

**ANÁLISE DOS FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA
CLÍNICA E PATOLÓGICA EM PACIENTES COM CÂNCER
DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO SUBMETIDOS A
TRATAMENTOS COM QUIMIOTERAPIA
NEOADJUVANTE: CORRELAÇÃO ENTRE PET/CT,
CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR E MARCADORES DE
CICLO CELULAR**

WESLEY PEREIRA ANDRADE

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Soares

Co-orientador: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima

São Paulo

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Andrade, Wesley Pereira

Análise dos fatores preditivos de resposta clínica e patológica em pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidos a tratamentos com quimioterapia neoadjuvante: correlação entre PET/CT, classificação molecular e marcadores de ciclo celular / Wesley Pereira
Andrade, 2011.

110p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Fernando Augusto Soares.

Descritores: 1. CÂNCER DE MAMA 2. QUIMIOTERAPIA
NEOADJUVANTE 3. PET/CT 4. FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA 5.
CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

DEDICATÓRIA

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

Aos meus pais (Neuza e Luiz) e irmãos (Warley e Luiz Jr.) pelo incentivo constante;

À minha esposa (Giovanna) e filha (Isabela) pelo amor, carinho e apoio:

Meu eterno agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas do Departamento de Mastologia (Dra. Maria do Socorro Maciel, Dr. Juan Bautista Donoso Collins, Dr. Hirofumi Iyeyasu, Dr. André Luís de Freitas Perina, Dr. Maurício Dói, Dra. Maria Auxiliadora Bernardi, Dra. Lilian Fraianella) pela ajuda e apoio contínuo.

Ao Dr. Fernando Augusto Soares pelo apoio irrestrito.

Ao Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima que acreditou no projeto e viabilizou a utilização do PET/CT para o desenvolvimento desta pesquisa.

À Dra. Cynthia Aparecida Bueno de Toledo pelo carinho, atenção e paciência.

À Dra. Miriam Rosalina Brites Poli que viabilizou as biópsias da mama e o desenvolvimento do projeto “Biópsia percutânea de agulha grossa (Core Biopsy) com introdução de marcador metálico (clipe) para lesões mamárias”.

Ao Dr. Mario Mourão Neto que incentivou a elaboração inicial e execução deste projeto;

Ao Dr. Daniel Luiz Gimenez que ajudou a escrever o projeto inicial.

À Dra. Ivone e Dr. Marcelo, médicos do departamento de Imagem/Medicina Nuclear, sempre prestativos.

À Dra. Maria Nirvana Formiga pela assessoria em oncologia clínica.

Ao Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt, que muito ajudou na padronização da realização do PET/CT com protocolo específico para aquisição de imagem mamária.

A todos os colegas do Departamento de Imagem e de Oncologia Clínica.

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

Aos funcionários do setor de imagem, em especial Eliane Greb, Luciane Generoso Ribeiro e Nadir Martins que viabilizaram a logística da marcação dos exames sendo sempre atenciosas e prestativas.

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. **Análise dos fatores preditivos de resposta clínica e patológica em pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidos a tratamentos com quimioterapia neoadjuvante: correlação entre PET/CT, classificação molecular e marcadores de ciclo celular.** São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente].

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres em todo o mundo e também no Brasil. É considerado câncer de mama localmente avançado (CMLA) as lesões maiores de 5 cm (T3), lesões que invadem a pele e/ou parede torácica (T4) e aqueles que apresentam linfonodos axilares fixos ou envolvimento de linfonodo da fossa supraclavicular, infraclavicular ou da cadeia torácica interna (N2 e N3) correspondendo aos estádios IIB (T3N0), IIIA, IIIB E IIIC. Dados brasileiros estimam que aproximadamente 1/3 dos casos de câncer de mama em nosso país sejam localmente avançados ao diagnóstico. Atualmente, a melhor estratégia para o tratamento desta patologia é o uso de quimioterapia neoadjuvante com o objetivo de preservação da mama além de propiciar a oportunidade única de avaliar e mensurar a taxa de resposta à quimioterapia *in vivo* e tratar de princípio doença micrometastática. O uso do PET/CT permite estudar o metabolismo tumoral e, de forma não invasiva, mensurar a proliferação celular através do SUV (standard uptake value). Desta forma, seu uso seriado permite a avaliação precoce da efetividade do tratamento quimioterápico instituído proporcionando ao médico informação para manter ou alterar a terapêutica instituída.

Objetivo: Analisar o uso do PET/CT como instrumento de avaliação de resposta precoce em pacientes com tumores de mama localmente avançados submetidos a tratamento com quimioterapia neoadjuvante correlacionando com fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos através da determinação de marcadores moleculares e de ciclo celular. **Materiais e métodos:** Estudo de coorte prospectivo com pacientes com câncer de mama localmente avançado ou com lesão T2 (<5cm) no qual a cirurgia primária seria a mastectomia. Todas as pacientes foram avaliadas e

estadiadas clinicamente e com método de imagem e realizaram de forma adicional um PET/CT basal, um PET/CT após o segundo ciclo de quimioterapia e um terceiro PET/CT ao final do tratamento neoadjuvante. Todas as pacientes também tiveram seu tumor analisado em relação às características anatomopatológicas e imunoistoquímicas para correlação com os dados do PET/CT e com o padrão de resposta patológica avaliado na peça cirúrgica. **Resultados:** No período de fevereiro de 2010 a fevereiro de 2011, analisamos 25 pacientes. A idade variou de 27 a 64 anos, com média de 42,9 anos e mediana de 39 anos. O tamanho tumoral variou de 2,5 a 13 cm, com média de 6,54 cm e mediana de 6,0 cm. Foram submetidos a tratamento cirúrgico oncológico 22 pacientes. A taxa de resposta patológica completa foi de 45,5%. O PET/CT se mostrou capaz de separar o grupo respondedor do grupo não responder com ponto de corte para o delta SUV de -31% com sensibilidade de 60,00%, especificidade de 88,24% e acurácia de 81,82%. Além disso, o PET/CT também se mostrou como o único fator independente capaz de diferenciar o grupo de resposta patológica completa do grupo sem resposta patológica completa com ponto de corte para o delta SUV de -55% com sensibilidade de 90,0%, especificidade de 58,33% e acurácia de 72,73%. **Conclusão:** O uso do PET/CT seriado permite avaliar e prever resposta patológica no cenário de quimioterapia neoadjuvante para CMLA através da análise do delta SUV após o segundo ciclo de quimioterapia e separar o grupo de respondedores de não respondedores. Este trabalho sugere uma aplicabilidade clínica prática para o uso do PET/CT neste cenário, no entanto, são necessários mais estudos, para avaliar o benefício real do PET/CT na monitorização da resposta e de mudança precoce da terapêutica instituída para aqueles casos não respondedores e validar os pontos de cortes sugeridos por este trabalho.

SUMMARY

Andrade WP. [Analysis of predictive factors of clinical and pathological response in patients with locally advanced breast cancer submitted to treatment with neoadjuvant chemotherapy: correlation among PET/CT, molecular classification and cell cycle markers]. São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Breast cancer is the most common malignant neoplasm among women throughout the world and also in Brazil. Locally advanced breast cancer (LABC) is considered in lesions greater than 5 cm (T3), lesions that invade the skin and/or thoracic wall (T4) and those that present with fixed axillary lymph nodes or involvement of the supraclavicular fossa, infraclavicular fossa or internal thoracic chain lymph nodes, (N2 and N3) corresponding to stages IIB (T3N0), IIIA, IIIB and IIIC. Brazilian data estimate that approximately one-third of the breast cancer cases in our country are locally advanced at diagnosis. Currently, the best strategy for the treatment of this pathology is the use of neoadjuvant chemotherapy with the objective of breast preservation, as well as provides the unique opportunity to evaluate and measure the rate of response to chemotherapy *in vivo* and treat the principle micrometastatic disease. The use of PET/CT enables the study of tumor metabolism and noninvasively measure the cell proliferation through standard uptake value (SUV). Thus, its continuing use allows the early assessment of the established chemotherapy treatment effectiveness by providing information to the doctor to maintain or change the established therapy. **Objective:** Analyze the use of PET/CT as an instrument of early response assessment in patients with locally advanced breast tumors treated with neoadjuvant chemotherapy correlating with anatomopathologic and immunohistochemical factors through the determination of molecular and cell cycle markers. **Materials and Methods:** A prospective cohort study of patients with locally advanced breast cancer or with T2 lesion (< 5 cm) in which the primary surgery would be mastectomy. All patients were assessed and clinically staged, and with imaging, additionally underwent a base PET/CT, a

PET/CT after the second cycle of chemotherapy and a third PET/CT at the end of neoadjuvant treatment. All patients also had their tumor analyzed in relation to anatomopathologic and immunohistochemical characteristics for correlation with PET/CT data and pathological response pattern evaluated in surgical specimen.

Results: During the period February 2010 to February 2011, we analyzed 25 patients. The patients' ages ranged from 27 to 64 years, mean 42.9 years and median 39 years. The tumor size ranged from 2.5 to 13 cm, mean of 6.54 cm and median of 6.0 cm. Twenty-two patients underwent oncologic surgical treatment. The complete pathological response rate was 45.5%. PET/CT proved able to separate the responder group and the nonresponder group with delta SUV cutoff point of -31%, with sensitivity of 60.00%, specificity of 88.24% and accuracy of 81.82%. In addition, PET/CT also proved as the only independent factor able to differentiate the complete pathological response group from the group without complete pathological response with delta SUV cutoff point of -55%, with sensitivity of 90.0%, specificity of 58.33% and accuracy of 72.73%.

Conclusion: The use of PET/CT series allows evaluating and predicting pathological response of neoadjuvant chemotherapy for LABC through the analysis of delta SUV after the second cycle of chemotherapy and separates the responder and nonresponder groups. This work suggests a practical clinical applicability for the use of PET/CT in this scenario, however, more studies are needed to assess the real benefit of PET/CT in monitoring the response and early change of therapy established for the cases of nonresponders and validate the cutoff points suggested by this work.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Técnica de inserção do clipe através de agulha de core biopsy.....	39
Figura 2	Painel imunoistoquímico.....	44
Figura 3	Valor do SUV no PET/CT basal e no segundo PET/CT.....	53
Figura 4	Demonstração da variação do SUV entre o 1º e 2º PET/CT (caso 16).....	54
Figura 5	Demonstração da variação do SUV entre o 1º e 2º PET/CT (caso 22)..	54
Figura 6	Demonstração da variação do SUV entre o 1º e 2º PET/CT (caso 19)..	55
Figura 7	Avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica pós quimioterapia neoadjuvante.....	62
Figura 8	Correlação entre expressão do receptor de estrógeno com SUV.....	69
Figura 9	Correlação entre expressão de Ki-67 e SUV.....	69
Figura 10	Correlação entre expressão de D2-40 e SUV.....	71
Figura 11	Correlação entre expressão de CD-31 e SUV.....	71
Figura 12	Correlação entre subtipos moleculares com SUV.....	72
Figura 13	Correlação entre receptor de estrógeno (RE) e Δ SUV.....	75
Figura 14	Correlação entre Ki-67 e Δ SUV.....	76
Figura 15	Correlação entre D2-40 e Δ SUV.....	77

Figura 16 Correlação entre CD-31 e Δ SUV..... 78

Figura 17 Correlação entre subtipos moleculares (fenótipo) e Δ SUV..... 78

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	Quimioterapia neoadjuvante - estudos fase II.....	4
Tabela 2	Quimioterapia neoadjuvante - Estudos fase III comparando quimioterapia neoadjuvante com adjuvante usando o mesmo regime de quimioterapia.....	4
Tabela 3	Estudos fase III comparando diversos regimes de quimioterapia....	5
Tabela 4	Critérios de classificação de grau histológico.....	26
Tabela 5	Critérios de interpretação do HER 2.....	27
Tabela 6	Critérios de interpretação de GLUT 1, c-Kit e P-caderina.....	29
Tabela 7	Características anatomopatológicas e imunoistoquímicas da amostra.....	
Tabela 8	Critérios para classificação imunofenotípica.....	29
Tabela 9	Critérios de resposta clínica.....	32
Tabela 10	Características anatomopatológicas e imunoistoquímicas da amostra	42
Tabela 11	Estadiamento clínico - avaliação pelo exame físico e por exames de imagem convencionais.....	47
Tabela 12	Estadiamento clínico: correlação pelo exame físico, exames de imagem convencionais e correlação com PET/CT.....	48

Tabela 13	Avaliação de resposta clínica após o 2º ciclo de quimioterapia.....	51
Tabela 14	Avaliação de resposta metabólica após o 2º ciclo de quimioterapia (Δ SUV).....	52
Tabela 15	Re-estadiamento após quimioterapia neoadjuvante.....	58
Tabela 16	Avaliação de resposta clínica após término da quimioterapia neoadjuvante.....	60
Tabela 17	Avaliação de resposta patológica.....	62
Tabela 18	Correlação entre resposta clínica e resposta patológica.....	63
Tabela 19	Correlação entre fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos com SUV.....	73
Tabela 20	Correlação entre fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos com Δ SUV.....	79
Tabela 21	Correlação entre resposta clínica completa e fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos da biópsia – variáveis categóricas.....	82
Tabela 22	Correlação entre resposta clínica completa e fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos da biópsia – variáveis numéricas.....	83
Tabela 23	Correlação entre resposta patológica completa e fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos da biópsia (variáveis categóricas).....	85

Tabela 24	Correlação entre resposta patológica completa e fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos da biópsia (variáveis numéricas).....	86
Tabela 25	Correlação entre SUV e resposta patológica completa.....	88
Tabela 26	Predição de resposta patológica completa - correlação entre delta SUV e resposta patológica completa.....	88

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

18F-FDG	Fluordeoxiglicose
A	Adriamicina = doxorrubicina
AC	Adriamicina e ciclofosfamida
ACCOG	Anglo-celtic cooperative oncology group
AP	Anatomopatológico
C2	2º ciclo de quimioterapia
CAP	Colégio Americano de Patologia
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CGA	Campo de grande aumento
CK14	Citoqueratina 14
CK5	Citoqueratina 5
CM	Centímetro
CMF	Ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil
CMLA	Câncer de mama localmente avançado
cN	Status clínico linfonodal axilar conforme classificação TNM
CT	Tomografia computadorizada
cT	Tamanho clínico tumoral conforme classificação TNM
CVAP	Ciclofosfamida, vincristina, adriamicina e predinisona;
DC	Doença
DcE	Doença clinicamente estável
DE	Doença estável
DmE	Doença metabolicamente estável
E	Epirrubicina
EC	Estadiamento clínico
EF	Exame físico
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epitelial
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FAC	5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida
FEC	5-Fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo

GERPAR-DUO	German Preoperative Adriamycin and Docetaxel study II
GH	Grau histológico
GIST	Tumores estromais gastrointestinais
GLUT	Glucose transporter
GN	Grau nuclear
HER2	Receptor tipo 2 do factor de crescimento epidérmico humano
IM	Índice mitótico
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPN	Invasão perineural
IVL	Invasão vascular linfática
IVS	Invasão vascular sanguínea
LND	Linfonodo
M	Metástase conforme classificação TNM
MDACC	MD Anderson Cancer Center
MED1-A	Medida do maior diâmetro aferido no exame físico basal
	Medida do segundo maior diâmetro aferido no exame físico
MED1-B	basal
MED2-A	Medida do maior diâmetro aferido no exame físico após o
	segundo ciclo de quimioterapia
MED2-B	Medida do segundo maior diâmetro aferido no exame físico
	após o segundo ciclo de quimioterapia
MED3-A	Medida do maior diâmetro aferido no exame físico após o
	último ciclo de quimioterapia
MED3-B	Medida do segundo maior diâmetro aferido no exame físico
	após o último ciclo de quimioterapia
MMG	Mamografia
Mod.	Moderado.
N	Linfonodo
ND	Não disponível
NR	Não realizado
NSABP	National Adjuvant Breast and Bowel Project
OMS	Organização Mundial de Saúde
PcD	Progressão clínica de doença
PD	Progressão de doença
PET/CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons com Tomografia

	Computorizada
PmD	Progressão metabólica de doença
QT	Quimioterapia
QTN	Quimioterapia neoadjuvante
r	Índice de correlação de Spearman
RcC	Resposta clínica completa
RCM	Residual cancer burden
RcP	Resposta clínica parcial
RE	Receptor de estrógeno
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RESP	Resposta
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RM	Ressonância magnética
RmC	Resposta metabólica completa
RMM	Ressonância magnética de mamas
RmP	Resposta metabólica parcial
RP	Resposta patológica
RP	Resposta parcial
RpC	Resposta patológica completa = ausência de tumor invasivo
RpC-ST	Resposta patológica completa sub-total - presença apenas de CDIS na peça cirúrgica
	Resposta patológica completa total - ausência de tumor na peça cirúrgica
RpC-T	
RPg	Receptor de Progesterona
SBR	Graduação histológica de SBR
Rx	Radiografia
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SUS	Sistema Único de Saúde
SUV	Standard uptake value
T	Taxano
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TN	Triplo negativo
TTT	Tamanho tumoral total

US	Ultrassom
vs	Versus
ycN	Status clínico linfonodal axilar conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante
ycT	Tamanho clínico tumoral conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante
ycTNM	Estadiamento clínico TNM após tratamento neoadjuvante

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Câncer de mama avançado e quimioterapia neoadjuvante	1
1.2	Fatores preditivos da resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante	9
1.3	O uso de tomografia por emissão de pósitrons na avaliação da resposta à QTN14	
2	OBJETIVO	18
3	PACIENTE E MÉTODO	19
3.1	Tipo de estudo	19
3.2	Casuística	19
3.2.1	Crítérios de inclusão.....	19
3.2.2	Crítérios de exclusão.....	20
3.3	Desenho do projeto	21
3.3.1	Avaliação inicial	21
3.3.2	Realização do PET/CT.....	22
3.3.3	Outros métodos de imagem.....	24
3.4	Estudo anatomopatológico inicial.....	26
3.5	Quimioterapia.....	30
3.6	Avaliação clínica.....	31
3.7	Tratamento cirúrgico.....	33
3.8	Estudo anatomopatológico final.....	34
3.8.1	Método para avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante	35
3.9	Análise estatística.....	36
3.10	Questões éticas.....	36
4	RESULTADOS	38
4.1	Caracterização da amostra	38
4.2	Tratamento quimioterápico	49
4.3	Resposta clínica.....	49

4.4	PET/CT	50
4.5	Re-estadiamento e tratamento cirúrgico	56
4.5.1	Tratamento cirúrgico.....	61
4.6	Análise anatomopatológica	61
4.7	Correlação SUV na mama aferido no primeiro PET/CT com fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos	68
4.8	Correlação do delta SUV com fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos	74
4.9	Correlação entre resposta clínica completa e fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos da biópsia.....	80
4.10	Correlação entre resposta patológica completa e fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos da biópsia.....	83
4.11	Correlação entre SUV e resposta patológica.....	86
5	DISCUSSÃO.....	89
6	CONCLUSÃO	98
7	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	101

ANEXOS

Anexo 1 Classificação TNM - Câncer de Mama

Anexo 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Parecer
Consubstanciado

Anexo 3 Ficha de consultas e seguimento

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE MAMA AVANÇADO E QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

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 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 2010 ocorreram 489.270 casos novos de câncer na população de maneira geral, sendo que o câncer de mama representa também a neoplasia maligna de maior incidência na população feminina em nosso país (desconsiderando o câncer de pele não melanoma). O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil, para o ano de 2010 e 2011, é de 49.240 com uma incidência estimada de 49,27/100 mil mulheres. Quando se analisa a incidência por região, observa-se menor incidência nos estados do norte e nordeste (30/100.000) em relação aos estados do sul e sudeste (64/100.000) - (Ministério da Saúde 2009).

O motivo da maior frequência de câncer de mama em regiões desenvolvidas decorre das alterações dos hábitos de vida das mulheres destas regiões tais como gravidez tardia, menor número de gestações ou nuliparidade, menor tempo de amamentação e uso mais frequente de terapia de reposição hormonal. Além disso, as regiões mais desenvolvidas apresentam programas mais intensivos de rastreamento, com maior acessibilidade à mamografia, bem como maior controle de doenças cardiovasculares, levando a um aumento na expectativa de vida com maior índice de envelhecimento da população e, conseqüentemente, maior possibilidade do desenvolvimento de neoplasias malignas.

Baseado na 7ª edição da classificação de tumores malignos – TNM da União Internacional Contra o Câncer – UICC (EDJE et al. 2009) (Quadro 1), é considerado câncer de mama localmente avançado (CMLA) quando as lesões são maiores de 5 cm (T3), apresentam acometimento da pele e/ou parede torácica (T4) ou ainda quando apresentam linfonodos axilares fixos ou o envolvimento de linfonodo da fossa supraclavicular, infraclavicular ou da cadeia torácica interna (N2 e N3) correspondendo aos estádios IIB (T3N0), IIIA, IIIB E IIIC (LEE et al. 2007; MATHEW et al. 2009). A classificação TNM atualizada para o câncer de mama pode ser vista no Anexo 1.

O CMLA é patologia frequente em nosso país. Conforme publicado por THULER e MENDONÇA em 2005, que analisaram a distribuição por estádios ao diagnóstico de câncer de mama no Brasil em 43.442 mulheres entre 1995- 2002, cerca de 32% destes casos apresentam-se no estágio clínico III (THULER e MENDONÇA 2005). Os dados mais recentes da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP 2009), baseados no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do estado de São

Paulo 2000-2006, mostram frequência semelhante para estágio clínico III, correspondendo a cerca de 27% dos casos. A partir destes dados, percebemos que o câncer de mama é um problema de saúde pública e que o câncer de mama localmente avançado é responsável por aproximadamente um terço dos casos em nosso país contra 6-7% na população feminina americana (LEE et al. 2007; MATHEW et al. 2009). Este fato proporciona cirurgias mais agressivas e mutilantes e está associado a elevadas taxas de recidivas locorregionais e de metástases sistêmicas, contribuindo para a manutenção de elevadas taxas de mortalidade em nosso país.

O primeiro trabalho a descrever o uso de quimioterapia neoadjuvante (QTN) para CMLA foi publicado por De Lena em 1978 e a partir de então vários outros trabalhos se sucederam (DE LENA et al. 1978; MATHEW et al. 2009). Na Tabela 1 estão listados os primeiros estudos fase II de quimioterapia neoadjuvante. Destes primeiros ensaios percebe-se que a QTN proporciona boas taxas de resposta clínica e uma frequência variável de cirurgias conservadoras. A partir destes resultados, a QTN passou a ser adotada como uma opção terapêutica (MATHEW et al. 2009).

Entretanto, estes estudos fase II não tinham o poder de demonstrar se a QTN poderia resultar em um benefício de sobrevida. Neste sentido, foram elaborados estudos fase III, que compararam a eficácia do mesmo regime quimioterápico utilizado tanto no cenário neoadjuvante quanto no cenário adjuvante. Na Tabela 2 estão listados os resultados de três estudos randomizados. Nestes trabalhos não houve nenhuma diferença nas sobrevidas livre de doença ou global. Uma explicação hipotética é que nestes estudos as amostras eram constituídas de pacientes com estadiamentos clínicos (EC) muito heterogêneos, que variavam de EC I a EC IIb, no qual a quimioterapia tem um impacto variável em termos de sobrevida.

Tabela 1 - Quimioterapia neoadjuvante - Estudos fase II.

Estudo	n	EC	Taxa de resposta clínica (%)	Cirurgia conservadora
Bonadonna et al. 1990	165	IIa - IIIb	74,5	88,0
Smith et al. 1995	50	IIb - IIIb	98,0	62,0
Schwartz et al. 1994	189	IIb - IIIb	85,0	34,0
Hortobagyi et al. 1988	48	IIIa	89,0	NA
Anderson et al. 1991	88	II-IIIa	72,0	7,0

Legenda: EC: estadiamento clínico; NA: não avaliado

Tabela 2 – Quimioterapia neoadjuvante - Estudos fase III comparando quimioterapia neoadjuvante com adjuvante usando o mesmo regime de quimioterapia.

