firmado pelo SUS ou instituições de pesquisa, não acarretando custos ao paciente.

Privacidade

Sua identidade será mantida em segredo. Seu nome não será utilizado em qualquer publicação que resulte do estudo. No entanto, a senhora ou seu representante legal poderão inspecionar seus registros.

Direito de recusar e de retirar-se do estudo

A escolha de entrar ou não neste estudo é inteiramente sua. Seu médico deve ter explicado que além do tratamento proposto neste estudo. O tratamento proposto atualmente é utilizado a todas as pacientes com tumores no mesmo estágio clínico a que você apresenta. A única alteração durante o tratamento e a Senhora será submetida a um número maior de exames visando maior controle frente a resposta ao tratamento realizado, bem como avaliação mais aprimorada das possíveis complicações decorrentes deste tratamento.

O material coletado, tanto através de exames laboratoriais, como através da anatomia patológica, será melhor analisado, fato que poderá auxiliá-la, bem como a outras pacientes, após avaliação dos resultados do presente estudo.

Caso a senhora se recuse a participar deste estudo, a senhora será submetida ao mesmo tratamento, porém em protocolo menos rígido de cronograma e exames. A senhora tem o direito de retirar-se deste estudo a qualquer momento e se isto acontecer, seu médico continuará a tratá-la, também sem qualquer prejuízo ao tratamento ou represália.

O comitê de ética em pesquisa (CEP) deste hospital é o responsável legal para assegurar que os direitos dos pacientes sejam protegidos. Este comitê analisou e aprovou

este estudo. Em caso de dúvida, consulte o investigador principal, Dr. René Aloísio da Costa Vieira, no Ambulatório da Disciplina de Mastologia e Reconstrução Mamária – Hospital de Câncer de Barretos, situado no endereço Rua Antenor Duarte Vilela no 1331, Bairro Dr. Paulo Prata, (17) 3321.6600 ramal 6995, ou o responsável pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), Dr. Renato José Affonso Junior no telefone (17) 3321.6600, ramal 6894.

DELARAÇÃO DO MÉDICO OBTENDO CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu declaro que expliquei esta proposta de tratamento, com todos os detalhes necessários para o paciente (ou seu responsável legal)

_____.

No meu julgamento houve acesso à todas informações disponíveis, incluindo os riscos e benefícios, para que se possa fazer uma decisão informada.

Assinatura do médico _____ Data----/----/-----

Nome do médico _____ CRM _____

DECLARAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

Eu declaro que li e compreendi a proposta de pesquisa deste estudo. Declaro também que discuti esta proposta pessoalmente com meu médico. Eu entendo os riscos da minha doença, o propósito do estudo, os métodos que serão utilizados e os riscos e benefícios do tratamento. Entendo também que a minha entrada neste estudo é voluntária.

Nome do paciente _____ RG _____

Assinatura do paciente _____ Data----/----/-----

Assinatura da testemunha: _____

Encontro-me ciente que é possível, a qualquer momento, antes e durante o tratamento, revogar o meu consentimento, fato que caso o deseje, re-assinarei o presente documento revogando-o.



Espaço para etiqueta

PCL

 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC III
 Inclusão e Exclusão

APÊNDICE C

Nome da paciente: _____ RGH: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1.A paciente tem diagnóstico histológico confirmado de câncer de mama?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
2.A paciente tem idade mínima de 18 e máxima de 70 anos?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
3.Estádio clínico III?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
4.Ausência de doença metastática?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
5.Para as mulheres com potencial para engravidar, um teste de gravidez negativo no soro ou na urina antes do início do tratamento?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
6.A paciente tem "Performance Status" ECOG inferior ou igual a 1?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
7.Ausência de neoplasia prévia? (exceto carcinoma não melanoma da pele ou carcinoma <i>in situ</i> do colo uterino)	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
8.A paciente tem funções hematológica, renal e hepática conservadas como definidas no protocolo?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
9.Foi obtido consentimento informado de acordo com as solicitações da Comissão de Ética local?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR
10.A paciente está disponível para o acompanhamento?	SIM NÃO ⇒EXCLUIR

