

**PERFORMANCE DO PET/CT PRÉ-OPERATÓRIO
NA PREDIÇÃO DE RESPOSTA PATOLÓGICA
APÓS TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA
NEOADJUVANTE PARA PACIENTES
COM CÂNCER DE MAMA**

WESLEY PEREIRA ANDRADE

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente
para obtenção do Título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Glauco Baiocchi Neto

**Co-Orientadores: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira
Lima e Prof. Dr. Fernando Augusto Soares**

São Paulo

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Andrade, Wesley Pereira

Performance do PET/CT pré-operatório na predição de resposta patológica após tratamento com quimioterapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama / Wesley Pereira Andrade – São Paulo, 2014.

78p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Glauco Baiocchi Neto

Descritores: 1. NEOPLASIAS DA MAMA/cirurgia. 2. QUIMIOTERAPIA
3. TERAPIA NEOADJUVANTE. 4. RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA A DROGA
5. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS.

DEDICATÓRIA

A Deus, que sempre esteve a guiar a minha vida;

Aos meus pais (Neuza e Luiz) e irmãos (Warley e Luiz Jr.) que sempre me estimularam a crescer;

À minha esposa (Giovanna) pelo amor, carinho, apoio e companheirismo nesta longa jornada;

Às minhas filhas (Isabela e Ana Beatriz) – fonte maior de inspiração:

Meu pedido de desculpas pela ausência em muitos momentos e meu eterno agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Glauco Baiocchi Neto pela presença constante e pelo apoio irrestrito;

Ao Prof. Dr. Fernando Soares e Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima que acreditaram no projeto e viabilizaram desde o primeiro momento o desenvolvimento desta pesquisa;

Ao Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt pela constante colaboração nesta pesquisa;

À Dra. Cynthia Aparecida Bueno de Toledo pelo comprometimento;

Aos meus colegas do Departamento de Mastologia pela ajuda e apoio;

Aos médicos do Departamento de Medicina Nuclear e Imagem;

Aos médicos do Departamento de Oncologia Clínica;

À Suely Francisco, coordenadora da Biblioteca do A.C Camargo Cancer Center, pelo profissionalismo e apoio na formatação deste trabalho;

Aos pacientes que aceitaram participar desta pesquisa;

A todos os demais colegas de outros departamentos e, principalmente, aos residentes que, direta ou indiretamente, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho;

Meu muito obrigado.

RESUMO

Andrade WP. **Performance do PET/CT pré-operatório na predição de resposta patológica após tratamento com quimioterapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama.** São Paulo; 2014. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: O tratamento do câncer de mama não metastático é primordialmente cirúrgico tanto para o câncer de mama inicial quanto para o câncer de mama localmente avançado (CMLA). Atualmente, a melhor estratégia para o tratamento do CMLA e para os tumores com relação/mama desfavorável é o uso de quimioterapia neoadjuvante (QTN) com o objetivo de preservação da mama, mensurar a taxa de resposta à quimioterapia *in vivo* e tratar de princípio doença micrometastática. Com o advento de novas drogas as taxas de resposta patológica completa (RpC) chegam até 65%. Estas altas taxas de RpC despertam o interesse por estudar e tentar selecionar um grupo de pacientes que poderia se beneficiar do tratamento não cirúrgico do câncer de mama e leva ao desafio de tentar identificar estas pacientes com resposta máxima no pré-operatório através de algum método de imagem. Neste cenário se destaca o uso do PET/CT realizado após o término de todo o esquema de QTN na tentativa de avaliar se tumores que apresentam PET/CT normal ao final da neoadjuvância, teriam também RpC o que poderia contribuir na seleção de pacientes para tratamento não cirúrgico do câncer de mama. **Objetivo:** Analisar o papel do PET/CT realizado após o término da quimioterapia neoadjuvante como instrumento de avaliação/predição de resposta patológica completa em pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento com quimioterapia neoadjuvante. **Pacientes e métodos:** Este trabalho consiste em um estudo prospectivo longitudinal que incluiu 73 pacientes com CMLA ou com tumores com relação/mama desfavorável e que foram submetidas à QTN. Todas as pacientes foram avaliadas através da realização de PET/CT ao final da QTN e subsequentemente submetidas a tratamento cirúrgico oncológico. As peças provenientes da ressecção cirúrgica foram avaliadas em relação aos critérios do TNM e também em relação aos critérios de RCB (*Residual Cancer*

Burden). **Resultados:** No período de fevereiro de 2010 a junho de 2013, analisamos 73 pacientes. A idade variou de 26 a 76 anos com mediana de 41 anos, já o tamanho tumoral variou de 21 a 200 mm com mediana de 55 mm. Ao avaliar a amostra de acordo aos critérios do TNM analisamos 73 pacientes na qual a taxa de resposta clínica completa (RcC) foi de 45,2% (33/73), de resposta metabólica completa (RmC) de 61,6% (45/73) e taxa de RpC (ypT0ypN0) de 27,4% (20/73). Em relação o desempenho do PET/CT observamos que das 45 pacientes com RmC, 28 pacientes (62%) ainda apresentavam tumor residual na peça cirúrgica o que corresponde a uma sensibilidade de 85%, especificidade de 47%, valor preditivo positivo (VPP) de 38%, valor preditivo negativo (VPN) de 89% e acurácia de 58% na capacidade de predizer RpC (ypT0ypN0) por este método de imagem. Já quando analisamos RpC de acordo aos critérios de RCB, apenas 70 pacientes entraram neste protocolo e observamos as seguintes taxas de resposta: RCB 0 (ypT0-Tis ypN0) de 38,6% (27/70), RCB I de 4,3% (3/70), RCB II de 30% (21/70) e RCB 3 de 27,1% (19/70). Ao correlacionar os resultados do PET/CT com RCB observamos taxa de RmC de 61,4% (43/70), mas 21 pacientes (49%) destas com RmC ainda apresentavam tumor invasivo residual na peça cirúrgica o que corresponde a uma de sensibilidade de 81%, especificidade de 51%, VPP de 51%, VPN de 81% e acurácia de 63% na predição de RCB 0.

Conclusão: A realização do PET/CT após o término da quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer de mama foi incapaz de predizer a ausência de tumor residual na peça cirúrgica (resposta patológica completa). Foi encontrada alta taxa de resultado falso positivo para resposta, onde mesmo na ausência de captação do PET/CT ao final do tratamento, 62% dos casos ainda apresentaram tumor residual de acordo aos critérios do TNM.

SUMMARY

Andrade WP. [**Diagnostic performance of preoperative 18F-FDG PET/CT in predicting pathologic tumor response after neoadjuvant chemotherapy for patients with breast cancer**]. São Paulo; 2014. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Breast cancer is the most common malignant neoplasm in women, and its treatment is based on surgery even for advanced disease. The best strategy for patients with locally advanced breast cancer (LABC) and for those with unfavorable tumor/breast size index is to begin the treatment with neoadjuvant chemotherapy (NAC) with the objective of further breast conservative surgery, measure *in vivo* response to chemotherapy, and potentially treat micrometastatic disease. A 65% complete pathologic response rate (pCR) can be obtained after recent improvement in NAC efficacy based on new regimens. The progress in pCR rates may theoretically help to select a group of patients that do not require surgery, since their tumors have been completely eradicated by NAC. The present challenge is to develop of a diagnostic tool capable to precisely predict pCR after NAC and further omit surgical treatment. In this scenario, PET/CT is a nearly recent imaging tool that should be tested after NAC. Theoretically, a negative PET/CT after NAC should correspond also to pCR. **Objective:** The aim of our study was to analyze the role of PET/CT after NAC as a method to predict pathologic response for patients with breast cancer and correlate its result with the other pathologic variables in the surgical specimen. **Patients and Methods:** We performed a prospective study that included 73 patients with either LABC or unfavorable tumor/breast size index that were submitted to NAC followed by surgery. The surgical specimens were evaluated with TNM and RCB (Residual Cancer Burden) protocols. **Results:** Between February 2010 and June 2013, 73 patients entered the protocol. Median age was 41 years (range, 26-76) and median primary tumor size was 55mm (range, 21-200). According to TNM criteria, complete clinical complete response (cCR) was 45.2% (33/73), metabolic complete response (mCR) 61.6% (45/73), and pCR (ypT0 ypN0)

was 27.4% (20/73). We correlated the PET/CT results with pCR (ypT0 ypN0) and still found a 62% rate of residual tumor in 45 patients that had mCR, with sensibility of 85%, specificity of 47%, positive predictive value (PPV) of 38%, negative predictive value (NPV) of 89%, and accuracy of 58% in predicting ypT0ypN0. Seventy patients were suitable to RCB protocol, and we found RCB 0 (ypT0-Tis ypN0) in 38.6% (27/70) of cases, RCB I in 4.3% (3/70), RCB II in 30% (21/70), and RCB 3 in 27.1% (19/70). We correlated the PET/CT results with RCB 0 and still found a 49% rate of invasive residual tumor in 43 patients that had mCR, with sensibility of 81%, specificity of 51%, PPV of 51%, NPV of 89%, and accuracy of 63%. **Conclusion:** PET/CT use after NAC in breast cancer treatment was not able to accurately predict the absence of residual tumor (complete pathological response). We found high false positive response rate, where even after a negative PET/CT performed after NAC, 62% patients still had residual tumor according to TNM criteria.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Exemplo de painel imunoistoquímico com expressão de receptor de estrógeno, receptor de progesterona, HER-2 e Ki-67 em paciente com câncer de mama.....	24
Figura 2	Exemplos de avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica após quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama.....	33
Figura 3	Valor do SUV na mama ao final da QTN em cada uma das 73 pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidas à quimioterapia neoadjuvante.....	44
Figura 4	Exemplo de resultado falso positivo para resposta – PET/CT normal ao final da QTN e ainda com doença extensa na mama/axila de resultado falso negativo.....	48
Figura 5	Exemplo de resultado falso negativo para resposta – PET/CT com captação anormal extensa na mama ao final da QTN e sem doença residual.....	48
Figura 6	Correlação entre valor de SUV na mama e valor de RCB.....	54
Figura 7	Correlação entre valor de SUV na mama e classe de RCB.....	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios para interpretação da expressão imunoistoquímica do HER-2.....	23
Quadro 2	Matriz de cálculos.....	35
Quadro 3	Matriz de Cálculos de Resposta.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios para classificação de grau histológico do câncer de mama...	22
Tabela 2	Classificação imunofenotípica dos carcinomas mamários.....	25
Tabela 3	Classificação da resposta clínica ao tratamento quimioterápico neoadjuvante no câncer de mama.....	31
Tabela 4	Características clínicas, anatomopatológicas e imunoistoquímicas das 73 pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidas à quimioterapia neoadjuvante.....	40
Tabela 5	Estadiamento clínico das 73 pacientes com câncer de mama localmente avançado após serem submetidas à quimioterapia neoadjuvante (ycTNM).....	43
Tabela 6	Correlação entre resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante (ypT0 ypN0) e o padrão de resposta ao PET/CT.....	46
Tabela 7	Correlação entre resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante incluindo carcinoma <i>in situ</i> residual (ypT0-Tis ypN0) e o padrão de resposta ao PET/CT.....	46
Tabela 8	Correlação entre pacientes com resposta patológica completa exclusiva à quimioterapia neoadjuvante e o padrão de resposta ao PET/CT.....	47
Tabela 9	Resultado da avaliação da capacidade do PET/CT, quando sem atividade metabólica após quimioterapia neoadjuvante, em prever resposta patológica completa (ypT0-Tis ypN0).....	49

Tabela 10	Pacientes com e sem resposta metabólica completa no PET/CT e padrão de doença residual (ypT) após quimioterapia neoadjuvante....	49
Tabela 11	Resultado da avaliação da capacidade do PET/CT, quando sem atividade metabólica após quimioterapia neoadjuvante, em predizer resposta patológica completa (ypT0-Tis ypN0) para cada imunofenótipo do câncer de mama.....	50
Tabela 12	Padrão de resposta patológica após tratamento quimioterápico neoadjuvante no câncer de mama de acordo a classificação RCB, MD Anderson Cancer Center.....	52
Tabela 13	Correlação entre resultado do PET/CT após quimioterapia neoadjuvante e RCB 0 (sem doença invasiva) e RCB agrupado (I, II e III – com doença invasiva).....	52
Tabela 14	Correlação entre resultado do PET/CT após quimioterapia neoadjuvante e classe individual de RCB.....	53
Tabela 15	Correlação entre as diversas classes de RCB e o valor médio de SUV em cada classe.....	55
Tabela 16	Correlação entre as classes RCB 0 e RCB I +II+III agrupadas e o valor médio de SUV.....	55
Tabela 17	Correlação entre as s classes de RCB 0 + I + II (respondedor) comprada com RCB III (não respondedor) e o valor médio de SUV.....	56
Tabela 18	Números absolutos derivados da tabela de contingência (2 X 2) de vários trabalhos avaliado o desempenho do PET/CT na predição de resposta.....	63

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	O Câncer de Mama	1
1.2	Quimioterapia Neoadjuvante	4
1.3	Avaliação de Resposta	7
1.3.1	Avaliação de resposta clínica/imaginológica.....	7
1.3.2	Avaliação de resposta patológica.....	10
1.4	Tomografia por Emissão de Pósitrons-PET/CT (Positron Emmission Tomography).....	12
1.4.1	Conceito do PET/CT	12
1.4.2	Interferência Interna no Valor do SUV.....	12
1.4.3	Interferências Clínicas e Externas no Valor do SUV.....	13
1.4.4	O uso de Tomografia por Emissão de Pósitrons na Avaliação da Resposta à QTN	14
1.5	Justificativa para A Realização deste Trabalho	16
2	OBJETIVO	17
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	18
3.1	Tipo de Estudo	18
3.2	Questões Éticas	18
3.3	Critérios de Inclusão	19
3.4	Critérios de Exclusão	19
3.5	Casuística	20
3.6	Desenho do Estudo	20
3.7	Estudo Anatomopatológico Inicial.....	21
3.8	Quimioterapia.....	25
3.9	Realização do PET/CT.....	28
3.9.1	Momento da Execução do Exame.....	28
3.9.2	Equipamento	28

3.9.3	Metodologia de preparo do paciente e realização do exame de PET/CT	28
3.9.4	Análise	29
3.10	Avaliação Clínica e do PET/CT após Quimioterapia Neoadjuvante	29
3.11	Tratamento Cirúrgico	31
3.12	Estudo Anatomopatológico Final.....	32
3.13	Análise Estatística	34
4	RESULTADOS	39
4.1	Correlação do SUV com RCB	51
5	DISCUSSÃO.....	57
6	CONCLUSÃO.....	68
7	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	69

ANEXOS

- Anexo 1** Classificação TNM – Câncer de Mama (TNM, 2009)
- Anexo 2** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
- Anexo 3** Ficha de Seguimento
- Anexo 4** Tabela de dados de cada paciente

1 INTRODUÇÃO

1.1 O CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres em todo o mundo com 1,38 milhões de casos novos estimados para 2008 (excetuando-se o câncer de pele não melanoma). É também a principal causa de mortes por câncer entre as mulheres ao redor do mundo, com aproximadamente 458 mil mortes estimadas. Tem particularidades em relação à distribuição geográfica, com maior incidência em regiões desenvolvidas que em regiões com baixo índice de desenvolvimento (JEMAL et al. 2011).

No Brasil, conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que em 2014, ocorram cerca de 57.120 casos novos de câncer da mama representando um aumento de 10% em relação à incidência dos anos 2012-2013, com um risco estimado de 56,5 casos a cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde 2014). Já nos Estados Unidos o número de casos novos é de cerca de 232.000/ano com uma incidência relativa de 123,1 casos por 100.000 mulheres, traduzindo mudança de comportamento das mulheres com gravidez mais tardia ou mesmo ausência de gravidez, bem como menarca precoce, menopausa tardia, uso de terapia de reposição hormonal, obesidade e também melhoria dos serviços de saúde com acesso da população ao rastreamento do câncer de mama através de mamografia (GARCIA et al. 2007; JEMAL et al. 2011; National Cancer Institute-NCI 2014).

No Brasil, bem como nos Estados Unidos, o rastreamento mamográfico para a população em geral deve ser iniciado aos 40 anos de idade com periodicidade anual

conforme recomendação da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e do Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos (*National Cancer Institute – NCI*) (SBM 2008; NCI 2014). Estas questões sobre rastreamento (idade de início e periodicidade) ainda são controversas, sendo a recomendação do Instituto Nacional do Câncer (INCA) a realização de mamografia bienal para mulheres entre 50 a 69 anos e o exame clínico das mamas anualmente a partir dos 40 anos como a estratégia recomendada para a detecção precoce do câncer de mama em mulheres com risco padrão (Ministério da Saúde 2014).

Uma vez diagnosticado o câncer de mama, as pacientes necessitam ser estadiadas clinicamente e, em alguns, casos imaginologicamente de acordo à apresentação da doença e seguindo as recomendações já padronizadas onde destacamos as recomendações do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2014). De acordo ao estadiamento TNM Baseado na 7ª edição da classificação de tumores malignos da União Internacional Contra o Câncer – UICC (EDGE et al. 2009) (Anexo 1) teremos o paciente com câncer de mama alocado em 3 situações:

- 1 Câncer de mama inicial – correspondendo aos pacientes com lesões até 5 cm (Tis, T1 e T2) podendo estar associado à axila negativa (N0) ou metástase linfonodal caracterizada como N1. Correspondem aos estádios 0, I, IIA e IIB (T2N1).
- 2 Câncer de mama localmente avançado – são considerados cânceres de mama localmente avançado (CMLA): tumores maiores que 5,0 cm (T3), tumores que acometem a pele e/ou parede torácica (T4), presença de linfonodos axilares fixos ou o envolvimento de linfonodos da fossa infraclavicular, fossa

supraclavicular ou da cadeia torácica interna (N2 e N3). Correspondem aos estádios IIB (T3N0), IIIA, IIIB e IIIC.

- 3 Câncer de mama metastático – neste grupo estão alocados os pacientes com doença metastática sistêmica (M1). Corresponde ao estágio IV.

De acordo com este critério de extensão de doença os pacientes serão direcionados para algumas modalidades de tratamento conforme recomendação do NCCN (NCCN 2014):

- 1 Pacientes com câncer de mama inicial – a principal modalidade de tratamento corresponde à ressecção cirúrgica podendo ser realizada através de cirurgia conservadora (quadrantectomia) associada à radioterapia ou através de mastectomia. O tratamento poderá ser complementado por quimioterapia e/ou hormonioterapia adjuvante conforme estadiamento e imunofenótipo tumoral. Aqui vale uma ressalva, pois muitas pacientes com lesões T2 podem apresentar uma proporcionalidade entre o tamanho da mama e tamanho do tumor (relação mama/tumor) desfavorável para a cirurgia conservadora, devendo fortemente ser considerado o uso de quimioterapia neoadjuvante (QTN) com o intuito de reduzir o tamanho tumoral para tentar propor cirurgia conservadora e evitar assim a mastectomia.
- 2 Pacientes com câncer de mama localmente avançado – neste cenário, ainda hoje a principal modalidade terapêutica é a cirurgia, sendo sua abordagem preferencialmente realizada através do uso de QTN no intuito de tratar de princípio a doença micrometastática potencial, bem como, tentar oferecer cirurgia conservadora no grupo de grande resposta respeitando as

contraindicações clássicas. O tratamento é complementado por radioterapia e poderá ser também complementado por hormonioterapia adjuvante (conforme imunofenótipo tumoral).

- 3 Pacientes com doença metastática – aqui a principal modalidade de tratamento é sistêmico através de quimioterapia e/ou hormonioterapia paliativa podendo, em alguns seletos casos, ser oferecida cirurgia locorregional conforme o conhecimento que tínhamos até 2013, mas que já vem sendo questionado, através dos últimos trabalhos referentes a este tópico apresentados no *San Antonio Breast Cancer Symposium – 2013* (SORAN et al. 2013).

Apesar de ser considerado um câncer de bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em fase avançada se tornado a principal causa de morte por câncer entre as mulheres brasileiras (Ministério da Saúde 2014).

1.2 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Como citado acima, é cada vez mais frequente o uso de quimioterapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama localmente avançado (T3-T4, N2-N3) ou naquelas pacientes que apresentam relação mama/tumor desfavorável (T2) para a realização de uma cirurgia conservadora (LEE e NEWMAN 2007; MATHEW et al. 2009).

O primeiro trabalho a descrever o uso de quimioterapia neoadjuvante para CMLA foi publicado por DE LENA et al. em 1978 e a partir daí vários outros trabalhos se sucederam (FISHER et al. 1997, 1998) onde se destaca o NSABP B-27 (BEAR et al. 2006) que randomizou os pacientes para um dos três grupos: quatro ciclos de Doxorrubicina e Ciclofosfamida (AC) neoadjuvante (Grupo 1), quatro ciclos de AC seguidos de quatro ciclos de docetaxel neoadjuvante (Grupo 2) e quatro ciclos de AC seguidos da cirurgia seguida de quatro ciclos de docetaxel (Grupo 3). Todos os pacientes com expressão de receptores de estrógeno receberam tamoxifeno no primeiro dia da quimioterapia. A adição do docetaxel na quimioterapia neoadjuvante proporcionou uma maior taxa de resposta clínica completa (41,3%) e também uma superioridade na taxa de resposta patológica completa (RpC) (26%) quando comparado aos grupo que receberam quatro ciclos de AC. Este grupo considera RpC os estadios ypT0 ypN0 e também ypTis ypN0 do TNM (FISHER et al. 1997, 1998; BEAR et al. 2006; SOBIN et al. 2012). Os resultados destes estudos demonstram que os taxanos, especialmente o paclitaxel acrescenta um ganho na probabilidade de taxa de resposta patológica completa, o esquema sequencial parece ser mais eficiente que a combinação e que o paclitaxel em regime semanal é superior que o regime a cada três semanas.