Estudo	Tamanho da amostra e estágio	QT	RcC (%)	RpC (%)	Benefício SLD	Benefício SG
Fisher et al. 1997 - NSABP B-18	1.523 T1-3N0-1	AC	80	13	Não	Não
Van der Hage et al. 2001- EORTC 10902	698 T1c-4b N0-1	FEC	49	4	Não	Não
Scholl et al. 1994	414 T2-3N0-1	FAC	85	ND	Não	Não

Legenda: QT: quimioterapia; RcC: resposta clínica completa; RpC: resposta patológica completa; SLD: sobrevida livre de doença; SG: sobrevida global; AC: adriamicina e ciclofosfamida; FAC: 5-Fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida; FEC: 5-Fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida; ND: não disponível.

Provavelmente o “*downstaging*” atingido com a QTN em um estágio clínico III tem um impacto na sobrevida muito maior que em estágios iniciais, onde é notório o conceito do modesto benefício de sobrevida em estágios iniciais com quimioterapia.

A partir da metade da década de 90, os taxanos foram incluídos no arsenal terapêutico do câncer de mama e, atualmente, considera-se como protocolo padrão oferecer regimes que combinem antraciclinas e taxanos no tratamento adjuvante ou

neoadjuvante. Na Tabela 3 estão diversos estudos fase III que comparam regimes com taxanos versus sem taxanos e regimes com associações de taxanos com antracíclicos versus esquemas sequenciais. Os resultados destes estudos demonstraram que os taxanos acrescentam ganho na probabilidade de taxa de resposta completa patológica. O esquema sequencial parece ser mais eficiente que a associação de todas as drogas para o mesmo ciclo e que o paclitaxel em regime semanal é superior ao regime a cada três semanas.

Tabela 3 - Estudos fase III comparando diversos regimes de quimioterapia.

Estudo Clínico	N	Regime de QT	RpC	p
NSABP B-27 (Bear et al. 2006)	2.411	AC x 4 vs. AC x 4 → T x 4	14 26	< 0,001
Aberdeen (Smith et al. 2002)	162	CVAP x 8 vs. CVAP x 4 → T x 4	15 31	0,06
GEPAR-DUO (Von Minckwitz et al. 2005)	913	AC x 4 → D x 4 vs. AD x 4	22 11	<0,001
ACCOG (Evans et al. 2005)	632	AC x 6 vs. AD x 6	24 21	0,61
MDACC (Buzdar et al. 1999)	258	T x 4 → FAC x 4 vs. T x 12 → FAC x 4	14 29	<0,01

Legenda: QT: quimioterapia; RpC: resposta completa patológica; AC: adriamicina e ciclofosfamida; T: taxano; E: epirrubicina; AT: doxorubicina e paclitaxel; CMF: ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil; AD: adriamicina e docetaxel; ET: epirrubicina e paclitaxel; CVAP: ciclofosfamida, vincristina, adriamicina e prednisona; FAC: 5-Fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida; vs: versus.

Destes estudos randomizados, o maior é o NSABP B-27 (BEAR et al. 2006) que randomizou os pacientes para um dos três grupos, a saber: (a) quatro ciclos de adriamicina e ciclofosfamida (AC) neoadjuvante (Grupo 1); (b) quatro ciclos de AC seguidos de quatro ciclos de docetaxel neoadjuvante (Grupo 2) e; (c) quatro ciclos de AC seguidos de 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 QTN proporcionou uma maior taxa de resposta clínica completa (64% vs. 40%; $p < 0,001$) e uma superioridade

na taxa de resposta patológica completa (26% vs. 14%, $p<0,001$), quando comparado ao grupo que recebeu quatro ciclos de AC somente.

Os resultados destes estudos demonstram que os taxanos, especialmente o docetaxel, acrescentam ganho na probabilidade de taxa de resposta patológica completa. Além disso, o esquema sequencial parece ser mais eficiente que a combinação e 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 CMLA é o uso de QTN com antracíclicos e taxanos, com objetivo de preservar a mama através da realização de quadrantectomia para aquelas pacientes que obtiveram resposta adequada com a QTN. Outra abordagem aceitável é a realização de mastectomia radical de princípio naquelas pacientes em que a preservação da mama não está indicada ou na situação que a paciente não deseja a manutenção do órgão. Uma terceira indicação de mastectomia seria para os casos da não obtenção de resposta clínica satisfatória ou casos que progrediram em vigência da neoadjuvância.

Outras vantagens da QTN incluem tornar os tumores irresssecáveis 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 et al. 2007).

A taxa de resposta clínica com QTN se aproxima dos 80%, com respostas mais elevadas com o uso do taxano. A taxa de resposta clínica parcial (RcP) é de aproximadamente 50% e de resposta clínica completa (RcC) é de cerca de 30%. Aproximadamente 20% dos pacientes não respondem, sendo que 17% apresentam

doença estável (DE) e 3% apresentam progressão de doença (PD) em vigência da QTN (LEE et al. 2007).

O melhor método para avaliação de resposta clínica/imaginológica neste grupo de pacientes ainda não está bem estabelecida. 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 no entanto, apresenta limitação para avaliação de resposta em câncer de mama (THERASSE et al. 2000). Atualmente, o melhor método de imagem que dispomos é a ressonância magnética de mamas (RMM) através da comparação das imagens pré e pós-QTN, com determinação do tamanho tumoral, padrão e intensidade da captação do gadolínio (DELILLE et al. 2003).

O método mais adequado para a avaliação da resposta da QTN é o padrão de resposta patológica (Rp). Este é realizado pelo mapeamento 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, além de alguns extraírem os dados do laudo diagnóstico, sem nenhuma revisão do material pelo patologista.

SYMMANS et al. (2007) revisaram os laudos anatomopatológicos e os cortes histológicos de 382 pacientes em duas diferentes coortes de tratamento: uma com paclitaxel seguido de FAC (fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida) e outra com regime único de FAC. Nesse estudo, após a obtenção da dimensão do leito tumoral primário macroscópico na peça cirúrgica, cortes histológicos foram submetidos de toda a região, 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*) foi calculado como um índice contínuo, após a análise multivariada de regressão de COX, combinando as medidas do tumor primário (dimensão e celularidade em %) e metástase linfonodal (número de linfonodo e dimensão da maior metástase), para prever a sobrevida livre de recorrência à distância. Além de adicionar informação prognóstica, esse índice melhor individualiza a resposta patológica completa (RpC) da doença residual mínima (RCB-I). 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, se 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, em nosso entender, permite uma avaliação mais global da resposta à QTN e, se aplicado em todos os trabalhos, poderíamos obter resultados mais precisos e mais comparativos entre os trabalhos que abordam o tema.

Apesar dos trabalhos clássicos não demonstrarem diferença em sobrevida global entre os grupos de quimioterapia neoadjuvante *versus* quimioterapia adjuvante (Fisher et al. 1997) é sabido que pacientes que apresentam resposta patológica completa apresentam maior sobrevida global e maior intervalo livre de doença quando comparado com o grupo que ao alcançou este grau de resposta, sendo então, a RpC um importante fator prognóstico (BEAR et al. 2006; LEE et al. 2007).

1.2 FATORES PREDITIVOS DA RESPOSTA PATOLÓGICA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

O encontro de fatores preditivos à resposta à QTN é um anseio de todos que trabalham com o câncer de mama. A literatura sobre o assunto é bastante rica e a maioria dos trabalhos tentam correlacionar aspectos morfológicos, marcadores imunoistoquímicos e assinaturas gênicas com a resposta patológica.

O tipo histológico é um fator importante na predição da resposta à QTN. Alguns tipos especiais, como a carcinoma micropapilar puro praticamente não responde à QTN. Igualmente, os índices de RpC obtidos em carcinomas lobulares são usualmente menores daqueles observados no carcinoma ductal infiltrante usual. O grau histológico também está relacionado à resposta à QTN. Os tumores de mais alto grau tendem a apresentar maior índice de RpC (ALVARADO-CABRERO et al. 2009).

Além dos aspectos morfológicos usuais, o uso de marcadores como fatores preditivos de resposta à QTN tem sido bastante citado na literatura. Os mais estudados são os receptores hormonais – receptor de estrógeno (RE) e receptor de progesterona (RPg). A expressão imunoistoquímica dos RE e RPg usualmente se correlacionam inversamente à resposta à QTN. ALVARADO-CABRERO et al. (2009) demonstraram que os tumores com RpC eram, em 90% dos casos, RE negativos enquanto que aqueles com RpP e não-respondedores eram RE negativos em 58% dos casos. Resultado similar foi obtido por TORDAI et al. (2008) que observaram 9% de RpC nos grupo RE positivo e 53% de RpC no grupo RE negativo. Já, POHL et al. (2003) observaram RpC em 6/26 (23%) tumores RE positivo contra

apenas 1/39 (2,5%) nos casos RE negativos. A importância da presença dos receptores hormonais parece ser independente do regime terapêutico utilizado (FORMENTI et al. 2002; POHL et al. 2003; WANG et al. 2009; JEONG et al. 2010). Mais recentemente, PEINTINGER et al. (2008) demonstraram que pacientes com tumores RE/HER2 positivos respondem melhor à terapia com trastuzumab do que pacientes RE negativos/HER2 positivo.

O índice de proliferação celular medido por marcadores de ciclo celular também tem sido estudado com fator preditivo de resposta à QTN. O marcador mais utilizados neste sentido é o Ki-67. De modo geral os trabalhos indicam que os tumores com alta expressão de Ki-67 são melhores respondedores à QTN (POHL et al. 2003; BOZZETTI et al. 2006; LI X-R et al. 2010; BECETTER et al. 2011). Outros marcadores do ciclo celular, tais como p21, p27 e ciclinas são menos estudados e geralmente não encontram correlação com a resposta à QTN (POHL et al. 2003; LI X-R et al. 2010).

A amplificação do gene *HER2/neu* e a correspondente superexpressão protéica medida por imunoistoquímica fazem parte do protocolo de análise do carcinoma de mama, inclusive definindo um fenótipo molecular particular. É indubitavelmente um fator prognóstico bem estabelecido e indicativo de tratamento com droga-alvo específica - o trastuzumab. A superexpressão de HER2 esteve associada à resposta patológica em tumores tratados com regime de docetaxel, epirrubicina e ciclofosfamida, mas não teve efetividade para pacientes tratadas com regimes contendo vinorelbina, vincristina, 5'fluoracil e ciclofosfamida ou epirrubicina, 5'fluoracil e ciclofosfamida (LEAN et al. 2005; SCHIPPINGER et al. 2007; CHEN et al. 2008; WANG et al. 2009; JEONG et al. 2010), aspecto não

confirmado por outros autores (BOZZETTI et al. 2006). Outros fatores epidérmicos de crescimento como o EGFR são menos estudados e a sua não-expressão correlacionou-se com resposta à QTN em tumores triplo-negativos (LI X-R et al. 2010). O mesmo não foi demonstrado por SCHIPPINGER et al. (2007) em pacientes tratadas com regimes baseados em antraciclinas.

O gene supressor de tumores *TP53* e a expressão imunoistoquímica da proteína p53 são outros marcadores amplamente estudados na literatura. POHL et al. (2003) não encontraram relação da expressão protéica de p53 e resposta QTN. Por outro lado, AGNELLI et al. (2003) demonstraram que a não-expressão de p53 esteve correlacionada com a melhor resposta a tratamentos baseados em antraciclinas em tumores localmente avançados.

A capacidade de formar novos vasos é essencial para que uma neoplasia cresça. A neoangiogênese foi correlacionada com o prognóstico nas neoplasias de mama há mais de 20 anos e permanece controversa até hoje (WEIDNER et al. 1991; WEIDNER et al. 1992; GOULDING et al. 1995; JACQUEMIER et al. 1998). A relação entre a capacidade de formar vasos e a QTN é menos estudada na literatura. PAULSEN et al. (1997) analisaram 63 pacientes que foram submetidas à QTN com doxorrubina e não encontrou relação entre a microdensidade vascular medida em área com a expressão imunoistoquímica com fator VIII e com qualquer tipo de resposta ao tratamento. Outro aspecto interessante é que a QTN pode afetar a quantificação da microdensidade vascular mostrando o seu efeito sobre o microambiente tumoral (BOTTINI et al. 2002).

Mais recentemente com o advento de técnicas moleculares mais sofisticadas, as diversas assinaturas gênicas têm sido utilizadas para predizer a resposta ao

tratamento. TORDAI et al. (2008) analisaram 123 pacientes tratadas com QTN baseadas em regimes contendo paclitaxel, 5-fluoracil, doxorrubina e ciclofosfamida, divididas em 51 casos RE negativos e 82 casos RE positivos. Para tal, os autores utilizaram uma plataforma de 852 genes da Affimetrix. A análise das diversas assinaturas gênicas mostrou que a assinatura de genes ligados à proliferação celular e do relacionado grau genômico foram preditivos da resposta à QTN no grupo total de tumores. Em relação aos tumores RE positivos, a assinatura da via do E2F3 esteve associada à resposta patológica, enquanto que a assinatura de mutação do p53 e dos genes relacionados ao RE estavam associados à resistência ao tratamento.

MINA et al. (2007) estudaram 45 pacientes e correlacionaram a resposta à QTN com diversas assinaturas gênicas. Estudando 274 genes candidatos, os autores demonstram que 22 destes se correlacionaram com a RpC e que foram agrupados em três grandes “*clusters*”: genes relacionados com a angiogênese, genes relacionados com proliferação celular e genes relacionados com a invasão tumoral. A expressão de genes relacionados à proliferação celular, somada à assinatura relacionado com RE e de resposta imune também se correlacionou com a RpC no estudo de 89 pacientes com câncer de mama localmente avançado (GIANNI et al. 2005).

FOLGUEIRA et al. (2005) descreveram um grupo de genes associados à resposta em tratamento quimioterápico à base de doxorrubicina e correlacionou com resposta patológica completa, sendo os melhores discriminadores obtidos com os trios de genes *PRSS11*, *MTSS1* e *CLPTM1* (95,4% de acerto) e *44PRSS11*, *MTSS1* e *CLPTM1* (94,5% de acerto).

Os conhecimentos de expressão gênica levaram ao que conhecemos hoje como fenótipos moleculares do carcinoma de mama (PEROU et al. 2000; SORLIE et

al. 2001, 2003). O trabalho de PEROU et al. (2000) analisou 65 amostras de 42 doentes utilizando a técnica de expressão gênica por cDNA microarranjo e com análise hierárquica não-supervisionada e utilizando uma lista de genes definidos com aqueles que apresentavam expressão diferencial entre os diferentes espécimes mas não entre os tumores do mesmo pacientes, levando à estratégia de realçar as diferenças entre os tumores e não as variações individuais dos pacientes. Em complemento a este trabalho, SORLIE et al. (2001) analisaram 85 experimentos com 78 carcinomas, três fibroadenomas e quatro tecidos mamários normais e com a mesma estratégia para validar os primeiros achados. Estes experimentos definiram cinco grandes grupos baseados na expressão de poucos genes. Mais importante do que isto foi que esta classificação se mostrou de valor prognóstico e validava comportamentos clínicos bem conhecidos demonstrados pela literatura pertinente. Estes tipos foram chamados de Luminais (A e B), super-expressor de c-erbB-2, tipo basal e aqueles semelhantes à mama normal. A identificação destes grupos pode ser facilmente realizada por estudo imunoistoquímico de poucos marcadores (DE BROT et al. 2009; DUTRA et al. 2009). A utilização desta divisão é útil na avaliação de resposta ao tratamento quimioterápico com regimes baseados em docetaxel em pacientes com linfonodos comprometidos (HUGH et al. 2009) e regimes baseados em carboplatina/paclitaxel sem antracíclicos (SIKOV et al. 2009). De modo geral, tumores triplo negativos, como decorrência da própria natureza dos marcadores que o define, são melhores respondedores à QTN (BECETTER et al. 2011).

Além dos fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos, sabemos que tumores de menor tamanho apresentam maiores taxas de RpC pelo motivo claro de apresentarem menor volume de doença (LEE et al. 2007), ou seja, é mais fácil

alcançar RpC para um tumor cT1c que para um tumor cT3 dentro de um mesmo subtipo imunofenotípico. Da mesma forma, o PET/CT também é um exame preditivo de resposta, pois pacientes com tumores com SUV alto apresentam maiores taxas de resposta uma vez que estão relacionados a fatores tumorais próprios associados com alto metabolismo tumoral (AVRIL et al. 2009).

1.3 O USO DE TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QTN

O uso do tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT, do inglês *positron emission tomography*) está cada vez mais frequente em oncologia permitindo estudar o metabolismo tumoral através do uso de glicose marcada pelo material radioativo Flúor 18 (*[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose*) uma vez que a maioria dos tumores apresenta em estado hipermetabólico, com grande utilização de glicose. Este método permite de forma não invasiva a mensuração da proliferação celular através do valor de captação padrão (SUV, do inglês *Standard Uptake Value*) (KIM et al. 2004). Vários trabalhos na literatura têm mostrado a utilização do PET/CT para 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 (SCHELLING et al. 2000; AVRIL et al. 2009).

Em relação ao uso do PET/CT em paciente com CMLA há poucos estudos na literatura a este respeito. 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, não-respondedoras. O PET/CT foi aplicado após o segundo ciclo e comparado com a resposta patológica ao final do tratamento. Utilizando o *cutoff* 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). Mais recentemente, JACOBS et al. (2011) analisaram 6 casos com PET/CT/RM. Destes, 5 casos foram considerados respondedores parciais e 1 caso foi considerado não-respondedor. Os autores observaram maior redução do SUV nas pacientes respondedoras quando comparado com a paciente não respondedora, embora estes números sejam extremamente pequenos para qualquer conclusão mais abrangente (JACOBS et al. 2011).

O uso do PET/CT também tem sido advogado para o acompanhamento do tratamento hormonal neoadjuvante. UEDA et al. (2010) analisaram 11 pacientes (12 tumores) com carcinoma de mama hormônio-dependente tratadas com letrozol neoadjuvante, sendo que seis tumores foram consideradas respondedoras utilizando-se o critério de diminuição de 40% do SUV entre o PET/CT basal e o PET/CT depois de 4 semanas de tratamento. A diminuição média do SUV nos tumores respondedores foi de cerca de 61%, enquanto que nos tumores não-respondedores, este índice ficou por volta de 14,2%. De modo interessante, não houve diferença na resposta patológica entre os dois grupos, mas o índice de marcação pelo Ki-67 teve

diminuição significativa entre os tumores respondedores quando comparados com a biópsia realizada no momento do diagnóstico (UEDA et al. 2010).

Outra situação em que o PET/CT pode ser utilizado é no sentido de monitorar a resposta das metástases axilares durante a QTN. STRAVER et al. (2010) analisou 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).

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 são glicoproteínas com 12 segmentos de domínios exofascial e endofascial transmembranares (YOUNES et al. 1995). 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). A expressão de GLUT1 e GLUT3 associa-se com a captação de 18F-FDG na grande maioria das neoplasias (AYALA et al. 2010). A expressão de GLUT1 é mais frequente nos carcinomas epidermóides dos diversos sítios e menos frequentes nos

adenocarcinomas, incluindo os adenocarcinomas primários da mama (CARVALHO et al. 2011).

Analisaremos também neste trabalho a proteína GLUT1 que, conforme comentado acima, é uma enzima relacionada ao transporte de glicose para o interior da célula, o que permitirá estudar a efetividade do PET/CT correlacionado com a capacidade da célula tumoral de transportar a glicose marcada do interstício para o seu interior da célula.

Frente ao exposto anteriormente percebe-se que o PET/CT se mostra como uma ferramenta útil na monitorização de resposta à quimioterapia neoadjuvante, no entanto, observa-se que ainda não há padronização para a realização do segundo PET/CT bem como na definição dos pontos de corte para separar o grupo respondedor do grupo não respondedor (GROHEUX et al. 2010). Desta forma, foi proposto a realização deste trabalho para tentar responder algumas destas perguntas.

2 OBJETIVOS

Frente ao exposto nesta introdução e considerando a pequena quantidade de informação em relação à utilização do PET/CT como avaliação preditiva da resposta à QTN o presente trabalho tem o objetivo geral de:

Analisar o uso do PET/CT como instrumento de avaliação de resposta precoce em pacientes com carcinoma infiltrante da mama submetidos a tratamento com quimioterapia neoadjuvante correlacionando com fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos através da determinação de marcadores moleculares e de ciclo celular.

Como objetivos específicos este trabalho se propõe a:

- 1 Analisar a variação do SUV após dois ciclos de QTN comparando o achado inicial com a resposta clínica e patológica analisada quando da cirurgia;
- 2 Analisar este resultado em relação aos fatores morfológicos tradicionais como o grau histológico, grau nuclear e índice mitótico;
- 3 Analisar este resultado em relação aos marcadores imunoistoquímicos de receptores de estrógeno e progesterona, HER2, citoqueratina 5, citoqueratina 14, p63, p53, ki-67, EGFR, podoplanina (densidade microvascular linfática), CD-31 (densidade microvascular sanguínea), caveolina-1, P-caderina, GLUT1, c-Kit;
- 4 Analisar a redução do SUV em relação ao fenótipo molecular definido como luminal A, luminal B, superexpressor de HER2 e triplo negativo.

3 PACIENTE E MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este protocolo consiste em um estudo de coorte prospectivo

3.2 CASUÍSTICA

Foram convidados a participar desde estudo as pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado atendidas no ambulatório do Departamento de Mastologia do Hospital A.C. Camargo com indicação de tratamento com quimioterapia neoadjuvante, no período de Fevereiro de 2010 a Fevereiro de 2011, mediante livre aceitação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foi realizada coleta de material (biópsia) na época do diagnóstico com determinação de marcadores molecular e marcadores de ciclo celular e também realização do PET/CT para avaliação do metabolismo tumoral através da determinação do SUV pré-quimioterapia, após 2 ciclos e ao término da quimioterapia.

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis para este estudo os pacientes que obedecerem a todos os seguintes critérios:

1. Pacientes do sexo feminino

2. Portadora de câncer de mama localmente avançado - lesões maiores de 5 cm (T3) ou lesões que invadem a pele e/ou parede torácica (T4) ou aqueles que apresentam linfonodos axilares fixos ou envolvimento de linfonodo da fossa supraclavicular, infraclavicular ou da cadeia torácica interna (N2 e N3)
3. Portadoras de câncer de mama T2 (<5cm) no qual a cirurgia primária seria mastectomia devido à relação mama tumor desfavorável e que poderia alcançar boa resposta com a quimioterapia neoadjuvante para preservação da mama.
4. Idade entre 18 e 70 anos
5. Realizar todo o tratamento quimioterápico e cirúrgico bem como propedêutico no Hospital A. C. Camargo
6. Performance clínica ECOG 0 a 2
7. Concordância em participarem do estudo documentado através de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
8. Viabilidade de seguimento do paciente

3.2.2 Critérios de exclusão

Serão excluídas as pacientes que apresentarem um dos seguintes critérios:

1. Gestantes;
2. Pacientes que não conseguirem completar pelo menos 2 ciclos de quimioterapia;
3. Pacientes que não realizaram ao menos o PET/CT basal e o 2º PET/CT após o 2º ciclo de QTN.

3.3 DESENHO DO ESTUDO

3.3.1 Avaliação inicial

As pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade foram convidados a participar do estudo por um médico do Departamento de Mastologia ou do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo. Uma vez aceito o convite, a paciente deveria retornar em consulta com um dos médicos investigadores, com tempo disponível de 45 minutos a 1 hora (podendo ser estendido em caso de necessidade) para os pesquisadores explicarem os procedimentos do estudo, os exames a serem realizados e sua cronologia, o tratamento proposto e esclarecimento das dúvidas. Foi apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2) e assinado após o paciente ter lido e esclarecido suas dúvidas.

À primeira consulta, a paciente era orientada a trazer todos os resultados dos exames relativos à doença já realizados: mamografia, ultrassonografia mamária, ressonância nuclear magnética de mamas, Rx ou tomografia computadorizada (TC) de tórax, ultrassonografia ou TC de abdômen e pelve, cintilografia óssea, exames laboratoriais e laudo anatomopatológico se já tivesse sido submetido à biópsia. Durante a consulta inicial, foi realizado 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 resultado de exames laboratoriais e de imagem.

Após esta consulta inicial, as pacientes selecionadas para o estudo e sem biópsia prévia, realizaram biópsia percutânea de 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 também realizaram biópsia percutânea por agulha grossa para colocação do clipe metálico no centro do tumor e coleta de novo fragmento tumoral para análise anatomopatológica e armazenamento no Banco de Tumores.