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1.A paciente apresenta doença metastática?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
2.A paciente usou quimioterapia, hormonioterapia ou radioterapia prévia?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
3.A paciente tem alguma doença maligna anterior (exceto câncer de pele não melanoma ou carcinoma <i>in situ</i> do cérvix tratada com cura)?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
4.A paciente é uma mulher com potencial para engravidar, ela está grávida ou amamentando, ou não está usando um método adequado para controle da natalidade?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
5.A paciente apresenta história de arritmia ventricular ou atrial, insuficiência cardíaca congestiva ou angina?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
6.A paciente apresenta qualquer outra condição ou terapia que possa indicar um risco à paciente ou interferir nos objetivos do estudo?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR
7.A paciente participa de outros estudos clínicos enquanto admitido neste protocolo?	NÃO SIM ⇒EXCLUIR

INVESTIGADOR:

ASSINATURA DO INVESTIGADOR

DATA: /__ / __ / __ /



Espaço para etiqueta

PCL

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC III
Inclusão para tratamento**Solicitar os exames**

Data de inclusão no protocolo : /__/_/___/___/

Data primeira consulta quimioterapia: /__/_/___/___/

Exames a solicitar: () 2 RX Tórax () 2 Mamografias () 2 US Mama;
 () 2 Av. Cardiológica () 2 CTG Mamária () 2 ECG
 () 2 CTG câmara cardíaca () 2 CEA/ CA15-3 () 1 RNM mamária

Quimioterapia 4AC

Data do retorno cirurgião 4AC: /__/_/___/___/

Exames após 4 AC (D18 a D20 após 4º ciclo)

Exames após 4 AC

() Exame clínico	/__/_/___/___/
() Mamografia	/__/_/___/___/
() US Mama	/__/_/___/___/
() CEA; CA15-3	/__/_/___/___/
() RX Torax	/__/_/___/___/
() CTG mamária	/__/_/___/___/
() CTG câmara cardíaca	/__/_/___/___/
() Av. cardiológica (Dr. Edmundo)	/__/_/___/___/
() ECG	/__/_/___/___/
() RX Torax	/__/_/___/___/

Quimioterapia 4 AC + 4 T

Exames após 4 AC + 4 T (D28 a D30 após 8º ciclo): /__/_/___/___/

Exames após 4 AC + 4T

() Exame clínico	/__/_/___/___/
() Mamografia	/__/_/___/___/
() US Mama	/__/_/___/___/
() RNM mamária	/__/_/___/___/
() CEA; CA15-3	/__/_/___/___/
() RX Torax	/__/_/___/___/
() CTG mamária	/__/_/___/___/
() CTG câmara cardíaca	/__/_/___/___/
() Av. cardiológica/ Risco Cirúrgico (Dr. Edmundo)	/__/_/___/___/
() ECG	/__/_/___/___/
() RX Torax	/__/_/___/___/

Cirurgia

Data do retorno cirurgião 4AC + 2T: /__/_/___/___/

(Data do Agendamento da Cirurgia = D31 após 8º ciclo)

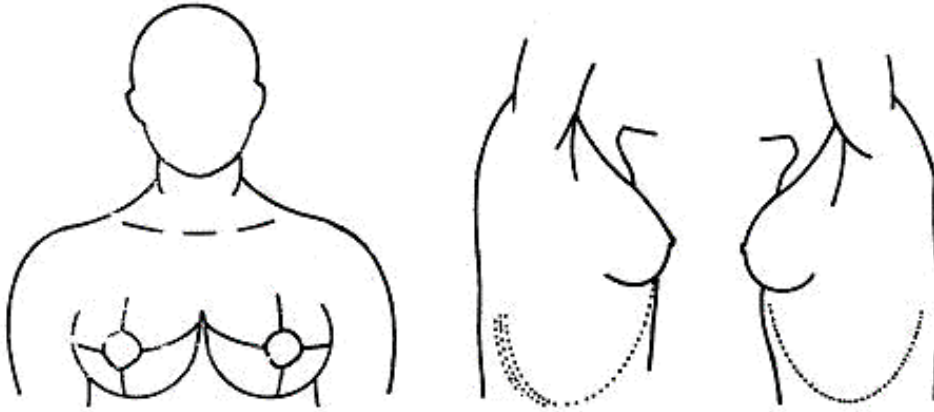
Retorno Cirurgião (Exame Físico 4AC + 4T) (D28 a D230): /__/_/___/___/