Frente às evidências relatadas acima, o tratamento atualmente preconizado para os tumores de mama localmente avançados ou com relação mama/tumor desfavorável é o uso de quimioterapia neoadjuvante com o uso de antracíclicos e taxanos com objetivo de preservar a mama através da realização de ressecção segmentar seguida de radioterapia adjuvante para aquelas pacientes que obtiveram resposta adequada com a neoadjuvância (LEE e NEWMAN 2007; MATHEW et al.

2009; ANDRADE et al. 2013). Outras vantagens da QTN incluem tornar os tumores irressecáveis em doença ressecável, oferecer a oportunidade única de avaliar e mensurar a taxa de resposta à quimioterapia *in vivo* e tratar de princípio doença micrometastática que não foi identificada nos exames de estadiamento (LEE e NEWMAN 2007). Outro aspecto importante é que a presença de resposta patológica, principalmente RpC, é importante fator prognóstico. Pacientes que apresentam RpC tem maior sobrevida e maior intervalo livre de doença quando comparados com quem não a apresentou (BERRIOLO-RIEDINGER et al. 2007).

Com o advento de novas drogas, as taxas de RpC tem se elevado. Para pacientes com hiperexpressão da proteína HER-2 e que utilizaram trastuzumabe na neoadjuvância a taxa de RpC chega a 65% (BUZDAR et al. 2005).

Até o momento o tratamento cirúrgico para o câncer de mama é a abordagem mais importante para a cura destas pacientes, mas está associada a alterações funcionais e estéticas na mama sendo vista como um procedimento potencialmente mutilante pelas pacientes. Estas altas taxas de RpC chamam a atenção e despertam o interesse por estudar e tentar selecionar um grupo de pacientes que poderia se beneficiar do tratamento não cirúrgico do câncer de mama (RING et al. 2003; KIM et al. 2004). Para isto, necessitamos de ferramentas que possam predizer RpC com segurança através de algum método não cirúrgico. Neste cenário destacaríamos a utilização da mamografia, ultrassonografia (US) e da ressonância magnética de mamas (RMM). No entanto, estes métodos isolados ou mesmo a associação de todos eles apresentam limitações para a identificação de doença microscópica, pois apresentam consideráveis taxas de resultados falsos negativos (DELILLE et al. 2003; KIM et al. 2004; KUMAR et al. 2009).

1.3 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

1.3.1 Avaliação clínica/imaginológica

A taxa de resposta clínica à QTN se aproxima dos 80% no grupo global de quimioterapia neoadjuvante sem estratificar por imunofenótipo. A taxa de resposta clínica parcial (RcP) é de aproximadamente 40-45% e de resposta clínica completa (RcC) é de cerca de 35-40%. Aproximadamente 20% dos pacientes não respondem, sendo que 17% apresentam doença clinicamente estável (DcE) e 3% apresentam progressão clínica de doença (PcD) em vigência da QTN (LEE e NEWMAN 2007).

Classicamente o padrão de resposta mamário era avaliado apenas pelo exame clínico como definido no NSABP B18 (WOLMARK et al. 2001).

- Resposta Clínica Completa (RcC) - ausência de evidência clínica de tumor na mama através do exame físico
- Resposta clínica parcial (RcP) - foi designado, se o produto dos dois maiores diâmetros perpendiculares do tumor da mama apresentasse redução de 50% ou mais.
- Progressão clínica da doença (PcD) - foi designado, se houvesse um aumento de 50% ou mais no produto das duas maiores dimensões do tumor no tamanho do tumor.
- Doença clinicamente estável (DcE) - foi conceituada como aumento menor de 50% ou redução menor de 50% no produto das duas maiores dimensões do tumor no tamanho do tumor.

De uma forma geral, o método RECIST (do inglês, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) é utilizado como ferramenta de avaliação de resposta

tumoral à QTN para a maioria dos tumores sólidos através da realização de exames de imagem, no entanto, apresenta limitação para avaliação de resposta em câncer de mama (THERASSE et al. 2000) e não é bem aceito e utilizado entre os radiologistas. De uma forma resumida, considerado a lesão alvo, o RECIST considera como critérios de resposta (EISENHAUER et al. 2009):

- Resposta completa: desaparecimento completo das lesões;
- Resposta parcial: Redução $\geq 30\%$ da soma dos maiores diâmetros das lesões/volume tumoral;
- Doença em progressão: Aumento de $\geq 20\%$ da soma dos maiores diâmetros/volume ou o aparecimento de novas lesões;
- Doença estável: Redução de $< 30\%$ ou aumento $< 20\%$ na soma dos maiores diâmetros/volume das lesões.

Alguns trabalhos utilizando a associação de mamografia e ultrassonografia mamária (US) para medir o tamanho do tumor residual após QTN já foram relatados anteriormente. KEUNE et al. (2010) compararam a precisão da mamografia e ultrassonografia na predição de resposta patológica após QTN. O US foi mais preciso do que a mamografia para dimensionar a doença final em 91,3% em comparação com a mamografia (51,9%) ($p < 0,001$). No entanto, não houve diferença na capacidade da mamografia e da US em prever RpC também como demonstrado por HELVIE et al. (1996), HERRADA et al. (1997) e ATKINS et al. (2013). Do exposto acima, percebe-se que, quando se tem tumor residual mensurável este tamanho tumoral visto na mamografia e principalmente no US tem correlação com o tamanho do tumor na avaliação histológica da peça, ou seja, para os casos de resposta

clínica/imagiológica parcial. A grande dificuldade permanece para as lesões que desapareceram na avaliação clínica/imagiológica, pois apesar dos exames não demonstrarem doença mensurável, muitos destes pacientes ainda terão doença residual na avaliação da peça cirúrgica. HUBER et al. (2000) verificaram ainda que a acurácia da mamografia em predizer a doença tumoral residual pode depender do aspecto mamográfico inicial do tumor e que é frequente a presença de densidades assimétricas após o término da QTN dando a impressão de doença residual, mas que pode estar relacionado à presença de tumor necrosado e/ou fibrose. Esse achado limita o uso da mamografia como método de predição de reposta patológica.

Atualmente, o melhor método de imagem que dispomos para a avaliação de reposta mamária é a ressonância magnética das mamas com determinação do tamanho tumoral, padrão e intensidade da captação do gadolínio (DELILLE et al. 2003), mas que também apresenta limitações. Ao avaliar o desempenho da RMM na predição de RpC em trabalhos prévios observamos que a mesma tem sido mais eficaz na determinação da extensão da doença oncológica mamária residual após QTN que a mamografia ou US (PARTRIDGE et al. 2002).

Uma metanálise conduzida por LOBBES et al. (2013) demonstra uma acurácia de 69,8 % na capacidade da RMM em predizer RpC em pacientes com câncer de mama submetidas à QTN. Este estudo relata ainda vários casos de superestimação de doença residual, ou seja, demonstra captação de gadolínio em uma área muito maior que a área de tumor residual o que pode levar o cirurgião a ressecar mais tecido do que o necessário ou realizar mastectomias de forma desnecessária, bem como casos de subestimação de tumor residual, ou seja, demonstra casos sem captação de gadolínio no qual o cirurgião faria uma cirurgia econômica na mama

levando a maiores taxas de reoperação por margem comprometida ou eventualmente deixaria doença residual na mama o que poderia aumentar as taxas de recidiva locorreional o que seria uma importante limitação no que se refere a capacidade de tentar selecionar um grupo de pacientes com câncer de mama para não serem operadas.

Baseado no que foi relatado acima percebemos que o melhor método para avaliação de resposta clínica/imagiológica neste grupo de pacientes ainda não está bem estabelecido.

1.3.2 Avaliação patológica

Certamente, o método mais adequado para a avaliação da resposta da QTN é o padrão de resposta patológica (Rp). Este é realizado através do estudo da peça cirúrgica pelo patologista. Diversos métodos para esta avaliação já foram descritos e revistos na literatura (SAHOO e LESTER 2009). Os métodos de avaliação diferenciam-se entre si, pois nem todos incluem os dados de envolvimento linfonodal e de carcinoma *in situ* presente na peça cirúrgica. O TNM (EDGE et al. 2009) normatizou como sendo resposta patológica completa para câncer de mama ausência completa de tumor residual invasivo ou *in situ* na peça cirúrgica (ypT0 ypN0) mas ainda a grande crítica é de como proceder com a avaliação da peça cirúrgica e o controle de qualidade desta avaliação.

Uma nova padronização de manejo da peça cirúrgica e de interpretação dos achados patológicos tem sido utilizada conforme sugerido por SYMMANS et al. (2007) do MD Anderson Cancer Center. Esta abordagem foi aceita e tem sido utilizada por várias instituições. Nesse estudo, após a obtenção da dimensão do leito

tumoral primário macroscópico na peça cirúrgica, cortes histológicos são obtidos de toda a peça cirúrgica, para a definição da real área de câncer residual e da estimativa da celularidade microscópica, incluindo a porcentagem de carcinoma global e também a de carcinoma *in situ* residual. O volume de tumor residual (RCB, do inglês *Residual Cancer Burden*) é calculado através do sítio <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>, sendo o mesmo um índice contínuo que leva em conta a combinação das medidas do tumor primário (dimensão e celularidade em %) e metástase linfonodal (número de linfonodos e dimensão da maior metástase linfonodal) o que adiciona importante informação prognóstica.

O índice de RCB correlaciona-se à classe de RCB: RCB-0 (resposta patológica completa), RCB-I (doença residual mínima), RCB-II (doença residual moderada) e RCB-III (doença residual extensa). De modo geral, pode-se entender que o RCB-I e RCB-II podem ser incluídos como resposta patológica parcial (RpP) e o RCB-III como tumores não respondedores. Este método permite uma avaliação ampla da resposta à QTN e, caso fosse utilizado como padrão em todas as pesquisas, teríamos resultados mais precisos e comparáveis entre os trabalhos que abordam o tema. Uma crítica a este índice é que não diferencia ypT0 ypN0 de ypTis ypN0 sendo os dois agrupados como RCB 0.

1.4 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS - PET/CT (*POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY*)

1.4.1 Conceito do PET/CT

O PET/CT corresponde a uma tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT, do inglês *positron emission tomography*) e seu uso é cada vez mais frequente em oncologia. Permite estudar o metabolismo tumoral através do uso de uma molécula de glicose modificada, marcada pelo material radioativo Flúor 18 (*[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose*), uma vez que a maioria dos tumores apresenta-se em estado hipermetabólico, com grande utilização de glicose. Este método permite, de forma não invasiva, a mensuração do metabolismo tumoral através do valor de captação padrão (SUV, do inglês *Standard Uptake Value*) (KIM et al. 2004). O valor do SUV é calculado de acordo a seguinte fórmula: concentração tecidual (MBq/g) / dose injetada (MBq) / peso corporal (g).

1.4.2 Interferência interna no valor do SUV

Conforme dito anteriormente, as neoplasias exigem uma alta demanda de glicose devido ao seu estado hipermetabólico. A habilidade de transportar glicose através da membrana plasmática é um aspecto comum para todas as células, desde simples bactérias a neurônios altamente especializados. O transporte do açúcar é mediado por membros da família de transportadores de glicose (GLUT, do inglês *glucose transporter*), que formam um poro aquoso através da membrana de modo que o açúcar possa entrar na célula passivamente. As GLUTs estão presentes nas membranas de quase todas as células e a GLUT1 é o principal membro da família

encontrado em tumores (CARVALHO et al. 2011; YOUNES et al. 1995). A expressão de GLUT1 e GLUT3 associa-se com a captação de 18F-FDG na grande maioria das neoplasias (AYALA et al. 2010; CARVALHO et al. 2011).

Logo, a efetividade do PET/CT se correlaciona com a capacidade da célula tumoral de transportar a glicose marcada do interstício para o seu interior o que esta relacionada à presença e funcionamento das GLUTs na membrana celular.

1.4.3 Interferências clínicas e externas no valor do SUV

O PET/CT mede o estado metabólico em dado momento através da determinação do SUV e pode sofrer alterações de acordo ao metabolismo do indivíduo. De uma forma geral, o SUV basal de uma pessoa é em torno de 1 (um) considerando um organismo em homeostase, com níveis séricos de glicose adequados e em repouso. O SUV pode sofrer variações de acordo a atividade física e estados de metabolismo alterado. Para exemplificar citamos: se uma paciente praticar atividade física e logo após realizar um exame de PET/CT todo o organismo vai ter um valor de SUV alto, bem como um paciente com hipertireoidismo ou em vigência de um processo inflamatório (infecção, trauma muscular, etc.) também irá apresentar níveis de SUV elevados. Muito comum é o achado de captação na tireoide de forma difusa com SUV alto o que se correlaciona com processo inflamatório da glândula (tireoidite). Em contrapartida, pacientes com hipotireoidismo importante vão apresentar valores de SUV baixos. Daí a importância de se indicar de forma adequada o PET/CT de acordo às patologias dos pacientes e mediante repouso adequado e níveis séricos de glicose segundo as normas para a realização do exame.

1.4.4 O uso de tomografia por emissão de pósitrons na avaliação da resposta à QTN

Vários trabalhos na literatura têm utilizado o PET/CT para a avaliação de resposta metabólica ao tratamento instituído o que pode ser medido com determinação do SUV antes e após a utilização da quimioterapia detectando resposta metabólica antes da resposta volumétrica uma vez que mudança no metabolismo tumoral ocorre de forma precoce nos pacientes respondedores (AVRIL et al. 2009; ANDRADE et al. 2013).

Em relação ao uso do PET/CT em paciente com CMLA como um preditor de resposta precoce à QTN, algumas séries já foram publicadas na literatura. AVRIL et al. (2009) demonstraram que a redução do SUV > 40%, quando comparados o PET-CT inicial e o PET-CT realizado após o segundo ciclo de QTN, é preditivo da resposta patológica completa. KUMAR et al. (2009) estudaram 23 pacientes com carcinomas de mama estádios clínicos II e III e que foram submetidas à QTN. Destas, 16 foram respondedoras ao tratamento e sete foram não respondedoras. O PET/CT foi aplicado após o segundo ciclo e comparado com a resposta patológica ao final do tratamento. Utilizando o *cut-off* de 50% de diminuição do SUV, os autores encontraram três casos falso-positivos e um caso falso negativo. Estes resultados conferiram ao PET/CT 93% de sensibilidade, 75% de especificidade e 87% de acurácia para a detecção de pacientes respondedoras à QTN (KUMAR et al. 2009).

Um trabalho do nosso grupo com PET-CT seriado realizado no momento do diagnóstico (basal) e após 2 ciclos de quimioterapia se mostrou capaz de separar pacientes respondedores de não respondedores à QTN através do estudo da variação do SUV (Δ SUV) sugerindo como ponto de corte uma redução de 59.1% entre o valor

do SUV basal e do SUV após o 2º ciclo de QTN com sensibilidade de 68%, especificidade de 75.0%, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia de 50.0%, 70.0% e 86.3%, respectivamente. Através destes resultados, podemos sugerir uma mudança precoce na estratégia de tratamento destes pacientes através da troca do esquema de quimioterapia ou antecipação do tratamento cirúrgico oncológico já após 2 ciclos de quimioterapia (ANDRADE et al. 2013).

Outra situação em que o PET/CT pode ser utilizado é na monitorização da resposta das metástases axilares durante a QTN. STRAVER et al. (2010) analisaram 38 pacientes com carcinoma de mama com metástases axilares ao diagnóstico e o PET/CT apresentou sensibilidade para detecção de linfonodos metastáticos na axila de 97% com especificidade de 100%. O SUV encontrado correlacionou-se com o subtipo molecular das neoplasias, sendo mais alto nos tumores triplo-negativo. Embora os autores não tenham monitorado a resposta durante a QTN, eles propõem que o PET/CT pode ser um bom método para monitorar a resposta axilar baseados no acompanhamento seriado do SUV (STRAVER et al. 2010).

Frente ao exposto anteriormente percebe-se que o PET/CT se mostra como uma ferramenta útil na monitorização de resposta à QTN. No entanto, deve ser observado que ainda não há padronização para o momento ideal da realização do segundo PET/CT, bem como a definição dos pontos de corte para separar o grupo respondedor do grupo não respondedor (GROHEUX et al. 2010 e 2011).

Outro papel potencial do PET/CT seria a sua capacidade em predizer resposta patológica completa quando realizado ao final de todo o tratamento neoadjuvante e antes da cirurgia (HAYASHI et al. 2013; GARCÍA et al. 2014). Se isto se confirmar,

poderia ser uma opção na tentativa de selecionar um grupo de pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento não cirúrgico do câncer de mama.

1.5 JUSTIFICATIVA PARA A REALIZAÇÃO DESTE TRABALHO

Até o momento não há método eficaz em predizer a resposta patológica completa após tratamento neoadjuvante no câncer de mama e o PET/CT passa a ser uma alternativa potencialmente eficaz e muito pouco estudada na literatura nesse cenário. Caso o PET/CT se confirme como método adequado na avaliação da resposta completa ao tratamento, em algum momento poderia inclusive ser selecionado um grupo de pacientes que se beneficiariam do tratamento primário não cirúrgico do câncer de mama.

O presente trabalho foi proposto para tentar responder a este questionamento.

2 OBJETIVO

Analisar o papel do PET/CT realizado após o término da quimioterapia neoadjuvante como instrumento de avaliação/predição de resposta patológica completa em pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento com quimioterapia neoadjuvante.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo prospectivo longitudinal

3.2 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A. C. Camargo Cancer Center. Todas as pacientes concordaram em participar do estudo fato documentado pela assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

Como de forma habitual ao tratamento oncológico quimioterápico foi explicado a necessidade de método contraceptivo para paciente em idade fértil. O consentimento também englobou a realização de biópsia e o envio de material para o banco de tumores, estudo de marcadores moleculares no material biopsiado e autorização para o procedimento cirúrgico bem como para o armazenamento em banco de tumores de fragmento de tumor residual, quando disponível.

Todos os exames de PET/CT foram realizados sem ônus para as pacientes, Sistema Único de Saúde (SUS) ou convênio médico mediante patrocínio do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN).

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

- a) Pacientes do sexo feminino
- b) Portadoras de câncer de mama localmente avançado ou com relação mama/tumor desfavorável para cirurgia conservadora
- c) Portadoras de câncer de mama metastático ao diagnóstico associado a tumores localmente avançados ou com relação mama/tumor desfavorável para cirurgia conservadora na qual foi planejada cirurgia locorregional ao final da quimioterapia citotóxica primária.
- d) Ser submetida à QTN associada à avaliação de resposta com PET-CT ao término de toda a quimioterapia seguido de tratamento cirúrgico oncológico.
- e) Idade entre 18 e 70 anos.
- f) Realização de todo o tratamento no A. C. Camargo Cancer Center
- g) Concordância em participarem do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas as pacientes que apresentarem um dos seguintes critérios:

- a) Gestantes
- b) Pacientes que não realizaram o PET/CT ao final da QTN

3.5 CASUÍSTICA

Foram convidadas a participar desde estudo as pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado ou com relação mama/tumor desfavorável que seriam candidatas à mastectomia atendidas no ambulatório do Departamento de Mastologia do A.C. Camargo Cancer Center e que tiveram indicação de tratamento com quimioterapia neoadjuvante. Foram alocadas 73 pacientes no período de fevereiro de 2010 a junho de 2013, mediante livre aceitação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.6 DESENHO DO ESTUDO

As pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade foram convidadas a participar do estudo por um médico do Departamento de Mastologia do A.C. Camargo Cancer Center. Foi procedido com a Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) mediante explicação do exame (PET/CT) a ser realizado e o devido esclarecimento das dúvidas. O TCLE foi assinado após o paciente ter lido e esclarecido suas dúvidas.

Durante a consulta inicial, foi realizada a avaliação de cada paciente mediante história clínica e exame físico completo, especificando as medidas clínicas do tumor através de paquímetro com determinação dos 2 maiores diâmetros perpendiculares, localização, mobilidade em relação à parede torácica, presença de edema ou nódulos cutâneos, presença de características inflamatórias, presença de nódulos axilares ou

na cadeia torácica interna, fossas infra e supraclavicular assim como a avaliação dos resultado dos exames laboratoriais e de imagem.

Após esta consulta inicial, as pacientes selecionadas para o estudo e sem biópsia prévia, realizaram biópsia percutânea por agulha grossa guiada por ultrassonografia com o intuito de coleta de material para análise anatomopatológica, coleta de material para armazenamento em banco de tumores e colocação de clipe metálico no centro da lesão. Para as pacientes que já chegaram trazendo biópsia prévia, estas realizaram procedimento percutâneo para colocação do clipe metálico no centro do tumor (caso o médico assistente julgasse pertinente) e coleta de novo fragmento tumoral para análise anatomopatológica e armazenamento no banco de tumores caso a paciente concordasse.

Foi procedido o estadiamento clínico e imaginológico conforme o padrão de apresentação da doença e estadiamento TNM.

Ao final de todos os ciclos de QTN (e antes da cirurgia) foi realizado o PET/CT.

3.7 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO INICIAL

Todas as pacientes foram submetidas ao diagnóstico mediante biópsia de agulha grossa realizada no A. C. Camargo Cancer Center ou em outro laboratório, sendo os casos externos revisados pelos médicos patologistas do Departamento de Anatomia Patológica do A. C. Camargo Cancer Center para definição diagnóstica, tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, índice mitótico, invasão vascular

sanguínea (IVS), invasão vascular linfática (IVL) e invasão perineural (IPN), bem como para a análise e interpretação das lâminas de imunoistoquímica.

- Grau Histológico (SBR) - O sistema de graduação histológica de SBR modificado por Elston e Ellis (Nottingham) utilizado é baseado na somatória dos escores (de 1 a 3) para a quantidade de túbulos (proporção de formação tubular na neoplasia), para o grau nuclear e para a quantidade de figuras de mitose em 10 campos de grande aumento (CGA) na neoplasia com soma total variando de 3 a 9 (Tabela 1).