Além disto, todos os pacientes tiveram data agendada do primeiro PET/CT e dos demais exames acima mencionados que eventualmente ainda não haviam sido realizados. Os exames faltantes foram, preferencialmente, realizados no Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo, de forma breve para não interferir na programação do tratamento quimioterápico.

3.3.2 Realização do PET/CT

A Cronograma

O primeiro PET/CT foi realizado pré-tratamento (basal) e o segundo PET/CT foi realizado após o segundo ciclo e imediatamente antes do 3º ciclo de quimioterapia. Ao término de todo o tratamento neoadjuvante foi realizado outro PET/CT.

B Equipamento

Os exames serão realizados no equipamento PET/CT GEMINI Philips em uso no Hospital A.C. Camargo

C Metodologia de realização do exame

Todos os exames de PET/CT foram realizados no setor de Medicina Nuclear do Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo de acordo com o protocolo utilizado por este departamento

A obtenção das imagens do PET/CT foi feita cerca de 90 minutos após a injeção venosa do 18F-FDG e a duração do exame desde a aquisição das imagens até a verificação da qualidade das mesmas é de cerca de 50 minutos a 1 hora. O exame incluiu a aquisição de imagem de Tomografia Computadorizada (TC) sem contraste seguido do PET, englobando desde o segmento cefálico até, aproximadamente, o terço médio das coxas.

D Análise do PET/CT

As imagens de PET/CT foram avaliadas pelos por médicos nucleares do Departamento de Imagem/Medicina Nuclear do Hospital A.C. Camargo. Os critérios para a interpretação dos estudos de PET/CT incluem áreas de concentração anômala do 18F-FDG e as análises foram qualitativa (visual) e quantitativa (através da medida dos valores de concentração padrão do 18F-FDG ou SUV nas áreas anômalas encontradas).

As informações dos laudos foram anexadas à ficha de dados dos pacientes ao retornarem em consulta no Departamento de Mastologia ou Oncologia Clínica. Foi considerado para cada caso o SUV máximo e progressivamente avaliada a redução de atividade metabólica pelo PET/CT (mensuração da queda do SUV ou delta (Δ) SUV) entre o 1º, 2º e o 3º exame.

O PET/CT foi realizado de forma seriada, sendo um basal (antes do início da quimioterapia) e outro após o segundo ciclo de quimioterapia com a finalidade de se comparar a variação do SUV (Δ SUV) e tentar estimar a sua relação para diferenciar pacientes respondedores de não respondedores. Valores negativos corresponder à resposta e valores positivos do Δ SUV corresponde a aumento da captação a despeito da quimioterapia. O SUV fisiológico (normal) foi definido como um (1). O Δ SUV é calculado, na maioria dos trabalhos, de acordo a seguinte equação:

$$\Delta \text{ SUV} = 100 \times [(\text{SUV pós 2º ciclo} - \text{SUV basal}) / \text{SUV basal}]$$

O que apresenta um viés em relação ao valor do Δ SUV uma vez que o valor normal do SUV é um (e não zero) e desta forma nunca se atingiria uma redução de 100%. Para contornar esta situação propomos o cálculo do Δ SUV corrigido (Δ SUVc) através do seguinte cálculo:

$$\Delta \text{ SUVc} = 100 \times [(\text{SUV pós 2º ciclo} - 1) - (\text{SUV basal} - 1)] / (\text{SUV basal} - 1)$$

Promovemos uma comparação entre Δ SUV e o Δ SUVc e uma validação interna do mesmo. Todos os cálculos foram feito com os dois SUV apresentando alta correlação entre si, no entanto, apresentamos os resultados neste trabalho através da expressão do Δ SUVc por se tratar de valor mais fidedigno e o trataremos, daqui para frente, apenas por Δ SUV.

3.3.3 Outros métodos de imagem

A Mamografia

Realizada no início do tratamento e ao término, como modalidade de estadiamento locorregional, conforme protocolo atual avaliando o tamanho tumoral e a extensão da área de microcalcificações.

B Ressonância Magnética das mamas (RMM)

Realizada no início do tratamento e ao término, como modalidade de estadiamento locorregional, conforme protocolo atual avaliando o tamanho tumoral e seu padrão de captação do contraste paramagnético.

C Ultrassonografia Mamária

A ultrassonografia(US) mamária realizada no início do tratamento e ao término do mesmo, como modalidade de estadiamento locorregional, conforme protocolo atual avaliando o tamanho tumoral e acometimento linfonodal axilar. Deveria ser utilizado ainda para guiar a biópsia de agulha grossa quando da realização da mesma para retirada de material para estudo anatomopatológico, coleta de material para banco de tumores e colocação de clipe metálico no interior do tumor.

E RX, Ultrassonografia, Tomografia Computadorizada

Realizados para avaliação de metástase sistêmica Rx de tórax ou TC de tórax e US de abdômen e pelve ou TC de abdômen e pelve com finalidade de estadiamento sistêmico na dependência do estadiamento inicial do paciente no início e ao final do tratamento com QTN.

F Cintilografia Óssea

Realizada no início do tratamento e ao término do mesmo com a intenção de pesquisar metástase óssea.

3.4 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO INICIAL

Todas as lâminas provenientes de todas as biópsias da neoplasia primária da mama pré-quimioterapia neoadjuvante foram revisadas por um único médico patologista do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo, 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 realizadas para os anticorpos estabelecidos nesta pesquisa.

1. 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, para o grau nuclear e para a quantidade de figuras de mitose em 10 campos de grande aumento (CGA) na neoplasia com soma total variado de 3 a 9 (Tabela 4).

Tabela 4 – Critérios de classificação de grau histológico.

Característica	Critério	Nota
Formação de túbulo	>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
Grau histológico combinado		Escore
INTERPRETAÇÃO	Baixo grau (I)	3-5
	Grau intermediário (II)	6-7
	Alto grau (III)	8-9

Legenda: CGA – campo de grande aumento

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

2. Receptor de estrógeno – utilizado o anticorpo **SP1 (DAKO)** com resultado expresso em porcentagem de positividade nas células neoplásicas;
3. Receptor de progesterona - utilizado o anticorpo **PgR636 (DAKO)** com resultado expresso em porcentagem de positividade nas células neoplásicas
4. HER2 – utilizado o anticorpo **Policlonal (DAKO)** com interpretação conforme recomendação do Colégio Americano de Patologia e Sociedade Americana de Oncologia Clínica (WOLFF et al. 2007) (Tabela 5) .

Tabela 5 – Critérios de interpretação 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.	Inconclusivo 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.

5. Citoqueratina 05 - utilizado o anticorpo **XM26 (mouse – Neomakers)** com interpretação positivo ou negativo nas células neoplásicas;
6. Citoqueratina 14 - utilizado o anticorpo **LL002 (mouse - Termo Scientific)** com interpretação positivo ou negativo nas células neoplásicas;
7. p63 - utilizado o anticorpo **4A4 (DAKO)** com interpretação positivo ou negativo nas células neoplásicas;
8. p53 - utilizado o anticorpo **DO-7 (DAKO)** com interpretação positivo ou negativo nas células neoplásicas;
9. Ki-67 - utilizado o anticorpo **MIB-1 (DAKO)** com resultado expresso em porcentagem de positividade nas células neoplásicas;
10. EGFR - utilizado o anticorpo **EGFR25 (mouse - Novocasta)** - com interpretação positivo ou negativo nas células neoplásicas;
11. Podoplanina - utilizado o anticorpo **D240 (mouse - DAKO)** - análise efetuada através de sistema automatizado (Aperio ScanScope Systems® através da avaliação da densidade vascular em área de tumor invasivo pelo software Microvascular Density®;
12. CD-31 - utilizado o anticorpo **JC70A (mouse - DAKO)** - análise efetuada através de sistema automatizado (Aperio ScanScope Systems® através da avaliação da densidade vascular em área de tumor invasivo pelo software Microvascular Density®;
13. Caveolina 1 - utilizado o anticorpo **E249 (mouse - Epitomix)** - com interpretação positivo ou negativo nas células neoplásicas;
14. P-caderina - utilizado o anticorpo **56C1 (mouse - Neomarkers)** – com interpretação conforme Tabela 6;

15. CD117 (c-KIT) - utilizado o anticorpo **YRA45 (mouse - Cell Marque)** - com pesquisa na membrana e no citoplasma e interpretação conforme Tabela 6;
16. GLUT 1 - utilizado o anticorpo **GLUT 1 (DAKO)** com pesquisa na membrana e no citoplasma e interpretação conforme Tabela 6.

Tabela 6 – Critérios de interpretação de GLUT-1, c-Kit e P-caderina.

ESCORE	SIGNIFICADO
0	Nenhuma coloração é observada nas células neoplásicas invasivas.
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.
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.
3 +	Coloração uniforme e intensa da membrana em mais do que 30% das células neoplásicas invasivas.

Para a definição do perfil molecular imunofenotípico foram utilizados os seguintes parâmetros que estão resumidos na Tabela 8 (CHEANG et al. 2009; SOARES et al. 2011):

Tabela 8 – Critérios para classificação imunofenotípica.

	RE/RPg	HER2	Ki-67	CK5	CK14	EGFR
LUMINAL A	+	-	<14%	x	x	x
LUMINAL B	+	-	≥14%	x	x	x
LUMINAL B	+	+	x	x	x	x
HER 2	-	+	x	x	x	x
TRIPLO	-	-	x	x	x	x
NEGATIVO						
BASALOIDE				+	+	+

RE - receptor de estrógeno; RPg - receptor de progesterona;

(**)Her 2 positivo = HER superexpresso: IMH 3+ ou IMH 2+ com FISH positivo

(+) = positivo; (-) = negativo; x = independe deste marcador

Para caracterizar o perfil basalóide, seguimos os critérios validado por NIELSEN et al. (2004) necessitando da positividade de um ou mais dos seguintes marcadores para caracterização do perfil basalóide – CK5, CK14 e/ou EGFR.

3.5 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia a ser instituída foi determinada durante consulta por médico do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo levando em consideração as características clínicas do paciente (idade, status performance, patologias cardíacas e renais prévias), bem como características anatomopatológicas e imunoistoquímicas do tumor.

Os seguintes esquemas quimioterápicos foram utilizados neste trabalho:

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
 - o docetaxel (75-100 mg/m² - EV) - 4 ciclos a cada 21 dias ou
 - o paclitaxel (80 mg/m² - EV) – semanal por 12 semanas consecutivas

AC-TH

- AC - doxorrubicina (60 mg/m² - EV) associada a ciclofosfamida (600 mg/m² -EV) a cada 21 dias por 4 ciclos, seguido de
- Taxano
 - o docetaxel (75-100 mg/m² - EV) - 4 ciclos a cada 21 dias ou
 - o paclitaxel (80 mg/m² - EV) - semanal por 12 semanas consecutivas
- Trastuzumab

- o dose de ataque - primeiro ciclo - 8 mg/kg– EV
- o dose de manutenção - 6 mg/kg-EV - a cada 21 dias por mais 3 ciclos associada ao taxano
- o com complementação pós-operatória - 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
- Trastuzumab
 - o dose de ataque - primeiro ciclo - 8 mg/kg– EV
 - o dose de manutenção - 6 mg/kg-EV - a cada 21 dias por mais 3 ciclos associada ao taxano
 - o com complementação pós-operatória - 6 mg/kg – EV- a cada 3 semanas por 40 semanas

3.6 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes foram acompanhados pelo médico pesquisador, com exame clínico periódico, com determinação das medidas do tumor 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, na 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. (2004) que considerava as duas maiores dimensões perpendiculares do

tumor e estimava o tamanho tumoral total (TTT) através do produto destes dois maiores diâmetros a cada consulta. A avaliação de resposta era definida pela diferença do produto destes diâmetros entre duas aferições e os pacientes eram classificados 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 9

Tabela 9 – Critérios de resposta clínica.

ESCORE	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 $\geq 25\%$

Da mesma forma que foi realizado a análise clínica após o segundo ciclo de quimioterapia, também foi realizado a avaliação da variação do SUV (delta SUV). Não há dados definidos na literatura para considerar um ponto de corte para definição de resposta metabólica. Para este estudo consideramos:

- Resposta metabólica completa (RmC) – ausência de captação anormal (SUV normal ≤ 1);
- Resposta metabólica parcial (RmP) - redução $\geq 50\%$ na diferença do SUV;
- Doença metabolicamente estável (DmE) - redução $< 50\%$ ou aumento $< 25\%$ na diferença do SUV;
- Progressão metabólica de doença (PmD) - aumento $\geq 25\%$ na diferença do SUV.

3.7 TRATAMENTO CIRÚRGICO

As opções de tratamento cirúrgico foram:

1. **Quadrantectomia** – opção para as pacientes que apresentaram resposta clínica completa ou parcial com tumor residual medindo menos de 3-5 centímetros, sem acometimento cutâneo e na qual seja possível à cirurgia conservadora com margem oncológica adequada considerando a proporcionalidade mama-tumor. Para as pacientes que apresentaram resposta clínica completa, ou seja, ausência de tumor ao exame físico e aos métodos de imagem o que guiará a área a ser ressecada será o clipe previamente colocado por mamotomia ou por agulha grossa na avaliação inicial conforme comentado anteriormente. Durante a cirurgia deverá ser realizado estudo

intra-operatório das margens cirúrgicas e determinação do tamanho do componente invasivo quando presente.

2. **Mastectomia com preservação de pele** – opção para as pacientes que apresentaram resposta total ou parcial e que não apresentem comprometimento cutâneo (T4) e que desejam cirurgia mais radical com menor chance de recidiva local.
3. **Mastectomia total** – opção para as pacientes que não apresentaram resposta, ou apresentem progressão em vigência da quimioterapia ou comprometimento cutâneo ou pelo desejo da paciente.

A cirurgia realizada foi avaliada caso a caso baseado no grau de resposta ao tratamento adjuvante e discutido com cada paciente as opções de tratamento, riscos de recidiva e necessidade de radioterapia adjuvante. Da mesma forma, a possibilidade de reconstrução mamária imediata foi avaliada pelos médicos do Departamento de Cirurgia Plástica Reconstructora da Mama.

A cirurgia deveria ocorrer, de forma ideal, no período correspondente ao 21º-40º dia após a última QT.

3.8 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO FINAL

As peças cirúrgicas foram igualmente estudadas pelo mesmo médico patologista do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A. C. Camargo, que utilizou protocolo específico para avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante, discutido abaixo.

3.8.1 Método para avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante

O método mais adequado para a avaliação da resposta à QT neoadjuvante é o padrão de resposta patológica. Este é realizado através do mapeamento da peça cirúrgica pelo patologista. Diversos métodos desta avaliação já foram descritos, com números de pacientes, agentes quimioterápicos e tempos diferentes para a realização da cirurgia.

Conforme padronização do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo foi utilizado o protocolo de resposta patológica pós QT sugerido por Symmans e 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 fornece automaticamente o cálculo do índice de RCB e a classe de RCB ao qual a paciente em estudo enquadra-se, relacionada à resposta patológica e ao prognóstico da paciente sendo então classificado em:

pCR (resposta patológica completa)

RCB-I (doença residual mínima)

RCB-II (doença residual moderada)

RCB-III (doença residual extensa)

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados anatomopatológicos e imunoistoquímicos foram correlacionados com SUV aferido no primeiro PET/CT bem como o Δ SUV. Da mesma forma, as pacientes, ao término do tratamento foram categorizados em RcC e RpC e realizado teste estatístico na tentativa de analisar os fatores preditores de RcC e RpC.

Por se tratar de amostra pequena e com distribuição não normal, foi utilizado teste de Mann-Whitney para a comparação das médias de SUV e de Δ SUV com as variáveis categóricas. Em relação à correlação entre duas variáveis numéricas contínuas, foi utilizado o teste de regressão linear simples com determinação do coeficiente de correlação de Spearman (r) com a seguinte interpretação: 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. Foi realizado Teste exato de Fisher para a avaliação dos pontos de corte de Δ SUV comparado com resposta clínica e resposta patológica. Foi considerado como valor significativo $p < 0,05$.

A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc. R, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

3.10 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com o protocolo 347/09. 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 à necessidade de método contraceptivo para paciente em idade fértil. O consentimento também englobou a realização de biópsia e o envio de materiais para o banco de tumores, estudo de marcadores moleculares no material biopsiado e autorização para o procedimento cirúrgico e para armazenamento em banco de tumores de fragmento de tumor residual, quando disponível.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Este trabalho consiste em estudo prospectivo iniciado em fevereiro de 2010 com paciente alocados até fevereiro de 2011. O protocolo continua aberto para a inclusão de novos pacientes. A data de início prevista era outubro de 2009, no entanto, por falta de patrocínio inicial para a realização do PET/CT e para a compra de material, o mesmo só pode ser iniciado em fevereiro de 2010. Em relação ao material, o fator limitante foi o custo da agulha de mamotomia, pois naquele momento, era a única modalidade comercialmente disponível para a colocação de clipe metálico no interior do tumor. Para a resolução deste problema, desenvolvemos metodologia própria para a inserção de clipe metálico através de agulha de core biopsy, com elaboração de novo projeto de pesquisa intitulado “Biópsia percutânea de agulha grossa (Core Biopsy) com introdução de marcador metálico (clipe) para lesões mamárias” mediante autorização e liberação do CEP do Hospital A.C. Camargo (Projeto: 1390/10) o que reduziu em muito seus custos (Figura 1).



Figura 1 – Técnica de inserção do clipe através de agulha de core biopsy

No período de fevereiro de 2010 a março de 2011, trinta pacientes foram alocadas neste projeto com realização de pelo menos um PET-CT ao diagnóstico. Destas, uma desistiu de participar da pesquisa, outra apresentava carcinoma lobular tendo sido optado por tratamento cirúrgico de princípio, uma com doença metastática óssea sendo optado pela equipe da oncologia por tratamento hormonal exclusivo e outras duas optaram por tratamento em outra instituição. Desta forma, o número de pacientes analisadas por ocasião da conclusão desta dissertação é de 25 pacientes.

Foram realizados no total 80 PET/CTs para o grupo supracitado, sendo então, 5 PET/CTs em pacientes que não seguiram no estudo e 75 PET/CT para as 25 pacientes que efetivamente participaram desta pesquisa. Destas, 23 pacientes realizam 3 PET/CTs, uma paciente realizou 4 PET/CTs pois necessitou repetir o PET/CT basal devido a problemas para o início da quimioterapia e ao longo intervalo entre o primeiro PET/CT e o início do tratamento. Uma outra paciente realizou

apenas o primeiro e segundo PET/CT optando pela não realização do 3º PET/CT (pré tratamento cirúrgico).

A idade variou de 27 a 64 anos, com média de 42,9 anos e mediana de 39 anos. As características anatomopatológicas e do imunofenótipo molecular estão apresentadas na tabela 10. Todos os casos eram carcinomas ductais invasivos. O grau histológico (GH) 3 estava presente em 15 pacientes (60%) e GH 2 em 10 (40%). O grau nuclear acompanhava este aspecto de tumores agressivos, sendo observado 22 casos (88%) com grau nuclear 3 e somente 3 casos com GN 2 (12%). Em relação ao IM, dos 25 casos estudados, 9 (36%) tinham até 10 mitoses por campo de grande aumento (IM 1), 8 casos (32%) apresentam entre 11-20 mitoses por campo de grande aumento (IM 2) e oito casos (32%) apresentavam mais do que 20 mitoses por campo de grande aumento (IM 3). A invasão vascular linfática (IVL) foi detectada em apenas 2 pacientes (8%) e a invasão vascular sanguínea (IVS) e a invasão perineural (IPN) não foram detectados no material avaliado.

Em relação ao receptor estrogênico, sua expressão (em positividade de células neoplásicas) variou de 0 a 100% com média de 37,8% e mediana de 30%. Quando analisamos categorizando sua expressão em positivo (RE+) ou negativo (RE -), observamos RE + em 14 pacientes (56%) e RE – em 11 pacientes (44%). Já em relação ao receptor de progesterona, sua expressão variou de 0 a 80% com média de 37,8% e mediana de 0. Quando analisamos categorizando sua expressão em positivo (RPg +) ou negativo (RPg -), observamos RPg + em 10 pacientes (40%) e RPg - em 15 pacientes (60%). Quando analisamos a expressão de HER 2 observamos 8 pacientes com superexpressão de HER 2 (32%). A expressão de Ki-67 variou de

10% a 95% de positividade nas células neoplásicas com média de 55,4% e mediana de 60% (Figura 2).

Quanto ao imunofenótipo molecular, observamos 3 casos (12%) classificados como luminal A, 11 casos luminal B (44%), 5 casos com fenótipo HER2 (20%) e 6 casos (24%) triplos negativos. Quando analisamos a superexpressão de HER 2 nesta amostra observamos os 5 casos de fenótipo HER 2 e mais 3 casos agrupados como Luminal B totalizando 8/25 casos com HER 2 superexpresso conforme mencionado acima. Todos os casos de fenótipo triplo negativo expressavam, ao menos, um marcador basal CK5, CK14 ou EGFR.

Tabela 10 – Características anatomopatológica e imunoistoquímicas da amostra.