Exame clínico após 4AC+4T

Data: __/__/__

-Tamanho do tumor primário nesta avaliação: _____ mm

-Localização do tumor primário:



Linfonodos axilares homolaterais: () presentes () ausentes

Presentes: () móveis não tumoral () móvel tumoral () aderidos () coalescentes

Tamanho do maior linfonodo axilar em mm: _____ mm

Soma do maior diâmetro das lesões alvo (tumor primário e gânglios clinicamente acometidos):

_____ mm

Linfonodo sentinela pós-Quimioterapia: (0) N0 Clínico (1) N1 Clínico

(2) N2

Clínico (3) outro: _____

Indicação de Cirurgia Conservadora: (0) não

(1) sim

Justificar: _____

Técnica: _____

Contra-Indicação Cirurgia conservadora: _____

Cirurgia Conservadora: (1) Tumor residual < 5cm; (2) Ausência de edema cutâneo; (3) invasão direta da pele; (4) fixação na parede torácica; (5) ausência de microcalcificações difusas; (6) Contra-indicação para radioterapia.



Espaço para etiqueta

PCL

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC III
Controle Radiologia Mamária

Nome da paciente: _____ Data: _____

Controle: () Término de 4T/término tratamento () Progressão de Doença

MAMOGRAFIA

<u>Mamografia</u>	data da realização: _____ () não realizada
Tamanho do tumor primário: ____ x ____ mm	
Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm	
Extensão de microcalcificações:	
Nódulo () Assimetria focal ()	
Microcalcificação () _____	
Assimetria global () Distorção arquitetural () Outro: _____ ()	
Envolvimento: Lindonodal () Pele () Parede () Aréola ()	

ULTRASONOGRAFIA MAMÁRIA

<u>Ultrassonografia de mama e axila:</u>	data de realização _____ () não realizada
Tamanho do tumor primário: ____ x ____ x ____ mm	
Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm	

RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

<u>Ressonância Nuclear Magnética:</u>	data de realização _____ () não realizada
Tamanho do tumor primário: ____ x ____ x ____ mm	
Tamanho dos gânglios axilares: ____ mm	
Observação:	

Data: / ___ / ___ / ___ / Médico responsável: _____



Espaço para etiqueta

PCL

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA EC III
Controle Medicina Nuclear

Nome da paciente: _____ Data: _____

Controle: () Término de 4T/término tratamento

() Progressão de Doença (mudança protocolo)

<u>Cintilografia de mama com sestamibi</u>	data de realização _____ () não realizada
Lesão: unilateral () bilateral (), se unilateral qual mama	
Aspecto da lesão: Focal () Multifocal () Multicentrica () Difusa	
Intensidade: discreta () moderada () acentuada ()	
Extensão: pequena () média () grande ()	
Captção axilar: ausente () presente () procurar definir quantos linfonodos acometidos	
Houve aquisição tardia () comparar com fase inicial	