Tabela 1 – Critérios para classificação de grau histológico do câncer de mama (sistema de graduação histológica modificado por Elston e Ellis - Nottingham)

Característica	Critério	Nota
Formação tubular	>75%	1
	10-75%	2
	<10%	3
Contagem Mitótica (10 CGA)	0-9	1
	10-19	2
	≥ 20	3
Pleomorfismo nuclear	Pequenos, regulares e uniformes	1
	Tamanho e variação nuclear moderados	2
	Marcada variação nuclear	3
Interpretação	Grau histológico combinado	Score
	Baixo grau (I)	3-5
	Grau intermediário (II)	6-7
	Alto grau (III)	8-9

Legenda: CGA – campo de grande aumento (40x). Contagem mitótica utilizando campo microscópico com 0,58mm de diâmetro

A análise imunoistoquímica foi procedida com a pesquisa dos seguintes antígenos mediante utilização do método HPR polimérico livre de biotina.

- Receptor de estrógeno (RE) – utilizado o anticorpo **SP1 (DAKO)** com resultado expresso em porcentagem de positividade e intensidade de expressão nas células neoplásicas;

- Receptor de progesterona (RP) - utilizado o anticorpo **PgR636 (DAKO)** com resultado expresso em porcentagem de positividade e intensidade de expressão nas células neoplásicas;
- HER-2 – utilizado o anticorpo **Policlonal (DAKO)** com interpretação conforme recomendação do Colégio Americano de Patologia e Sociedade Americana de Oncologia Clínica (WOLFF et al. 2007). Todos os casos HER-2 duvidoso (2+) foram submetidos à pesquisa da amplificação do gene HER2/NEU pela técnica de FISH (do inglês, *Fluorescence In Situ Hybridization*) ou CISH (do inglês, *Chromogenic In Situ Hybridization*) (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios para interpretação da expressão imunoistoquímica do HER-2.

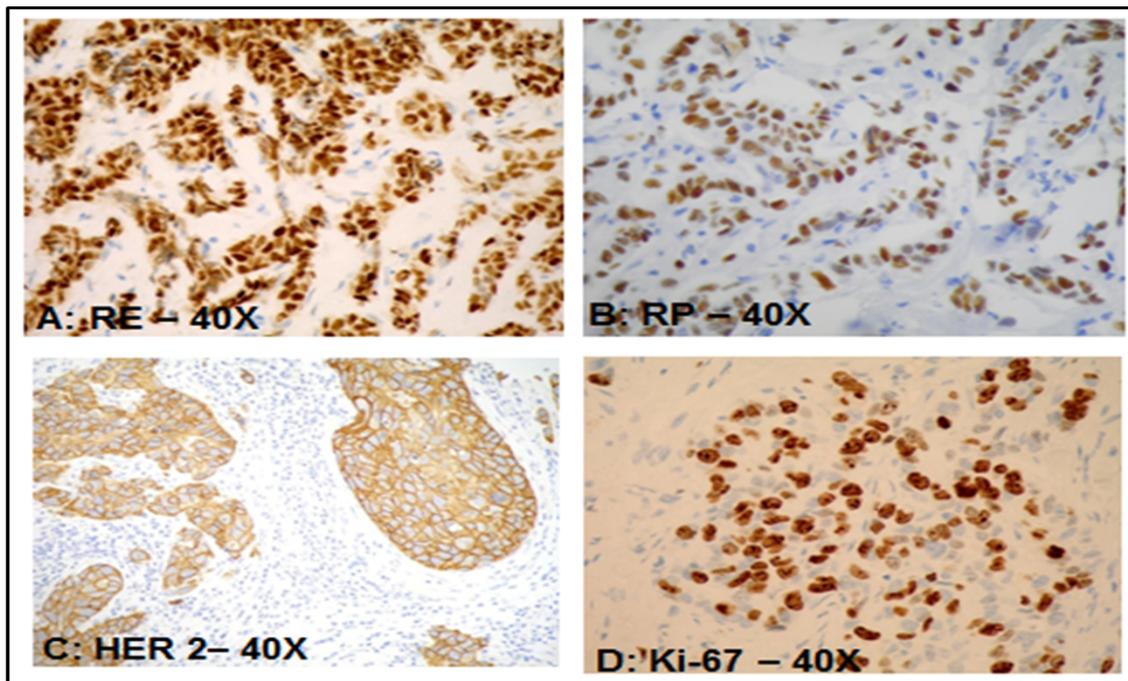
ESCORE	SIGNIFICADO	STATUS
0	Nenhuma coloração é observada nas células neoplásicas invasivas.	Negativo
1 +	Coloração fraca e incompleta de membrana em qualquer proporção de células neoplásicas invasivas / ou coloração fraca e completa em menos que 10% das células.	Negativo
2 +	Coloração completa de membrana que não é uniforme / ou coloração fraca, mas com óbvia distribuição circunferencial, em no mínimo em 10% das células / ou intensa e completa coloração de membrana em 30% ou menos das células neoplásicas invasivas.	Duvidoso Necessita complementação pelo estudo de FISH/CISH
3 +	Coloração uniforme e intensa da membrana em mais do que 30% das células neoplásicas invasivas.	Positivo

Legenda: FISH: do inglês, *Fluorescence In Situ Hybridization*; CISH: do inglês, *Chromogenic In Situ Hybridization*.

Fonte: Modificado de WOLFF et al. (2007).

- Ki-67 - utilizado o anticorpo **MIB-1 (DAKO)** com resultado expresso em porcentagem de positividade nas células neoplásicas;

A expressão dos marcadores acima é exemplificada na Figura 1.



Legenda: Exemplos da expressão imunoistoquímicas nas células neoplásicas de alguns anticorpos – A: Receptor de estrógeno (40x) – imunoexpressão positiva; B: Receptor de progesterona (40x) – imunoexpressão positiva; C: HER2 (40x) – imunoexpressão positiva forte (3+); D: Ki-67 (40x) – imunoexpressão positiva.

Figura 1 - Exemplo de painel imunoistoquímico com expressão de receptor de estrógeno, receptor de progesterona, HER-2 e Ki-67 em paciente com câncer de mama.

Conforme dados da literatura as pacientes foram classificadas nos seguintes imunofenótipos como demonstrado na Tabela 2 de acordo a avaliação dos 4 marcadores acima mencionados (PEROU et al. 2000; SORLIE et al. 2001 e 2003; CHEANG et al. 2009; SOARES et al. 2011):

Tabela 2 - Classificação imunofenotípica dos carcinomas mamários

Imunofenótipo	RE/RP	HER-2	Ki-67
Luminal A	+	-	<14%
Luminal B – Ki 67 alto	+	-	≥14%
Luminal B – HER2	+	+	x
HER-2 enriquecido	-	+	x
Triplo negativo	-	-	x

Legenda: RE - receptor de estrógeno; RP - receptor de progesterona; HER-2 positivo = HER superexpresso: IMH 3+ ou IMH 2+ com FISH positivo; (+) = positivo; (-) = negativo; x = independe deste marcador; IMH: imunoistoquímica

3.8 QUIMIOTERAPIA

O esquema de quimioterapia foi determinado pelo médico assistente do Departamento de Oncologia Clínica do A.C. Camargo Cancer Center levando em consideração as características clínicas do paciente (idade, performance status, patologias cardíacas e renais associadas), bem como características anatomopatológicas e imunoistoquímicas do tumor.

Os principais esquemas quimioterápicos utilizados neste trabalho foram:

- **AC**
 - Doxorrubicina (60 mg/m² - EV) associada a
 - Ciclofosfamida (600 mg/m² - EV) a cada 21 dias por 4 ciclos
- **AC-T**
 - AC - doxorrubicina (60 mg/m² - EV) associada a ciclofosfamida (600 mg/m² - EV) a cada 21 dias por 4 ciclos, seguido de
 - Taxano
 - docetaxel (75-100 mg/m² - EV) - 4 ciclos a cada 21 dias ou

- paclitaxel (80 mg/m² - EV) – semanal por 12 semanas consecutivas
- **T-AC**
 - Taxano
 - paclitaxel (80 mg/m² - EV) – semanal por 12 semanas consecutivas seguido de AC - doxorubicina (60 mg/m² - EV) associada a ciclofosfamida (600 mg/m² - EV) a cada 21 dias por 4 ciclos
- **AC-TH**
 - AC - doxorubicina (60 mg/m² - EV) associada a ciclofosfamida (600 mg/m² - EV) a cada 21 dias por 4 ciclos, seguido de
 - Taxano
 - docetaxel (75-100 mg/m² - EV) - 4 ciclos a cada 21 dias ou
 - paclitaxel (80 mg/m² - EV) - semanal por 12 semanas consecutivas
 - Trastuzumabe
 - dose de ataque - primeiro ciclo - 8 mg/kg– EV
 - dose de manutenção - 6 mg/kg-EV - a cada 21 dias por mais 3 ciclos associada ao taxano
 - com complementação pós-operatória - 6 mg/kg – EV- a cada 3 semanas por 40 semanas
- **TCH**
 - Taxano (docetaxel 75-100 mg/m² - EV) +
 - Carboplatina (AUC6 - EV) +
 - Trastuzumabe
 - dose de ataque - primeiro ciclo - 8 mg/kg– EV

- dose de manutenção - 6 mg/kg-EV - a cada 21 dias

Esta combinação é ofertada concomitante por 6 ciclos com intervalo de 21 dias seguindo de complementação pós-operatória de trastuzumabe - 6 mg/kg – EV- a cada 3 semanas por 40 semanas

- **FEC – TH**

- Ciclofosfamida (600 mg/m² - EV), epirrubicina (75-100 mg/m² -EV), 5-FU (600 mg/m² - EV) – 4 ciclos a cada 21 dias, seguidos de
- Docetaxel (75-100 mg/m² - EV) - 4 ciclos a cada 21 dias ou paclitaxel (80 mg/m² - EV) -12 semanas associado a
- Trastuzumabe
 - dose de ataque - primeiro ciclo - 8 mg/kg– EV
 - dose de manutenção - 6 mg/kg-EV - a cada 21 dias por mais 3 ciclos associada ao taxano
 - com complementação pós-operatória - 6 mg/kg – EV- a cada 3 semanas por 40 semanas

3.9 REALIZAÇÃO DO PET/CT

3.9.1 Momento da execução do exame

O PET/CT foi realizado ao término de todo o tratamento neoadjuvante e antes da cirurgia como previamente mencionado.

3.9.2 Equipamento

Os exames de PET/CT foram realizados no equipamento PET/CT GEMINI Philips.

3.9.3 Metodologia de preparo do paciente e realização do exame de PET/CT

Todos os exames foram realizados no setor de Medicina Nuclear do Departamento de Imagem do A. C. Camargo Cancer Center e interpretados pelos médicos assistentes deste setor.

O PET-CT foi realizado em aparelho dedicado após administração de 0,154 mCi/Kg de peso de 18F-FDG, em jejum, durante repouso muscular. Antes da administração de 18F-FDG foi aferida a glicemia capilar para garantir que os níveis séricos de glicose encontravam-se abaixo de 150 mg/dl. As imagens foram iniciadas no intervalo entre 60 e 120 minutos após a dose. Foi realizado o exame de PET-CT pelo protocolo padrão de avaliação oncológica, que consiste em avaliação do corpo todo com a paciente em decúbito dorsal e com os braços em paralelo ao corpo. Em seguida, foi feita a sequência especial de imagens dedicadas à avaliação das mamas, que compreendem toda a região do tórax e as axilas, sendo realizada com a paciente em decúbito ventral e as mamas pendentes em dispositivo próprio, que se assemelha

à bobina utilizada em ressonância magnética de mamas, propiciando completa visualização do parênquima mamário. As imagens obtidas dos exames de cada paciente foram arquivadas no setor de Medicina Nuclear em discos compactos, conforme rotina.

3.9.4 Análise

As imagens de PET/CT foram avaliadas de forma independente, por médicos nucleares experientes do Departamento de Imagem de forma qualitativa (visual) e quantitativa (através da medida dos valores do SUV).

O valor do SUV utilizado em nossos dados sempre foi o SUV máximo obtidos através da análise das regiões de interesse (do inglês, *region of interest* (ROI)) plotadas pelos interpretadores sobre as imagens de referência considerando as imagens obtidas em decúbito ventral no exame dedicado para as mamas.

As informações dos laudos de PET/CT foram disponibilizadas para todos os pacientes bem como para todos os médicos envolvidos no manejo do tratamento do paciente.

3.10 AVALIAÇÃO CLÍNICA E DO PET/CT APÓS QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Todas as pacientes foram acompanhadas pelo médico pesquisador durante e ao final de toda a QTN sendo as medidas dos tumores avaliadas através de paquímetro, bem como, localização, mobilidade em relação à parede torácica,

presença de edema ou nódulos cutâneos, presença de características inflamatórias, presença de nódulos axilares, cadeia torácica interna e fossas infra e supraclavicular.

Os dados foram anotados em formulário próprio (Anexo 3). De acordo com a resposta ao tratamento os pacientes foram classificados baseados na resposta clínica aferida através do exame físico sendo utilizado neste estudo o mesmo padrão de resposta utilizado por KIM et al. (2006) que consideravam as duas maiores dimensões perpendiculares do tumor e estimavam o tamanho tumoral total (TTT) através do produto destes dois maiores diâmetros a cada consulta. A avaliação de resposta baseada no exame físico foi definida pela diferença do produto destes diâmetros entre duas aferições e as pacientes foram classificadas em:

1 Respondedores

- Resposta clínica completa (RcC) – ausência de tumor palpável na mama e axila
- Resposta clínica parcial (RcP) – redução de 50% ou mais no produto dos dois maiores diâmetros do tumor

2 Não respondedores

- Doença clinicamente estável (DcE) – redução menor que 50% ou aumento inferior a 25% no produto dos dois maiores diâmetros do tumor
- Progressão clínica de doença (PcD) – aumento de 25% no produto dos dois maiores diâmetros do tumor em relação às medidas prévias ou aparecimento de novas lesões na mama, na pele, na axila ou progressão do edema tumoral ou surgimento de metástase sistêmica.

Estes critérios estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 – Classificação da resposta clínica ao tratamento quimioterápico neoadjuvante no câncer de mama.

TIPO DE RESPOSTA	SIGNIFICADO
Resposta clínica completa	ausência de doença clinicamente mensurável.
Resposta clínica parcial	redução $\geq 50\%$
Doença estável	redução $< 50\%$ ou aumento $< 25\%$
Progressão de doença	aumento $\geq 25\%$

O PET/CT realizado após o último ciclo de QTN foi avaliado pelos médicos do Departamento de Medicina Nuclear do A. C. Camargo Cancer Center e categorizados em:

- Resposta metabólica completa (RmC) – ausência de captação anormal (SUV normal $\leq 1,0$) ou captação discretamente acima de 1,0 na mama doente com mesmo padrão de captação no parênquima da mama contralateral (mama saudável), o que não configurava doença metabólica.
- Não resposta metabólica completa (não RmC) – presença de captação anormal em mamas e/ou axila.

3.11 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Todas as pacientes foram submetidas a tratamento cirúrgico oncológico mediante realização de cirurgia mamária e axilar incluindo as pacientes que eram metastáticas ao diagnóstico como discutiremos abaixo.

A cirurgia do tumor primário executada (mastectomia x cirurgia conservadora) foi avaliada caso a caso baseado no grau de resposta ao tratamento neoadjuvante e

mediante discussão com cada paciente das opções de tratamento, riscos de recidiva e necessidade de radioterapia adjuvante.

A cirurgia axilar foi realizada conforme o protocolo institucional. Pacientes previamente cN0 foram submetidas à biópsia de linfonodo sentinela no momento da cirurgia do tumor primário. No caso de cN+ na avaliação inicial, foi realizada a linfadenectomia axilar sistemática independente da resposta clínica da axila à QTN.

A cirurgia deveria ocorrer, de forma ideal, no período entre o 21º e 40º dia após a data do último ciclo de quimioterapia.

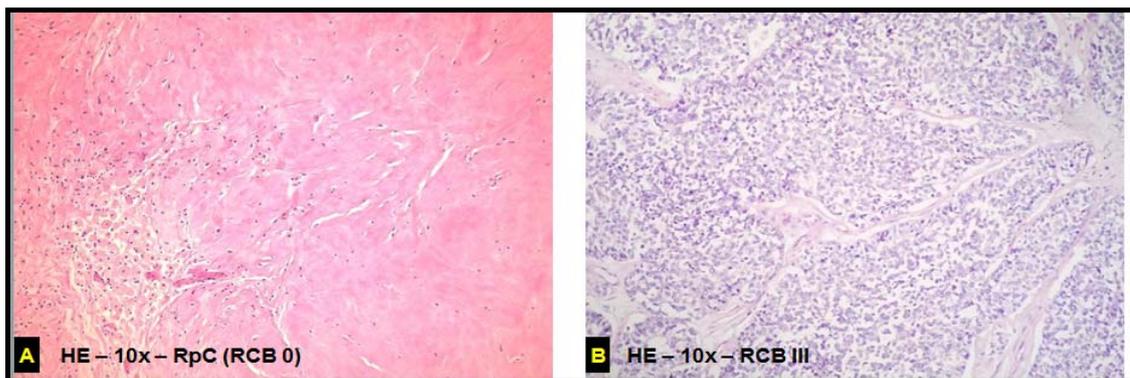
3.12 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO FINAL

A partir do material proveniente da ressecção cirúrgica foram estudadas as seguintes variáveis anatomopatológicas:

- a) Tipo tumoral
- b) Tamanho do tumor
- c) Grau histológico
- d) Grau nuclear
- e) Índice mitótico
- f) Invasão vascular sanguínea (IVS)
- g) Invasão vascular linfática (IVL)
- h) Invasão perineural (IPN) e, principalmente,
- i) Determinação do grau de resposta patológica – Consideramos 3 grupos:
 - a. Resposta patológica completa (RpC) - ausência completa de tumor residual na mama e na axila (ypT0 ypN0) uma vez que o objetivo maior é

identificar um grupo em que a quimioterapia eliminou completamente o tumor da mama não sendo aceito nesta casuística presença de *carcinoma in situ* residual (Figura 2);

- b. Resposta patológica completa *like* ou resposta patológica completa subtotal (RpC-ST) – ausência de tumor invasivo na mama e presença de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) na mama e ausência de qualquer tipo de tumor na axila (ypTis ypN0);
- c. Presença de doença invasiva residual na mama ou na axila (ypT1-T4 e ypN1-N3) caracterizando o grupo de não-RpC.



Legenda: A: Fotomicrografia em Hematoxilina e Eosina (HE) (10x) exemplificando paciente com RpC com ausência de células neoplásicas e presença de extensa área de fibrose hialina e presença de macrófagos. B: Fotomicrografia (HE) (10x) exemplificando presença de extensa área com células tumorais.

Figura 2 – Exemplos de avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica após quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama.

Além disto, conforme padronização do Departamento de Anatomia Patológica do A.C. Camargo Cancer Center foi utilizado o protocolo de resposta patológica pós QT sugerido por Symmans (discutido anteriormente). Os dados obtidos após a avaliação anatomopatológica foram incluídos diretamente no site do

MD Anderson Cancer Center (*Residual Cancer Burden Calculator*)

<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

O sistema forneceu automaticamente o cálculo do índice de RCB e a classe de RCB ao qual a paciente em estudo se enquadrou, sendo então classificado em:

- pCR (resposta patológica completa) – correspondendo aos estádios ypT0-Tis ypN0 do TNM;
- RCB-I (doença residual mínima);
- RCB-II (doença residual moderada);
- RCB-III (doença residual extensa).

3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As taxas de resposta obtidas pelo PET/CT através da determinação do SUV e da resposta patológica na peça cirúrgica foram correlacionadas e avaliadas através do programa SPSS for Windows versão 20.0 com determinação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do PET/CT em relação à resposta patológica.

O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para associar os valores médios de SUV com as classes de RCB e o coeficiente de correlação de Spearman (r) para correlacionar os valores absolutos de SUV com os valores absolutos de RCB. Utilizou-se o seguinte critério para se avaliar o valor de correlação calculado: 0 - sem correlação; $< 0,25$ - correlação fraca; $0,25-0,50$ - correlação regular; $0,50 - 0,75$ - correlação moderada; $>0,75$ - correlação forte; 1 - correlação perfeita.

Aqui vale um adendo, classicamente quando se vai testar a eficácia de um exame, a pergunta que é feita se refere à sua capacidade de detectar doença, sendo uma tabela clássica neste sentido a seguinte matriz de cálculo (Quadro 2):

Quadro 2 - Matriz de Cálculos

TESTE EM QUESTÃO	SABIDAMENTE DOENTES	SABIDAMENTE NÃO DOENTES	TOTAL
POSITIVO PARA DOENÇA	VERDADEIRO POSITIVO (A)	FALSO POSITIVO (B)	A+B
NEGATIVO PARA DOENÇA	FALSO NEGATIVO (C)	VERDADEIRO NEGATIVO (D)	C+D
TOTAL	A+C	B+D	N

Os conceitos clássicos aplicados são:

- Sensibilidade ($A / A+C$) = capacidade do teste detectar os indivíduos verdadeiramente doentes
- Especificidade ($D / B+D$) = capacidade do teste detectar os indivíduos verdadeiramente sem doença
- Valor preditivo positivo ($A / A+B$) = proporção dos indivíduos verdadeiramente doentes entre os considerados positivo no teste
- Valor preditivo negativo ($D / C+D$) = proporção dos indivíduos verdadeiramente sem doença (saudáveis) entre os considerados negativo no teste.