N	Idade	Tipo	GH	GN	IM	IVS	IVL	IPN	RE (%)	RPg (%)	HER2 (+)**	Ki-67 (%)	CK5	CK14	EGFR	FENÓTIPO
1	27	CDI	2	3	1	NÃO	NÃO	NÃO	0	0	SIM	30	NEG	NEG	NEG	HER 2
2	29	CDI	3	3	3	NÃO	NÃO	NÃO	0	0	SIM	70	NEG	NEG	NEG	HER 2
3	30	CDI	3	3	3	NÃO	NÃO	NÃO	0	0	NÃO	80	POS	POS	NEG	TN
4	60	CDI	2	3	1	NÃO	NÃO	NÃO	100	20	NÃO	10	NEG	NEG	NEG	LUMINAL A
5	46	CDI	2	3	1	NÃO	SIM	NÃO	5	70	NÃO	40	NEG	NEG	NEG	LUMINAL B
6	56	CDI	2	3	1	NÃO	NÃO	NÃO	80	0	NÃO	35	NEG	NEG	NEG	LUMINAL B
7	29	CDI	2	3	1	NÃO	NÃO	NÃO	75	10	SIM	40	NEG	NEG	NEG	LUMINAL B
8	53	CDI	3	3	2	NÃO	NÃO	NÃO	80	0	SIM	60	NEG	NEG	NEG	LUMINAL B
9	34	CDI	3	3	2	NÃO	NÃO	NÃO	40	0	NÃO	90	NEG	NEG	NEG	LUMINAL B
10	33	CDI	2	3	2	NÃO	NÃO	NÃO	40	20	NÃO	70	NEG	NEG	NEG	LUMINAL B
11	61	CDI	2	2	1	NÃO	NÃO	NÃO	100	5	NÃO	40	NEG	NEG	NEG	LUMINAL B
12	52	CDI	3	3	2	NÃO	NÃO	NÃO	70	80	NÃO	60	NEG	NEG	NEG	LUMINAL B
13	62	CDI	3	3	2	NÃO	NÃO	NÃO	0	0	NÃO	30	POS	NEG	POS	TN
14	39	CDI	2	2	1	NÃO	NÃO	NÃO	90	1	NÃO	80	NEG	NEG	NEG	LUMINAL B
15	56	CDI	3	3	3	NÃO	NÃO	NÃO	0	0	SIM	60	NEG	NEG	NEG	HER 2
16	35	CDI	3	3	3	NÃO	NÃO	NÃO	0	0	NÃO	95	POS	POS	POS	TN BL
17	29	CDI	3	3	2	NÃO	NÃO	NÃO	50	70	SIM	80	NEG	NEG	NEG	LUMINAL B
18	29	CDI	3	3	2	NÃO	NÃO	NÃO	0	0	NÃO	95	NEG	NEG	POS	TN
19	54	CDI	3	3	2	NÃO	SIM	NÃO	90	30	NÃO	40	NEG	NEG	POS	LUMINAL B
20	34	CDI	3	3	3	NÃO	NÃO	NÃO	0	0	SIM	60	NEG	NEG	POS	HER 2
21	31	CDI	3	3	3	NÃO	NÃO	NÃO	0	0	NÃO	80	POS	POS	POS	TN
22	40	CDI	3	3	3	NÃO	NÃO	NÃO	0	0	SIM	60	NEG	NEG	POS	HER2
23	37	CDI	2	3	1	NÃO	NÃO	NÃO	30	30	NÃO	10	NEG	NEG	NEG	LUMINAL A
24	64	CDI	2	2	1	NÃO	NÃO	NÃO	95	0	NÃO	10	NEG	NEG	NEG	LUMINAL A
25	52	CDI	3	3	3	NÃO	NÃO	NÃO	0	0	NÃO	60	POS	NEG	POS	TN

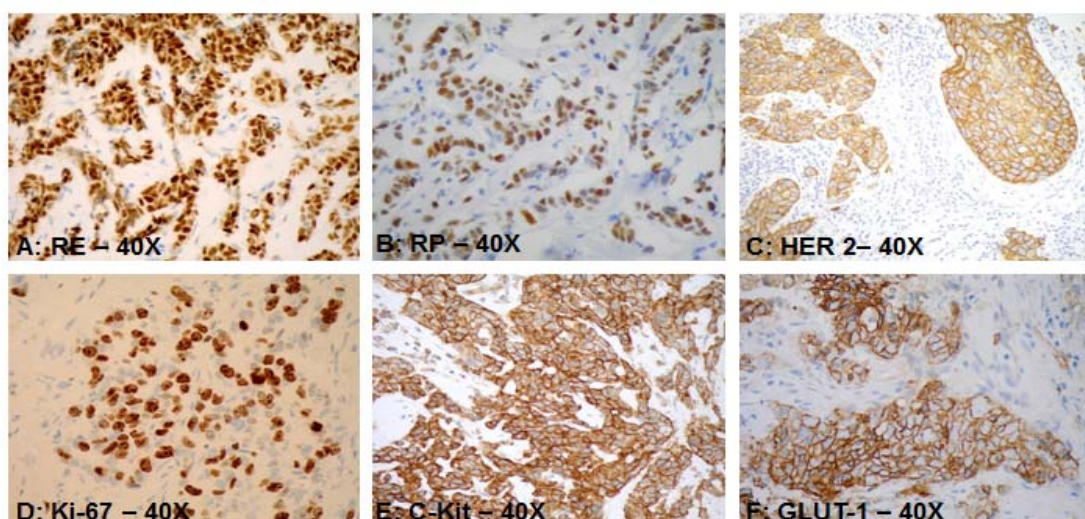
Legenda: Idade: idade ao diagnóstico expressa em anos; GH: grau histológico de SBR; GN: grau nuclear; IM: índice mitótico; IVS: invasão vascular sanguínea; IVL: invasão vascular linfática; IPN: invasão perineural; RE: receptor de estrógeno expresso em porcentagem de células marcadas; RPg: receptor de progesterona expresso em porcentagem de células marcadas; HER2: Amplificação do gene HER2; KI-67: porcentagem de células marcadas; CK5: citoqueratina 5; CK14: citoqueratina 14; EGFR: receptor do fator epitelial de crescimento detectado por imunoistoquímica; HER: fenótipo superexpressor de HER2; TN: triplo negativo

Do total das 25 pacientes analisados, a expressão de CK5 foi positiva em 5 casos (20%), CK14 positiva em 3 casos (12%) e EGFR positivo em 8 casos (32%). Em relação à expressão de p53 o mesmo foi positivo em 13 pacientes (52%), já em relação à expressão de P-caderina todos os 25 pacientes expressavam este marcador sendo 4 pacientes (16%) com escore 1, 10 (40%) com escore 2 e onze pacientes (44%) com escore 3.

A pesquisa da expressão de alguns marcadores, em relação ao material da biópsia, não pode ser executada em todos os 25 pacientes devido à exiguidade do material proveniente da biópsia em um caso, o que não permitiu a complementação de todo o painel imunoistoquímico, desta forma, os dados seguintes foram analisados considerando 24 pacientes. O p63 foi positivo em 6 casos (25%) e CAV1 positivo em 3 casos (12,5%). A expressão de c-KIT na membrana foi positiva em 23 casos (96%) e negativa em 1 caso (4%) caso. Já, em relação à intensidade da expressão de c-KIT na membrana, apresentavam escore 0, 1, 2 e 3 respectivamente 4,2%, 29,2%, 41,6% e 25% dos 24 pacientes analisados. Já em relação à expressão de c-KIT no citoplasma, dos 24 pacientes analisados, cinco pacientes (20,8%) apresentavam escore zero (negativo), 12 pacientes (50%) escore 1 e sete pacientes (29,2%) escore 2, desta forma, este marcado se mostrou positivo em 19/24 pacientes (79,2%) (Figura 2). A expressão de GLUT1 na membrana apresentou escore 0 em 4 pacientes (16,7%), escore 1 em 5 pacientes (20,8%), escore 2 em 8 pacientes (33,3%) e escore 3 em 7 pacientes (29,2%), desta forma, este marcado se mostrou positivo em 20/24 pacientes (83%). Já em relação à expressão de GLUT1 no citoplasma, 2 casos (8,3%), 16 casos (66,7%), 5 casos (20,8%) e 1 caso (4,2%) apresentaram escore 0, 1,

2 e 3 respectivamente, sendo então 91,7% dos pacientes com positividade para este marcador (Figura 2).

A pesquisa de D2-40 e CD-31 foi efetuada através de sistema automatizado (Aperio ScanScope Systems) com avaliação da densidade vascular em região peritumoral. Em relação à expressão de D2-40, o mesmo apresentou média de $0,8 \times 10^{-5}$ microvasos/ μm^2 , variando de 0 a $3,3 \times 10^{-5}$ microvasos/ μm^2 . Em relação à expressão de CD-31 o mesmo apresentou média de $0,9 \times 10^{-4}$ microvasos/ μm^2 , variando de 0 a $2,5 \times 10^{-4}$ microvasos/ μm^2 .



Legenda: Expressão imunohistoquímicas nas células neoplásicas de alguns anticorpos – A: Receptor de estrógeno (40x) – imunopositivo; B: Receptor de progesterona (40x) – imunopositivo; C: HER2 (40x) – imunopositivo forte (3+); D: Ki-67 (40x) – imunopositivo; E: C-kit (40x) – imunopositivo forte em membrana; F: GLUT-1 (40x) – imunopositivo forte em membrana.

Figura 2 - Painel imunohistoquímico

O tamanho tumoral inicial variou de 2,5 a 13 cm, com média de 6,54 cm e mediana de 6,0 cm, sendo 6 casos T2 (24%), 10 casos T3 (40%) e 9 casos T4 (36%). Já, em relação ao produto dos dois maiores diâmetros do tumor, observou-se variação de 6,25 a 117,0 com média de 43,3 e mediana de 30,0.

Em relação ao status axilar à avaliação inicial, considerando apenas o exame clínico, observamos 8 pacientes N0 (32%), 7 pacientes N1 (28%), 9 pacientes N2 (36%) e 1 paciente N3 (4%).

Todas as pacientes foram estadiadas com exames de imagem, variando caso a caso, com RX ou TC de tórax, US ou TC de abdômen e pelve e cintilografia óssea. As pacientes que aceitaram participar deste projeto, realizam o PET/CT conforme metodologia acima demonstrado, em adição aos exames já realizados, sem nenhum custo para o paciente, operadora de saúde ou Sistema Único de Saúde (SUS).

Em relação ao PET/CT basal, o SUV na mama variou de 1,50 a 23,10 apresentando média de 9,78 e mediana de 10,30. Em relação à captação axilar, o SUV variou de 1,0 (normal) a 13,41 com média de 5,79 e mediana de 5,70. Em relação à captação fora do sítio locorregional (mama-axila) o PET/CT apresentou captação normal em 18 pacientes (72%) e captação anormal sugerindo metástase em 7 pacientes (28%). Destas 7 pacientes com padrão metastático ao PET/CT, 3 casos já apresentavam alta suspeita de acometimento tumoral metastático aos exames de imagem convencionais, sendo duas por apresentar várias lesões captantes na cintilografia óssea e outra por apresentar nódulo pulmonar na tomografia computadorizada do tórax de aspecto secundário. As demais pacientes apresentaram suspeita de doença metastática apenas ao PET/CT e necessitaram de exames adicionais para esclarecimento, sendo duas pacientes jovens com captação em ovário e que realizaram RM da região pélvica com achados normais, bem como exame clínico e CA 125 também normais. Outra paciente apresentou captação em 3ª vértebra cervical realizando RM de coluna com achados normais e, por fim, a outra paciente apresentava captação acentuada no útero, realizou RM de região pélvica

evidenciando espessamento do endométrio sendo submetida à histeroscopia e diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de endométrio. Desta forma, em relação ao estadiamento sistêmico, o PET apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 85,7%, valor preditivo positivo (VPP) de 57,14% e valor preditivo negativo (VPN) de 100% (Tabelas 11 e 12).

Em relação ao estadiamento baseado no exame físico associado aos métodos de imagem, conforme padronização do TNM, 2 pacientes apresentavam estágio clínico (EC) IIA (8%), 2 pacientes IIB (8%), 9 pacientes IIIA (36%), 5 pacientes IIIB (20%), 4 pacientes IIIC (16%) e 3 pacientes com estágio IV (12%). Destas pacientes metastáticas, duas apresentavam metástases ósseas exclusiva, sendo candidatas a tratamento cirúrgico oncológico locorregional com ressecção cirúrgica do tumor primário em caso de boa resposta à quimioterapia e outra apresentava lesão espiculada no pulmão ao estadiamento com TC do tórax, ficando a dúvida se tratava de lesão primária pulmonar ou lesão metastática proveniente da mama. Foi iniciada a abordagem oncológica com segmentectomia pulmonar confirmando metástase de câncer de mama. A mesma foi submetida à quimioterapia com intuito de tratamento do tumor primário se não apresentasse desenvolvimento de novas metástase ao final da quimioterapia.

Tabela 11 - Estadiamento clínico - avaliação pelo exame físico e por exames de imagem convencionais.

	EXAME FÍSICO					EXAME IMAGEM CONVENCIONAL		
N	T (MED 1-A) cm	T (MED 1-B) cm	PRODUTO T (MED 1-A) X T (MED 1-B)	cT (TNM)	cN (EF)	cN (Imagem)	M	cTNM
1	8,5	7,0	59,50	T3	N1	N1	0	IIIA
2	3,5	3,0	10,50	T2	N0	N1	0	IIB
3	2,5	2,5	6,25	T2	N2	N2	0	IIIA
4	3,7	3,7	13,69	T4b	N0	N0	0	IIIB
5	13,0	9,0	117,00	T4b	N0	N0	0	IIIB
6	4,5	4,5	20,25	T2	N0	N1	1	IV
7	8,0	7,0	56,00	T3	N3c	N3c	0	IIIC
8	7,0	7,0	49,00	T4b	N0	N0	0	IIIB
9	4,0	3,5	14,00	T2	N0	N0	0	IIA
10	5,5	5,0	27,50	T3	N1	N1	0	IIIA
11	5,5	5,0	27,50	T3	N2	N2	0	IIIA
12	10,0	9,0	90,00	T4b	N1	N1	0	IIIB
13	4,5	4,0	18,00	T2	N0	N0	0	IIA
14	12,0	9,5	114,00	T4b	N1	N3a	0	IIIC
15	3,0	2,5	7,50	T2	N2	N2	0	IIIA
16	9,0	7,5	67,50	T3	N2	N3a	0	IIIC
17	6,5	6,5	42,25	T3	N2	N2	0	IIIA
18	8,5	6,5	55,25	T4d	N1	N1	0	IIIB
19	6,0	5,0	30,00	T4b	N1	N1	1	IV
20	6,0	5,5	33,00	T3	N2	N2	0	IIIA
21	9,0	9,0	81,00	T3	N2	N2	0	IIIA
22	5,1	5,0	25,50	T3	N2	N2	0	IIIA
23	5,1	4,0	20,40	T3	N0	N0	0	IIB
24	4,0	4,0	16,00	T4b	N1	N3a	1	IV
25	9,0	9,0	81,00	T4d	N2	N3a	0	IIIC

Legenda: T: tamanho tumoral; MED1-A: medida do maior diâmetro aferido no exame físico basal; MED1-B: medida do segundo maior diâmetro aferido no exame físico basal; cm: centímetros; cT: tamanho clínico tumoral conforme classificação TNM; cN: status clínico linfonodal axilar conforme classificação TNM; M: Metástase conforme classificação TNM; cTNM: estágio clínico TNM; EF: exame físico; N: linfonodo

Tabela 12 - Estadiamento clínico: correlação pelo exame físico, exames de imagem convencionais e correlação com PET/CT.

N	EXAME FÍSICO			EXAME IMAGEM CONVENCIONAL		PET-CT BASAL		
	T (MED 1-A) cm	cT (TNM)	cN (EF)	cN (Imagem)	M	SUV MAMA	SUV AXILA	SUV SIST (M)
1	8,5	T3	N1	N1	0	4,89	4,14	NORMAL
2	3,5	T2	N0	N1	0	12,39	1,00	NORMAL
3	2,5	T2	N2	N2	0	11,20	13,41	LND PÉLVICO 3,61 ANEXO ESQ 3,27
4	3,7	T4b	N0	N0	0	8,26	2,49	NORMAL
5	13,0	T4b	N0	N0	0	7,56	2,60	NORMAL
6	4,5	T2	N0	N1	1	3,42	1,69	PULMÃO 2,10
7	8,0	T3	N3c	N3c	0	3,30	7,23	ANEXO ESQ 5,55
8	7,0	T4b	N0	N0	0	14,30	1,00	NORMAL
9	4,0	T2	N0	N0	0	11,89	2,72	NORMAL
10	5,5	T3	N1	N1	0	9,69	5,70	C3 5,90
11	5,5	T3	N2	N2	0	8,42	11,61	UTERO 13,15
12	10,0	T4b	N1	N1	0	12,80	4,46	NORMAL
13	4,5	T2	N0	N0	0	14,00	1,00	NORMAL
14	12,0	T4b	N1	N3a	0	6,90	6,00	NORMAL
15	3,0	T2	N2	N2	0	3,50	5,90	NORMAL
16	9,0	T3	N2	N3a	0	23,10	12,50	NORMAL
17	6,5	T3	N2	N2	0	10,50	6,00	NORMAL
18	8,5	T4d	N1	N1	0	13,90	1,70	NORMAL
19	6,0	T4b	N1	N1	1	10,30	7,20	OSSO 6,7
20	6,0	T3	N2	N2	0	9,40	7,60	NORMAL
21	9,0	T3	N2	N2	0	10,50	4,90	NORMAL
22	5,1	T3	N2	N2	0	10,30	9,80	NORMAL
23	5,1	T3	N0	N0	0	1,50	1,00	NORMAL
24	4,0	T4b	N1	N3a	1	9,20	9,70	OSSO 9,1 LND MEDIASTINO 3,9
25	9,0	T4d	N2	N3a	0	13,30	13,40	NORMAL

Legenda: T: tamanho tumoral; MED1-A: medida do maior diâmetro aferido no exame físico basal; MED1-B: medida do segundo maior diâmetro aferido no exame físico basal; cm: centímetros; cT: tamanho clínico tumoral conforme classificação TNM; cN: status clínico linfonodal axilar conforme classificação TNM; M: Metástase conforme classificação TNM; EF: exame físico; N: linfonodo axilar; AX: axila; M: metástase; LND: linfonodo; ESQ: esquerdo

4.2 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Em relação ao tratamento quimioterápicos, o esquema AC-T foi o esquema de eleição tendo sido a opção em 22 pacientes (88%), duas paciente (8%) utilizaram apenas o esquema AC por 6 ciclos de forma exclusiva (por apresentarem metástase óssea) e outra paciente (4%) utilizou o esquema FEC seguido de taxano associado à trastuzumab por apresentar HER 2 superexpresso. Das 22 pacientes que utilizaram o esquema AC-T, seis o fizeram em associação ao uso de trastuzumab (AC-TH).

Quando analisamos o grupo HER 2 superexpresso, observamos 8 pacientes com esta característica nesta amostra, sendo que 7/8 pacientes conseguiram utilizar trastuzumab na neoadjuvância. A outra paciente não conseguiu liberação do SUS para o fazê-lo na neoadjuvância tendo feito uso desta droga apenas na adjuvância.

Em resumo, 24 pacientes (96%) utilizaram o esquema AC na primeira fase da quimioterapia e uma o esquema FEC (4%), tendo sido as drogas então em uso quando da realização do 2º PET/CT (realizado após o 2º ciclo de quimioterapia).

Desta forma, a ação do taxano e do trastuzumab, quando utilizados, não foram o foco da avaliação deste trabalho, por fazerem parte de drogas da 2ª fase da quimioterapia neste grupo de pacientes.

4.3 RESPOSTA CLÍNICA

Após o início da quimioterapia as pacientes foram avaliadas periodicamente. Na avaliação clínica antes do 3º ciclo de quimioterapia observamos ao exame físico que o tamanho tumoral variou de 0 (uma paciente já com resposta clínica completa -

RcC) a 11,5 cm com média de 4,9 cm e mediana de 4,0 cm. Em relação ao tamanho aferido pelo produto dos dois maiores diâmetros do tumor observamos uma variação de 0 a 105 com média de 31,1 e mediana de 15.

Os critérios de resposta clínicos utilizados se baseiam na diferença do produto das duas maiores medidas do tumor aferidos antes do tratamento e após 2 ciclos de quimioterapia e já relatado acima.

Desta forma, observamos que a diferença do produto variou de -100% (RcC) a 40% (progressão) com média de -42% e mediana de -40,8%. Quando agrupamos pelo perfil de resposta clínica observamos RcC em 1 paciente (4%), RcP em 9 pacientes (36%), DcE em 13 pacientes (52%) e PcD em 1 paciente (4%). Uma paciente (4%) não tinha este dado disponível conforme demonstrado na Tabela 13.

4.4 PET/CT

Todas as pacientes realizaram o segundo PET/CT após o segundo ciclo de quimioterapia. Em relação ao SUV na mama, o mesmo variou de 1 (normal) a 19 com média de 4,32 e mediana de 3,30. O Δ SUV variou de -100% (RmC) a 46,3% com média de -53,74% e mediana de -61% (tabela 14 e 15; figura 3, 4, 5 e 6). Neste grupo observamos 1 paciente (4%) com resposta metabólica completa (RmC), 16 pacientes (64%) com resposta metabólica parcial (RmP), 7 pacientes (28%) com doença metabólica estável (DmE) e uma paciente (4%) com progressão metabólica de doença (PmD).

Tabela 13 - Avaliação de resposta clínica após o 2º ciclo de quimioterapia.

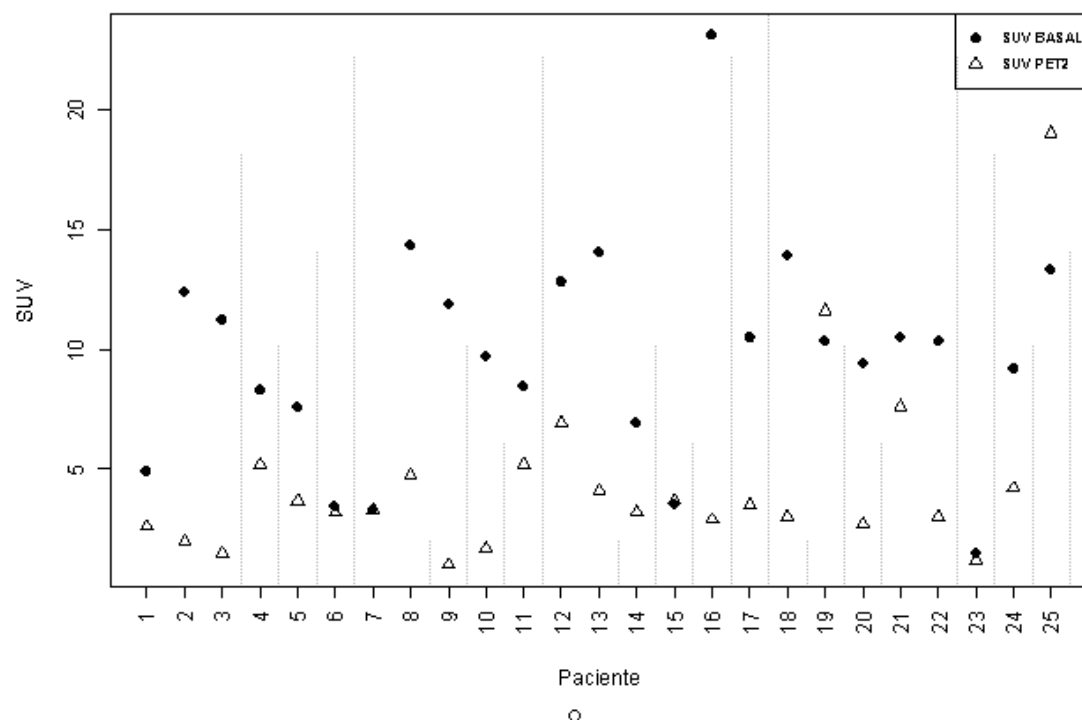
	EX FÍSICO PRÉ QT (BASAL)			EX FÍSICO PÓS C2			VARIAÇÃO EF PÓS C2 – EF BASAL	
	T (MED 1-A) cm	T (MED 1-B) cm	PRODUTO T (MED 1-A) X T (MED 1-B)	T (MED 2-A) cm	T (MED 2-B) cm	PRODUTO T (MED 2-A) X T (MED 2-B)	DIFERENÇA DO PRODUTO (%)	STATUS CLÍNICO
1	8,5	7,0	59,50	8,5	7,0	59,5	0,0	DC ESTAVEL
2	3,5	3,0	10,50	2,5	2,0	5,0	-52,4	RESP PARCIAL
3	2,5	2,5	6,25	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
4	3,7	3,7	13,69	4,0	4,0	16,0	16,9	DC ESTAVEL
5	13,0	9,0	117,00	11,5	7,5	86,3	-26,3	DC ESTAVEL
6	4,5	4,5	20,25	4,0	3,5	14,0	-30,9	DC ESTAVEL
7	8,0	7,0	56,00	7,5	6,5	48,8	-12,9	DC ESTAVEL
8	7,0	7,0	49,00	6,0	5,5	33,0	-32,7	DC ESTAVEL
9	4,0	3,5	14,00	2,5	1,5	3,8	-73,2	RESP PARCIAL
10	5,5	5,0	27,50	3,0	2,5	7,5	-72,7	RESP PARCIAL
11	5,5	5,0	27,50	4,0	4,0	16,0	-41,8	DC ESTAVEL
12	10,0	9,0	90,00	7,0	6,8	47,6	-47,1	DC ESTAVEL
13	4,5	4,0	18,00	4,0	3,0	12,0	-33,3	DC ESTAVEL
14	12,0	9,5	114,00	9,0	8,5	76,5	-32,9	DC ESTAVEL
15	3,0	2,5	7,50	2,5	2,5	6,3	-16,7	DC ESTAVEL
16	9,0	7,5	67,50	2,5	2,5	6,3	-90,7	RESP PARCIAL
17	6,5	6,5	42,25	3,5	30,0	105,0	-75,1	RESP PARCIAL
18	8,5	6,5	55,25	3,5	3,0	10,5	-77,8	RESP PARCIAL
19	6,0	5,0	30,00	7,0	6,0	42,0	40,0	PROGRESSÃO
20	6,0	5,5	33,00	3,0	2,5	7,5	-77,3	RESP PARCIAL
21	9,0	9,0	81,00	7,5	6,5	48,8	-39,8	DC ESTAVEL
22	5,1	5,0	25,50	2,5	2,5	6,3	-75,5	RESP PARCIAL
23	5,1	4,0	20,40	3,0	2,5	7,5	-63,2	RESP PARCIAL
24	4,0	4,0	16,00	ND	ND	ND	ND	ND
25	9,0	9,0	81,00	9,5	8,5	80,8	-0,3	DC ESTAVEL

Legenda: QT: quimioterapia; C2: 2º ciclo de quimioterapia; EF: exame físico; T: tamanho tumoral; MED1-A: medida do maior diâmetro aferido no exame físico basal; MED1-B: medida do segundo maior diâmetro aferido no exame físico basal; cm: centímetros; MED2-A: medida do maior diâmetro aferido no exame físico após o segundo ciclo de quimioterapia; MED2-B: medida do segundo maior diâmetro aferido no exame físico após o segundo ciclo de quimioterapia; DC: doença; RcC: Resposta clínica completa; RESP: resposta; ND: Não disponível

Tabela 14 - Avaliação de resposta metabólica após o 2º ciclo de quimioterapia (Δ SUV).