1	Identificação		1	
2	Nome		2	
3	Registro Hospitalar		3	
4	Data de nascimento	DD/MM/AAAA	4	
5	Data do diagnóstico	DD/MM/AAAA	5	
6	Estado menopausal	0- Sem menopausa; 1- Menopausa	6	
7	Data da biópsia	DD/MM/AAAA	7	
8	Histologia pré-quimioterapia	1- CDInvasivo; 2- CDIS; 3- CLInvasivo; 4- CDIS+CLI	8	
9	Lado da mama	1- Direito; 2- Esquerdo	9	
10	Estadiamento	1- IIIa; 2- IIIb; 3- IIIc; 4- IV	10	
11	Estadiamento T	1-T1 2-T2 3-T3 4-T4a 5-T4b 6-T4c 7-T4d	11	
12	Estadiamento N	0-N0 1-N1 2-N2 3-N3	12	
EXAME FÍSICO PRÉ-QUIMIOTERAPIA				
13	Tamanho do tumor	mm	13	
14	Peau d'orange	0- Ausente; 1- Presente difuso; 2- Presente localizado	14	
RNM PRÉ-QUIMIOTERAPIA				
15	Data da RNM Pré	DD/MM/AAAA	15	
16	Tamanho do tumor	cm	16	
17	Tamanho para fusão		17	
FORMATO DA MAMA				
18	Inversão ou retração areolar	0- Não; 1- Sim	18	
19	Retração areolar	0- Não; 1- Sim	19	
20	Espessamento/ invasão de pele	0- Não; 1- Sim	20	
21	Edema	0- Não; 1- Sim	21	
22	Invasão da musculatura peitoral	0- Não; 1- Sim	22	
23	Invasão da parede torácica	0- Não; 1- Sim	23	
IMAGEM NODULAR				
24	Forma do nódulo	1- Lobulada; 2- Irregular; 3- Redonda/ ovóide	24	
25	Margem	1- Irregular; 2- Espiculada; 3- Lisa	25	
26	Realce do nódulo	1- Homogêneo; 2- Heterogêneo; 3- Anelar ou periférico	26	
IMAGEM NÃO NODULAR				
27	Realce não nodular	0- Nódulo; 1- Focal; 2- Linear; 3- Ductal; 4- Segmentar; 5- Regional; 6- Difuso	27	
28	OUTRA INFORMAÇÃO		28	

29	Lesão do outro lado (independente RNM) 1- Ausente; 2- Presente-benigno; 3- Presente-maligno	29	
CINTILOGRAFIA MAMÁRIA PRÉ QT			
30	Data: (dd/mm/aaaa):	30	
31	Cintilografia (0) normal (1) alterada (99) ignorado	31	
32	Lateralidade da lesão (0) ausente (1) direita (2) esquerda (3) ambas (99) ignorado	32	
33	Aspecto da lesão (0) ausente (1) nodular (2) irregular (3) linear (4) outro (99) ignorado	33	
34	Aspecto da concentração do RF na lesão (0) ausente (1) focal (2) difuso (99) ignorado	34	
35	Intensidade da concentração do RF na lesão (0) ausente (1) discreta (2) moderada (3) acentuada (99) ignorado	35	
36	Extensão da lesão para a pele (0) ausente (1) presente (99) ignorado	36	
37	Extensão da lesão para a musculatura (0) ausente (1) presente (99) ignorado	37	
38	1º eixo da lesão em cm	38	
39	2º maior eixo da lesão em cm	39	
40	Linfonodo(s) (0) ausente (1) presente (99) ignorado	40	
41	Intensidade da concentração do RF no(s) linfonodo(s) (0) ausente (1) discreta (2) moderada (3) acentuada (99) ignorado	41	
QUIMIOTERAPIA			
42	Esquema de quimioterapia 1- 4AC + 4 T pleno; 2- 4AC + 4T semanal; 3- Mudança de protocolo: _____	42	
43	Data da última quimioterapia DD/MM/AAAA	43	
EXAME FÍSICO PÓS-QUIMIOTERAPIA			
44	Tamanho do tumor mm	44	
45	Peau d'orange 0- Ausente; 1- Presente difuso; 2- Presente localizado	45	
46	Reposta Clínica 1-Doença estável 2-Progressão de doença (20%) 3-R. Parcial (30%) 4-R.Completa	46	
RNM PÓS-QUIMIOTERAPIA			
47	Data da RNM Pré DD/MM/AAAA	47	
48	Tamanho do tumor cm	48	
49	Tamanho para fusão	49	
FORMATO DA MAMA			
50	Inversão ou retração areolar 0- Não; 1- Sim	50	
51	Retração areolar 0- Não; 1- Sim	51	
52	Espessamento/ invasão de pele 0- Não; 1- Sim	52	
53	Edema 0- Não; 1- Sim	53	
54	Invasão da musculatura peitoral 0- Não; 1- Sim	54	
55	Invasão da parede torácica 0- Não; 1- Sim	55	
IMAGEM NODULAR			
56	Forma do nódulo 1- Lobulada; 2- Irregular; 3- Redonda/ ovóide	56	