No cenário de avaliação de resposta, todos os pacientes são sabidamente doentes (com câncer de mama) e a maioria dos trabalhos que avaliam resposta tem

utilizado a pergunta de forma inversa ao demonstrado acima se referindo à capacidade do teste detectar resposta o que é demonstrado no Quadro 3:

Quadro 3 - Matriz de Cálculos de Resposta

TESTE EM QUESTÃO	SABIDAMENTE COM RESPOSTA	SABIDAMENTE SEM RESPOSTA	TOTAL
POSITIVO PARA RESPOSTA	VERDADEIRO POSITIVO (A)	FALSO POSITIVO (B)	A+B
NEGATIVO PARA RESPOSTA	FALSO NEGATIVO (C)	VERDADEIRO NEGATIVO (D)	C+D
TOTAL	A+C	B+D	N

O padrão ouro de resposta corresponde à avaliação histopatológica, sendo que a resposta máxima corresponde a resposta patológica completa. O teste em questão se refere ao exame de imagem, no cenário de câncer de mama seria a mamografia, ultrassonografia, ressonância magnética e o PET/CT.

Logo, os conceitos clássicos mudaram neste cenário:

- Sensibilidade ($A / A+C$) = capacidade do teste detectar os indivíduos verdadeiramente sem doença (os que responderam);
- Especificidade ($D / B+D$) = capacidade do teste detectar os indivíduos verdadeiramente com doença residual (os que não responderam);
- Valor preditivo positivo ($A / A+B$) = proporção dos indivíduos verdadeiramente sem doença entre os considerados positivo para resposta no teste;
- Valor preditivo negativo ($D / C+D$) = proporção dos indivíduos verdadeiramente com doença residual entre os considerados negativos para resposta no teste;

- Verdadeiro positivo (para resposta) = corresponde ao grupo de pacientes no qual o exame em teste normalizou, e que o exame histopatológico realmente confirmou ausência de doença (exame = resposta / patologia = resposta);
- Falso positivo (para resposta) = corresponde ao grupo de pacientes no qual o exame em teste normalizou, mas que ainda apresentava doença na avaliação histopatológica (exame = resposta / patologia = não resposta);
- Verdadeiro negativo (para resposta) = corresponde ao grupo de pacientes no qual o exame em teste está alterado e que a avaliação histopatológica confirmou doença (exame = não resposta / patologia = não resposta);
- Falso negativo (para resposta) = corresponde ao grupo de pacientes no qual o exame em teste está alterado, mas que a avaliação histopatológica não demonstra doença residual (exame = não resposta / patologia = resposta).

Baseado no objetivo primordial deste trabalho que é tentar identificar um grupo de pacientes com resposta metabólica completa para tentar não submetê-lo a tratamento cirúrgico as principais variáveis de interesse neste contexto de resposta e baseado na matriz de cálculo de resposta seriam:

- Taxa de falso positivo – corresponde aos pacientes que o exame normalizou completamente (PET/CT com resposta metabólica completa), mas que ainda tinha tumor residual na avaliação histopatológica da peça cirúrgica.
- Valor preditivo positivo (VPP) - corresponde à proporção de indivíduos cujo teste normalizou (PET/CT normal = resposta metabólica completa) e que realmente não tinha doença na mama (RpC.)
 - Exemplo: se a o VPP foi de 60% significa que daqueles pacientes que o teste normalizou completamente o mesmo acertou em 60%, ou seja, 40%

dos pacientes com teste normal ao final da neoadjuvância ainda tinham tumor residual na mama.

Para efeito comparativo utilizaremos também esta última forma de avaliação o que permite comparação com a maioria dos trabalhos publicados a este respeito.

4 RESULTADOS

Foram avaliadas 73 pacientes de forma prospectiva que realizaram o PET/CT ao final da QTN e antes do tratamento cirúrgico oncológico definitivo. Todas as pacientes foram tratadas no A.C. Camargo Cancer Center. Um mesmo cirurgião (pesquisador principal) conduziu integralmente 68 casos (93,2%) contemplando o diagnóstico, estadiamento, evolução clínica durante a QTN e a realização da cirurgia oncológica na tentativa de uniformizar a captação dos dados e avaliação clínica/mensuração do tumor ao longo da QTN. Os cinco demais pacientes foram tratados por outros membros do grupo sob supervisão do pesquisador principal.

As características clínicas e anatomopatológicas estão disponíveis na Tabela 4 e no Anexo 4. Todas as pacientes eram do sexo feminino. A idade variou de 26 a 76 anos com mediana de 41 anos (desvio padrão - dp 12,2), já o tamanho tumoral variou de 21 a 200 mm com mediana de 55 mm (dp 29,2). Em relação ao estadiamento local observamos os seguintes estádios: cT2 (39,7%), cT3 (35,6%), cT4b (17,8%) e cT4d (6,8%).

Linfonodo comprometido estava presente em 75,3% dos casos (55/73) baseados no exame clínico associado aos exames de imagem conforme critério do AJCC/TNM. Das 55 pacientes com linfonodos positivos (cN+) a PAAF (punção aspirativa por agulha fina) ou biópsia de agulha grossa (*core biopsy*) foi realizada em 36 pacientes sendo 28 pacientes tiveram resultados positivos (77,8%), suspeitos em 7 pacientes (19,4%) e negativo em 1 paciente (2,8%), sendo este último inquestionavelmente positivo ao exame clínico e imaginológico.

Tabela 4 – Características clínicas, anatomopatológicas e imunoistoquímicas das 73 pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidas à quimioterapia neoadjuvante. (AC Camargo Cancer Center, 2014).

Variáveis	Nº de pacientes	(%)
N	73	100,0
Tamanho do Tumor (cT)		
cT1	0	0,0
cT2	29	39,7
cT3	26	35,6
cT4b	13	17,8
cT4d	5	6,8
Comprometimento Linfonodal (cN)		
cN0	18	24,7
cN1	36	49,3
cN2	10	13,7
cN3	9	12,3
Estádio Clínico		
IIA	12	16,4
IIB	9	12,3
IIIA	26	35,6
IIIB	12	16,4
IIIC	9	12,3
IV	5	6,8
Tipo Histológico		
Ductal Invasivo	62	84,9
Lobular Invasivo	3	4,1
Outros	8	11,0
Grau Histológico		
Grau I	4	5,5
Grau II	26	35,6
Grau III	40	54,8
Não disponível	3	4,1
Grau nuclear		
Grau I	2	2,7
Grau II	9	12,3
Grau III	60	82,2
Não disponível	2	2,8
Receptor de Estrógeno		
Negativo	28	38,4
Positivo	45	61,6
Receptor de Progesterona		
Negativo	32	43,8
Positivo	41	56,2
HER-2/neu-superexpresso		
Negativo	53	72,6
Positivo	20	27,4

Cont/Tabela 4

Variáveis	Nº de pacientes	(%)
Imunofenótipo		
Luminal A	4	5,5
Luminal B	47	64,3
<i>RH+</i> <i>HER2 +</i>	12	16,4
<i>RH+</i> <i>KI 67>14%</i>	35	47,9
HER 2	8	11,0
Tripló negativo	14	19,2
Resposta Clínica após QTN		
RcC (ycT0 ycN0)	33	45,2
RcP	30	41,0
DcE	8	11,0
PcD	2	2,7
Taxa RpC (ypT0 ypN0)	20	27,4
Taxa RpC (ypT0-Tis ypN0)	27	37,0
RpC (ypT0 ypN0) por imunofenótipo		
Luminal A	0/4	0
Luminal B	8/47	17,0
<i>RH+</i> <i>HER2 +</i>	4/12	33,3
<i>RH+</i> <i>KI 67>14%</i>	4/35	11,4
HER-2	5/8	62,5
Tripló negativo	7/14	50,0

Legenda: N: número de pacientes; cT: tamanho clínico tumoral conforme classificação TNM; cN: status clínico linfonodal axilar conforme classificação TNM; RcC: Resposta Clínica Completa; RcP: Resposta Clínica Parcial; DcE: Doença Clinicamente Estável; PcD: Progressão clínica de doença; RpC: Resposta Patológica Completa; RH: receptor hormonal; ycTNM: estadiamento clínico após algum tratamento prévio (neoadjuvante); ypTNM: estadiamento patológico após algum tratamento prévio (neoadjuvante).

Das 73 pacientes da amostra, estágio clínico IIA estava presente em 12 pacientes (16,4%), IIB em 9 (12,3%), IIIA em 26 (35,6%), IIIB em 12 (16,4%), IIIC em 9 (12,3%) e 5 paciente (6,8%) apresentavam metástase ao diagnóstico (EC IV). Estas pacientes com estágio clínico IV foram alocadas neste estudo por terem doença oligometastática visceral ou óssea no qual foi ofertado tratamento citotóxico primário com objetivo de ressecção da lesão mamária e axilar ao final do tratamento sendo todas operadas ao final da QTN uma vez que o objetivo do trabalho era avaliar resposta e não sobrevida.

Referente às características anatomopatológicas desta amostra o carcinoma ductal invasivo (CDI ou carcinoma invasivo do tipo não especial) estava presente em 84,9% dos casos e apenas 4,1% dos pacientes apresentavam carcinoma lobular invasivo (CLI), em relação ao grau histológico, o Grau 1, 2 e 3 estavam presentes de forma respectiva em 5,5%, 35,6% e 54,8% da amostra.

O receptor de estrógeno era positivo em 61,6% dos casos e o receptor de progesterona positivo em 56,2% dos casos. Já a proteína HER-2 estava superexpressa em 20 pacientes (27,4%).

Quando avaliamos o imunofenótipo observamos: Luminal A em 4/73 (5,5%), Luminal B/Ki Alto (>14%) em 35/73 (47,9%), Luminal B/HER-2 positivo – 12/73 (16,4%), HER-2 enriquecido em 8/73(11,0%) e Triplo negativo em 14/73 (19,2%).

Em relação aos esquemas de quimioterapia neoadjuvante utilizados, o esquema AC-T foi utilizado em 47 pacientes (64,4%), o esquema AC-TH em 16 pacientes (21,9%), o esquema TAC em 3 pacientes (4,1%), o esquema TCH em 2 pacientes (2,8%), o esquema AC em 2 paciente (2,8%), FEC-TH em 1 paciente (1,4%), paclitaxel semanal isolado em 1 paciente (1,4%) e TH-AC também utilizado em 1 paciente (1,4%).

A taxa de resposta clínica completa (RcC) foi de 45,2% (33 casos) correspondendo ao estadiamento ycT0 ycN0 (EC 0). Resposta clínica parcial foi observada em 30 pacientes (41%), doença clinicamente estável em 8 pacientes (11%) e progressão de doença em 2 casos (2,7%). O estadiamento clínico TNM após a QTN pode ser visto na Tabela 5.

Tabela 5 - Estadiamento clínico das 73 pacientes com câncer de mama localmente avançado após serem submetidas à quimioterapia neoadjuvante (ycTNM). (AC Camargo Cancer Center, 2014).

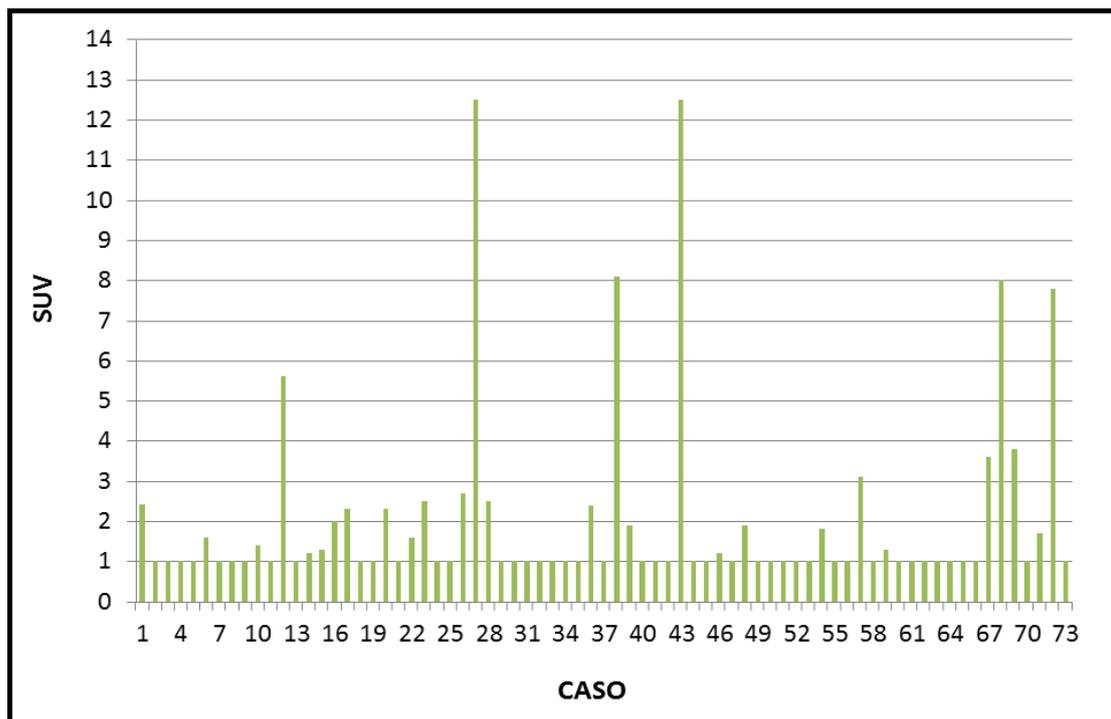
EC	N	%
0*	33	45,2
IA*	7	9,6
IIA*	16	21,9
IIB	5	6,8
IIIA	1	1,4
IIIB*	9	12,3
TX NX*	2	2,7
Total	73	100

Legenda: ycTNM: Estadiamento clínico após algum tratamento prévio (neoadjuvante); EC: Estádio Clínico

* Estádio inclui pacientes com doença metastática – 1 caso em cada EC - que a rigor seria EC IV e descrito desta forma para melhor entendimento da evolução da doença mamária e axilar

Em relação aos achados do PET/CT, das 73 pacientes avaliadas, o SUV variou de 1,0 a 12,5 com média de 2,0 e mediana de 1,0 (dp = 2,35). Resposta Metabólica Completa foi observada em 45 (61,6%) pacientes e persistência de captação anormal (Não Resposta Metabólica Completa (não RmC)) foi observada em 28 (38,4%) pacientes (Figura 3).

O intervalo de tempo entre o término do último ciclo de QTN e da realização do PET/CT apresentou mediana de 18 dias (dp 8,79). O intervalo de tempo entre a data do PET/CT e a realização da cirurgia apresentou mediana de 15 dias (dp 11,77). Já o intervalo de tempo entre término do último ciclo de QTN e a data da cirurgia teve e mediana de 36 dias.



Legenda: SUV: do inglês, *Standard Uptake Value*

Figura 3 - Valor do SUV na mama ao final da QTN em cada uma das 73 pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidas à quimioterapia neoadjuvante. (AC Camargo Cancer Center, 2014).

Todas as pacientes foram submetidas a tratamento cirúrgico oncológico levando-se em conta o padrão de doença pré-operatória, multicentricidade, estadiamento clínico inicial e final, relação tamanho da mama/tamanho do tumor associado ao desejo da paciente. Foram realizadas 24 (32,9%) cirurgias conservadoras (quadrantectomias) e 49 (67,1%) mastectomias. Em relação aos linfonodos axilares, foram realizadas 13 (17,8%) biópsias de linfonodo sentinela e 60 linfadenectomias axilares (82,2%).

Em relação às 5 pacientes com doença metastática ao diagnóstico, todas receberam tratamento citotóxico máximo. Uma paciente com estágio cT2N1M1 teve excelente resposta com desaparecimento da lesão em mama e axila ao exame clínico final (ycT0N0M1) e foi submetida à mastectomia (por lesão multicêntrica ao

diagnóstico) associada à linfadenectomia axilar e, referente à lesão metastática, apresentava o fígado como sítio único tendo sido submetida também a segmentectomia hepática na tentativa de ressecção de toda a doença mensurável comprovando metástase de carcinoma mamário. Outra paciente cT2N1M1 teve uma resposta muito boa apresentando ao exame clínico final estágio ycT1aN0M1 tendo sido submetida à mastectomia (por lesão multicêntrica ao diagnóstico) associada à linfadenectomia axilar e, como lesão metastática pulmonar única foi submetida também a segmentectomia pulmonar na tentativa também de ressecção de toda a doença mensurável comprovando metástase de carcinoma mamário. Uma paciente cT2N0M1 manteve-se com doença clinicamente estável na mama ycT2N0M1. Submetida a mastectomia (opção da paciente) associada à biópsia de linfonodo sentinela. De acordo aos métodos de imagem, a doença metastática era restrita a um sítio único no úmero (biópsiada no início do tratamento) sendo submetida à radiocirurgia nesta topografia. Outra paciente com cT4bN1M1 apresentou grande redução da lesão mamária de 200 mm para 100 mm bem como dos nódulos cutâneos além da redução das lesões metastática ósseas mas ainda manteve o padrão de ycT4bN1M1 do TNM. Foi submetida à mastectomia e linfadenectomia axilar. Referente à doença metastática (óssea exclusiva em múltiplas áreas do esqueleto) recebeu tamoxifeno associado a ácido zoledrônico. A última paciente apresentou-se no estágio cT4bN1M1 e não tinha os dados do exame físico final ficando estadiada como ycTX NX. Foi submetida à mastectomia e linfadenectomia axilar e em relação à doença metastática (óssea exclusiva em múltiplas áreas do esqueleto) também recebeu tamoxifeno associado a ácido zoledrônico.

Na presente casuística, a taxa de RpC considerando ausência completa de tumor residual na mama e na axila (ypT0 ypN0) foi de 27,4% (20/73 pacientes) conforme demonstrado nas Tabelas 4 e 6. Entretanto, quando incluímos a presença de carcinoma *in situ* (ypT0-Tis ypN0) residual como sendo resposta patológica, a taxa de RpC foi de 37% (20 pacientes ypT0 N0 e 7 pacientes ypTis N0) conforme demonstrado nas Tabelas 4, 7 e 8.

Tabela 6 - Correlação entre resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante (ypT0 ypN0) e o padrão de resposta ao PET/CT. (AC Camargo Cancer Center, 2014).

PET/CT	RpC (ypT0 ypN0)		Total
	Sim	Não	
RmC	17 (37,8%)	28 (62,2%)	45
Não RmC	3 (10,7%)	25 (89,3%)	28
Total	20 (27,4%)	53 (72,6%)	73

Legenda: RpC: Resposta Patológica Completa; ypT: tamanho patológico tumoral conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; ypN: comprometimento patológico linfonodal conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; RmC: Resposta metabólica completa.

Obs.: Porcentagem refere à avaliação da proporcionalidade dos dados por linha.

Tabela 7 - Correlação entre resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante incluindo carcinoma *in situ* residual (ypT0-Tis ypN0) e o padrão de resposta ao PET/CT. (AC Camargo Cancer Center, 2014).

PET	RpC (ypT0-Tis ypN0)		Total
	Sim	Não	
RmC	22 (48,9%)	23 (51,1%)	45
Não RmC	5 (17,9%)	23 (82,1%)	28
Total	27 (37,0%)	46 (63,0%)	73

Legenda: RpC: Resposta Patológica Completa; ypT: tamanho patológico tumoral conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; ypN: comprometimento patológico linfonodal conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; RmC: Resposta metabólica completa.

Obs.: Porcentagem refere à avaliação da proporcionalidade dos dados por linha.

Tabela 8 - Correlação entre pacientes com resposta patológica completa exclusiva à quimioterapia neoadjuvante e o padrão de resposta ao PET/CT. (AC Camargo Cancer Center, 2014).

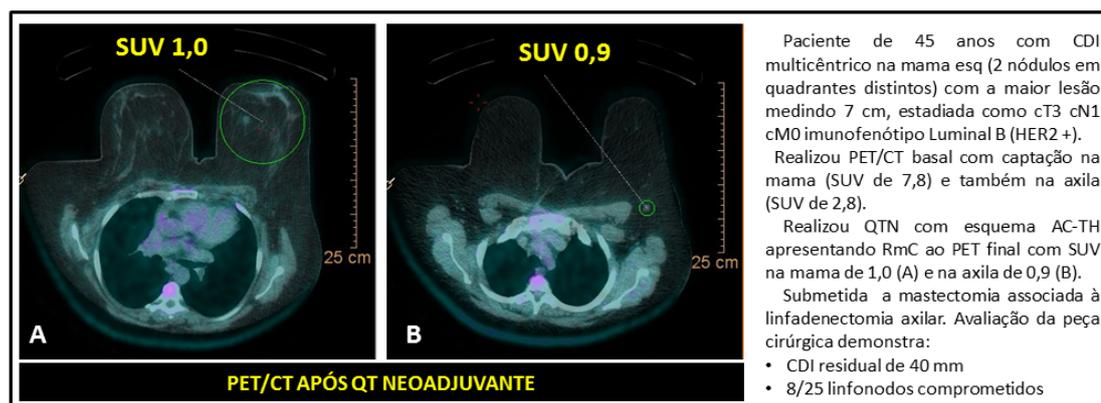
PET	ypTis ypN0	ypT0 ypN0	Total
RmC	5 (22,7%)	17 (77,3%)	22
Sem RmC	2 (40,0%)	3 (60,0%)	5
Total	7 (25,9%)	20 (74,1%)	27

Legenda:; ypT: tamanho patológico tumoral conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; ypN: comprometimento patológico linfonodal conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; RmC: Resposta metabólica completa.

Obs.: Porcentagem refere à avaliação da proporcionalidade dos dados por linha.