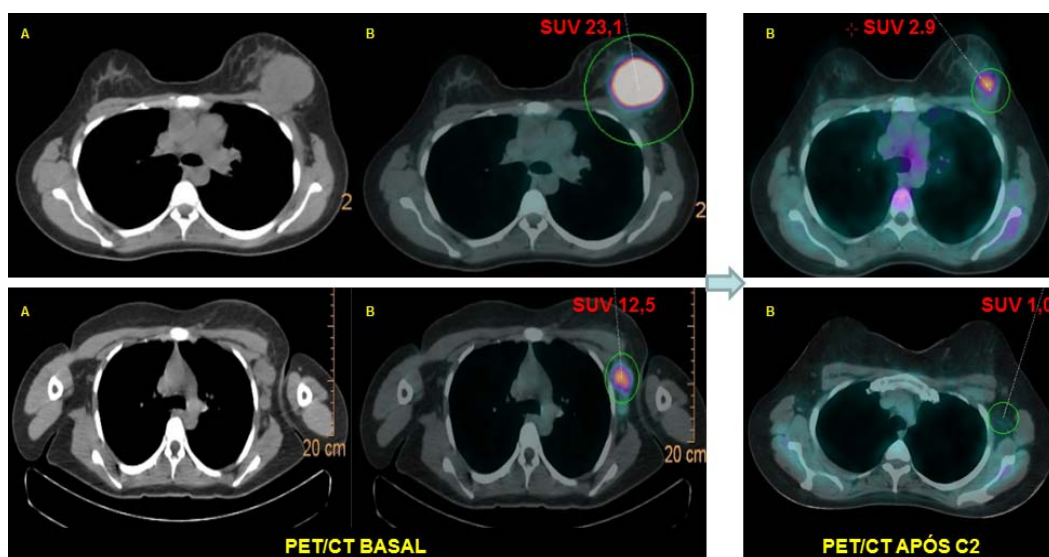
N	SUV MAMA BASAL	SUV MAMA PÓS C2	Δ SUV	RESPOSTA METABÓLICA MAMA	RESPOSTA METABÓLICA SISTÊMICA
1	4,89	2,6	-58,6	RmP	NORMAL
2	12,39	2,0	-91,5	RmP	NORMAL
3	11,20	1,5	-95,1	RmP	NORMAL
4	8,26	5,2	-42,3	DmE	NORMAL
5	7,56	3,7	-59,1	RmP	NORMAL
6	3,42	3,2	-9,5	DmE	NORMAL*
7	3,30	3,3	-0,4	DmE	NORMAL
8	14,30	4,8	-71,8	RmP	NORMAL
9	11,89	1,0	-100,0	RmC	NORMAL
10	9,69	1,7	-91,9	RmP	NORMAL
11	8,42	5,2	-43,4	DmE	NORMAL
12	12,80	6,9	-50,0	RmP	NORMAL
13	14,00	4,1	-76,2	RmP	NORMAL
14	6,90	3,2	-62,7	RmP	NORMAL
15	3,50	3,7	8,0	DmE	NORMAL
16	23,10	2,9	-91,4	RmP	NORMAL
17	10,50	3,5	-73,7	RmP	NORMAL
18	13,90	3,0	-84,5	RmP	NORMAL
19	10,30	11,6	14,0	DmE	PROGRESSÃO*
20	9,4	2,7	-79,8	RmP	NORMAL
21	10,5	7,6	-30,5	DmE	NORMAL
22	10,3	3,0	-78,5	RmP	NORMAL
23	1,5	1,2	-60,0	RmP	NORMAL
24	9,2	4,2	-61,0	RmP	REDUÇÃO*
25	13,3	19	46,3	PmD	NORMAL

Legenda: C2: 2º ciclo de quimioterapia; RmC: resposta metabólica completa; RmP: resposta metabólica parcial; DmE: doença metabolicamente estável; PmD: progressão metabólica de doença. * Pacientes com doença metastática ao diagnóstico



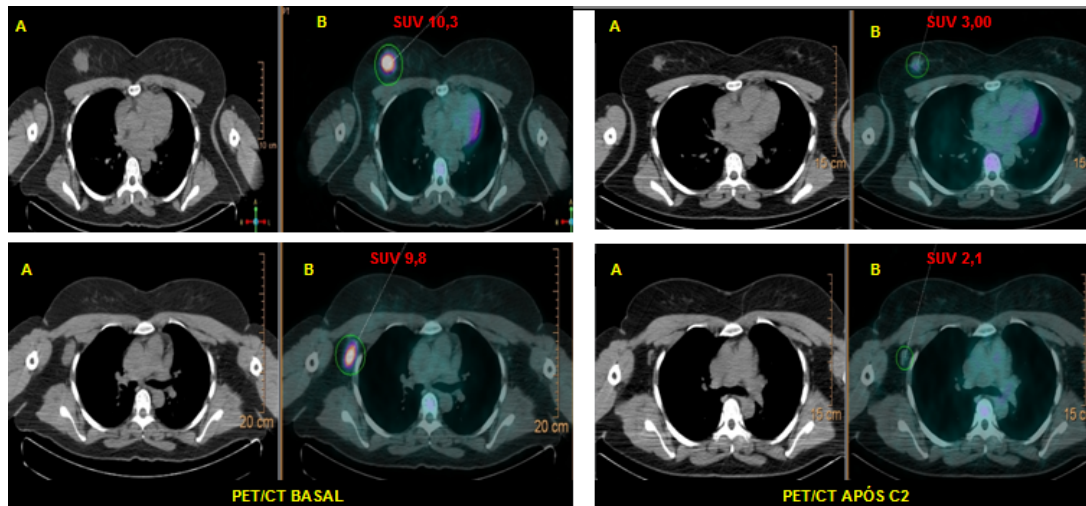
Legenda: PET2: segundo PET/CT

Figura 3 – Valor do SUV no PET/CT basal e no segundo PET/CT



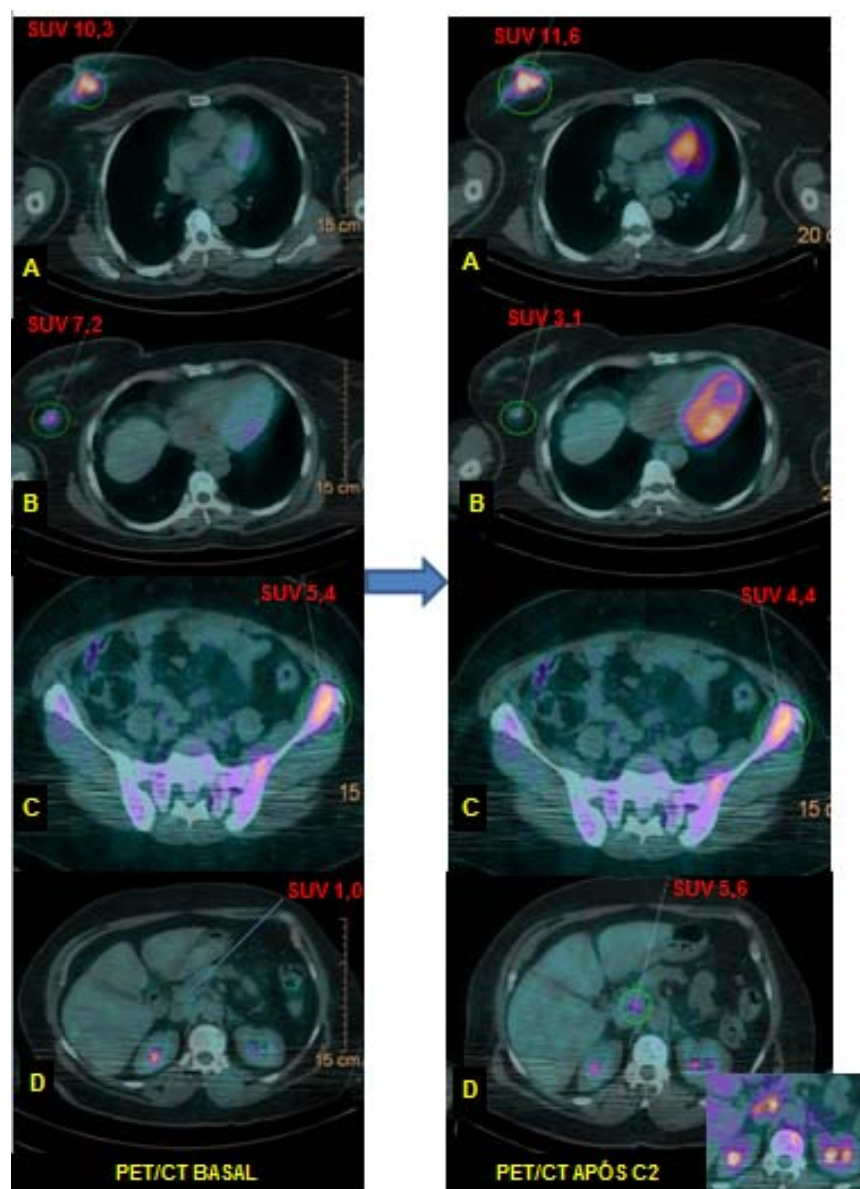
Legenda: A: imagem tomográfica(CT); B: imagem metabólica com fusão com imagem tomográfica(PET/CT) – Δ SUV na mama = -91,4%.

Figura 4 – Demonstração da variação do SUV entre o 1º e 2º PET/CT (caso 16)



Legenda: A: imagem tomográfica(CT); B: imagem metabólica com fusão com imagem tomográfica(PET/CT) – Δ SUV na mama = -78,5%.

Figura 5 – Demonstração da variação do SUV entre o 1º e 2º PET/CT (caso 22)



Legenda: Imagem metabólica com fusão com imagem tomográfica (PET/CT) – caso com metástase óssea ao diagnóstico (C = acometimento osso ilíaco – SUV 5,40. Progressão sistêmica após C2 = Δ SUV na mama (A) = +14% e clara evidência de progressão em linfonodo retroperitoneal (C).

Figura 6 – Demonstração da variação do SUV entre o 1º e 2º PET/CT (caso 19)

Todas as pacientes seguiram em quimioterapia, pois a paciente (caso 19) que apresentou progressão clínica de doença (PcD) na mama, apresentou também progressão sistêmica com aparecimento de outras áreas de captação anormal ao PET (linfonodos retroperitoneais com SUV de 5,6) tendo sido optado pela manutenção do tratamento quimioterápico pela equipe de oncologia clínica (Figura 6).

Já a paciente (caso 25) que apresentou progressão metabólica (PmD) apresentavam doença clinicamente estável, tendo sido realizada discussão multidisciplinar e optado também pela manutenção do tratamento quimioterápico.

Apenas 2 pacientes não completaram todos os ciclos de quimioterapia por terem apresentado reação alérgica grave ao taxano, sendo uma no primeiro ciclo e outra no 2º ciclo desta droga tendo sido indicado re-estadiamento e realização do 3º PET/CT e abordagem cirúrgica neste momento. Todas as demais pacientes completaram todos os ciclos de quimioterapia planejados sendo re-estadiadas com os exames de imagem convencionais além de realizarem o terceiro PET/CT de forma adicional. Apenas uma paciente não quis fazer o 3º PET/CT.

4.5 RE-ESTADIAMENTO E TRATAMENTO CIRÚRGICO

Das 25 pacientes alocadas neste estudo, 22 foram submetidas a tratamento cirúrgico oncológico, 2 estão para serem operadas e 1 paciente não é candidata a abordagem cirúrgica por apresentar doença com progressão sistêmica em vários sítios.

À reavaliação pós tratamento todas as pacientes foram examinadas e re-estadiadas realizando os mesmos exames de imagem quando do início do tratamento.

Ao final do tratamento o tamanho tumoral variou de 0 (14 pacientes com ausência de tumor na mama ao exame físico) a 8 cm, com média de 1,78 cm e mediana de 0 cm. Já, em relação ao tamanho correspondendo ao produto das duas maiores dimensões do tumor, o mesmo variou de 0 a 49,0 com média de 8,06 e mediana de 0.

Em relação à variação do tamanho do produto entre as medidas pós-QTN e pré-QTN observamos uma variação de -100,0 a 63,0%, com média de -80,0% e mediana de -100%. Quando categorizado em relação ao padrão de resposta clínica ao término da QTN observamos 14 pacientes (56%) com resposta clínica completa (RcC), 7 pacientes (28%) com resposta clínica parcial (RcP), 3 pacientes (12%) com doença clinicamente estável (DcE) e 1 paciente (4%) com progressão clínica de doença (PcD), ou seja, resposta clínica objetiva foi alcançada em 84% dos pacientes desta amostra (Tabelas 15 e 16).

Tabela 15 – Re-estadiamento após quimioterapia neoadjuvante.

N	T (MED 3-A) cm	T (MED 3-B) cm	PRODUTO T (MED 3-A) X T (MED 3-B)	ycT	ycN	M	ycTNM	
1	5,0	4,5	22,5	T3	N0	0	IIB	
2	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
3	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
4	1,5	1,5	2,3	T1	N0	0	IA	
5	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
6	3,5	3,5	12,3	T2	N0	1*	IIA	IV
7	0,0	0,0	0,0	T0	N1	0	0 - RcC	
8	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
9	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
10	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
11	2,5	2,5	6,3	T2	N0	0	IIA	
12	3,0	2,0	6,0	T2	N0	0	IIA	
13	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
14	1,5	1,5	2,3	T4b	N0	0	IIIB	
15	0,0	0,0	0,0	T0	N1	0	0 - RcC	
16	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
17	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
18	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
19	7,0	7,0	49,0	T4b	N1	1	IIIB	IV
20	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
21	7,0	6,0	42,0	T3	N1	0	IIIA	
22	0,0	0,0	0,0	T0	N0	0	0 - RcC	
23	2,5	2,0	5,0	T2	N0	0	IIA	
24	3,0	2,0	6,0	T2	N0	1	IIA	IV
25	8,0	6,0	48,0	T4b	N0	0	IIIB	

Legenda: T: tamanho tumoral; MED3-A: medida do maior diâmetro aferido no exame físico após o último ciclo de quimioterapia; MED3-B: medida do segundo maior diâmetro aferido no exame físico após o último ciclo de quimioterapia; cm: centímetros; ycT: tamanho clínico tumoral conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; ycN: status clínico linfonodal axilar conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; M: Metástase conforme classificação TNM; ycTNM: estadiamento clínico TNM após tratamento neoadjuvante; RcC: resposta clínica completa.

Tabela 16 - Avaliação de resposta clínica após térmico da quimioterapia neoadjuvante.

	EXAME FÍSICO PRÉ QT(BASAL)			EXAME FÍSICO PRÉ-CIRURGIA			VARIACAO EF PÓS C2 – EF BASAL	
N	T (MED 1-A) cm	T (MED 1-B) cm	PRODUTO T (MED 1-A) X T (MED 1-B)	T (MED 3- A) cm	T (MED 3-B) cm	PRODUTO T (MED 3-A) X T (MED 3-B)	DIFERENÇA DO PRODUTO (%)	STATUS
1	8,5	7,0	59,5	5,0	4,5	22,5	-62,2	RcP
2	3,5	3,0	10,50	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
3	2,5	2,5	6,25	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
4	3,7	3,7	13,69	1,5	1,5	2,3	-83,6	RcP
5	13,0	9,0	117,00	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
6	4,5	4,5	20,25	3,5	3,5	12,3	-39,5	DcE
7	8,0	7,0	56,00	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
8	7,0	7,0	49,00	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
9	4,0	3,5	14,00	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
10	5,5	5,0	27,50	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
11	5,5	5,0	27,50	2,5	2,5	6,3	-77,3	RcP
12	10,0	9,0	90,00	3,0	2,0	6,0	-93,3	RcP
13	4,5	4,0	18,00	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
14	12,0	9,5	114,00	1,5	1,5	2,3	-98,0	RcP
15	3,0	2,5	7,50	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
16	9,0	7,5	67,50	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
17	6,5	6,5	42,25	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
18	8,5	6,5	55,25	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
19	6,0	5,0	30,00	7,0	7,0	49,0	63,0	PcD
20	6,0	5,5	33,00	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
21	9,0	9,0	81,00	7,0	6,0	42,0	-48,1	DcE
22	5,1	5,0	25,50	0,0	0,0	0,0	-100,0	RcC
23	5,1	4,0	20,40	2,5	2,0	5,0	-75,5	RcP
24	4,0	4,0	16,00	3,0	2,0	6,0	-62,5	RcP
25	9,0	9,0	81,00	8,0	6,0	48,0	-40,7	DcE

Legenda: QT: quimioterapia; EF: exame físico; C2: 2º ciclo de quimioterapia; T: tamanho tumoral; MED1-A: medida do maior diâmetro aferido no exame físico basal; MED1-B: medida do segundo maior diâmetro aferido no exame físico basal; cm: centímetros; MED3-A: medida do maior diâmetro aferido no exame físico após o último ciclo de quimioterapia; MED3-B: medida do segundo maior diâmetro aferido no exame físico após o último ciclo de quimioterapia; RcC: resposta clínica completa; RcP: resposta clínica parcial; DcE: doença clinicamente estável; PcD: progressão clínica de doença.

4.5.1 Tratamento cirúrgico

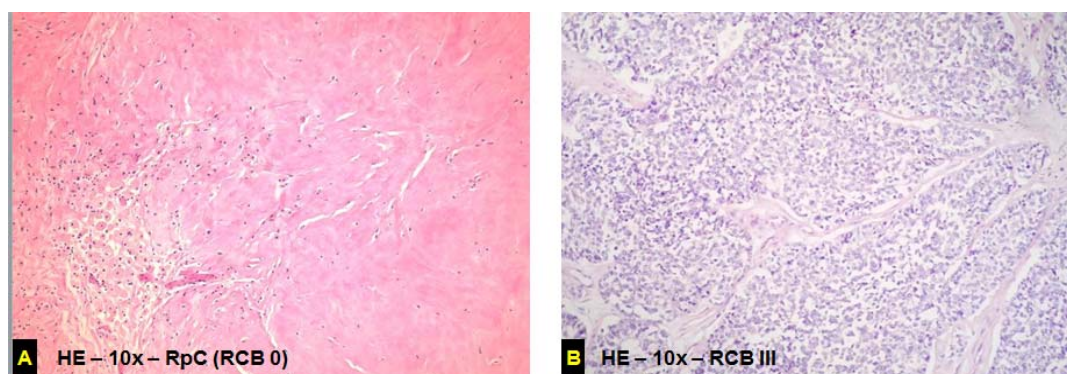
Das 22 cirurgias executadas, 15 (68,2%) cirurgias foram mastectomias associada à linfadenectomia axilar e sete cirurgias foram quadrantectomias (31,8%) sendo que em 6 casos foi procedido a linfadenectomia axilar e um caso foi realizada biopsia de linfonodo sentinela (pós QTN). A maioria das cirurgias foram executadas pelo mesmo cirurgião (20 cirurgias).

4.6 ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA

Em relação aos achados cirúrgicos, das 22 pacientes operadas observamos RpC em 10 pacientes (45,5%) conforme definição do TNM/OMS como ausência de doença invasiva residual na mama e axila. Neste estudo ainda subdividimos este grupo de RpC em resposta patológica completa total (RpC-T) quando não havia nenhum sinal de doença residual na mama ou axila (Figura 7) e resposta patológica completa subtotal (RpC-ST) quando restava apenas carcinoma *in situ* na mama e ausência de doença residual na axila. Desta forma obtivemos 7 casos de RpC-T (31,75%) e 3 casos de RpC-ST (13,75%) (Tabelas 17 e 18).

Quando utilizado a classificação RCB, observamos 7 (31,75%) pacientes com ausência de tumor residual (RCB 0 – RpC), 5 (22,75%) pacientes com doença residual mínima (RCB I), 5 (22,75%) pacientes com doença residual moderada (RCB II) e 5 (22,75%) pacientes com doença residual extensa (RCB III) (Figura 7).

Quando agrupamos os pacientes em 2 grupos: resposta patológica (RCB 0, RCB I, RCB II) observamos 17 pacientes (77,3%) vs não resposta patológica (RCB III) com 5 pacientes (22,7%).



Legenda: A: Lâmina de HE (10x) demonstrando RpC com ausência de células neoplásicas e presença de extensa área de fibrose hialina e presença de macrófagos. B: Lâmina de HE (10x) demonstrando presença de extensa área com células tumorais.

Figura 7 – Avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica pós quimioterapia neoadjuvante

Tabela 17 - Avaliação de resposta patológica.

RCB				RpC – TNM/OMS Axila ypN0		
RCB	Interpretação	N	%			
0	RpC - resposta patológica completa	7	31,75	ypT0	7	RpC 10 (45,5%)
I	Doença residual mínima	5	22,75	ypTis	3	
II	Doença residual moderada	5	22,75	CDI	2	NÃO RpC 12 (54,5%)
III	Doença residual extensa	5	22,75		5	

Legenda: RCB: residual cancer burden; N: número de casos; RpC: resposta patológica completa; TNM após tratamento neoadjuvante; OMS: Organização Mundial de Saúde; ypN: status clínico linfonodal axilar conforme classificação; CDIS: carcinoma ductal in situ; CDI: carcinoma ductal invasivo.

Vale a observação que a avaliação de resposta patológica contempla a avaliação da mama e axila. Quando analisamos apenas a resposta na mama observamos 8 pacientes com ausência completa de tumor na mama (36,4%) e 4 casos apenas com CDIS residual (18,2%), no entanto, uma paciente sem tumor residual (ypT0) e uma paciente apenas com CDIS (ypTis) na mama ainda apresentava comprometimento axilar o que a exclui do critérios de RpC.

Tabela 18 – Correlação entre resposta clínica e resposta patológica.

	ESTADIAMENTO CLÍNICO INICIAL	ESTADIAMENTO CLÍNICO FINAL	ANÁLISE DA PEÇA CIRÚRGICA			ESTADIAMENTO FINAL			STATUS	
N	cTNM = EC	ycTNM = EC	CANCER NA MAMA	TAMANHO DC INVASIVA (mm)	LA	ypT	ypN	ypTNM	TNM/OMS	RCB
1	IIIA	IIB	CDIS	0	2/16	Tis	1	IIA		III
2	IIB	0 - RcC	AUSENCIA DE TUMOR RESIDUAL	0	0/17	0	0	RpC	RpC-T	RpC
3	IIIA	0 - RcC	CDI	1,3	0/12	T1a	0	IA		I
4	IIIB	IA	CDI	20	1/14	T1c	1	IIA		II
5	IIIB	0 - RcC	AUSENCIA DE TUMOR RESIDUAL	0	0/21	0	0	RpC	RpC-T	RpC
6	<i>IIB → IV*</i>	<i>IIA → IV**</i>	CDI	45	0/31	T2	0	IIA		II
7	IIIC	0 - RcC	CDI	60	6/20	T3	2	IIIA		III
8	IIIB	0 - RcC	AUSENCIA DE TUMOR RESIDUAL	0	0/23	0	0	RpC	RpC-T	RpC
9	IIA	0 - RcC	CDI	12	0/16	T1c	0	I		II
10	IIIA	0 - RcC	CDIS	0	0/16	Tis	0	0	RpC-ST	I
11	IIIA	IIA	AUSENCIA DE TUMOR RESIDUAL	0	2/29	0	1	IIA		II
12	IIIB	IIA	CDI	1,9	3/41	T1a	1	IIA		II
13	IIA	0 - RcC	CDIS	0	0/1(LS)	Tis	0	0	RpC-ST	I
14	IIIC	IIIB	CLI	95	12/25	T4b	3	IIIC		III
15	IIIA	0 - RcC	CDIS	0	0/13	Tis	0	0	RpC-ST	I
16	IIIC	0 - RcC	AUSENCIA DE TUMOR RESIDUAL	0	0/31	0	0	RpC	RpC-T	RpC
17	IIIA	0 - RcC	AUSENCIA DE TUMOR RESIDUAL	0	0/12	0	0	RpC	RpC-T	RpC
18	IIIB	0 - RcC	CDI	3,6	0/23	T1a	0	IA		I
19	<i>IIIB → IV*</i>	<i>IIIB → IV*</i>	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Cont/ Tabela 18

	ESTADIAMENTO CLÍNICO INICIAL	ESTADIAMENTO CLÍNICO FINAL	ANÁLISE DA PEÇA CIRÚRGICA			ESTADIAMENTO FINAL			STATUS	
N	cTNM = EC	ycTNM = EC	CANCER NA MAMA	TAMANHO DC INVASIVA (mm)	LA	ypT	ypN	ypTNM	TNM/OMS	RCB
20	IIIA	0 - RcC	AUSENCIA DE TUMOR RESIDUAL	0	0/23	0	0	RpC	RpC-T	RpC
21	IIIA	IIIA	CDI	40	4/19	T2	2	IIIA		III
22	IIIA	RcC	AUSENCIA DE TUMOR RESIDUAL	0	0/16	0	0	RpC	RpC-T	RpC
23	IIB	IIA	AO	AO	AO	AO	AO	AO	AO	AO
24	<i>IIIC → IV*</i>	<i>IIA → IV*</i>	AO	AO	AO	AO	AO	AO	AO	AO
25	IIIC	IIIB	CDI	70	2/30	T4b	1	IIIB		III

Legenda: cTNM: estadiamento clínico TNM; ycTNM: estadiamento clínico TNM após tratamento neoadjuvante; RcC: resposta clínica completa; mm: milímetros; LA: linfadenectomia axilar; ycT: tamanho clínico tumoral conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; ycN: status clínico linfonodal axilar conforme classificação TNM após tratamento neoadjuvante; OMS: Organização Mundial de Saúde RCB: *residual cancer burden*; CDIS: carcinoma ductal in situ; CDI: carcinoma ductal invasivo; RpC: resposta patológica completa; RpC-T: resposta patológica completa total; RpC-ST: resposta patológica completa subtotal; LS: linfonodo sentinela; NO: não operada (progressão sistêmica); AO: a ser operada.