57	Margem 1- Irregular; 2- Espiculada; 3- Lisa	57	
58	Realce do nódulo 1- Homogêneo; 2- Heterogêneo; 3- Anelar ou periférico	58	
IMAGEM NÃO NODULAR			
59	Realce não nodular 0- Nódulo; 1- Focal; 2- Linear; 3- Ductal; 4- Segmentar; 5- Regional; 6- Difuso	59	
60	Fragmentação 1- Diminuição concêntrica; 2- Doença estável; 2- Progressão de doença; 3- Múltiplos nódulos; 4- Nódulos e áreas de realce; 5- Áreas de realce; 6- Ausência de tumor; 7- Outro: _____	60	
61	Reposta Radiológica/ RNM 1-Doença estável 2-Progressão de doença (20%) 3-R. Parcial (30%) 4-R.Completa	61	
62	OUTRA INFORMAÇÃO	62	
CINTILOGRAFIA MAMÁRIA PÓS QT			
63	Data: (dd/mm/aaaa):	63	
64	Cintilografia (0) normal (1) alterada (99) ignorado	64	
65	Lateralidade da lesão (0) ausente (1) direita (2) esquerda (3) ambas (99) ignorado	65	
66	Aspecto da lesão (0) ausente (1) nodular (2) irregular (3) linear (4) outro _____ (99) ignorado	66	
67	Aspecto da concentração do RF na lesão (0) ausente (1) focal (2) difuso (99) ignorado	67	
68	Intensidade da concentração do RF na lesão (0) ausente (1) discreta (2) moderada (3) acentuada (99) ignorado	68	
69	Extensão da lesão para a pele (0) ausente (1) presente (99) ignorado	69	
70	Extensão da lesão para a musculatura (0) ausente (1) presente (99) ignorado	70	
71	1º eixo da lesão em cm	71	
72	2º maior eixo da lesão em cm	72	
73	Linfonodo(s) (0) ausente (1) presente (99) ignorado	73	
74	Intensidade da concentração do RF no(s) linfonodo(s) (0) ausente (1) discreta (2) moderada (3) acentuada (99) ignorado	74	
75	Mudança do padrão cintilográfico (0) ausente (1) presente com aumento (2) presente com diminuição (99) ignorado	75	
76	Reposta Cintilográfica (0) ausente (1) Progressão da doença (20%) (2) resposta parcial (30%) (3) resposta completa (99) ignorado	76	
Cirurgia			
77	Cirurgia realizada (mama tumoral) 1- Mastectomia; 2- Quadrantectomia; 3- Mastectomia Oncoplástica; 4- Quadrantectomia oncoplástica	68	
78	Margem (quadrantectomia) 88- Mastectomia 89-RPC 99-quadrante-ignorado	69	
79	Peso da mama ou quadrante GRAMAS	70	
Achado Anatomo-patológico			
80	Tamanho do tumor	80	
81	Tamanho invasor	81	
82	Tamanho in situ 99-presente,não avaliado	82	
83	Tamanho para fusão	83	