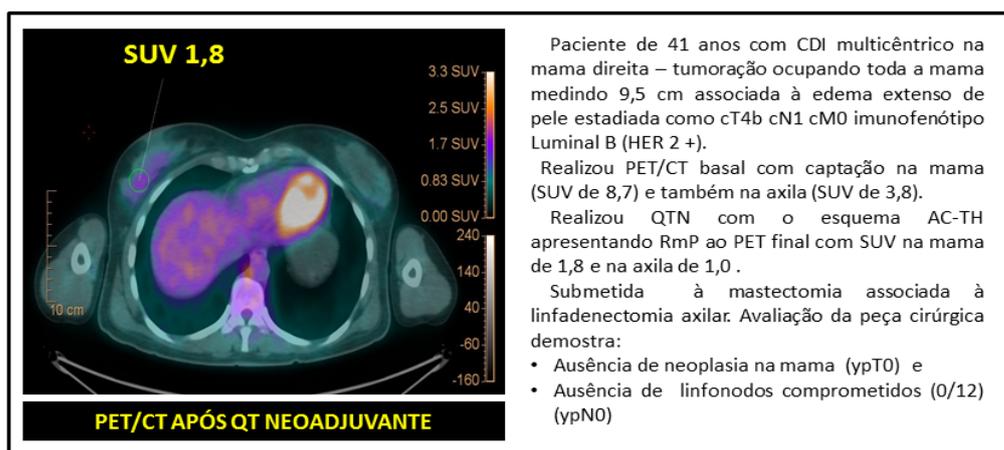
Em relação à resposta patológica na axila considerando o grupo cN+ (55 pacientes) observamos a negatização (resposta completa) da axila em 47,5% dos pacientes (26/55 casos). Já quando consideramos apenas os pacientes com comprovação histológica (*core biopsy*) ou citológica (PAAF) positiva, houve negatização tumoral em 46,4% dos casos (13/28 casos).

Como objetivo principal deste trabalho, avaliando os resultados de RmC e comparando com os resultados de RpC (ypT0 ypN0), observamos altas taxas de resultado falso positivo (FP) de resposta (PET/CT normal), ou seja, das 45 pacientes que negativaram o PET/CT após a quimioterapia neoadjuvante, 28 pacientes ainda apresentavam tumor residual na mama (62,3%) (Figura 4), o que corresponde a uma sensibilidade de 85,0%, especificidade de 47%, VPP de 38%, VPN de 89% e acurácia de 58% na predição de RpC(ypT0N0) (Tabela 9). Dentre os pacientes que apresentavam PET/CT captante com SUV acima de 1,0, ou seja, PET/CT anormal, 11,1% (3/27) não apresentavam doença neoplásica na peça cirúrgica (resultado falso negativo de resposta) (Figura 5).



Legenda: QTN: Quimioterapia neoadjuvante; RmC: Resposta metabólica completa; SUV: do inglês, *Standard Uptake Value*

Figura 4 – Exemplo de resultado falso positivo para resposta – PET/CT normal ao final da QTN e ainda com doença extensa na mama/axila



Legenda: QTN: quimioterapia neoadjuvante; RmP: resposta metabólica parcial; SUV: *Standard Uptake Value*

Figura 5 – Exemplo de resultado falso negativo para resposta – PET/CT com captação anormal extensa na mama ao final da QTN e sem doença residual.

Em relação aos 45 pacientes com RmC correlacionando com resposta mamária exclusiva, 17 (37%) apresentaram RpC (ypT0). Dos demais 20 pacientes com RmC, 6 pacientes tinham CDIS (13,3%), 1 paciente com ypT1mic (2,2%), 2 pacientes ypT1a (4,4%), 5 ypT1c (11,1%), 7 ypT2 (15,6%), 5 ypT3 (11,1%) e 2

pacientes ypT4 (4,4%). Chama a atenção principalmente os pacientes com ypT3 e ypT4b que apresentaram o PET/CT normal (sem captação) (Tabela 10).

Já quando avaliamos a RmC com RpC aceitando CDIS (ypT0-Tis = 27 pacientes) (Tabela 8 e 9), uma vez que já se espera que este padrão de doença não tenha captação no PET/CT observamos sensibilidade de 82%, especificidade de 50%, VPP de 49%, VPN de 82% e acurácia de 62% na predição de ypT0-Tis ypN0 quando o PET/CT se apresenta completamente normal ao término da QTN (Tabela 9).

Tabela 9 - Resultado da avaliação da capacidade do PET/CT, quando sem atividade metabólica após quimioterapia neoadjuvante, em predizer resposta patológica completa (ypT0-Tis ypN0). (AC Camargo Cancer Center, 2014).

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
ypT0 ypN0	85	47	38	89	58
ypT0-Tis ypN0	82	50	49	82	62

Legenda: VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; ypT: tamanho patológico tumoral conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; ypN: comprometimento patológico linfonodal conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante.

Tabela 10 - Pacientes com e sem resposta metabólica completa no PET/CT e padrão de doença residual (ypT) após quimioterapia neoadjuvante. (AC Camargo Cancer Center, 2014).

	Estadiamento patológico - ypT									Total
	ypT0	ypTis	ypT1mi	ypT1a	ypT1b	ypT1c	ypT2	ypT3	ypT4	
RmC	17	6	1	2	0	5	7	5	2	45
	37,0%	13,3%	2,2%	4,4%	0%	11,1%	15,6%	11,1%	4,4%	100,0%
Não	4	3	0	1	1	2	12	4	1	28
RmC	14,3%	10,7%	0%	3,6%	3,6%	7,1%	42,9%	14,3%	3,6%	100%

Legenda: RmC: Resposta metabólica completa; ypT: tamanho patológico tumoral conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante

Obs.: Porcentagem refere à avaliação da proporcionalidade dos dados por linha.

Quando avaliamos a taxa de falso positivo de resposta (PET/CT normal com doença residual) em relação ao imunofenótipo tumoral, observamos altas taxas de FP para os tumores luminal A 50% (apesar de casuísta bem limitada nesta amostra), luminal B (RH+/Ki 67 >14%) 46% e luminal B híbrido (RH+/HER-2 +) de 42,0%. Menores taxas de FP foram observadas para tumores HER-2 enriquecido (25%) e triplo negativo (21%) (Tabela 11).

Tabela 11 - Resultado da avaliação da capacidade do PET/CT, quando sem atividade metabólica após quimioterapia neoadjuvante, em prever resposta patológica completa (ypT0-Tis ypN0) para cada imunofenótipo do câncer de mama. (AC Camargo Cancer Center, 2014).

Resposta	N	VP	FP	FN	VN	SENSIB	ESPEC	VPP	VPN	ACUR
Global	73	17 (24%)	28(38%)	3(4%)	25(34%)	85%	47%	38%	89%	58%
Por Imunofenótipo										
Luminal A	4	0 (0%)	2(50%)	0(0%)	2(50%)	NR	50%	0%	100%	50%
Luminal B -KI >14%	35	3 (9%)	16(46%)	1(3%)	15(43%)	75%	48%	16%	94%	51%
Luminal B-HER	12	3(25%)	5(42%)	1(8%)	3(35%)	75%	38%	38%	75%	50%
HER-2	8	5(62%)	2(25%)	0(0%)	1(13%)	100%	33%	71%	100%	75%
Triplo Negativo	14	6(43%)	3(21%)	1(7%)	4(29%)	86%	57%	67%	80%	71%

Legenda: ypT: tamanho patológico tumoral conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; ypN: comprometimento patológico linfonodal conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante ; N: número global de pacientes; VP: verdadeiro positivo; FP: falso positivo; VN: verdadeiro negativo, FN: falso negativo; SENSIB.: sensibilidade; ESPEC.: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; ACUR.: acurácia.

Obs.: Porcentagem refere à avaliação da proporcionalidade dos dados por linha.

Analizamos ainda se haveria um ponto de corte acima de qual valor de SUV o PET/CT acertaria a presença de carcinoma invasivo residual. Identificamos como ponto de corte o valor de SUV de 2,4 sendo taxa de 100% de acerto para presença de doença invasiva residual quando o SUV era igual ou maior que 2,4 com sensibilidade de 100%, especificidade de 30,4%, VPP de 45,8%, VPN (proporção de indivíduos com teste negativo para resposta, ou seja, com doença residual ao PET/CT que realmente tem doença residual na peça cirúrgica) de 100% e acurácia de 56,2%.

4.1 CORRELAÇÃO DO SUV COM RCB

Como já citado anteriormente, o RCB tem se mostrado como uma ferramenta muito útil na padronização e conceituação do padrão de resposta à QTN em câncer de mama.

Neste trabalho foi considerado resposta metabólica completa a normalização do SUV máximo ($SUV \leq 1$) tanto na mama quanto na axila ou captação discretamente acima de 1,0 na mama doente com mesmo padrão de captação no parênquima da mama contralateral (mama saudável), o que não configurava doença metabólica. Como o RCB 0 corresponde a ausência de doença invasiva na mama e na axila, a correlação entre estes dois parâmetro deveria apresentar uma correlação forte aos testes de regressão linear.

Das 73 pacientes avaliados nesta amostra consideraremos apenas 70 pacientes para avaliação de RCB, pois 3 pacientes foram excluídas desta avaliação por não terem entrado no protocolo de processamento da peça de acordo com as normas de avaliação de RCB.

Das 70 pacientes com avaliação de RCB observamos que o mesmo variou de 0,0 a 5,013, com média de 1,753 e mediana de 1,816 (DP 1,624). Quando avaliamos o agrupamento dos valores de RCB em classes, observamos os seguintes resultados: RCB 0 em 38,6%, RCB I em 4,3%, RCB II em 30,0% e RCB III em 27,1% da amostra (Tabela 12). Consideramos pacientes com RCB III como pacientes não respondedores ao tratamento quimioterápico.

Tabela 12 – Padrão de resposta patológica após tratamento quimioterápico neoadjuvante no câncer de mama de acordo a classificação RCB, MD Anderson Cancer Center. (AC Camargo Cancer Center, 2014).

RCB	N	%
0 - ypT0-Tis ypN0	27	38,6
I - Doença residual mínima	3	4,3
II - Doença residual moderada	21	30,0
III - Doença residual extensa	19	27,1
Total	70	100,0

Legenda: RCB: do inglês, *Residual Cancer Burden*

Das 70 pacientes que realizaram o protocolo de RCB, o último PET/CT demonstrou ausência de atividade metabólica em mama e axila em 43 pacientes (61,4%) e doença em atividade em 27 pacientes (38,6%).

Quando correlacionamos os dados do resultado do último PET/CT com o padrão de resposta RCB (classe de resposta de RCB) comparando RCB 0 (ausência de doença invasiva) com RCB I, II e III agrupados (presença de doença invasiva), observamos sensibilidade de 81%, especificidade de 51%, VPP de 51%, VPN de 81% e acurácia de 63% quando o PET/CT se normaliza ao final da QTN na predição de resposta patológica completa conforme preconizado por Symmans (Tabela 13).

Tabela 13 – Correlação entre resultado do PET/CT após quimioterapia neoadjuvante e RCB 0 (sem doença invasiva) e RCB agrupado (I, II e III – com doença invasiva). (AC Camargo Cancer Center, 2014).

ULTIMO PET-CT	RCB		Total
	Sem doença invasiva 0	Com doença Invasiva (I, II, III)	
RmC	22 (51,2%)	21 (48,8%)	43
Não RmC	5 (18,5%)	22 (81,5%)	27
Total	27 (38,6%)	43 (61,4%)	70

Legenda: RCB: do inglês, *Residual Cancer Burden*; RmC: Resposta metabólica completa.

Obs.: Porcentagem refere à avaliação da proporcionalidade dos dados por linha.

Quando avaliamos RmC comparando com cada classe de RCB de forma individual observamos que dos 43 pacientes com RmC, RCB 0 estava presente em 51,2% destes pacientes (22/43), RCB I em 7% (3/43), RCB II em 25,6% (11/43) e RCB em 16,3% (7/43). Já quando avaliamos os pacientes com doença metabólica ao final da QTN observamos que dos 27 pacientes com PET/CT alterados, 18,5% foram classificados como RCB 0 (5/43), nenhum paciente neste grupo foi classificado como RCB I, 37,0% foram classificados como RCB II (10/27) e 44,4% com RCB III (12/27) (Tabela 14).

Tabela 14 - Correlação entre resultado do PET/CT após quimioterapia neoadjuvante e classe individual de RCB. (AC Camargo Cancer Center, 2014)

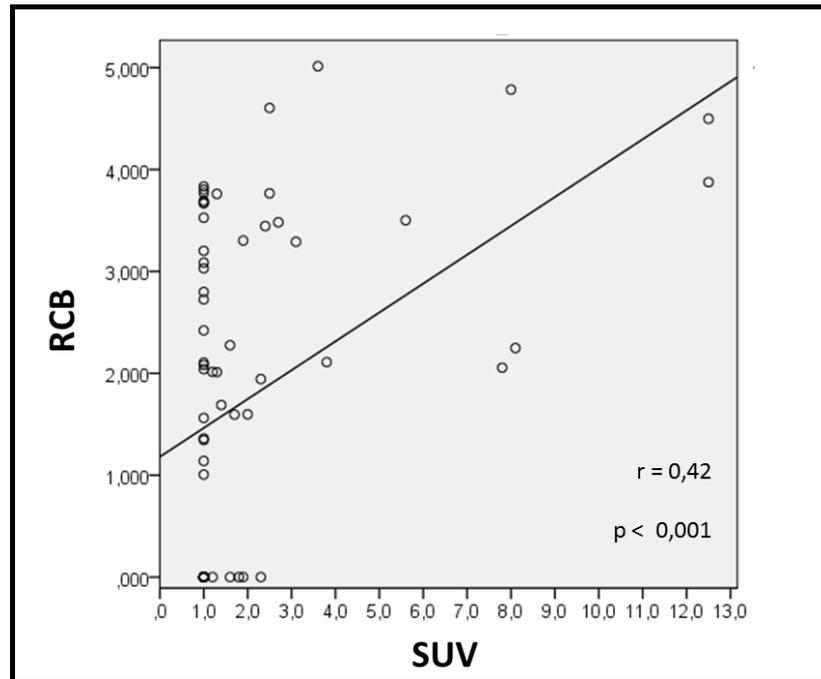
ULTIMO PET-CT	RCB			Total	
	Sem doença invasiva 0	Com doença Invasiva			
		I	II	III	
RmC	22 (51,2%)	3 (7,0%)	11 (25,6%)	7 (16,3%)	43 (100%)
Não RmC	5 (18,5%)	0 (0,0%)	10 (37,0%)	12 (44,4%)	27 (100%)
Total	27 (38,6%)	3 (4,3%)	21 (30,0%)	19 (27,1%)	70 (100%)

Legenda: RCB: do inglês, *Residual Cancer Burden*

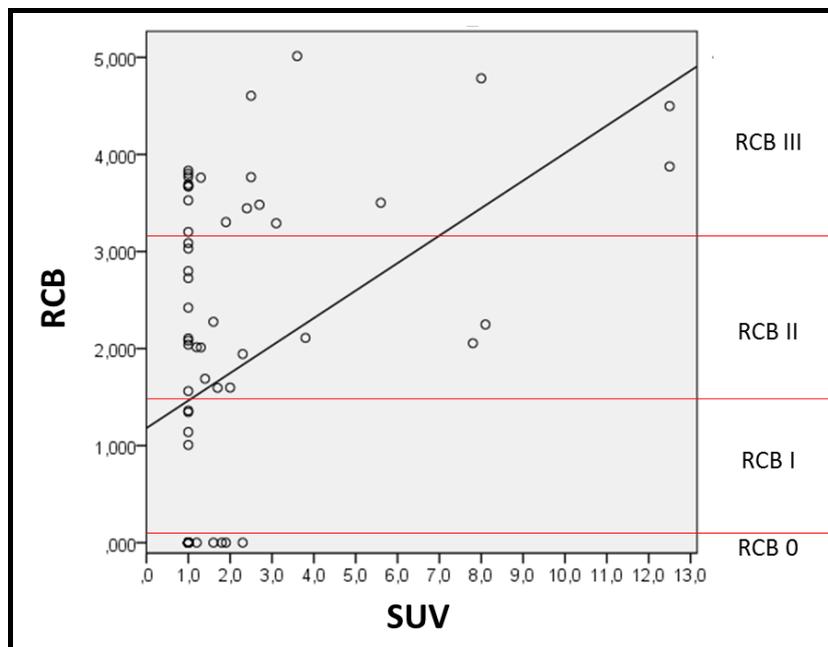
Obs.: Porcentagem refere à avaliação da proporcionalidade dos dados por linha.

Quando utilizamos a avaliação estatística através do teste Spearman, observamos uma correlação moderada entre o valor absoluto do SUV na mama e o valor absoluto do RCB com $r = 0,42$ ($p < 0,001$) (Figura 6).

Quando avaliamos a Figura 6 e correlacionamos com classe de RCB observamos um interessante gráfico (Figura 7) no qual podemos perceber vários pacientes que, apesar do PET/CT normal ao final da neoadjuvância apresentavam doença residual inclusive nas classes I, II e III de RCB.



Legenda: RCB: do inglês, *Residual Cancer Burden*; SUV: do inglês, *Standard Uptake Value*
Figura 6 – Correlação entre valor de SUV na mama e valores de RCB



Legenda: RCB: do inglês, *Residual Cancer Burden*; SUV: do inglês, *Standard Uptake Value*
Figura 7 - Correlação entre valor de SUV na mama e classe de RCB

Ao avaliar e correlacionar as 4 classes de RCB com o valor médio de SUV em cada classe observamos os dados demonstrados na Tabela 15. Estes dados foram avaliados pelo teste de Mann-Whitney com $p = 0,002$.

Tabela 15 - Correlação entre as diversas classes de RCB e o valor médio de SUV em cada classe. (A.C. Camargo Cancer Center, 2014)

RCB	N	SUV				
		Médio	dp	Mínimo	Mediano	Máximo
0	27	1,14	0,34	1,0	1,0	2,3
1	3	1,00	0,00	1,0	1,0	1,0
2	21	2,01	2,08	1,0	1,0	8,1
3	19	3,45	3,67	1,0	2,4	12,5

$p = 0,002$

Legenda: RCB: do inglês, *Residual Cancer Burden*; SUV: do inglês, *Standard Uptake Value*; N: número de pacientes

Quando agrupamos as classes de RCB em RCB 0 (ausência de doença invasiva) e comparamos com RCB I, II e III (presença de doença invasiva) observamos que o SUV médio entre os dois grupos é significativamente diferente com $p = 0,003$ (Tabela 16).

Tabela 16 - Correlação entre as classes RCB 0 e RCB I + II + III agrupadas e o valor médio de SUV. (A.C. Camargo Cancer Center, 2014).

RCB	N	SUV				
		Médio	dp	Mínimo	Mediano	Máximo
0	27	1,14	0,34	1	1	2,3
I + II + III	43	2,58	2,92	1	1,2	12,5

$p = 0,003$

Legenda: RCB: do inglês, *Residual Cancer Burden*; SUV: do inglês, *Standard Uptake Value*; N: número de pacientes

Já quando agrupamos as classes de RCB em RCB 0, I e II (pacientes com resposta patológica) e comparamos com RCB III (pacientes sem resposta patológica) observamos valores de SUV médio bem mais elevados no grupo não respondedor (3,45) que no grupo responder (1,49) com $p = 0,001$ (Tabela 17).

Tabela 17 - Correlação entre as classes de RCB 0 + I + II (respondedor) comparada com RCB III (não respondedor) e o valor médio de SUV. (A.C. Camargo Cancer Center, 2014).

RCB	n	SUV				
		Médio	dp	Mínimo	Mediano	Máximo
0 + I + II	51	1,49	1,41	1,0	1,0	8,1
III	19	3,45	3,67	1,0	2,4	12,5

$p = 0,001$

Legenda: RCB: do inglês, *Residual Cancer Burden*; SUV: do inglês, *Standard Uptake Value*; N: número de pacientes

5 DISCUSSÃO

A quimioterapia neoadjuvante é o tratamento padrão para o câncer de mama localmente avançado e para aquelas pacientes com relação mama/tumor desfavorável, na qual a cirurgia de princípio seria a mastectomia.

Estudos randomizados prévios revelaram que a QTN aumenta a taxa de cirurgia conservadora da mama, mas sem impacto nas taxas de sobrevida global quando comparada com a quimioterapia adjuvante no grupo global (BEAR et al. 2006; RASTOGI et al. 2008). No entanto, as taxas de sobrevida são significativamente melhores no subgrupo de pacientes que alcançaram resposta patológica completa (RpC) em comparação com o grupo de pacientes com tumor residual sendo este um importante fator prognóstico (SYMMANS et al. 2007).

Ainda hoje, a principal modalidade de tratamento do câncer de mama é a cirurgia quer seja para os tumores iniciais, quer seja para os tumores localmente avançados mesmo após a QTN. No entanto, cada vez mais está em evidência o conceito de se tentar evitar a cirurgia em casos bastante selecionados como aqueles que obtiveram resposta clínica e imaginológica completa após a QTN (RING et al. 2003).

Com o advento de esquemas quimioterápicos cada vez mais eficazes associado ao uso de tratamentos alvo-específicos altamente ativos podendo proporcionar altas taxas de RpC que chegam até 65% como descrito por BUZDAR et al. (2005) com o esquema P→FEC+H (associação de Paclitaxel seguido por FEC (Fluorouracil, Epirrubicina e Ciclofosfamida) e Herceptin). Com a inclusão de novas

drogas anti-HER2 como o Lapatinib, Pertuzumab e TDM1, as quais podem ser utilizadas em associação com a estratégia de duplo ou até triplo bloqueio da via do HER-2 essas taxas de RpC podem vir a se tornar ainda maiores (GARCÍA et al. 2014).

Teoricamente, a cirurgia poderia não ser necessária para as pacientes cujo tumores foram completamente erradicados pela QTN. No entanto, a erradicação do tumor é ainda hoje determinada apenas pela análise patológica do tecido mamário previamente acometido por tumor e removido cirurgicamente (HAYASHI et al. 2013).