* Casos metastático – estágio clínico IV conforme TNM – em itálico estadiamento considerando apenas a mama e axila e exposto desta forma para demonstrar evolução locorregional com quimioterapia neoadjuvante

* Caso metastático - estágio clínico IV conforme TNM – que teve ressecção do único sítio de metástase ao diagnóstico e no momento sem evidência de doença sistêmica.

4.7 CORRELAÇÃO SUV NA MAMA AFERIDO NO PRIMEIRO PET/CT COM FATORES ANATOMOPATOLÓGICOS E IMUNOISTOQUÍMICOS

Quando analisamos os fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos em relação à intensidade do SUV do primeiro PET/CT observamos para as seguintes variáveis (Tabela 19):

1. Grau histológico – a média do SUV para GH 2 foi de 6,31 com desvio padrão (dp) de 2,84 e para GH 3 a média do SUV foi de 12,09 com desvio padrão de 4,04 ($p=0,001$).
2. Grau nuclear - a média do SUV para GN 2 foi de 8,17 (dp=1,17) e para GH 3 de 10,0 (dp=4,83) e $p=0,242$
3. Índice mitótico – para esta análise o IM foi categorizado em duas categorias como apresentado abaixo:

A = IM baixo (<10 mitoses/10 CGA)

B = IM moderado e IM alto (≥ 10 mitoses/10 CGA)

Observamos para o grupo A média do SUV de 5,93 (dp=2,73) e para o grupo B média de 11,94 (dp=3,94) e $p=0,0001$:

4. Invasão vascular sanguínea, invasão vascular linfática e invasão perineural – não foi realizado nenhum teste estatístico devido ao baixo número de positividade para IVL (2/25) e nenhuma positividade para IVS e IPN;
5. Receptor de estrógeno - quando analisamos o RE em relação ao seu valor absoluto obtemos por regressão linear simples o índice de correlação (r) de - 0,25 ($p=0,224$). Já quando analisamos este dado categorizado em duas

categorias: RE positivo (RE+) e RE negativo (RE-) observamos para o grupo RE + média do SUV de 8,43 (dp=3,70) e para RE- média de 11,49 (dp=5,15) e $p=0,071$ (Figura 8)

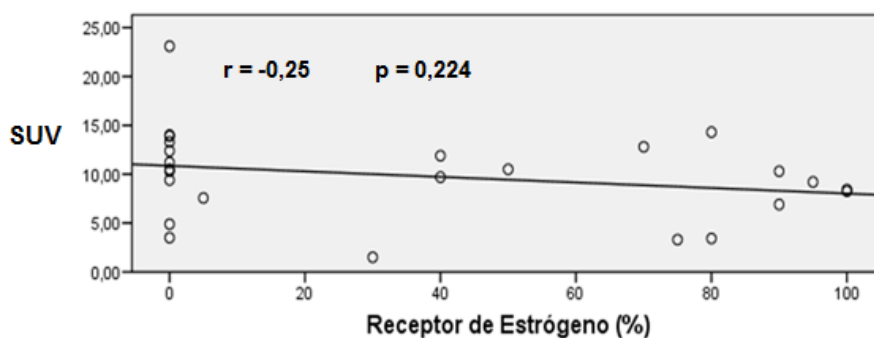


Figura 8 – Correlação entre expressão do receptor de estrógeno com SUV

6. Receptor de progesterona – analisamos este dado categorizado em duas categorias: RPg positivo (RPg +) e RPg negativo (RPg -) observamos para o grupo RPg + média do SUV de 7,92 (dp=3,39) e para RPg - média de 11,02 (dp=4,93) e $p=0,046$
7. HER 2 - a média do SUV para HER 2 positivo foi de 8,57 (dp=4,17) e para HER 2 negativo de 10,35 (dp=4,76) e $p=0,560$.
8. Ki-67 – analisado por regressão linear simples com índice de correlação (r) de 0,56 e $p=0,04$ (Figura 9).

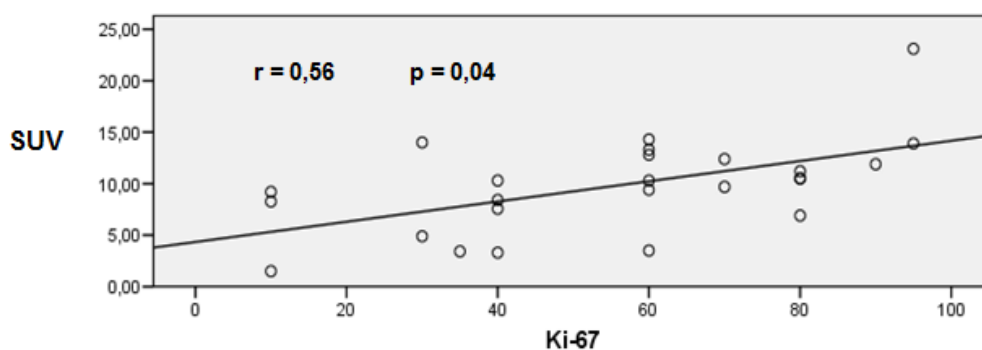


Figura 9 – Correlação entre expressão de Ki-67 e SUV.

9. CK5 - a média do SUV para CK5 positivo foi de 14,42 (dp=5,06) e para CK5 negativo de 8,62 (dp=3,73) e $p=0,013$.
10. CK14 - a média do SUV para CK14 positivo foi de 14,93 (dp=7,08) e para CK14 negativo de 9,08 (dp=3,84) e $p=0,122$
11. EGFR - a média do SUV para EGFR positivo foi de 13,10 (dp=4,43) e para EGFR negativo de 8,22 (dp=3,82) e $p=0,018$.
12. p63 - a média do SUV para p63 positivo foi de 13,38 (dp=4,88) e para p63 negativo de 8,59 (dp=4,05) e $p=0,053$.
13. p53 - a média do SUV para p53 positivo foi de 10,09 (dp=3,99) e para p53 negativo de 9,45 (dp=5,29) e $p=0,265$.
14. CAV1 - a média do SUV para CAV1 positivo foi de 11,90 (dp=1,40) e para CAV1 negativo de 9,71 (dp=4,80) e $p=0,221$.
15. P-Caderina - a média do SUV para P-Caderina alto (2 e 3) foi de 9,98 (dp=4,75) e para P-Caderina baixo (0 e 1) foi de 10,00 (dp=3,57) e $p=0,505$.
16. C-KIT membrana - a média do SUV para C-KIT membrana alto (2 e 3) foi de 11,05 (dp=4,82) e para C-KIT membrana baixo (0 e 1) foi de 7,85 (dp=3,23) e $p=0,04$.
17. C-KIT citoplasma - a média do SUV para C-KIT citoplasma alto (2 e 3) foi de 13,23 (dp=4,73) e para C-KIT citoplasma baixo (0 e 1) foi de 8,65 (dp=3,86) e $p=0,049$.
18. GLUT 1 membrana - a média do SUV para GLUT 1 membrana alto (2 e 3) foi de 11,73 (dp=4,15) e para GLUT 1 membrana baixo (0 e 1) foi de 7,08 (dp=3,78) e $p=0,005$.

19. GLUT 1 citoplasma - a média do SUV para GLUT 1 citoplasma alto (2 e 3) foi de 8,10 (dp=5,09) e para GLUT 1 citoplasma baixo (0 e 1) foi de 10,61 (dp=4,33) e $p=0,386$.
20. D2-40 - analisado por regressão linear simples com índice de correlação (r) de 0,06 caracterizando uma correlação muito fraca a ausente entre este marcado e o aumento de SUV com $p=0,777$ (Figura 10).

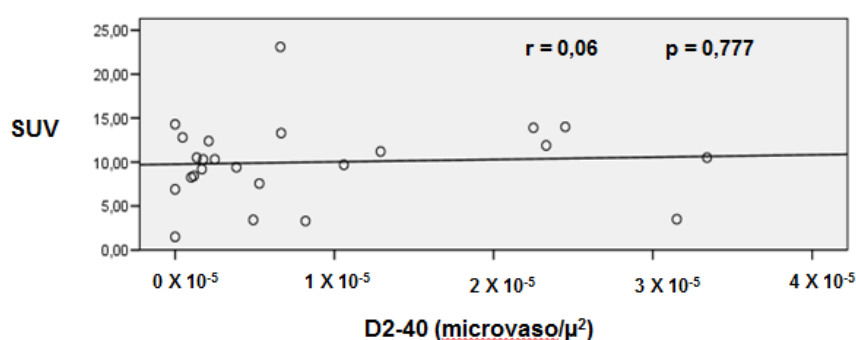


Figura 10 – Correlação entre expressão de D2-40 e SUV

21. CD-31 - analisado por regressão linear simples com índice de correlação (r) de 0,22 caracterizando uma correlação fraca entre este marcado e o aumento de SUV com $p=0,303$ (figura 11).

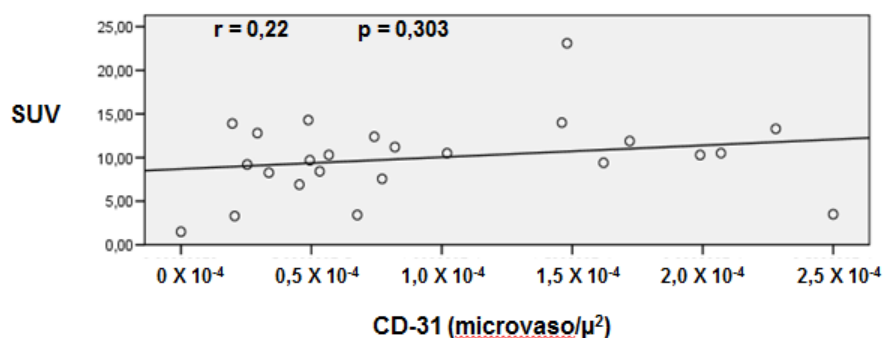


Figura 11 – Correlação entre expressão de CD-31 e SUV

4. Triplo Negativo x Não Triplo Negativo – quando analisamos o perfil imunofenotípico em 2 categorias (TN x NÃO TN) observamos para o grupo TN média do SUV de 14,33 (dp=4,53) e para o grupo NÃO TN média de 8,34 (dp=3,61) e $p=0,004$
5. Fenótipo – quando analisamos os 4 tipos de imunofenótipo de câncer de mama desta amostra (luminal A, luminal B, HER 2 e triplo negativo) por regressão linear simples obtemos um índice de correlação (r) de 0,51 caracterizando uma correlação moderada entre os tipos de imunofenótipos de câncer de mama e o aumento de SUV com $p=0,009$ (Figura 12).

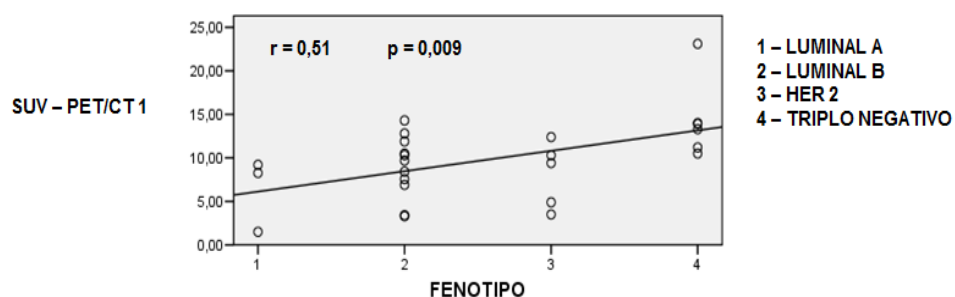


Figura 12 – Correlação entre subtipos moleculares com SUV

Tabela 19 - Correlação entre fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos com SUV.

Variável	Categoria	N	SUV					p
			Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
GH	2	10	6,31	2,84	1,50	7,23	9,69	0,001
	3	15	12,09	4,04	3,50	11,89	23,10	
GN	2	3	8,17	1,17	6,90	8,42	9,30	0,242
	3	22	10,00	4,83	1,50	10,40	23,10	
IM	A=Baixo (1)	9	5,93	2,73	1,50	6,90	9,20	0,001
	B=Mod. e Alto (2 e 3)	16	11,94	3,94	3,50	11,54	23,10	
RE	Negativo	11	11,49	5,15	3,50	11,20	23,10	0,071
	Positivo	14	8,43	3,70	1,50	8,43	14,30	
RPg	Negativo	15	11,02	4,93	3,43	11,20	23,10	0,046
	Positivo	10	7,92	3,39	1,50	8,34	12,80	
HER 2	Negativo	17	10,35	4,76	1,50	10,30	23,10	0,560
	Positivo	8	8,57	4,17	3,30	9,85	14,30	
CK5	Negativo	20	8,62	3,73	1,50	9,30	14,30	0,013
	Positivo	5	14,42	5,06	10,50	13,30	23,10	
CK14	Negativo	22	9,08	3,84	1,50	9,55	14,30	0,122
	Positivo	3	14,93	7,08	10,50	11,20	23,10	
EGFR	Negativo	17	8,22	3,82	1,50	8,42	14,30	0,018
	Positivo	8	13,10	4,43	9,40	11,90	23,10	
p63	Negativo	18	8,59	4,05	1,50	8,81	14,30	0,053
	Positivo	6	13,38	4,88	10,30	11,55	23,10	
p53	Negativo	12	9,45	5,29	1,50	9,55	23,10	0,265
	Positivo	13	10,09	3,99	3,30	11,20	14,30	
CAV1	Negativo	21	9,71	4,80	1,50	9,55	23,10	0,221
	Positivo	3	11,90	1,40	3,30	11,20	14,30	
P-caderina	Baixo(0 e 1)	3	10,00	3,57	6,90	9,20	13,90	0,505
	Alto (2 e 3)	21	9,98	4,75	1,50	10,30	23,10	
C-KIT membrana	Baixo(0 e 1)	8	7,85	3,23	3,30	8,38	12,39	0,04
	Alto (2 e 3)	16	11,05	4,82	1,50	10,85	23,10	
C-KIT citoplasma	Baixo(0 e 1)	17	8,65	3,86	1,50	9,20	14,30	0,049
	Alto (2 e 3)	7	13,23	4,73	9,40	12,80	23,10	
GLUT1 membrana	Baixo(0 e 1)	9	7,08	3,78	1,50	7,56	13,30	0,005
	Alto (2 e 3)	15	11,73	4,15	3,50	11,20	23,10	
GLUT1 citoplasma	Baixo(0 e 1)	18	10,61	4,33	3,30	10,40	23,10	0,386
	Alto (2 e 3)	6	8,10	5,09	1,50	8,15	14,00	
TN x NÃO TN	TN	6	14,33	4,53	10,50	13,60	23,10	0,004
	NÃO TN	19	8,34	3,61	1,5	9,2	14,30	

Legenda: GH: grau histológico de SBR; GN: grau nuclear; IM: índice mitótico; RPg: receptor de progesterona; HER2: Amplificação do gene HER2; KI-67: porcentagem de células marcadas; CK5: citoqueratina 5; CK14: citoqueratina 14; EGFR: receptor do fator epitelial de crescimento detectado por imunoistoquímica; CAV1: caveolina 1; C-KIT membrana – expressão de C-KIT na membrana plasmática; C-KIT citoplasma – expressão de C-KIT no citoplasma; GLUT1 membrana - expressão de GLUT1 na membrana plasmática; GLUT1 citoplasma - expressão de GLUT1 no citoplasma; TN: triplo negativo; Mod.; moderado.

4.8 CORRELAÇÃO DO DELTA SUV COM FATORES ANATOMOPATOLÓGICOS E IMUNOISTOQUÍMICOS

O delta SUV consiste no percentual da diferença entre o SUV aferido no primeiro PET/CT com o segundo PET/CT traduzindo resposta (ou não) à QTN.

Quando analisamos os fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos em relação ao Δ SUV observamos para as seguintes variáveis (Tabela 20):

1. Grau histológico – a média do Δ SUV para GH 2 foi de -48,90% (dp=26,85%) e para GH 3 de -56,97% (dp=45,49%) e p=0,202;
2. Grau nuclear - a média do Δ SUV para GN 2 foi de -55,69% (dp=10,69%) e para GH 3 de -53,48% (dp=41,17%) e p=0,738;
3. Índice mitótico – para esta análise o IM foi categorizado em duas categorias como apresentado abaixo:

A = IM baixo (<10 mitoses/10 CGA)

B = IM moderado e IM alto ($\geq$ 10 mitoses/10 CGA)

Observamos para IM baixo (<10 mitoses/10 CGA) média do Δ SUV de -44,11 % (dp=25,53%) e para IM moderado/IM alto ($\geq$ 10 mitoses/10 CGA) média de -59,16 % (dp=44,80%) e p=0,062;

4. Invasão vascular sanguínea, invasão vascular linfática e invasão perineural – não foi realizado nenhum teste estatístico devido ao baixo número de positividade para IVL (2/25) e nenhuma positividade para IVS e IPN;
5. Receptor de estrógeno - quando analisamos o RE em relação ao seu valor absoluto obtemos por regressão linear simples o índice de correlação (r) de 0,23 (p=0,274). Já quando analisamos este dado categorizado em duas

categorias: RE positivo (RE+) e RE negativo (RE-) observamos para o grupo RE + média do Δ SUV de -50,85% (dp=32,87%) e para RE- média de -57,43% (dp=46,40%) e $p=0,324$ (Figura 13).

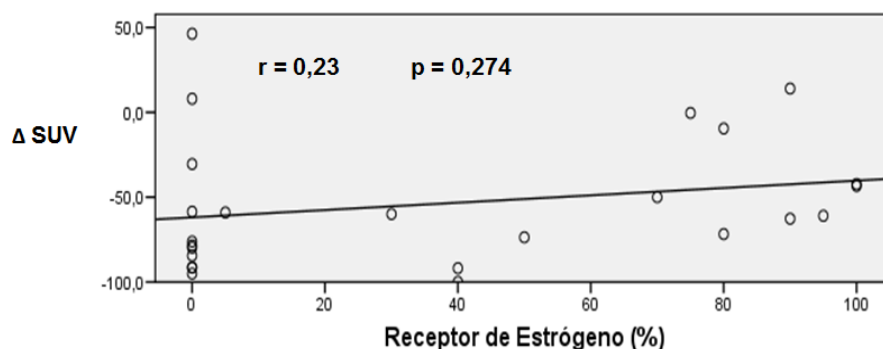


Figura 13 – Correlação entre receptor de estrógeno (RE) e Δ SUV

6. Receptor de progesterona – Analisamos este dado categorizado em duas categorias: RPg positivo (RPg +) e RPg negativo (RPg -) observamos para o grupo RPg + média do Δ SUV de -46,96% (dp=32,02%) e para RPg - média de -58,26% (dp=42,97%) e $p=0,183$.
7. HER 2 - a média do Δ SUV para HER 2 positivo foi de -55,79% (dp=37,97%) e para HER 2 negativo de -52,78% (dp=40,08%) e $p=0,861$.
8. Ki-67 – analisado por regressão linear simples com índice de correlação (r) de -0,34 e $p=0,96$ (Figura 14).

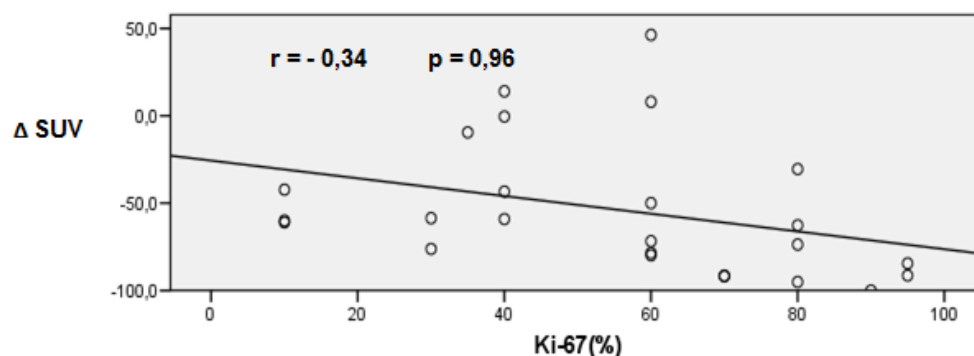


Figura 14 - Correlação entre Ki-67 e Δ SUV.

9. CK5 - a média do Δ SUV para CK5 positivo foi de -49,37% (dp=59,35%) e para CK5 negativo de -54,84% (dp=33,74%) e p=0,786.
10. CK14 - a média do Δ SUV para CK14 positivo foi de -72,34% (dp=36,26%) e para CK14 negativo de -51,21 % (dp=39,06%) e p=0,316.
11. EGFR - a média do Δ SUV para EGFR positivo foi de -47,56% (dp=52,09%) e para EGFR negativo de -56,65% (dp=32,02%) e p=0,511.
12. p63 - a média do Δ SUV para p63 positivo foi de -65,39% (dp=55,64%) e para p63 negativo de -47,74% (dp=32,03%) e p=0,062.
13. p53 - a média do Δ SUV para p53 positivo foi de -48,82% (dp=41,69%) e para p53 negativo de -59,08% (dp=36,09%) e p=0,514.
14. CAV1 - a média do Δ SUV para CAV1 positivo foi de -28,07% (dp=42,25%) e para CAV1 negativo de - 57,18% (dp=33,83%) e p=0,570.
15. P-caderina – a média do Δ SUV para P-caderina alto (2 e 3) foi de -51,28% (dp=41,60%) e para P-caderina baixo (0 e 1) de -69,4% (dp=13,10%) e p=0,711.

16. C-KIT membrana - a média do Δ SUV para C-KIT membrana alto (2 e 3) foi de -57,68% (dp=39,28%) e para C-KIT membrana baixo (0 e 1) de -45,26% (dp=41,16%) e $p=0,501$.
17. C-KIT citoplasma - a média do Δ SUV para C-KIT citoplasma alto (2 e 3) foi de -47,00% (dp=55,30%) e para C-KIT citoplasma baixo (0 e 1) de -56,24% (dp=32,64%) e $p=0,975$.
18. GLUT 1 membrana - a média do Δ SUV para GLUT 1 membrana alto (2 e 3) foi de -63,84% (dp=36,39%) e para GLUT 1 membrana baixo (0 e 1) de -36,36% (dp=40,37%) e $p=0,501$.
19. GLUT 1 citoplasma - a média do Δ SUV para GLUT 1 citoplasma alto (2 e 3) foi de -37,40% (dp=52,00%) e para GLUT 1 citoplasma baixo (0 e 1) de -58,92% (dp=34,48%) e $p=0,386$.
20. D2-40 - analisado por regressão linear simples com índice de correlação (r) de -0,11 e $p=0,604$ (Figura 15).