84	Histologia 1- CA ductal; 2- CA lobular; 3- CA in situ 4-CL in situ 5-RPC	84	
85	Invasão cutânea 0- Não detectada; 1- Detectada	85	
86	Infiltração muscular 0- Não detectada; 1- Detectada	86	
87	Fragmentação 1- Diminuição concêntrica; 2- Doença estável; 2- Progressão de doença; 3- Macrofragmentação com múltiplos macro; 4- Macrofragmentação e microfragmentação; 5- Macrofragmentação e micro com Ca in situ; 6- Microfragmentação; 7- Carcinoma in situ; 8- Ausência de tumor; 9- Outro	87	
88	Reposta Patologica 1-Doença estável 2-Progressão de doença (20%) 3-R. Parcial (30%) 4-R.Completa	88	
89	OUTRA INFORMAÇÃO	89	
90	Data da cirurgia: (dd/mm/aaaa):	90	

Apêndice E: Casuística

Caso	EC	EC-T	EC-N	EF pré*	RNM pré*	CTG pré*
1	IIIa	T3	N1	60	69	40,7
2	IIIb	T4b	N2	83	85	55,8
3	IIIa	T3	N2	90	75	63,6
4	IIIa	T3	N1	79	100	100
5	IIIa	T3	N1	55	52	44,1
6	IIIb	T4b	N1	36	35	29
7	IIIa	T3	N1	80	90	55,3
8	IIIc	T4b	N1	30	27	0
9	IIIb	T4b	N2	70	68	51,3
10	IIIa	T3	N1	70	88	37,4
11	IIIb	T4b	N2	65	55	47,3
12	IIIa	T3	N2	80	64	29,8
13	IIIa	T3	N1	120	110	48,3
14	IIIa	T3	N1	65	64	59,7
15	IIIa	T3	N1	60	27	16
16	IIIa	T3	N2	80	100	60,3
17	IIIa	T3	N1	60	41	42,6
18	IIIb	T4b	N2	96	87	74,1
19	IIIb	T4b	3	110	103	89,7
20	IIIa	T4b	N1	70	43	40,6
21	IIIa	T3	N1	60	66	26,5
22	IIIa	T3	N2	85,7	66	56,1
23	IIIb	T4b	N1	150	62	64,7
24	IIIa	T3	N1	60	44	36,6
25	IIIa	T3	N1	80	80	42,5
26	IIIa	T3	N1	64	75	75,8
27	IIIa	T4b	N2	40	41	34,7
28	IIIa	T3	N1	55	86	27,1
29	IIIa	T3	N1	80,6	89	77,7
30	IIIb	T4b	N1	55	62	0
31	IIIa	T3	N1	90	82	60,1

Caso	Fusão Pré*	EF Pós*	RNM Pós*	CTG pós*	Fusão Pós*	AP*
1	26,9	20	22	0	0	1,2
2	48,2	50	53	29,2	0	180
3	51,1	18	31	24,2	0	14
4	77,6	50	15	0	0	14
5	65,5	40	46	0	0	13
6	38	33	33	0	0	27
7	36,1	0	56	0	0	9
8	24,9	18	12	0	0	0
9	52,5	35	86	0	0	6
10	28	45	62	0	0	22
11	45,6	40	38	27	26,4	42
12	39,5	60	45	23,2	25,7	45
13	81,1	23	42	28,6	46,1	20
14	55,5	40	22	15,3	36,7	65
15	39,8	35	24	13,2	20,2	35
16	79,4	50	83	25,5	40,5	58
17	39,7	18	22	22,3	18,7	16
18	75	55	32	27,9	21,3	40
19	106,3	100	68	68,8	70,7	70
20	34,3	35	37	28,4	23,3	68
21	32	35	55	33,4	18,2	100
22	51,5	40	57	48,1	47,1	70
23	44,5	120	60	59	37,4	45
24	30,7	40	38	35,7	26,7	58
25	49	140	84	59,7	53	50
26	45,4	24	29	22,5	23,5	35
27	34	0	62	28,9	30,8	17
28	41	30	86	41	33,1	95
29	53,6	45	76	0	52,5	16
30	50,9	52	56	0	43	50
31	73,2	140	130	82	85	145

*Método de avaliação do tumor com mensuração em mm. Valores pre e pós QTN.