Neste cenário de altas taxas de RpC é fundamental o uso de ferramentas capazes de identificar de forma não invasiva (sem cirurgia) este grupo de pacientes a fim de tentar evitar cirurgias potencialmente desnecessárias como relatado por KIM et al. em 2004. Em seu artigo é sugerido que pacientes que tiveram RpC não necessitariam de cirurgia para o adequado controle locorregional, no entanto, o problema é identificar este grupo com RpC antes da cirurgia.

Trabalhos clássicos da literatura que avaliaram as taxas de recorrência locorregional para as pacientes que tiveram resposta clínica completa (RcC) ao exame físico após QTN e que foram submetidas apenas à radioterapia sem cirurgia demonstraram taxas de recorrência maior que o esperado. Isto se deve ao fato de ter considerado apenas resposta clínica ao exame físico, não sendo esta avaliação auxiliada por método de imagem. Nesse cenário, é provável que tenham ficado tumores residuais na mama não palpáveis pelo médico assistente, mas que potencialmente seriam detectados por métodos de imagem (ABDEL-WAHAB et al. 1998; BUCHHOLZ et al. 2002). Estes trabalhos deixaram o seguinte conceito: a

radioterapia isolada sem cirurgia deve ser evitada devido às elevadas taxas de recorrência locorregional no cenário de resposta clínica completa avaliada apenas pelo exame físico do médico assistente (RING et al. 2003).

Trabalho recente comparando a capacidade da RMM em prever RpC através da avaliação de 264 pacientes demonstrou sensibilidade de 44%, especificidade de 90%, VPP de 73%, VPN de 73% e acurácia de 73%, na capacidade de predição de RpC (HAYASHI et al. 2013). De forma adicional, este nosso grupo de pacientes também realizou RMM além do PET/CT ao final da QTN não tendo sido citado previamente por não fazer parte do foco específico desta tese. Entretanto, é válido ressaltar que encontramos sensibilidade de 40%, especificidade de 90%, VPP de 62%, VPN de 79% e acurácia de 75% na capacidade de predição de RpC (ypT0 ypN0) com a RMM. Das 13 pacientes com ausência de realce anômalo ao gadolínio na mama (resposta completa na RMM), 8 pacientes (61,5%) realmente apresentavam RpC, mas 5 pacientes (38,5%) ainda apresentavam tumor residual na mama a despeito do exame negativo. Quando comparamos nossos dados com os dados de HAYASHI et al. (2013) percebemos que os dois trabalhos apresentam resultados semelhantes no desempenho da RMM em prever RpC e que a RMM apresenta ainda importante limitação no que se refere à tentativa de selecionar um grupo de pacientes com câncer de mama para não serem operadas, apesar de apresentarem resposta imagiológica completa.

Neste cenário, o uso do PET-CT destaca-se por associar imagem anatômica com imagem metabólica na tentativa de melhor prever a resposta patológica ao tratamento. Até o momento, esta seria a modalidade de exame de imagem ainda

pouco estudada e potencialmente capaz de selecionar um grupo de pacientes para tratamento conservador não cirúrgico da mama, após quimioterapia neoadjuvante.

No presente estudo avaliamos o desaparecimento de atividade metabólica anormal, correspondendo à normalização do PET/CT medida através do SUV ao final de toda a QTN e antes da cirurgia. Esse achado foi definido como Resposta Metabólica Completa (RmC) e correlacionado com a taxa de resposta patológica completa.

Quando comparamos nossos resultados com dados da literatura que correlacionaram às taxas de RpC e RmC, observamos que alguns trabalhos compararam variação do SUV entre o PET/CT basal e o PET/CT ao final de toda a neoadjuvância e então utilizaram como variável o delta SUV (variação do SUV), sendo o ponto de corte em geral em torno de 80-90% de redução no valor do SUV (GARCÍA et al. 2014). O nosso trabalho vai além desse ponto, pois utilizamos como critério a normalização do PET/CT, ou seja, ausência completa de captação metabólica anormal o que equivaleria a um delta SUV de 100%. Nosso questionamento foi: seria possível deixar de submeter uma paciente ao tratamento cirúrgico após o resultado de RmC através da realização do PET/CT ao final do tratamento?

Neste trabalho, o PET/CT demonstrou RmC em 45 pacientes (61,6%) e persistência de atividade anormal em 28 pacientes (38,4%). Entretanto, ao avaliar a resposta patológica na peça cirúrgica a RpC (ypT0 ypN0) foi identificada em 20 (27,4%) dos 73 pacientes alocados no presente estudo. A taxa relativa de RpC diferencia consideravelmente entre os diversos imunofenótipos: luminal A de 0% nesta amostra, luminal B (RH+/Ki67>14%) 6,4%, luminal B (RH+/HER2 +) 33,3%,

HER-2 enriquecido 62,5% e triplo negativo de 50%. Esta variação de resposta patológica de acordo ao imunofenótipo já é fato discutido em alguns trabalhos com menor taxa de resposta para receptores hormonais positivos e maiores taxas de resposta para tumores HER-2 e triplo negativos (TORDAI et al. 2008; PEINTINGER et al. 2008; VON MINCKWITZ et al. 2008; ALVARADO-CABRERO et al. 2009).

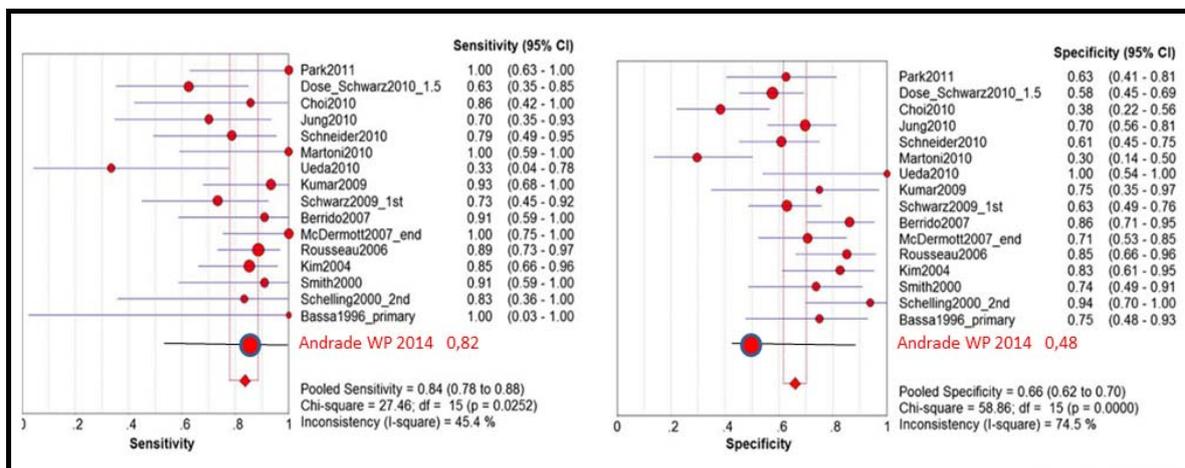
Fazendo a correlação entre RmC e RpC (ypT0 ypN0) observamos sensibilidade de 85%, especificidade de 47%, VPP de 38%, VPN de 89% e acurácia de 58% quando o PET/CT se normaliza ao final da QTN na predição de resposta patológica completa conforme preconizado pelo TNM. Fazendo a correlação entre os valores do SUV final e o resultado histológico observamos altas taxas de resultados falso positivo para resposta, ou seja, o PET/CT normalizou mas ainda foi observado tumor residual na peça cirúrgica em 62% dos casos com PET/CT normal.

Já quando fazemos a correlação de RmC com RCB 0 (ypT0-Tis ypN0) comparado com RCB I, II e III observamos sensibilidade de 81%, especificidade de 51%, VPP de 51%, VPN de 81% e acurácia de 63% quando o PET/CT se normaliza ao final da QTN na predição de resposta patológica completa conforme preconizado por Symmans. Outro dado interessante de nosso trabalho foi que o mesmo mostrou-se capaz de predizer doença invasiva residual em 100% das pacientes com SUV > 2,3, ou seja, todos os pacientes que apresentavam SUV acima de 2,3 apresentavam doença neoplásica maligna na peça cirúrgica.

Comparando nosso dados com dados recentes da literatura, que ainda são muito escassos em comparar resposta metabólica com resposta patológica avaliada pelo método de RCB, GARCÍA et al. (2014) sugeriram delta SUV com ponto de corte de 90,4% para separar respondedores máximos de não respondedores máximos

utilizando o critério de RCB observando sensibilidade de 46,2%, especificidade de 94,1%, VPP de 92,3%, VPN 53,3% e acurácia de 65,1%, no entanto, este trabalho chama de resposta patológica máxima a classe de RCB 0 e I (aceitando aqui CDIS e inclusive tumor invasivo residual em mama e/ou axila o que seria correspondente à classe de RCB I) e não com o padrão de resposta patológica AJCC (ypT0 ypN0 ou ypT0-Tis ypN0).

Uma metanálise publicada por WANG et al. em 2012 avaliando a acurácia do PET/CT na predição de resposta patológica encontrou sensibilidade agrupada de 84% (variando de 33% a 100%) e especificidade agrupada de 66% (variando de 30% a 100%). Esta metanálise contempla 16 artigos abordando este tema. Comparamos estes dados com os dados do nosso trabalho como demonstrado na Figura 8 e na Tabela 18, observamos que o nosso trabalho tem a segunda maior casuística (73 pacientes) dentre todos os trabalhos e dados robustos comparados aos mesmos trabalhos no que se refere à sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia.



Fonte: Modificado de WANG et al. (2012)

Figura 8 - Sensibilidade e especificidade de vários estudos correlacionando resposta ao PET/CT com resposta patológica.

Tabela 18 - Números absolutos derivados da tabela de contingência (2 X 2) de vários trabalhos avaliando o desempenho do PET/CT na predição de resposta

ESTUDO	N	VP	FP	FN	VN	SENSIB	ESPEC	VPP	VPN	ACUR
Park et al.	32	8 (25%)	9 (28%)	0 (0%)	15 (47%)	100%	63%	47%	100%	72%
Schwarz et al.	89	10 (11%)	31 (35%)	6 (7%)	42 (47%)	63%	58%	24%	88%	58%
Choi et al.	41	6 (15%)	21 (51%)	1 (2%)	13 (32%)	86%	38%	22%	93%	46%
Jung et al.	66	7 (11%)	17 (26%)	3 (5%)	39 (59%)	70%	70%	29%	93%	70%
Schneider-Kolsky et al	60	11 (18%)	18 (30%)	3 (5%)	28 (47%)	79%	61%	38%	90%	65%
Martoni et al	34	7 (21%)	19 (56%)	0 (0%)	8 (24%)	100%	30%	27%	100%	44%
Ueda et al.	11	2 (18%)	0 (0%)	4 (36%)	5 (45%)	33%	100%	100%	56%	64%
Kumar et al.	23	14 (61%)	2 (9%)	1 (4%)	6 (26%)	93%	75%	88%	86%	87%
Schwarz et al.	69	11 (16%)	20 (29%)	4 (6%)	34 (49%)	73%	63%	35%	89%	65%
Berrido-Riedinger et al.	47	10 (21%)	5 (11%)	1 (2%)	31 (66%)	91%	86%	67%	97%	87%
McDermott et al.	47	13 (28%)	10 (21%)	0 (0%)	24 (51%)	100%	71%	57%	100%	79%
Rousseau et al.	62	31 (50%)	4 (6%)	4 (6%)	23 (37%)	89%	85%	89%	85%	87%
Kim et al.	50	23 (46%)	4 (8%)	4 (8%)	19 (38%)	85%	83%	85%	83%	84%
Smith et al.	30	10 (33%)	5 (17%)	1 (3%)	14 (47%)	91%	74%	67%	93%	80%
Schelling et al.	22	5 (23%)	1 (5%)	1 (5%)	15 (68%)	83%	94%	83%	94%	91%
Bassa et al.	17	1 (6%)	4 (24%)	0 (0%)	12 (71%)	100%	75%	20%	100%	76%
Total	700					84%	66%	50%	91%	72%
Andrade WP	73	17 (23%)	28 (38%)	3 (4%)	25 (32%)	85%	50%	49%	82%	62%

Legenda: N: número global de pacientes; VP: verdadeiro positivo; FP: falso positivo; VN: verdadeiro negativo, FN: falso negativo; SENSIB.: sensibilidade; ESPEC.: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; ACUR.: acurácia

Obs.: Porcentagem refere a avaliação da proporcionalidades dos dados por linha

Fonte: Modificado de WANG et al. (2012)

Após comparar as taxas de RpC (ypT0 ypN0) por imunofenótipo e correlacionar com as taxas de falso positivo de resposta observamos taxas de FP de 50% para luminal A, 46% para luminal B (RH+/Ki67>14%), 42% para luminal B (RH+/HER 2+), 25% para HER-2 enriquecido e de 21% para triplo negativo. Portanto, o melhor desempenho do PET/CT em relação à predição de RpC seria para os tumores HER-2 enriquecidos e para os triplo negativos. Estes dados estão alinhados com um trabalho que utilizou RMM (HAYASHI et al. 2013) e com outro trabalho que utilizou PET/CT (GARCÍA et al. 2014) e que também identificaram melhor capacidade de predição de resposta para os tumores HER-2 enriquecidos e para os triplo negativos na capacidade de identificar pacientes com RpC.

Em relação à resposta patológica na axila considerando o grupo cN+ (55 pacientes) observamos a negatificação da axila em 47,5% dos pacientes (26/55). Porém quando consideramos apenas os pacientes (n=28) com comprovação histológica (*core biopsy*) ou citológica (PAAF), houve negatificação tumoral em 46,4% dos casos (13/46) ratificando o correto estadiamento axilar baseado em critérios clínicos e radiológicos mesmo sem uma comprovação histológica/citológica nesta casuística.

Algumas hipóteses podem ser levantadas para a elevada taxa de resultado falso positivo do PET/CT na predição de resposta, ou seja, para tentar justificar um exame normal, mas com doença tumoral residual no estudo histopatológico:

- **Alteração na expressão e transporte da glicose para o interior da célula durante e após a QTN:** Provavelmente haja uma redução na expressão de GLUT (enzima responsável pelo transporte da glicose do meio extracelular para o meio intracelular) decorrente da ação da quimioterapia impedindo a

internalização da glicose marcada com flúor radioativo o que explicaria a presença de tumor residual sem uma alteração metabólica perceptível pelo SUV (PARK et al. 2012).

- **Ausência de captação metabólica anormal para carcinoma ductal *in situ*** - Também não se espera captação anormal ou atividade metabólica para lesões *in situ*, logo, o PET/CT não teria atuação na exclusão deste tipo de patologia.
- **Limitação espacial na detecção de lesões menores de 1 cm** - Outra limitação do PET/CT é sua baixa capacidade de detecção de lesões menores de 10 mm de diâmetro tanto para câncer de mama como para a avaliação de outros tipos de tumores quer sejam primários ou metastáticos no pulmão, fígado, peritônio, dentre outros (SCHWARZ-DOSE et al. 2009; STRAVER et al. 2010).
- **Limitação na detecção de atividade metabólica em tumores pouco proliferativos:** o PET/CT pode ser extremamente limitado em carcinomas com baixo índice proliferativo como os luminais A ou do tipo histológico lobular invasivo no qual, mesmo com tumores maiores de 2 cm, devido ao baixo metabolismo tumoral o PET/CT poderia ser completamente normal.

A partir do sugerido acima, percebemos que o PET/CT teria sua utilidade muito limitada no cenário de tratamento neoadjuvante, na tentativa de se prever RpC e selecionar pacientes para não serem submetidas à cirurgia pois o mesmo mostra-se bastante limitado em detectar lesões subcentimétricas e carcinoma *in situ*.

Todas as metanálises publicadas até o momento (WANG et al. 2012; CHENG et al. 2012; MGHANGA et. al. 2013) avaliando o uso do PET/CT no cenário da

QTN demonstraram que o PET/CT é mais útil em relação à predição de resposta patológica quando realizado precocemente (após um ou dois ciclos de QT) do que quando realizado o final de toda a QT. Tal resultado é de certa forma inesperado, pois intui-se que um exame realizado próximo à cirurgia teria melhor capacidade em prever a resposta ao tratamento que um exame realizado 4 meses antes. O refinamento para esta questão é que, na avaliação global, o PET/CT responde melhor a dúvida em relação à resposta inicial do câncer de mama à quimioterapia neoadjuvante em um momento precoce (após um ou dois ciclos de QT), a ponto de poder alterar o tratamento proposto através da troca do esquema de QT ou antecipação da cirurgia. Esse papel foi demonstrado por um trabalho de nossa autoria (ANDRADE et al. 2013) e suportado por outros trabalhos da literatura (ROUSSEAU et al. 2006; SCHWARZ-DOSE et al. 2009; MARTONI et al. 2010).

WANG et al. (2012), comenta em seu artigo que, mesmo quando se compara o PET/CT com RM de mamas, nenhuma das modalidades de imagem ainda teria acurácia suficiente para predição de RpC.

Para melhorar o desempenho do PET/CT neste cenário, tem surgido novos trabalhos utilizando marcadores específicos para receptor de estrógeno e para o HER-2 em substituição ao Flúor 18 (*[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose*) que teriam ação específica nas células que expressam estes receptores e portanto melhoraria o desempenho do PET/CT no cenário de avaliação do câncer de mama. Além disto, já tem sido utilizado também a Mamografia por Emissão de Póstrons (PEM, do inglês *positron emission mamography*) que apresenta melhor resolução espacial e poderia ser capaz de detectar lesões menores e com menor metabolismo como o carcinoma ductal *in situ* e o carcinoma lobular invasivo.

Frente ao exposto, pode-se inferir que o PET/CT detecta apenas a atividade glicolítica, a qual é uma forma indireta de avaliar atividade tumoral. No entanto, a ausência de atividade glicolítica (PET/CT normal) não é capaz de prever ausência de atividade tumoral / tumor viável no tecido em estudo. Estes dados demonstram que ainda não é possível selecionar um grupo de pacientes para o tratamento não cirúrgico do câncer de mama através deste método de imagem devido à possibilidade da presença de tumor residual a despeito do PET/CT negativo o que poderia ter efeito desfavorável na evolução clínica dos pacientes.

6 CONCLUSÃO

A realização do PET/CT após o término da quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer de mama foi incapaz de predizer a ausência de tumor residual na peça cirúrgica (resposta patológica completa). Foi encontrada alta taxa de resultado falso positivo para resposta, onde mesmo na ausência de captação do PET/CT ao final do tratamento, 62% dos casos ainda apresentaram tumor residual de acordo aos critérios do TNM.

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Abdel-Wahab M, Wolfson A, Raub W, et al. The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: a phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery, and radiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 40:875-80.

Alvarado-Cabrero I, Alderete-Vázquez G, Quintal-Ramirez M, Patiño M, Ruiz E. Incidence of pathologic complete response in women treated with preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation of histology, hormone receptor status, HER2/neu, and gross pathologic findings. **Ann Diagn Pathol** 2009; 13:151-7.

Andrade WP, Lima EN, Osório CA, et al. Can FDG-PET/CT predict early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? **Eur J Surg Oncol** 2013; 12:1358-63.

Atkins JJ, Appleton CM, Fisher CS, Gao F, Margenthaler JA. Which imaging modality is superior for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with triple negative breast cancer? **J Oncol** 2013; 2013:964863.

Avril N, Sassen S, Roylance R. Response to therapy in breast cancer. **J Nucl Med** 2009; 50 Suppl 1:55S-63S.

Ayala FRR, Racha RM, Carvalho KC, et al. Glut1 and Glut3 as potential prognostic markers for oral squamous cell carcinoma. **Molecules** 2010; 15:2374-87.

Bassa P, Kim EE, Inoue T, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine 18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. **J Nucl Med** 1996; 37:931-8

Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable

breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. **J Clin Oncol** 2006; 13:2019-27.

Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, et al. [18 F] FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2007; 34:1915-24.

Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. **J Clin Oncol** 2002; 1:17-23.

Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. **J Clin Oncol** 2005; 23:3676-85.

Carvalho KC, Cunha IW, Rocha RM, et al. GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker. **Clinics (Sao Paulo)** 2011; 66:965-72.

Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. **J Natl Cancer Inst** 2009; 101:736-50.

Cheng X, Li Y, Liu B, Xu Z, Bao L, Wang J. 18F-FDG PET/CT and PET for evaluation of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. **Acta Radiol** 2012; 53:615-27.

Choi JH, Lim HI, Lee SK, et al. The role of PET CT to evaluate the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer: comparison with ultrasonography and magnetic. **J Surg Oncol** 2010; 102:392-7.

De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy- radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. **Cancer Chemotherapy Pharmacol** 1978; 1:53-9.

Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, et al. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. **Radiology** 2003; 1:63-9.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. **AJCC cancer staging manual**. 7th ed. New York: Springer; 2009. Breast cancer; p.419-60.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response valuation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). **Eur J Cancer** 2009; 45:228-47.

Fisher B, Brown A, Mamounas E, 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** 1997; 7:2483-93.

Fisher B, Bryant J, Wolmark. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. **J Clin Oncol** 1998; 8:2672-85.

Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al. **Global cancer facts & figures 2007**. Available from: <URL:<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/globalfactsandfigures2007rev2p.pdf>> [2013 nov 12]

García García-Esquinas MA, Arrazola García J, García-Sáenz JA, et al. Predictive value of PET-CT for pathological response in stages II and III breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy with docetaxel. **Rev Esp Med Nucl Imagen Mol** 2014; 33:14-21.

Groheux D, Moretti JL, Berenger N, et al. Assessment of response after two cycles of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer using FDG PET/CT [abstract]. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2010; 37:S236.

Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Rubello D, Moretti JL, Hindié E. Early monitoring of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with 18 F-FDG PET / CT: defining a clinical aim. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2011; 38:419-25.