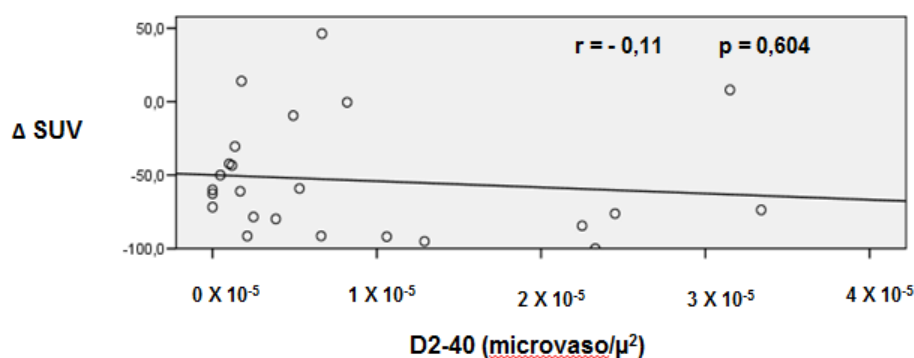


Figura 15 – Correlação entre D2-40 e Δ SUV

21. CD-31 - analisado por regressão linear simples com índice de correlação (r) de 0,13 e $p=0,556$ (Figura 16).

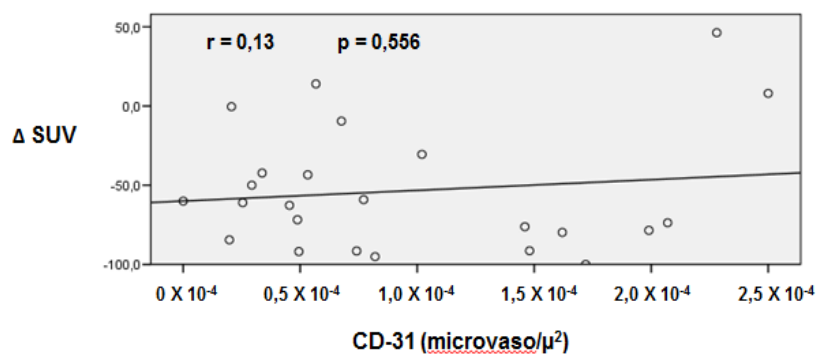


Figura 16 – Correlação entre CD-31 e Δ SUV

22. Triplo negativo X NÃO triplo negativo - a média do Δ SUV tumores TN foi de -55,23% (dp=54,98%) e para tumores não TN de -53,27% (dp=33,29%) e $p=0,484$.
23. Fenótipo – quando analisamos os 4 tipos de imunofenótipo de câncer de mama desta amostra (luminal A, luminal B, HER 2 e triplo negativo) por regressão linear simples obtemos um índice de correlação (r) de - 0,51 ($p=0,809$) (Figura 17).

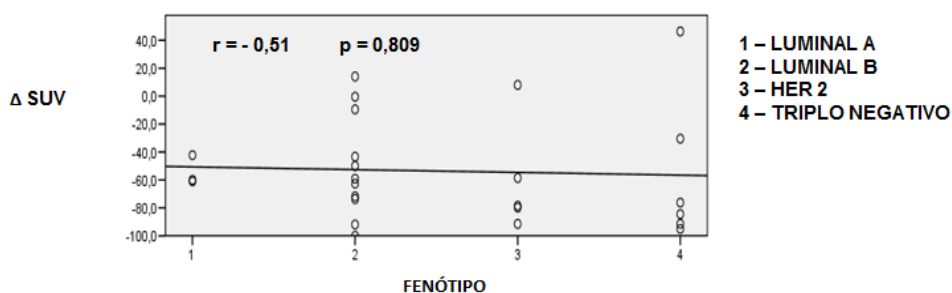


Figura 17 - Correlação entre subtipos moleculares (fenótipo) e Δ SUV

Tabela 20 - Correlação entre fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos com Δ SUV.

Variável	Categoria	N	DELTA SUV (%)					p
			Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
GH	2	10	-48,90	26,85	-91,94	-58,88	-0,43	0,202
	3	15	-56,97	45,49	-100,00	-76,15	46,34	
GN	2	3	-55,69	10,69	-62,71	-60,98	-43,40	0,738
	3	22	-53,48	41,17	-100,00	-65,90	46,34	
IM	A=Baixo (1)	9	-44,11	23,53	-62,70	-58,60	-0,40	0,062
	B=Mod. e Alto (2 e 3)	16	-59,16	44,80	-100,00	-77,350	46,3	
RE	0	11	-57,43	46,40	-95,10	-78,49	46,34	0,324
	1	14	-50,85	32,87	-100,00	-59,57	13,98	
RPg	0	15	-58,26	42,97	-100,00	-76,15	46,34	0,183
	1	10	-46,96	32,02	-91,94	-54,57	13,98	
HER 2	0	17	-52,78	40,08	-100,00	-59,57	46,34	0,861
	1	8	-55,79	37,97	-91,5	-72,75	8,00	
CK5	0	20	-54,84	33,74	-100,00	-60,49	13,98	0,786
	1	5	-49,37	59,35	-95,10	-76,15	46,34	
CK14	0	22	-51,21	39,06	-100,00	-60,49	46,34	0,316
	1	3	-72,34	36,26	-95,10	-91,40	-30,53	
EGFR	0	17	-56,65	32,02	-100,00	-60,00	8,00	0,511
	1	8	-47,56	52,09	-91,40	-77,32	46,34	
p63	0	18	-47,74	32,03	-91,48	-58,88	13,98	0,062
	1	6	-65,39	55,64	-100,00	-84,95	46,34	
p53	0	12	-59,08	36,09	-91,94	-68,20	13,98	0,514
	1	13	-48,82	41,69	-100,00	-58,61	46,34	
CAV 1	0	21	-57,18	33,83	-95,10	-62,71	13,98	0,570
	1	3	-28,07	42,25	-100,00	-65,26	-30,53	
P-caderina	Baixo(0 e 1)	3	-69,4	13,10	-84,50	-67,0	-61,0	0,711
	Alto (2 e 3)	21	-51,28	41,60	-100,00	-60,0	-46,3	
C-KIT membrana	Baixo(0 e 1)	8	-45,26	41,16	-91,90	-60,05	14,00	0,501
	Alto (2 e 3)	16	-57,68	39,28	-100,00	-72,75	46,30	
C-KIT citoplasma	Baixo(0 e 1)	17	-56,24	32,64	-100,00	-61,00	8,00	0,975
	Alto (2 e 3)	7	-47,00	55,30	46,3	-76,20	46,3	
GLUT1 membrana	Baixo(0 e 1)	9	-36,36	40,37	-78,50	-59,10	46,30	0,501
	Alto (2 e 3)	15	-63,84	36,39	-100,00	-76,20	14,00	
GLUT1 citoplasma	Baixo(0 e 1)	18	-58,92	34,48	-100,00	-66,40	14,00	0,386
	Alto (2 e 3)	6	-37,40	52,00	-79,80	-61,35	46,30	
TN x NTN	TN	6	-55,23	54,98	-95,10	-80,35	46,30	0,484
	NÃO TN	19	-53,27	33,29	-100,00	-60,00	14,00	

Legenda: GH: grau histológico de SBR; GN: grau nuclear; IM: índice mitótico; RE: receptor de progesterona; RPg: receptor de progesterona; HER2: Amplificação do gene HER2; KI-67: porcentagem de células marcadas; CK5: citoqueratina 5; CK14: citoqueratina 14; EGFR: receptor do fator epitelial de crescimento detectado por imunoistoquímica; CAV1: caveolina 1; C-KIT membrana – expressão de C-KIT na membrana plasmática; C-KIT citoplasma – expressão de C-KIT no citoplasma; GLUT1 membrana - expressão de GLUT1 na membrana plasmática; GLUT1 citoplasma - expressão de GLUT1 no citoplasma; TN: triplo negativo; Mod.: moderado.

4.9 CORRELAÇÃO ENTRE RESPOSTA CLÍNICA COMPLETA E FATORES ANATOMOPATOLÓGICOS E IMUNOISTOQUÍMICOS DA BIÓPSIA

Conforme já mencionado acima é conceituado como resposta clínica completa (RcC) ausência de tumor na mama e na axila.

Ao final da QTN dos 25 pacientes do estudo observamos: RcC em 14 pacientes (56%), RcP em 7 pacientes (28%), DcE em 3 pacientes (12%) e PcD em 1 paciente (4%).

Quando comparamos RcC (14 pacientes) com não RcC (11 pacientes) e correlacionamos com fatores anatomopatológicos e IMH observamos correlação significativa com predição de RcC (tabela 21 e 22):

1. Grau histológico – O GH3 se correlaciona com maior chance de RcC que GH2 com $p=0,036$.
2. Grau nuclear - O GN3 se correlaciona com maior chance de RcC que GN2 com $p=0,041$.
3. Índice Mitótico – categorizado em baixo IM (<10 mitoses/CGA) e alto IM (≥ 10 mitoses/CGA) – IM alto se correlacionou com maior chance de RcC com $p=0,03$.
4. Receptor de estrógeno (RE) – quando analisamos como variável numérica, observamos maior índice de RcC para RE com menor índice de positividade quando comparado com RE com maior índice de positividade. A média de RE no grupo com RcC foi de 20,71% e para o grupo com *não* RcC foi de 56,0% com $p=0,024$.

5. HER 2 – a superexpressão de HER 2 se correlaciona com maior taxa de RcC com $p = 0,033$
6. Ki-67- maior positividade de Ki-67 também se correlacionou com maior chance de RcC. A média de ki-67 no grupo com RcC foi de 66,43 e para o grupo com *não* RcC a média do Ki-67 foi de 44,50 com $p=0,021$.
7. D2-40 – este anticorpo é um marcador e específico do endotélio linfático está relacionado com neoangiogênese - formação de vasos linfáticos. Neste estudo, maior densidade de vasos (maior densidade do marcador) se correlacionou com maior taxa de RcC. A média de D2-40 no grupo com RcC foi de $1,34 \times 10^{-5}$ e para o grupo com *não* RcC foi de $0,19 \times 10^{-5}$ com $p=0,002$.
8. Δ SUV – neste trabalho observamos que o Δ SUV aferido após o 2º ciclo de quimioterapia é um fator preditor de RcC. Utilizando como ponto de corte uma redução no SUV $\geq 50\%$ é possível diferenciar o grupo de RcC do grupo sem RcC com $p=0,036$.
9. As demais variáveis estudadas não apresentaram correlação significativa com predição de resposta clínica completa nesta amostra.

Tabela 21 - Correlação entre resposta clínica completa e fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos da biópsia – variáveis categóricas.

Variável	Categoria	NÃO RcC	RcC	p
GH	2	7	3	0,036
	3	4	11	
GN	2	3	0	0,041
	3	8	14	
IM	A=Baixo (1)	7	2	0,012
	B=Mod. e Alto (2 e 3)	4	12	
RE	0	3	8	0,143
	1	8	6	
RPg	0	5	10	0,143
	1	6	4	
HER 2	0	10	7	0,033
	1	1	7	
CK5	0	9	11	0,844
	1	2	3	
CK14	0	10	12	0,697
	1	1	2	
EGFR	0	8	9	0,660
	1	3	5	
p63*	0	10	8	0,105
	1	1	5	
p53	0	4	8	0,312
	1	7	6	
CAV 1*	0	8	13	0,358
	1	2	1	
P-caderina	Baixo (0 e 1)	3	1	0,182
	Alto (2 e 3)	8	13	
C-KIT* membrana	Baixo (0 e 1)	4	4	0,567
	Alto (2 e 3)	6	10	
C-KIT * citoplasma	Baixo (0 e 1)	7	10	0,941
	Alto (2 e 3)	3	4	
GLUT1* membrana	Baixo (0 e 1)	6	3	0,06
	Alto (2 e 3)	4	11	
GLUT1* citoplasma	Baixo (0 e 1)	7	11	0,64
	Alto (2 e 3)	3	3	
DELTA SUV	Redução > 50%	5	12	0,036
	Redução < 50%	6	2	

Legenda: GH: grau histológico de SBR; GN: grau nuclear; RPg: receptor de progesterona; HER2: Amplificação do gene HER2; CK5: citoqueratina 5; CK14: citoqueratina 14; EGFR: receptor do fator epitelial de crescimento detectado por imunoistoquímica; CAV1: caveolina 1; C-KIT membrana – expressão de C-KIT na membrana plasmática; C-KIT citoplasma – expressão de C-KIT no citoplasma; GLUT1 membrana - expressão de GLUT1 na membrana plasmática; GLUT1 citoplasma - expressão de GLUT1 no citoplasma.

* n=24(imunoistoquímica não disponível em um caso para estes marcadores)

Tabela 22 - Correlação entre resposta clínica completa e fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos da biópsia – variáveis numéricas.

Variável	NÃO RcC	RcC	p
IM	N	10	0,014
	Média	9,40	
	Dp	11,68	
RE (%)	N	10	0,024
	Média	56,00	
	Dp	43,51	
RPg (%)	N	10	0,279
	Média	16,60	
	Dp	25,54	
KI-67 (%)	N	10	0,021
	Média	44,50	
	Dp	25,22	
D2-40	N	9	0,002
	Média	$0,19 \times 10^{-5}$	
	Dp	$0,23 \times 10^{-5}$	
CD-31	N	14	0,079
	Média	$0,69 \times 10^{-4}$	
	Dp	$0,66 \times 10^{-4}$	

Legenda: IM: índice mitótico; RE: receptor de estrógeno; RPg: receptor de progesterona; RcC: resposta clínica completa; Dp: desvio padrão

4.10 CORRELAÇÃO ENTRE RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA E FATORES ANATOMOPATOLÓGICOS E IMUNOISTOQUÍMICOS DA BIÓPSIA

Para as análises referentes à resposta patológica na peça cirúrgica, o número de pacientes (n) que consideraremos é de 22 pacientes correspondendo aos casos operados:

1. RpC - agrupados os casos com ausência completa de tumor na mama e axilar e aqueles casos com apenas carcinoma ductal in situ na mama (CDIS) e ausência de tumor na axila;

2. Não RpC – agrupados todos os casos com tumor residual invasivo na mama ou comprometimento axilar residual.

Todas as variáveis foram testadas e correlacionadas com RpC mostrando-se, nesta amostra, com diferença significativamente estatística para (tabela 23e 24):

1. p53 – a mutação do gene p53 produz uma proteína disfuncionalizada que é capaz de ser detectada no núcleo da célula. A expressão de p53 sabidamente se correlaciona com tumores mais agressivos e maiores taxas de resposta a QTN. A expressão de p53 se correlacionou com RpC com $p=0,008$.
2. Δ SUV – Δ SUV – aqui também observamos que o Δ SUV foi um fator independente para RpC. Testamos vários valores de corte para o Δ SUV, de acordo a dados prévios da literatura, e o valor que se correlacionou de forma estatisticamente significativa com RpC foi redução do SUV $\geq -55\%$ com $p=0,022$ (tabela 26).
3. Resposta clínica ao término do tratamento – todos os pacientes foram reavaliados com determinação clínica do tamanho tumoral e categorizados como RcC e não RcC e comparado com RpC. Quando comparamos estes dois grupos observamos que os pacientes que adquirem RcC se correlacionam com RpC apresentando sensibilidade de 100% e especificidade de 66,7% com $p = 0,002$.

Tabela 23 - Correlação entre resposta patológica completa e fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos da biópsia - variáveis categóricas.

Variável	Categoria	RpC	NÃO RpC	p
GH	2	2	6	0,204
	3	8	6	
GN	2	0	2	0,481
	3	10	10	
IM	A=Baixo (1)	1	6	0,074
	B=Mod. e Alto (2 e 3)	9	6	
RE	0	6	5	0,67
	1	4	7	
RPg	0	7	7	0,675
	1	3	5	
HER 2	0	4	10	0,074
	1	6	2	
CK5	0	8	9	0,594
	1	2	3	
CK14	0	9	10	0,571
	1	1	2	
EGFR	0	6	9	0,652
	1	4	3	
p63	0	6	9	0,801
	1	3	3	
p53	0	8	2	0,008
	1	2	10	
CAV 1	0	10	8	0,214
	1	0	3	
RC Pré- cirurgia	RcC	10	4	0,002
	Não RcC	0	8	

Legenda: GH: grau histológico de SBR; GN: grau nuclear; IM: Índice Mitótico; RE: receptor de estrógeno; RPg: receptor de progesterona; HER2: Amplificação do gene HER2; CK5: citoqueratina 5; CK14: citoqueratina 14; EGFR: receptor do fator epitelial de crescimento detectado por imunoistoquímica; CAV1: caveolina 1; Mod.: moderado; RC: resposta clínica; RcC: resposta clínica completa

Tabela 24 - Correlação entre resposta patológica completa e fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos da biópsia - variáveis numéricas.

Variável	RpC	NÃO RpC	p
IM	N	10	0,074
	Média	20,10	
	Dp	12,46	
RE (%)	N	12	0,08
	Média	17,5	
	Dp	28,80	
RPg (%)	N	12	0,575
	Média	16	
	Dp	29,14	
KI-67	N	10	0,685
	Média	62,5	
	Dp	18,45	
D2-40	N	11	0,35
	Média	$1,20 \times 10^{-5}$	
	Dp	$1,27 \times 10^{-5}$	
CD-31	N	11	0,067
	Média	$1,36 \times 10^{-4}$	
	Dp	$0,71 \times 10^{-4}$	

Legenda: IM: índice mitótico; RE: receptor de estrógeno; RPg: receptor de progesterona;RpC: resposta patológica completa; Dp: desvio padrão

4.11 CORRELAÇÃO ENTRE SUV E RESPOSTA PATOLÓGICA

Quando consideramos apenas resposta patológica (RCB 0, RCB I, RCB II) comparado ao grupo sem resposta patológica observamos (Tabela 25):

1. SUV basal e resposta patológica (Rp) – foi observado que os pacientes que apresentaram Rp apresentava média de SUV no primeiro PET/CT de 10,86 (dp=4,10) e os pacientes que não apresentaram Rp apresentaram média de SUV de 7,77 (dp=4,50) e $p = 0,183$;
2. Delta SUV e resposta patológica (Rp) – foi observado nesta casuística que os pacientes com Rp apresentava maior redução média de SUV (Δ SUV) - 66,51% em relação aos que não adquiriram Rp média Δ SUV de -21,18 com $p=0,026$.

Nesta amostra, devido ao pequeno número de pacientes, não foi possível a realização de curva ROC. Utilizando como ponto de corte o valor de -31% em relação ao delta SUV observamos sensibilidade de 88,24%, especificidade de 60% e acurácia de 81,82% com $p=0,027$ (Tabela 26) na capacidade de predição de resposta patológica, ou seja, o valor do Δ SUV $< -31\%$, nesta casuística, foi capaz de separar os respondedores de não respondedores.

Já, quando selecionamos mais ainda os pacientes e analisamos apenas o grupo com resposta patológica completa (ausência de doença invasiva residual) observamos as seguintes correlações (Tabela 25):

1. SUV basal e RpC – foi observado que os pacientes que apresentaram RpC apresentava média de SUV no primeiro PET/CT de 11,47 ($dp=3,79$) e os pacientes que não apresentaram RpC apresentaram média de SUV de 9,07 ($dp=5,15$) e $p = 0,221$;
2. Delta SUV e RpC – foi observado nesta casuística que os pacientes que apresentaram RpC apresentava maior redução de SUV (Δ SUV) -70,59% em relação aos que não adquiriram RpC média Δ SUV de -44,23%, mas com $p=0,11$.

Tabela 25 - Correlação entre SUV e resposta patológica.

Resposta	Categoria	n	PET/CT BASAL		DELTA SUV	
			MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÉDIA (%)	DESVIO PADRÃO (%)
PATOLÓGICA	NÃO Rp	5	7,77	4,50	- 21,18	45,26
	Rp	17	10,86	4,10	- 66,51	30,51
	<i>p</i>		0,183		0,026	
PATOLÓGICA COMPLETA	NÃO RpC	12	9,07	5,15	-44,23	42,02
	RpC	10	11,47	3,79	-70,59	29,48
	<i>p</i>		0,221		0,11	

Legenda: Rp: resposta patológica; RpC: resposta patológica completa

Também não foi possível a determinação de ponto de corte para o Δ SUV em relação à RpC para esta amostra devido ao pequeno número de pacientes não sendo possível a realização de curva ROC. Utilizando como ponto de corte vários delta SUV conforme proposto por SCHWARZ-DOSE et al. (2009), encontramos os valores expresso na Tabela 26.

Tabela 26 - Predição de resposta patológica – correlação entre delta SUV e resposta patológica

Resposta	Delta Suv	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia	p
PATOLÓGICA	Δ SUV -31%	88,24%	60,00%	88,24 %	60,0%	72,73%	0,027
PATOLÓGICA COMPLETA	Δ SUV -50%	90,00%	50,00%	60,00 %	85,71 %	68,18%	0,050
	Δ SUV -55%	90,00%	58,33%	64,29 %	87,50 %	72,73%	0,022
	Δ SUV -60%	80,00%	66,67%	66,67 %	80,00 %	72,73%	0,032
	Δ SUV -70%	80,00%	75,00%	72,73 %	81,82 %	77,27%	0,012

Legenda: Δ : delta; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

5 DISCUSSÃO

O câncer de mama representa patologia frequente em nosso meio, sendo frequente também seu diagnóstico em estádios avançados. Com a tentativa de proporcionar cirurgias menos mutilantes foi introduzido na prática clínica a oportunidade de realização de quimioterapia neoadjuvante com o intuito de diminuir o volume de doença e possibilitar a preservação da mama através de tratamento cirúrgico oncológico com realização de quadrantectomia. Outra grande vantagem da utilização da quimioterapia neoadjuvante é proporcionar a oportunidade única de avaliar o efeito da quimioterapia *in vivo* através da análise da resposta clínica e resposta patológica. A presença de resposta patológica, principalmente RpC, é importante fator prognóstico. Pacientes que apresentam RpC (resposta patológica completa) tem maior sobrevida e maior intervalo livre de doença quando comparados com quem não a apresentou (SATALOFF et al. 1995; MACHIARELLI et al. 1998; BERRIOLO-RIEDINGER et al. 2007).

Conforme a última classificação do TNM, é definido com RpC ausência de tumor invasivo na peça cirúrgica, ou seja, ausência de tumor viável ou presença apenas de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) na mama e com axila livre de comprometimento neoplásico correspondendo aos estádios ypT0 ypN0 cM0 e ypTis ypN0 cM0 (EDGE et al. 2010). No entanto, os critérios de resposta variam entre vários estudos da mesma forma que a metodologia de avaliação da peça cirúrgica (AVRIL et al. 2009).

Conforme dados do NSABP-B27 (BEAR et al. 2006) o índice de RpC foi de 26,1% para o grupo que utilizou adriamicina e ciclofosfamida seguida de taxano (AC-T) e de 12,9% para o grupo de utilizou adriamicina e ciclofosfamida (AC) apenas. Dos 26.1% que alcançaram RpC, RpC-T foi observada em 18,9% e RpC-ST foi observada em 7,2%.

Neste estudo prospectivo, das 22 pacientes operadas observamos RpC em 10 pacientes (45,5%) sendo 7 casos de RpC-T (31,75%) e 3 casos de RpC-ST (13,75%)

Acreditamos que isto se deve ao fato de entendermos que o câncer de mama não é entidade única, sendo um grupo heterogêneo de doenças, e que, na maioria das casuísticas, os critérios de inclusão de pacientes para quimioterapia neoadjuvante serem mais alargados com inclusão de pacientes com tumores lobulares, ductais de baixo grau bem como pacientes com tumores luminal A, não ficando claro o perfil imunofenotípico na maioria das casuísticas. No estudo Gerpartrio, os pacientes com receptor hormonal positivo teve apenas 10% de RpC contra 43,2% de RpC no grupo receptor hormonal negativo (VON MINCKWITZ et al. 2008). Para pacientes com HER 2 superexpresso que utilizaram Trastuzumab na neoadjuvância a taxa de RpC chega a 65% contra 26% que não utilizaram esta droga (BUZDAR et al. 2005). A nossa casuística não foi super-selecionada, corresponde a uma amostragem do que é feito rotineiramente na nossa instituição, onde há certa restrição para a utilização de quimioterapia neoadjuvante para pacientes com carcinoma lobular invasivo clássico e ductal invasivo com imunofenótipo Luminal A pelo baixo grau de resposta já definidos pela literatura (SCHWARZ-DOSE et al. 2009; STRAVER et al. 2010). No entanto, percebemos que outro fator limitante desta nossa casuística ainda é o

número restrito de pacientes, mas que está em fase crescente de inclusão neste protocolo de estudo, em que teremos no futuro um casuística mais substancial.