Hayashi Y, Takei H, Nozu S, et al. Analysis of complete response by MRI following neoadjuvant chemotherapy predicts pathological tumor responses differently for molecular subtypes of breast cancer. **Oncol Lett** 2013; 51:83-89.

Helvie MA, Joynt LK, Cody RL, Pierce LJ, Adler DD, Merajver SD. Locally advanced breast carcinoma: accuracy of mammography versus clinical examination in the prediction of residual disease after chemotherapy. **Radiology** 1996; 2:327-32.

Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. 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** 1997; 9:1565-9.

Huber S, Wagner M, Zuna I, Medl M, Czemberek H, Delorme S. Locally advanced breast carcinoma: evaluation of mammography in the prediction of residual disease after induction chemotherapy. **Anticancer Res** 2000; 20 1:553-8.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 2011; 2:69-90.

Jung SY, Ki-Kim S, et al. Prognostic impact of [18F] FDG-PET in operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. **Ann Surg Oncol** 2010; 17:247-53

Keune JD, Jeffe DB, Schootman M, Hoffman A, Gillanders WE, Aft RL. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Am J Surg** 2010; 4:477-84.

Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J, Kang S. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. **Ann Oncol** 2004; 9:1352-7.

Kumar A, Kumar R, Seenu V, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. **Eur Radiol** 2009; 19:1347-57.

Lee MC, Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. **Surg Clin North Am** 2007; 2:379-98.

Lobbes MB, Prevos R, Smidt M, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. **Insights Imaging** 2013; 4:163-75.

Mghanga FP, Lan X, Bakari KH, Li C, Zhang Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. **Clin Breast Cancer** 2013; 13:271-9.

McDermott GM, Welch A, Staff RT, et al. Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET. **Breast Cancer Res Treat** 2007; 102:75-84.

Martoni A, Zamagni C, Quercia S, et al. Early (18)F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography may identify a subset of patients with estrogen receptor-positive breast cancer who will not respond optimally to preoperative chemotherapy. **Cancer** 2010; 116:805-13.

Mathew J, Asgeirsson KS, Cheung KL, Chan S, Dahda A, Robertson JF. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions. **Eur J Surg Oncol** 2009; 2:113-22.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **INCA e Ministério da Saúde apresentam estimativas de câncer para 2014**. Disponível em: <URL:http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2013/inca_ministerio_saude_apresentam_estimativas_cancer_2014> [2014 jan 12]

[NCI]. National Cancer Data Base. **Estimated new cases and deaths from breast cancer in the United States**. Available from: <URL:<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>>. [2013 dez 12].

[NCI]. National Cancer Data Base. **Breast cancer screening**. Available from: <URL:<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional>>. [2014 fev 12].

[NCCN]. National Comprehensive Cancer Network. **Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Breast Cancer V2 2014**. Available from: <URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf> [2014 fev 12].

Park SH, Moon WK, Cho N, et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and FDG PET/CT to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. **Eur Radiol** 2012; 22:18-25.

Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. **AJR Am J Roentgenol** 2002; 5:1193-9.

Peintinger F, Buzdar AU, Kuerer HM, et al. Hormone receptor status and pathologic response of HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab. **Ann Oncol** 2008; 19:2020-25.

Perou CM, Sorlie T, Elsen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. **Nature** 2000; 406:747-52.

Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. **J Clin Oncol** 2008; 5:778-85.

Ring A, Webb A, Ashley S. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? **J Clin Oncol** 2003 24:4540-5.

Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. **J Clin Oncol** 2006; 24:5366-72.

[SBM] Sociedade Brasileira de Mastologia. **Recomendações da X Reunião Nacional de Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia: rastreamento do câncer de mama na mulher brasileira.** Disponível em: <URL:http://www.sbmastologia.com.br/downloads/reuniao_de_consenso_2008.pdf> [2014 feb 25].

Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. **Arch Pathol Lab Med** 2009; 133:633-42.

Schneider-Kolsky ME, Hart S, Fox J, et al. The role of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour response to chemotherapy using serial FDG-PET. **Breast Cancer Res** 2010; 12:R37.

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

Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F] fluorodeoxyglucose. **J Clin Oncol** 2009; 27:535-41.

Smith BC, Hutcheon AW, Miller ID, et al. Positron emission tomography using [18F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary. **J Clin Oncol** 2000; 18:1689-95.

Soares FA, Rocha RM, Osório CABT, Cunha IW. Patologia molecular dos carcinomas de mama. In: Chagas CR, Menke CH, Vieira RJS, Boff RA, editores. **Tratado de mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter; 2011. p.649-61.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. **TNM: classificação de tumores malignos** [trad. de A. L. A. Eisenberg]. 7ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2012; Tumores de mama; p.187-200.

Soran A, Ozmen V, Ozbas S et al. Early follow up of a randomized trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer; Turkish study (protocol MF07-01). In: **36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)**; 2013 Dec 10-14; San Antonio, Texas. Available form: http://www.abstracts2view.com/sabcs13/view.php?nu=SABCS13L_1281 [2014 fev 25].

Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001; 98:10869-74.

Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. **Proc Natl Acad Sci USA** 2003; 100:8418-23.

Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. **Ann Surg Oncol** 2010; 17:2411-8.

Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. **J Clin Oncol** 2007; 28:4414-22.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, 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** 2000; 3:205-16.

Tordai A, Wang J, Andre F, et al. Evaluation of biological pathways involved in chemotherapy response in breast cancer. **Breast Cancer Res** 2008; 10:R37.

Ueda S, Tsuda H, Saeki T, et al. Early metabolic response to neoadjuvant letrozole, measured by FDG PET/CT, is correlated with a decrease in the Ki67 labeling index in patients with hormone receptor-positive primary breast cancer: a pilot study. **Breast Cancer** 2011; 18:299-308.

Von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early- responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. **J Natl Cancer Inst** 2008; 100:552-62.

Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat** 2012; 131:357-69.

Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. **J Clin Oncol** 2007; 25:118-45.

Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. 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** 2001; (30):96-102.

Younes M, Brown RW, Mody DR, Fernandez L, Laucirica R. GLUT1 expression in human breast carcinoma: correlation with known prognostic markers. **Anticancer Res** 1995; 15:2895-8.

Anexo 1 - Classificação TNM – Câncer de Mama (TNM, 2009)

T – Tumor

TX	Tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	≤ 2 cm em sua maior dimensão.
T1mic	≤ 0,1 cm
T1a	> 0,1 cm até 0,5 cm
T1b	> 0,6 cm até 1 cm
T1c	> 1 cm até 2 cm
T2	> 2 cm até 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele
T4a	Parede torácica
T4b	Edema/ulceração cutânea, nódulos cutâneos satélites
T4c	Associação do T4a e T4b
T4d	Carcinoma Inflamatório

N – Linfonodo

NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral (ais) móvel(eis)
N2	
N2a	Metástase em linfonodo(s) axilar(es) fixos uns aos outros ou a outras estruturas
N2b	Metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) na ausência de evidências clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es)
N3	
N3a	Metástase em linfonodo(s) infraclaviculares
N3b	Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) e axilares
N3c	Metástase em linfonodo(s) supraclaviculares

ESTADIAMENTO CLÍNICO

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Estádio IIB	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Obs.: Letras em negrito corresponde a tumores potencialmente com relação mama/tumor desfavorável; Área sombreada corresponde a câncer de mama localmente avançado, M1 corresponde doença metastática

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

A. C. CAMARGO CANCER CENTER - FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE
RUA PROFESSOR ANTONIO PRUDENTE, 211
TELEFONE: (011) 2189-5000
SÃO PAULO-SP CEP:01509-010

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos - Resolução no 196/96 e resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde)

Este termo está sendo solicitado exclusivamente para participação nesta pesquisa, sem possibilidade de extensão da mesma autorização para outros projetos.

PROJETO: Análise dos fatores preditivos de resposta clínica e patológica em pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidos à tratamento com quimioterapia neoadjuvante: correlação entre PET/CT, classificação molecular e marcadores de ciclo celular.

1 Dados de identificação do paciente ou responsável legal

Nome:					
Sexo	M	F	Data Nasc.		Idade
Doc. Identidade					
Endereço					
Cidade				Estado	
CEP					
Telefone			E-mail		
Profissão					
Responsável:					
Sexo	M	F	Data Nasc.		Idade
Doc. Identidade					
Endereço					
Cidade				Estado	
CEP					
Telefone			E-mail		
Profissão					

2 Objetivos do estudo

Você foi convidado a participar deste estudo em câncer de mama pois apresenta um tumor que consideramos se tratar de um câncer de mama localmente avançado por ter grande tamanho, acometimento da pele da mama ou acometimento extenso dos gânglios da axila. O tratamento do câncer mama localmente avançado tradicionalmente é realizado através de uma cirurgia chamada de mastectomia radical – que corresponde à retirada total da mama e retirada dos gânglios da axila. Após o tratamento cirúrgico (mastectomia) o tratamento será complementado por quimioterapia, radioterapia e/ou hormonioterapia.

Na tentativa de se preservar a mama (cirurgia conservadora) a melhor opção é iniciar o tratamento com quimioterapia antes da cirurgia com o objetivo de diminuir o tamanho do tumor, ou seja, a vantagem de iniciar o tratamento com quimioterapia é tentar possibilitar uma cirurgia com retirada parcial da mama (cirurgia conservadora). Outras vantagens seriam possibilitar ao médico uma melhor avaliação do grau de eficácia da quimioterapia no seu organismo, pois é possível avaliar este grau de resposta através de medidas seriadas (redução ou aumento) do tumor na mama ao longo do seu tratamento e também possibilitar o tratamento precoce de possíveis focos tumorais microscópicos (pequenas metástases) que já possam existir em seu organismo.

No entanto, se o seu tumor se apresentar com acometimento da pele da mama, a cirurgia com retirada parcial da mama (cirurgia conservadora) não será indicada. Sendo neste caso o real benefício a possibilidade de avaliação da resposta do seu tumor ao tratamento quimioterápico e o tratamento precoce de possíveis focos tumorais microscópicos (pequenas metástases) que já possam existir em seu organismo.

Em relação ao grau de cura e de controle da doença, a literatura científica mundial comprova que os dois tratamentos (cirurgia seguida de quimioterapia ou quimioterapia seguida de cirurgia) são equivalentes.

O Corpo Clínico do Departamento de Mastologia e do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo está desenvolvendo pesquisa clínica na área de câncer de mama localmente avançado através da realização do tratamento padrão com quimioterapia neoadjuvante e incorporando um novo método de imagem através da utilização do PET/CT que é um exame que permite uma avaliação funcional e metabólica do tumor na mama e uma visão integral do corpo o que proporciona uma melhora na avaliação da extensão do tumor na mama e em todo o seu corpo.

Este exame realizado de forma sequencial permitirá ao seu médico avaliar de forma precoce o grau de resposta ao longo do seu tratamento, ou seja, poderemos perceber melhora ou piora do tumor antes de alteração em seu tamanho, o que nos permitirá agir de forma mais precoce nos casos em que este tratamento não estiver dando resultado através de mudança de medicamento ou antecipando o tratamento cirúrgico.

3 Descrição do procedimento e duração da participação no estudo

Constitui rotina no Departamento de Mastologia e Oncologia Clínica o esquema de tratamento quimioterápico proposto neste estudo, assim como os exames laboratoriais e de imagem convencionais propostos, não sendo considerado nenhum experimento. Será solicitado adicionalmente realização de exame chamado PET-CT, que é um exame de imagem que associa imagens funcionais através metabolismo da glicose com imagens de tomografia computadorizada sem contraste.

Propomos a realização de 3 exames de PET/CT ao longo do seu tratamento, sendo o primeiro exame realizado antes do início da quimioterapia, o segundo após 37-42 dias do início da quimioterapia e o terceiro ao término do tratamento (aproximadamente após 180 dias do início do tratamento).

Você sairá do estudo caso apresente reação grave à quimioterapia ou não consiga completar ao menos o segundo ciclo de quimioterapia ou não conseguia realizar ao menos o segundo PET/CT.

O PET-CT não é experimental já fazendo parte dos exames de diagnóstico e acompanhamento em oncologia. É realizado no Departamento de Imagem/Medicina Nuclear da mesma instituição e apresenta baixos riscos de complicações inerentes ao exame. Tem como vantagem imediata uma melhoria no estadiamento (avaliação do grau de extensão) da sua doença e um benefício futuro de melhor avaliação do grau de resposta ao tratamento quimioterápico.

No dia da realização do exame, em jejum, você receberá a administração venosa de um material específico e encomendado previamente que é denominado 18F-FDG e produzido pelo IPEN-CNEN-SP. Este material é utilizado regularmente no setor de Medicina Nuclear para a realização deste exame sem quaisquer complicações e será doado pelo IPEN para a realização do exame. Antes da injeção venosa do 18F-FDG você terá a glicemia verificada através da realização de um exame denominado hemoglicoteste que utiliza punção capilar digital para certificar-se de que a glicemia

encontra-se em níveis menores do que 200 mg/dl, pois acima destes valores a qualidade do exame pode estar prejudicada.

Você deverá dispor de pelo menos 3 horas do seu dia para a realização do exame previamente marcado, pois deverá permanecer cerca de 30 minutos em repouso antes da injeção do 18F-FDG, aguardar cerca de 90 minutos para iniciar o exame após a injeção do 18F-FDG e cerca de 50 minutos a 1 hora para a obtenção das imagens do exame e verificação da sua qualidade técnica. Ressaltamos, porém, que este período poderá ser estendido se houver atraso no horário de entrega do material à instituição e há orientação rotineira no agendamento deste exame no setor aos pacientes que realizam este tipo de exame para que não assumam compromissos com horários previstos neste dia.

Antes do início do tratamento, mediante sua autorização, será realizado um procedimento chamado Mamotomia para a colocação de um pequeno clipe no interior do tumor o que permitirá um acompanhamento preciso do local acometido. Além disso, durante este procedimento será realizada nova coleta de material para análise anatomopatológica e também o armazenamento de fragmento tumoral no Banco de Tumores do hospital. O objetivo da colocação deste clip é permitir a localização precisa do tumor após o tratamento quimioterápico uma vez que o mesmo poderá reduzir tanto de tamanho que poderá não ser mais identificado através do exame físico ou dos exames de imagem. Será solicitada ainda sua permissão para coleta de amostra de sangue. A obtenção e o estudo do material biológico não implicarão em riscos adicionais no seu tratamento, nem tampouco atrasarão sua terapia.

4 Riscos potenciais

Os riscos estão relacionados aos efeitos colaterais das drogas utilizadas, assim como risco de reação alérgica ao contraste da tomografia computadorizada (que são os mesmos de quem não faz parte desta pesquisa).

Quanto ao PET-CT, que será o único procedimento adicional ao padrão que o paciente normalmente receberia fora do estudo, os riscos previstos são aqueles envolvidos com a sensação de dor que poderá ocorrer quando for realizada a punção capilar digital com agulha de insulina para a verificação da glicemia e na punção venosa com escalpe para a injeção do 18F-FDG. Há, ainda, o risco de extravasamento dérmico do material injetado venosamente, mas caso ocorra, não implicará em nenhuma lesão de

órgão e, também, o risco de possível infecção após as punções citadas, mas que são minimizadas com medidas de assepsia.

As pacientes do sexo feminino, em idade fértil, devem assegurar que não engravidarão durante a terapia devido ao potencial teratogênico das drogas quimioterápicas e da radiação (exames de imagem), portanto assumindo os riscos da gestação, caso venha a acontecer o que também já é padrão em todo os tratamentos oncológicos.

5 Benefícios previstos

A participação neste estudo tem como propósito melhorar a abordagem de tratamento dos pacientes com câncer mama. Caso você concorde em participar do estudo pode haver ou não benefício direto para você.

Esperamos que as informações obtidas neste estudo possibilitem uma avaliação de resposta mais precoce e talvez possa, no futuro, permitir identificar pacientes antes mesmo do início da quimioterapia que realmente se beneficiarão da quimioterapia neoadjuvante com reais possibilidades de conservação da mama e evitar toxicidade adicional desta drogas em pacientes não respondedores.

6 Tratamentos alternativos ao objeto da pesquisa

O tratamento proposto é o adotado mundialmente e padronizado neste hospital. Não há experimento de medicamentos. Independentemente de você participar ou não desde estudo as medicações, doses e frequência serão as mesmas bem como os exames de imagem, com exceção do PET-CT, serão também os mesmos.

7 Salvaguarda de confidencialidade, sigilo e privacidade.

Seu material biológico será identificado no Laboratório por um código formado por números e letras e, portanto, sua privacidade e identidade serão sempre preservadas. A eventual inclusão dos resultados em publicação científica será feita de modo a manter seu anonimato. Você terá acesso aos seus dados de exames, atendimentos médicos e administração de terapia, quando solicitados.

8 Esclarecimentos sobre compensações ou danos relacionados à pesquisa

Todos os pacientes que estão participando deste estudo não terão nenhuma despesa financeira adicional uma vez que será ressarcido integralmente das despesas relacionadas ao seu deslocamento para o hospital para a realização do exame de PET/CT caso a data de realização do mesmo não coincida com a realização de exames e/ou consultas que fazem parte do tratamento padrão.

Você não terá nenhum tipo de remuneração ao aceitar participar deste estudo. A pesquisa não envolve nenhuma outra forma de compensação financeira aos participantes. Não existe nenhum tipo de indenização para complicações causadas pelo tratamento. O único tipo de ressarcimento será para as despesas inerentes ao deslocamento para a realização do PET/CT como exposto no item acima.

9 Esclarecimentos sobre outros direitos do paciente sujeito à pesquisa

A sua participação no estudo é voluntária. Você tem o direito de sair do estudo a qualquer momento e por qualquer motivo. Caso venha a abandonar o estudo ou decidir não participar do mesmo, o seu tratamento não será prejudicado. No entanto, se você decidir sair da pesquisa, deverá informar ao seu médico.

O Comitê de Ética Médica do Hospital A.C.Camargo é o responsável legal para a certificação de que os direitos dos pacientes estejam protegidos. Este comitê analisou e aprovou este estudo.

10 Informações sobre nomes, telefones e endereços para contatos

Esclarecimentos para questões sobre os direitos dos participantes na pesquisa e/ou danos relacionados à pesquisa, contatar os pesquisadores Dr. Wesley Pereira Andrade (011) 85247380 ou Dr. Daniel Luiz Gimenez (011) 2189 5000 R 1221. Se o pesquisador principal não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o coordenador do Comitê de Ética do Hospital A.C.Camargo-SP, pelo telefone: 2189-5020. Você receberá cópia deste documento e o original será arquivado no prontuário do médico. Somente assine este documento se consentir integralmente com seus termos.

11 Consentimento Livre e Pós-informado

Eu declaro que li e compreendi o procedimento. Declaro também que discuti este procedimento com meu médico. Eu entendo o propósito do estudo e os métodos que serão utilizados. Entendo também que a minha entrada neste estudo é voluntária.

Assinatura do (a) paciente ou responsável legal _____

Data: ____/____/____

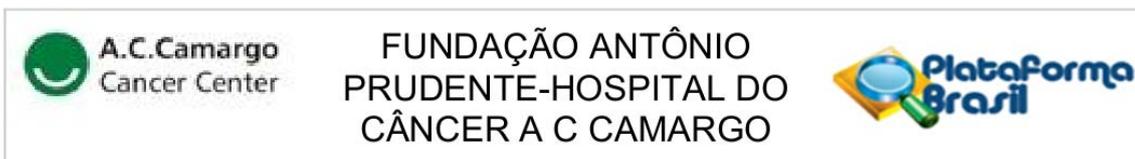
Nome do(a) paciente _____ RG _____

DECLARAÇÃO DO MÉDICO OBTENDO CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu declaro que expliquei este procedimento, com todos os detalhes necessários para o(a) paciente (ou seu responsável legal) _____

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

Assinatura do Médico _____ Data: ____/____/____



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Performance do PET/CT pré-operatório na predição de resposta patológica após tratamento com quimioterapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama

Pesquisador: Glauco Baiocchi Neto

Área Temática: Versão: 1 CAAE: 14066313.9.0000.5432

Instituição Proponente: Fundação Antônio Prudente-Hospital do Câncer-A C Camargo

Patrocinador Principal:

COMISSAO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR

DADOS DO PARECER:

Número do Parecer: 291.531

Data da Relatoria: 09/04/2013

Apresentação do Projeto:

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres em todo o mundo com 1,38 milhões de casos novos estimados para 2008. Cerca de um quarto de todas as neoplasias malignas que acometem as mulheres tem a mama como seu sítio primário. É também a principal causa de mortes por câncer entre as mulheres ao redor do mundo, com aproximadamente 458 mil mortes estimadas. Tem particularidades em relação à distribuição geográfica, com maior incidência em



A.C. Camargo
Cancer Center

FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE-HOSPITAL DO
CÂNCER A C CAMARGO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

regiões desenvolvidas que em regiões com baixo índice de desenvolvimento (JEMAL et al. 2011).

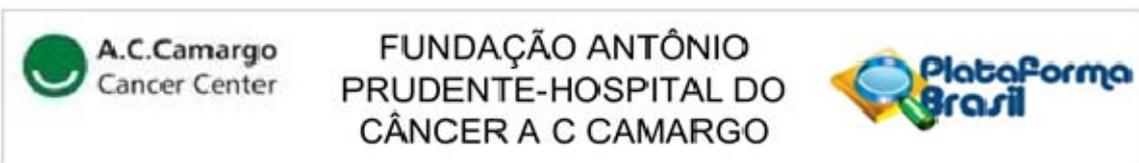
Cada vez é mais frequente o uso de quimioterapia neoadjuvante (QTN) para pacientes com câncer de mama localmente avançado ou naquelas pacientes que apresentam relação mama/tumor desfavorável para a realização de uma cirurgia conservadora. Desta forma, o tratamento atualmente preconizado para os tumores de mama localmente avançados ou com relação mama/tumor desfavorável é o uso de quimioterapia neoadjuvante com o uso de antracíclicos e taxanos com objetivo de preservar a mama através da realização de ressecção segmentar seguida de radioterapia adjuvante para aquelas pacientes que obtiveram resposta adequada com a neoadjuvância. Para pacientes com HER2 superexpresso que utilizaram Trastuzumabe na neoadjuvância a taxa de RpC chega a 65% (BUZDAR et al. 2005). Estas taxas de RpC chamam a atenção e desperta o interesse por estudar e tentar selecionar um grupo de pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento não cirúrgico do câncer de mama. Para isto, necessitamos de ferramentas que possam prever RpC com segurança através de algum método não cirúrgico. Neste cenário destacaríamos a utilização do PET-CT.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar o uso do PET/CT realizado ao final de todo o esquema de quimioterapia neoadjuvante como instrumento de avaliação/predição de resposta patológica em pacientes com tumores de mama submetidos a tratamento com quimioterapia neoadjuvante correlacionando com os achados anatomopatológicos da peça cirúrgica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O uso do PET-CT potencializa o estadiamento dos pacientes. Os riscos previstos são aqueles envolvidos com a sensação de dor que poderá ocorrer quando for realizada a



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

punção digital com agulha de insulina para a verificação da glicemia e na punção venosa com escalpe para a injeção do 18F-FDG. Há, ainda, o risco de extravasamento dérmico do material injetado de forma venosa, mas caso ocorra, não implicará em nenhuma lesão de órgão, e também o possível risco de infecção após as punções, que será minimizado com assepsia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto interessante, bem escrito, de abordagem clínica útil e viável.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados a este CEP de maneira adequada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto foi apresentado de maneira adequada, sendo considerado de relevância clínica. Não apresenta pendências do ponto de vista ético.

Situação do Parecer:

Aprovado

Anexo 3 - Ficha de Seguimento

IDENTIFICAÇÃO

Nº ESTUDO	
DATA	
NOME	
RGH	
DATA NASC.	
IDADE	
DATA DIAG.	

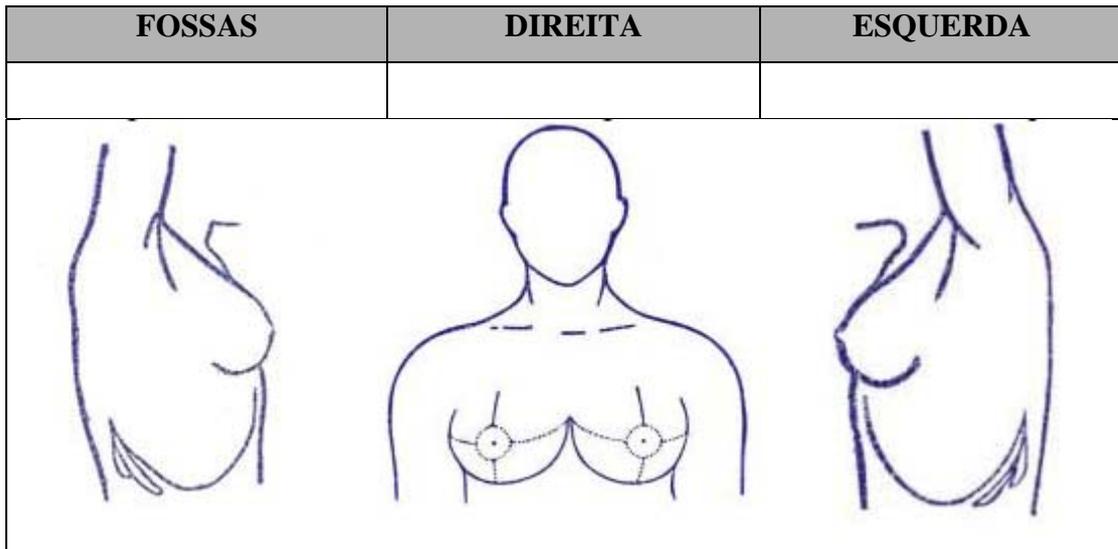
SEGUIMENTO

DATA		DT INICIO TTO	
QT		DIA/CICLO	
RETORNO Nº			

QUEIXAS	
COMPLICAÇÕES	
QT EM DIA?	
QT ATRASADA?	

EXAME FÍSICO

MAMA	DIREITA	ESQUERDA
TAMANHO		
EDEMA		
ERITEMA		
NODULOS CUTANEOS		
MOBILIDADE		
AXILA	DIREITA	ESQUERDA



IMPRESSÃO CLÍNICA	RESPONDENDO		NÃO RESPONDENDO	
	RC PARCIAL	RC COMPLETA	DÇ ESTÁVEL	PROGRESSÃO
CONDUTA				

RESUMO DO SEGUIMENTO

MAMA	PRE- QT(C1)	PRÉ-C2	PRÉ-C3	PRÉ-C4	PRÉ-C5	PRÉ-C6	PRÉ-CX
TAMANHO							
EDEMA							
ERITEMA							
NODULOS CUTANEOS							
MOBILIDADE							
AXILA							
FOSSAS							
IMAGEM	PRE- QT(C1)	PRÉ-C2	PRÉ-C3	PRÉ-C4	PRÉ-C5	PRÉ-C6	PRÉ-CX
PET/CT							
MMG							
USM							
RNMM							
TC TORAX							
TC ABD							
TC PELVE							
CO							

Anexo 4 - Tabela de dados de cada paciente

N	ID	TIPO HIST.	G H	RE	RP	HER 2	FISH	IMUNO	cT	cN	cM	ESQUEMA QT	SUV MA MA	SU V AXI LA	INTERPRE TAÇÃO	ycT	ycN	ycTN M	CX MAMA	CX AXI LA	ypT	ypN	ypT0 N0	ypT0-TisN0	RCB	CLASSE DE RCB
1	27	CDI	2	0	0	3	NSA	HER 2	cT3	N1	0	AC-TH	2,41	2	Com dç metab.	ycT 3	ycN 0	IIB	Mastectomia	EA X	ypTis	ypN1a	Não ypT0 N0	Não ypT0-Tis	-	NFP
2	29	CDI	3	0	0	3	NSA	HER 2	cT2	N1	0	AC-TH	1	1	Normal	ycT 0	ycN 0	0	QDT	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0 N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
3	60	CDI	2	100	20	2	Negativo	Luminal A	cT4b	N0	0	AC-T	1	1	Normal	ycT 1a	ycN 0	I	Mastectomia	EA X	ypT4 b	ypN1a	Não ypT0 N0	Não ypT0-Tis	2,799	II
4	56	CDI	2	80	0	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N0	1	AC-T	1	1	Normal	ycT 2	ycN 0	IIA	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN0	Não ypT0 N0	Não ypT0-Tis	2,105	II
5	29	CDI	2	75	10	2	Positivo	LUMINAL B - HER2	cT3	N3	0	AC-TH	1	1	Normal	ycT 0	ycN 0	0	Mastectomia	EA X	ypT4 b	ypN2a	Não ypT0 N0	Não ypT0-Tis	3,802	III
6	53	CDI	3	80	0	2	Positivo	LUMINAL B - HER2	cT4b	N0	0	AC-TH	1,6	1	Com dç metab.	ycT 0	ycN 0	0	Mastectomia	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0 N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
7	34	CA INVASOR	3	40	0	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N0	0	AC-T	1	1	Normal	ycT 0	ycN 0	0	QDT	EA X	ypT1 c	ypN0	Não ypT0 N0	Não ypT0-Tis	1,361	II
8	56	CDI	3	0	0	2	Positivo	HER 2	cT2	N2	0	TCH	1	1	Normal	ycT 0	ycN 1	IIA	QDT	EA X	ypTis	ypN0	Não ypT0 N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
9	29	CDI	3	50	70	3	NSA	LUMINAL B - HER2	cT3	N2	0	FEC-TH	1	1	Normal	ycT 0	ycN 0	0	Mastectomia	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0 N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
10	52	CDI	3	70	80	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT4b	N1	0	AC-T	1,4	1	Com dç metab.	ycT 2	ycN 0	IIA	Mastectomia	EA X	ypT1 a	ypN1a	Não ypT0 N0	Não ypT0-Tis	1,689	II
11	34	CDI	3	0	0	3	NSA	HER 2	cT3	N2	0	AC-TH	1	0,8	Normal	ycT 0	ycN 0	0	QDT	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0 N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
12	31	CDI	3	0	0	0	NSA	Triplo negativo	cT3	N2	0	AC-T	5,6	1	Com dç metab.	ycT 3	ycN 1	IIIA	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN2a	Não ypT0 N0	Não ypT0-Tis	3,502	III
13	40	CDI	3	0	0	3	NSA	HER 2	cT3	N1	0	AC-TH	1	1	Normal	ycT 0	ycN 0	0	Mastectomia	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0 N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
14	37	CDI	2	30	30	0	NSA	Luminal A	cT3	N0	0	AC-T	1,2	1	Com dç metab.	ycT 2	ycN 0	IIA	QDT	LNS	ypT2	ypN0	Não ypT0 N0	Não ypT0-Tis	2,014	II
15	32	CDI	2	70	40	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N1	0	AC-T	1,3	4,9	Com dç metab.	ycT 0	ycN 0	0	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN1a	Não ypT0 N0	Não ypT0-Tis	3,761	III
16	61	CDI	2	100	5	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT3	N2	0	AC-T	2	1	Com dç metab.	ycT 2	ycN 0	IIA	QDT	EA X	ypT0	ypN1a	Não ypT0 N0	Não ypT0-Tis	1,598	II
17	46	CDI	2	5	70	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT4d	N0	0	AC-T	2,3	1	Com dç metab.	ycT 0	ycN 0	0	Mastectomia	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0 N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
18	35	CDI	3	0	0	1	NSA	Triplo negativo	cT3	N2	0	AC-T	1	1	Normal	ycT 0	ycN 0	0	Mastectomia	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0 N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC

19	62	CDI	3	0	0	0	NSA	Triplo negativo	cT2	N0	0	AC-T	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	QDT	LNS	ypTis	ypN0	Não ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
20	62	CDI	2	100	20	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT3	N3	0	AC-T	2,3	1	Com dç metab.	ycT2	ycN0	IIA	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN0	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	1,944	II
21	28	CDI	3	0	0	0	NSA	Triplo negativo	cT3	N1	0	AC-T	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	QDT	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
22	53	CDI	2	60	80	2	Positivo	LUMINAL B - HER2	cT3	N1	0	AC-TH	1,6	1	Com dç metab.	ycT3	ycN0	IIB	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN0	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	2,276	II
23	45	CDI	3	70	10	3	NSA	LUMINAL B - HER2	cT3	N1	0	AC-TH	2,5	1	Com dç metab.	ycT3	ycN0	IIB	Mastectomia	EA X	ypT3	ypN1a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,766	III
24	50	CDI	3	0	0	0	NSA	Triplo negativo	cT2	N2	0	AC-T	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	QDT	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
25	29	CDI	2	0	0	3	NSA	HER 2	cT2	N1	1	TCH	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	Mastectomia	EA X	ypT1mi	ypN1a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,03	II
26	64	CDI	2	95	0	1	NSA	Luminal A	cT4b	N1	1	AC	2,7	1	Com dç metab.	ycTX	ycNX	TXN X	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN1a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,482	III
27	53	CDI	3	0	0	0	NSA	Triplo negativo	cT4d	N3	0	AC-T	12,5	2,4	Com dç metab.	ycT4b	ycN1	IIIB	Mastectomia	EA X	ypT3	ypN1a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	4,498	III
28	39	CDI	2	90	1	2	Negativo	Luminal B - KI > 14%	cT4b	N3	0	AC-T	2,5	1	Com dç metab.	ycT4b	ycN0	IIIB	Mastectomia	EA X	ypT3	ypN3a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	4,604	III
29	32	CDI	2	0	0	1	NSA	Triplo negativo	cT3	N1	0	AC-T	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	Mastectomia	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
30	41	CDI	1	80	80	1	NSA	Luminal A	cT3	N1	0	AC-T	1	1	Normal	ycT1a	ycN0	I	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN1a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,527	III
31	35	CDI		70	30	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT4b	N3	0	AC-T	1	1	Normal	ycT2	ycN0	IIA	Mastectomia	EA X	ypT3	ypN2a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,668	III
32	54	CDI	3	10	0	3	NSA	LUMINAL B - HER2	cT2	N1	0	AC-TH	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	QDT	LNS	ypT0	ypN0	Sim ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
33	50	CDI	3	0	0	1	NSA	Triplo negativo	cT2	N2	0	AC-T	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	Mastectomia	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
34	38	CDI	1	95	80	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N1	0	AC-T	1	1	Normal	ycT1a	ycN0	I	Mastectomia	EA X	ypTis	ypN3a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	2,041	II
35	32	CLIPLEOM	3	90	10	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT3	N1	0	AC-T	1	1	Normal	ycT2	ycN1	IIB	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN3a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,834	III
36	45	CDI	2	40	20	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT3	N1	0	AC-T	2,4	1	Com dç metab.	ycT2	ycN0	IIA	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN1a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,445	III
37	37	CDI	3	100	90	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT3	N3	0	AC-T	1	1	Normal	ycT4b	ycN0	IIIB	Mastectomia	EA X	ypT3	ypN1a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,693	III
38	38	CDI	3	30	0	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT3	N2	0	AC-T	8,1	1	Com dç metab.	ycT2	ycN1	IIB	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN0	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	2,248	II

39	52	CDI	3	90	70	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N1	0	AC-T	1,9	1	Com dç metab.	ycT1a	ycN0	I	QDT	EA X	ypTis	ypN0	Não ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
40	50	CDI	3	30	70	3	NSA	LUMINAL B - HER2	cT2	N0	0	TH-AC	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	QDT	LNS	ypTis	ypN0(s n)	Não ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
41	65	CDI	3	10	10	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N1	0	Taxol semanal apenas	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	QDT	EA X	ypT1a	ypN0	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	1,14	I
42	63	CA INVASOR	1	95	0	3	NSA	LUMINAL B - HER2	cT4b	N3	0	AC-TH	1	1	Normal	ycT2	ycN0	IIA	Mastectomia	EA X	ypT1c	ypN1a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,202	II
43	70	CDI	3	0	60	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N1	0	AC-T	12,5	1	Com dç metab.	ycT2	ycN1	IIB	QDT	EA X	ypT2	ypN1a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,876	III
44	37	CDI	3	95	0	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT3	N1	0	AC-T	1	1	Normal	ycT1b	ycN0	I	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN2a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,675	III
45	53	CDI	3	0	0	0	NSA	Triplo negativo	cT4b	N1	0	T-AC	1	1	Normal	ycT4b	ycN0	IIIB	Mastectomia	EA X	ypT3	ypN1a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	2,725	II
46	41	CA POUÇO DIFER.		0	0	0	NSA	Triplo negativo	cT4d	N1	0	AC-T	1,2	1	Com dç metab.	ycT2	ycN1	IIB	Mastectomia	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
47	53	CDI	2	100	90	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N3	0	AC-T	1	1	Normal	ycT4b	ycN0	IIIB	Mastectomia	EA X	ypT3	ypN3a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,771	III
48	49	CDI	2	80	90	2	Negativo	Luminal B - KI > 14%	cT3	N1	0	AC-T	1,9	1	Com dç metab.	ycT1c	ycN1	IIA	QDT	EA X	ypT2	ypN3a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,303	III
49	59	CLI	1	95	95	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N0	1	AC-T	1	1	Normal	ycT1a	ycN0	I	Mastectomia	LNS	ypT2	ypN0	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	1,562	II
50	29	CDI	3	0	0	0	NSA	Triplo negativo	cT2	N0	0	T-AC	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	QDT	LNS	ypT0	ypN0	Sim ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
51	34	CDI	2	0	0	3	NSA	HER 2	cT3	N0	0	AC-TH	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	Mastectomia	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
52	50	CA POUÇO DIFERENCIA DO	2	100	20	2	Negativo	Luminal B - KI > 14%	cT4b	N1	0	AC-T	1	1	Normal	ycT2	ycN0	IIA	Mastectomia	EA X	ypT3	ypN1a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	2,421	II
53	57	CDI	3	0	30	3	NSA	LUMINAL B - HER2	cT3	N1	0	AC-TH	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	QDT	EA X	ypTis	ypN0	Não ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
54	41	CDI	3	20	50	3	NSA	LUMINAL B - HER2	cT4b	N1	0	AC-TH	1,8	1	Com dç metab.	ycT2	ycN0	IIA	Mastectomia	EA X	ypTis	ypN0	Não ypT0-N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
55	47	MICROPAPILAR	2	90	100	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT3	N0	0	AC-T	1	1	Normal	ycT2	ycN0	IIA	Mastectomia	LNS	ypT1c	ypN2a	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	3,086	II
56	39	MICROPAPILAR	2	90	40	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N0	0	AC-T	1	1	Normal	ycT1c	ycN0	I	QDT	LNS	ypT2	ypN0(s n)	Não ypT0-N0	Não ypT0-Tis	2,081	II

57	53	CDI	2	95	35	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N1	0	AC-T	3,1	1	Com dç metab.	ycT1c	ycN0	I	Mastectomia	EA X	ypT1c	ypN1a	Não ypT0N0	Não ypT0-Tis	3,291	III
58	66	CDI	3	0	10	3	NSA	LUMINAL B - HER2	cT2	N1	0	AC-TH	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	QDT	LNS	ypT0	ypN0(s n)	Sim ypT0N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
59	52	CDI	3	0	5	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N0	0	AC-T	1,3	1	Com dç metab.	ycT2	ycN0	IIA	QDT	LNS	ypT2	ypN0	Não ypT0N0	Não ypT0-Tis	2,012	II
60	45	CDI	3	40	0	3	NSA	LUMINAL B - HER2	cT3	N1	0	AC-TH	1	1	Normal	ycT1b	ycN1	IIA	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN2a	Não ypT0N0	Não ypT0-Tis	-	NFP
61	37	CDI	3	10	30	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N1	0	AC-T	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	QDT	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
62	62	CLI	2	80	80	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N0	0	AC-T	1	1	Normal	ycT2	ycN0	IIA	QDT	EA X	ypT1c	ypN2a	Não ypT0N0	Não ypT0-Tis	-	NFP
63	62	CDI	3	0	0	3	NSA	HER 2	cT4b	N1	0	AC-TH	1	1	Normal	ycT4b	ycN0	IIIB	Mastectomia	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
64	29	CDI	3	0	0	1	NSA	Triplo negativo	cT4d	N1	0	AC-T	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	Mastectomia	EA X	ypT1a	ypN0	Não ypT0N0	Não ypT0-Tis	1,007	I
65	35	CDI	2	90	5	2	Negativo	Luminal B - KI > 14%	cT2	N3	0	T-AC	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	Mastectomia	EA X	ypT1c	ypN0	Não ypT0N0	Não ypT0-Tis	1,345	I
66	33	CDI	2	40	20	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT3	N1	0	AC-T	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	Mastectomia	EA X	ypTis	ypN0	Não ypT0N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
67	34	CDI	3	90	50	1	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT4b	N1	1	AC	3,6	1	Com dç metab.	ycT4b	ycN1	IIIB	Mastectomia	EA X	ypT4d	ypN3a	Não ypT0N0	Não ypT0-Tis	5,013	III
68	26	CDI	2	0	0	0	NSA	Triplo negativo	cT4d	N2	0	AC-T	8	5,9	Com dç metab.	ycT4b	ycN1	IIIB	Mastectomia	EA X	ypT3	ypN1a	Não ypT0N0	Não ypT0-Tis	4,784	III
69	38	CDI	3	0	0	2	Negativo	Triplo negativo	cT2	N0	0	AC-T	3,8	1	Com dç metab.	ycT0	ycN0	0	QDT	LNS	ypT1c	ypN0(s n)	Não ypT0N0	Não ypT0-Tis	2,11	II
70	40	CDI	3	0	5	2	Negativo	Luminal B - KI > 14%	cT2	N1	0	AC-T	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	QDT	EA X	ypT0	ypN0	Sim ypT0N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC
71	36	META PLASICO	3	1	0	2	Negativo	Luminal B - KI > 14%	cT2	N0	0	AC-T	1,7	1	Com dç metab.	ycT0	ycN0	0	Mastectomia	LNS	ypT1b	ypN0(s n)	Não ypT0N0	Não ypT0-Tis	1,595	II
72	73	META PLASICO	3	15	10	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT4b	N1	0	AC-T	7,8	1	Com dç metab.	ycT4b	ycN0	IIIB	Mastectomia	EA X	ypT2	ypN0	Não ypT0N0	Não ypT0-Tis	2,055	II
73	33	CDI		0	5	0	NSA	Luminal B - KI > 14%	cT2	N0	0	AC-T	1	1	Normal	ycT0	ycN0	0	Mastectomia	LNS	ypT0	ypN0(s n)	Sim ypT0N0	Sim ypT0-Tis	0	0=RpC

Legenda: N: número do caso; ID.: Idade o diagnóstico; Hist.: histológico; GH: grau histológico; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; cT: tamanho clínico do tumor conforme TNM; cN: comprometimento clínico linfonodal conforme TNM; cM: metástase sistêmica clínica/imaginológica conforme TNM; QT.: quimioterapia; SUV: Standard Uptake Value; ycT: tamanho clínico do tumor após tratamento neoadjuvante conforme TNM; cN: comprometimento clínico linfonodal após tratamento neoadjuvante conforme TNM; ypTON0: resposta patológica completa conforme TNM; ypT0-TisN0: resposta patológica quase completa conforme TNM (aceita tumor *in situ*; CX: cirurgia; RCB: Residual Cancer Burden, CDI: carcinoma ductal invasivo; CLI: carcinoma lobular invasivo; NSA: não se aplica; QDT: quadrantectomia; NFP: não fez protocolo de RCB.