Quando comparamos com dados brasileiro, ZUCCA-MATTHES et al. (2010) em estudo com 50 pacientes submetida à quimioterapia neoadjuvante no Hospital do Câncer de Barreto, com tumores com mediana de 6,5 cm (3,0-14,0), observou apenas 4% de RpC-T (2 casos) utilizando esquemas com AC-T.

Em relação às taxas de resposta clínica, observamos neste trabalho 84% de resposta clínica objetiva (RcC em 56% e RcP em 28%), 12% com doença clinicamente estável e 4% com progressão de doença. LEE et al. (2007) relatou taxa de RcP de aproximadamente 50%, de RcC de cerca de 30%, 17% dos casos com DcE e 3% com PcD em vigência da QTN.

Classicamente, em oncologia, a avaliação de resposta a tratamento quimioterápico para tumores sólidos em geral é baseada nos critérios do RECIST. No entanto, estes critérios apresentam-se limitados para avaliação de câncer de mama, podendo ser realizado convencionalmente o exame clínico, a ultrassonografia mamária e a mamografia. A principal limitação de todos estes métodos é que consiste em avaliação morfológica/volumétrica e não metabólica considerando nesta mensuração áreas de edema e de fibrose. Muitas vezes o tumor está do mesmo tamanho após um ou dois ciclos de quimioterapia, mas já apresenta características metabólicas de resposta ou não resposta e desta forma, os exames convencionais, podem não traduzir o que realmente está acontecendo com o padrão de resposta tumoral, ou seja, o tumor pode estar ou não estar respondendo ao tratamento quimioterápico e anatomicamente estar do mesmo tamanho. A RMM tem ganhado espaço, mas também carece de dados de padronização para determinação de

padronização em critérios de avaliação de resposta. Neste cenário, o uso do PET/CT se mostra um ferramenta importante na avaliação da resposta, tanto na mama e axila como em outros locais, podendo demonstrar, de forma precoce, alteração no metabolismo tumoral mesmo antes de haver resposta volumétrica, podendo ser utilizado na prática clínica para determinar e orientar tratamento instituído ou mudança do mesmo, evitando a manutenção de um tratamento não eficiente e com possibilidades de graves efeitos colaterais, ou seja, possibilita a oportunidade da mudança precoce da estratégia de tratamento (AVRIL et al. 2009).

O uso do PET/CT em oncologia permite expandir os horizontes da propedêutica e entender melhor o metabolismo tumoral, pois associa uma modalidade funcional (PET) com um estudo anatômico (CT). O estudo funcional é possível devido ao fato do tumor, em geral, apresentar alto metabolismo e para sustentar este metabolismo utiliza glicose como fonte de energia. Desta forma é possível utilizar a glicose associada a um radiofármaco para avaliar o padrão de metabolismo tumoral. No cenário da terapêutica quimioterápica neoadjuvante, o uso do PET/CT de forma seriada, permite estimar o padrão de resposta à terapêutica instituída e, de forma precoce, avaliar se há ou não resposta permitindo ao médico manter a terapêutica ou mudar o tratamento em casos de não resposta (YOUNG et al. 1999; LEE et al. 2007; AVRIL et al. 2009).

Em relação ao tamanho tumoral, na nossa casuística, o tamanho médio foi de 6,54 cm com mediana de 6,0 cm (variando de 2,5 a 13,0 cm) que corresponde a tumores de grandes proporções quando comparados a dados da literatura. No trabalho de Rousseau (ROUSSEAU et al. 2006) a mediana foi de 4,0 cm (variando de 1,0 a 10,0 cm), no trabalho de HEUDEL et al. (2010) a mediana foi de 2,5 cm

(variando de 0,8 a 9,0 cm), já no clássico estudo Gepartrio (VON MINCKWITZ et al. 2008) a mediana do tamanho tumoral foi de 4,0 cm (variando de 1,0 a 30,2 cm). Ressaltamos aqui que o caso com tumor de 2,5 cm entrou neste estudo por apresentar estadiamento linfonodal cN2 (cT2 cN2 – EC IIIA).

Em relação aos fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos que influenciam na intensidade de captação da glicose aferido pelo SUV, conforme alguns trabalhos que estudaram esta correlação, a presença de alto grau histológico, alto grau nuclear, índice mitótico alto, ki-67 elevado e receptores hormonais negativos se correlacionam diretamente com maiores valores de SUV traduzindo tumores mais agressivos (BERRIOLO-RIEDINGER et al. 2007; GROHEUX et al. 2010; GROHEUX et al. 2011). Em nossos trabalhos, que apresenta painel imunoistoquímico, mais extenso que a maioria dos trabalhos publicados, observamos, com p significativo, correlação entre as médias de SUV no PET/CT basal em relação a: GH (SUV - GH 2 - 6,31 vs SUV - GH 3 - 12,09; $p=0,001$); índice mitótico (SUV - IM <10 mitoses/10 CGA - 5,93 vs SUV - IM $\geq$ 10 mitoses/10 CGA - 11,94; $p=0,0001$); Receptor de progesterona (SUV - RPg(+) - 7,92 vs SUV - RPg(-) - 11,02; $p=0,046$); KI-67 - com índice de correlação (r) de 0,56 e $p=0,04$; CK5 - a média do SUV-CK5 positivo-14,42 vs SUV-CK5 negativo-8,62 e $p=0,013$; GLUT 1 membrana - índice de correlação (r) de 0,51 caracterizando uma correlação moderada e diretamente proporcional entre o aumento de GLUT 1 na membrana e aumento do SUV ($p=0,012$); fenótipo – quando analisados os 4 imunofenótipo de câncer de mama (luminal A, luminal B, HER 2 e triplo negativo) apresentou índice de correlação (r) de 0,51 com $p=0,009$; quando o fenótipo tumoral é caracterizado com tumores triplo negativos e não triplo negativo (TN x NÃO TN) observamos SUV-

TN - 14,33 vs SUV – NÃO TN - 8,34 $p=0,004$. Estes dados corroboram dados previamente publicados (GRALOW et al. 2008; GROHEUX et al. 2010, 2011). No entanto, nesta série, não houve diferença estatisticamente significativa entre a média do SUV avaliada no grupo RE + vs RE -.

Neste trabalho utilizamos algumas correlações pouco frequentes na literatura comparando a expressão do anticorpo D2-40 e CD-31 com expressão de SUV sendo aferido de forma automatizada (Aperio ScanScope Systems). Nesta casuística estes marcadores apresentaram baixos índices de correlação (r) como o SUV, mas com p não significativo.

Em relação ao Δ SUV, conforme dados da literatura, todos os fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos que se correlacionam com maior atividade tumoral se correlacionam com maiores taxas de resposta bem como maiores taxas de SUV no primeiro PET/CT (basal) como demonstrado acima e corroborado neste trabalho e desta forma, seria esperado que tumores mais agressivos apresentassem maiores taxas de resposta.

Nesta casuística, nenhum fator anatomopatológico ou imunoistoquímico se correlacionou de forma estatisticamente significativa com predição de queda no SUV. A expressão do ki-67 se correlaciona com delta SUV com $r = -0,34$ no entanto, sem significância estatística ($p=0,96$).

São fatores relacionados à maior taxa de resposta clínica à QTN todos os fatores relacionados com maior metabolismo tumoral. Nesta amostra, se mostraram como fatores preditores de resposta clínica completa (RcC), os seguintes marcadores: GH 3 se correlaciona com maior chance de RcC que GH2 com $p=0,036$; GN3 se correlaciona com maior chance de RcC que GN2 com $p=0,041$; índice mitótico

quando analisado em relação ao seu valor absoluto apresenta maior média no grupo de RcC (IM - RcC- 18,93 vs IM - *não* RcC - 9,40 com $p=0,014$), já quando categorizado em baixo IM (<10 mitoses/CGA) e alto IM (≥ 10 mitoses/CGA) também se correlacionou com RcC com $p=0,03$; tumores com RE com menores taxas de expressão apresentam maiores taxas de RcC com média de expressão nas células neoplásicas de 20,71 % no grupo de RcC e média de expressão 56,0 % no grupo sem RcC ($p=0,024$); HER 2 – a superexpressão de HER 2 se correlaciona com maior taxa de RcC com $p = 0,033$; maior positividade de Ki-67 se correlacionou com maior chance de RcC (média Ki67–RcC-66,43% vs Ki67–*não* RcC - 44,50%; $p=0,021$); D2-40 neste estudo, maior densidade de vasos linfático no tecido peritumoral se correlacionou com maior taxa de RcC (D2-40-RcC- $1,34 \times 10^{-5}$ vs. D2-40-*não* RcC- $0,19 \times 10^{-5}$; $p=0,002$). Quando analisamos o valor do SUV basal com ponto de corte 5 e 10 nenhum destes valores se relacionaram a RcC. Já, quando analisamos o Δ SUV percebemos que o mesmo é fator preditor de RcC. Utilizando como ponto de corte uma redução no SUV $\geq 50\%$ é possível diferenciar o grupo de RcC do grupo sem RcC ($p=0,036$).

O PET/CT, no cenário da QTN, tem sido cada vez mais utilizado, no entanto, por se tratar de modalidade relativamente nova, o PET/CT ainda não tem sua metodologia, frequência de realização e valores de corte muito bem estabelecidos. Alguns trabalhos estudaram a variação do SUV com PET/CT basal (antes da QTN) e o segundo PET/CT após o primeiro ciclo e outros após o segundo ciclo como proposto neste trabalho.

Todos os dados anatomopatológicos e imunoistoquímicos foram correlacionados com RpC e não RpC e foi observado, nesta casuística, que nenhum

dos fatores anatomopatológicos ou imunoistoquímicos, além do p53 ($p=0,008$), se correlacionou RpC com significância estatística. No entanto, o delta SUV com ponto de corte de $\geq -55\%$ foi o único fator independente capaz de separar o grupo com RpC do grupo sem RpC ($p=0,022$) com sensibilidade de 90,0%, especificidade de 58,33% e acurácia de 72,73%. Quando comparado com dados da literatura, à semelhança deste trabalho, com realização do segundo PET/CT após o segundo ciclo de QTN, MARTONI et al. (2010) observou, para ponto de corte do delta SUV de -50% os seguintes dados: sensibilidade de 100%, especificidade de 26% e acurácia de 41% em relação à taxa de RpC, no entanto este trabalho não refere valor de p para este dados. Já o trabalho de BERRIOLO-RIEDINGER et al. (2007) que realizou o segundo PET/CT após o primeiro ciclo de QTN, encontrou para ponto de corte de Δ SUV de -60% os seguintes resultados: sensibilidade de 91%, especificidade de 86% e acurácia de 87% em relação à taxa de RpC. Este autor, a nossa semelhança, também correlacionou apenas o delta SUV como fator preditivo de resposta patológica completa com níveis de significância estatística e também não encontrando correlação entre RpC e fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos em sua casuística. Outro estudo que analisou 104 pacientes também não encontrou correlação entre resposta patológica e grau nuclear, receptor de estrógeno ou receptor de progesterona (SCHWARZ-DOSE et al. 2009). Desta forma podemos dizer que, nesta amostra, os pacientes que apresentam uma redução no SUV na mama $\geq 55\%$ entre o primeiro e segundo PET/CT apresentam alta probabilidade de alcançar resposta patológica completa.

Já, em relação à capacidade de predição precoce à não resposta patológica ou seja falência em relação ao tratamento quimioterápico instituído, observamos neste

trabalho que os pacientes que apresentam um $\Delta \text{SUV} \leq -31\%$ apresentam uma baixa possibilidade de resposta patológica com sensibilidade de 60,00%, especificidade de 88,24% e acurácia de 81,82% com significância estatística ($p=0,027$). Isto é corroborado pelo trabalho de Rousseau, que utilizou um PET/CT basal e o segundo PET/CT após o segundo ciclo de QTN, que identificou como ponto de corte 40% na queda do SUV como fator importante para separar respondedores de não respondedores, com sensibilidade de 89%, especificidade de 95% com acurácia de 87% (ROUSSEAU et al. 2006).

Disto podemos inferir, que neste trabalho, os pacientes que não apresentarem redução no SUV entre o primeiro e segundo PET/CT de pelo menos 31% ou apresentaram aumento no valor SUV, muito provavelmente, não apresentarão resposta patológica. Este dado se mostra relevante, denotando pouca taxa de resposta à quimioterapia instituída e desta forma, talvez, pacientes que não alcançarem esta taxa de redução de SUV deveriam ser avaliados para mudança precoce do esquema quimioterápico para um esquema de segunda linha.

6 CONCLUSÃO

O câncer de mama localmente avançado é patologia frequente em nosso meio. O tratamento multimodal com o uso de quimioterapia neoadjuvante é o padrão ouro na atualidade para o manejo destas pacientes proporcionando a possibilidade de cirurgias menos mutilantes e também a oportunidade única de se avaliar *in vivo* a resposta à quimioterapia. O padrão ouro de resposta à quimioterapia neoadjuvante consiste na presença de resposta patológica completa na peça cirúrgica o que guarda relação direta com sobrevida global e sobrevida livre de doença.

Predição precoce de resposta ao tratamento quimioterápico instituído é um desafio em oncologia. Neste cenário, é fundamental o desenvolvimento de metodologia capaz de diferencial precocemente respondedores de não respondedores permitindo uma mudança precoce na estratégia de tratamento para o grupo não respondedores evitando assim a manutenção de terapêutica ineficaz, dispendiosa, com vários efeitos colaterais e sem benefício terapêutico. Várias opções propedêuticas estão disponíveis na tentativa de se identificar precocemente o grupo de respondedores de não respondedores onde se destaca o PET/CT que, com sua utilização seriada, seria capaz de separar estes dois grupos além de potencializa o estadiamento destas pacientes. No entanto, por se tratar de modalidade relativamente nova, o PET/CT ainda não tem sua metodologia, frequência de realização e valores de corte muito bem estabelecidos. Nesta tentativa, vários estudos tem sido desenvolvidos para responder estas perguntas.

Neste trabalho prospectivo que correlacionou resposta clínica e patológica com diversos fatores anatomopatológicos e imunoistoquímicos analisados em material de biópsia antes da quimioterapia neoadjuvante, além do p53, o único fator que se correlacionou com resposta patológica completa de forma independente e com significância estatística foi a queda do SUV ($\Delta \text{SUV} \geq 55\%$ entre o primeiro e segundo PET/CT) o que corrobora dados previamente publicados. Da mesma forma, o PET/CT foi capaz de separar o grupo respondedor do grupo não respondedor à QTN com ponto de corte de ΔSUV de -31% denotando pouca taxa de resposta ao tratamento quimioterápico instituído. Desta forma, pacientes que não alcançarem esta taxa de redução de SUV, seriam candidatos à mudança precoce na estratégia de tratamento.

Logo, podemos observar que este método se apresenta como uma ferramenta importante no cenário de tratamento com quimioterapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama localmente avançado podendo predizer, de forma precoce, o grupo de pacientes que poderão obter ou não resposta com o tratamento instituído, proporcionando uma individualização do tratamento e evitando o uso de esquemas quimioterápicos pouco eficazes no grupo não respondedor. Este trabalho apresenta ainda limitação do pequeno número de pacientes, no entanto, ainda se encontra aberto e em fase de captação de novos pacientes, o que certamente poderá contribuir na resposta de outras perguntas com dados mais robustos e se somar a outros trabalhos que estudam o PET/CT como fator preditivo de resposta precoce em pacientes com câncer de mama localmente avançado submetidos a tratamentos com quimioterapia neoadjuvante. Este trabalho sugere uma potencial aplicabilidade clínica para o uso do PET/CT neste cenário, no entanto, se mostra necessário mais

estudos, preferencialmente, prospectivos e randomizados, para avaliar o benefício real do PET/CT na monitorização da resposta e de mudança precoce da terapêutica instituída para aqueles casos não respondedores e validar os pontos de cortes sugerido por este e por outros trabalhos da literatura.

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

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

Agnelli A, Brentani RR, Gadelha AP, Amorim de Albuquerque A, Soares FA. Correlation of p53 status with outcome of neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel and doxorubicin in stage III-B breast cancer. **Ann Oncol** 2003; 14:428-32.

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.

Anderson ED, Forrest AP, Hawkins RA, Anderson TJ, Leonard RC, Chetty U. Primary systemic therapy for operable breast cancer. **Br J Cancer** 1991; 63:561-6.

Ayala FRR, Racha RM, Carvalho KC, et al. Glut1 and Glut3 as potential prognostic markers for oral squamous cell carcinoma. **Molecules** 2010; 15:2374-2387.

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; 24: 2019-27.

Becetter V, Lerebours F, Spyrtos F, Menet E, Tubiana-Hulin M, Briffod M. Immunomarker studies of fine-needle cytopuncture cell blocks for tumor response prediction after preoperative chemotherapy and prognosis in operable nonmetastatic primary breast carcinoma. **Breast J** 2011; 17:121-8.

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.

Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary Chemotherapy To Avoid Mastectomy in Tumors With Diameters of Three Centimeters or more. **J Natl Cancer Inst** 1990; 82:1539-45.

Bottini A, Berruti A, Bersiga A, et al. Changes in microvessel density as assessed by CD34 antibodies after primary chemotherapy in human breast cancer. **Clin Cancer Res** 2002; 8:1816-21.

Bozzetti C, Musolino A, Camisa R, et al. Evaluation of HER2/Neu amplification and other biological markers as predictors of response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in primary breast cancer. The role of anthracycline dose intensity. **Am J Clin Oncol** 2006; 29:171-7.

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.

Buzdar, AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. **J Clin Oncol** 1999; 17:3412-7.

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.

Chen SC, Chuang HK, Lin YC, et al. High pathologic complete response in HER-2 positive locally advanced breast cancer after primary systemic chemotherapy with weekly doxorubicin and epirubicin. **Jpn J Clin Oncol** 2008; 38:99-105.

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.

De Brot M, Soares FA, Stiepcich MMA, Cúrcio VS, Gobbi H. Basal-like breast cancers: clinicopathological features and outcome. **Rev Assoc Med Bras** 2009; 55:529-34.

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, Halpern EF, Kopans DB, Garrido L. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. **Radiology** 2003; 228:63–9.

Dutra MC, Rezende MA, de Andrade VP, et al. Immunophenotype and evolution of breast carcinomas: a comparison between very young and postmenopausal women. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2009; 31:54-60.

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.

Evans TR, Yellowlees A, Foster E, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. **J Clin Oncol** 2005; 23:2988-95.

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; 15:2483–93.

Folgueira MAAK, Carraro DM, Brentani H, et al. Gene expression profile associated with response to doxorubicin-based therapy in breast cancer. **Clin Cancer Res** 2005; 11:7434-7443.

Formenti SC, Spicer D, Skinner K, et al. Low HER2/NEU gene expression is associated with pathological response to concurrent paclitaxel and radiation therapy in locally advanced breast cancer. **Int J Rad Oncol Biol Phys** 2002; 52:397-405.

[FOSP] Fundação Oncocentro de São Paulo. Disponível em: <URL:<http://www.fosp.saude.sp.gov.br/>>. [2009]

Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. **J Clin Oncol** 2005; 29:7265-77.

Goulding H, Abdul Rashid NF, Robertson JF, et al. Assessment of angiogenesis in breast carcinoma: an important factor in prognosis? **Hum Pathol** 1995; 26:1196-200.

Gralow JR, Burstein HJ, WoodW, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. **J Clin Oncol** 2008; 26:814–9.

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.

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.

Heudel P, Cimarelli S, Montella A, Bouteille C, Mognetti T. Value of PET-FDG in primary breast cancer based on histopathological and immunohistochemical prognostic factors. **Int J Clin Oncol** 2010; 15:588-93.

Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. **Cancer** 1988; 62:2507-16.

Hugh J, Hanson J, Chon M, et al. Breast cancer subtypes and response to doxorubicin in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BRIRG 011 trial. **J Clin Oncol** 2009; 27:1168-76.

Jacobs MA, Ouwerkerk R, Wolff AC, et al. Monitoring of neoadjuvant chemotherapy using multiparametric, ²³Na sodium MR, and multimodality (PET/CT/MRI) imaging in locally advanced breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2011; 128:119-26.

Jacquemier JD, Penault-Llorca FM, Bertucci F, et al. Angiogenesis as a prognostic marker in breast carcinoma with conventional adjuvant chemotherapy: a multiparametric and immunohistochemical analysis. **J Pathol** 1998; 184:130-5.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 2011; 61:69-90.

Jeong JH, Jung SY, Park IH, et al. Predictive factors of pathologic complete response and clinical tumor progression after preoperative chemotherapy in patients with stage II and III breast cancer. **Invest New Drugs** 2010 Oct 5. [Epub ahead of print].

Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J, Kang S. Original article Predictive value of [18 F] FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. **Ann Oncol** 2004; 15:1352-7.

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.

Learn PA, Yeh IT, McNutt GB, et al. HER-2/neu expression as a predictor of response to neoadjuvant docetaxel in patients with operable breast carcinoma. **Cancer** 2005; 103:2252-60.

Lee MC, Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. **Surg Clin North Am** 2007; 87:379-98.

Li XR, Liu M, Zhang YJ, et al. CK5/6, EGFR, Ki-67, cyclin D1, and nm23-H1 protein expressions as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients. **Med Oncol** 2010 Nov 16 [Epub ahead of print].

Machiavelli MR, Romero AO, Perez JE, et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. **Cancer J Sci Am** 1998; 4:125–31.

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; 35:113-22.

Mina L, Soule SE, Badve S, et al. Predicting response to primary chemotherapy: gene expression profiling of paraffin-embedded core biopsy tissue. **Breast Cancer Res Treat** 2007; 103:197-208.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas/2010 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. **Clin Cancer Res**. 2004; 10:5367-74.

Paulsen T, Aas T, Borresen A-L, Vargaug JE, Lonning PE, Akslen LA. Angiogenesis does not predict clinical response to doxorubicin monotherapy in patients with locally advanced breast cancer. **Int J Cancer** 1997; 74:138-140.

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.

Pohl G, Rudas M, Taucher S, et al. Expression of cell cycle regulatory proteins in breast carcinomas before and after preoperative chemotherapy. **Breast Cancer Res Treat** 2003; 78:97-103.

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.

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.

Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. **J Am Coll Surg** 1995; 180:297-306.

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.

Schippinger W, Dandachi N, Regitnig P, et al. The predictive value of EGFR and HER/2 neu in tumor tissue and serum for response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. **Am J Clin Pathol** 2007; 128:630-7.

Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. **Eur J Cancer** 1994; 30A:645-52.

Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. **Cancer** 1994; 73:362-9.

Schwarz-Dose J, Untch M, TilingR, 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.

Sikov WM, Dizon DS, Strenger R, et al. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study. **J Clin Oncol** 2009; 27:4693-700.

Smith IE, Walsh G, Jones A, et al. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. **J Clin Oncol**. 1995; 13:424-9.

Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. **J Clin Oncol** 2002; 20:1456-66.

Soares FA, Rocha RM, Osório CABT, Cunha IW. Patologia Molecular dos carcinomas de mama. In Chagas CR, Menke CH, Vieira RJS, Boff RA, editors. **Tratado de mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter; 2011. p.649-661.

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; 25:4414-22.

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; 92:205-16.

Thuler LCS, Mendonça GA. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2005; 27:656-60.

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 reduction in standardized uptake value after one cycle of neoadjuvant chemotherapy measured by sequential FDG PET/CT is an independent predictor of pathological response of primary breast cancer. **Breast J** 2010; 16:660-2.

Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Improved survival after one course of perioperative chemotherapy in early breast cancer patients. long-term results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 10854. **Eur J Cancer** 2001; 37:2184-93.

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

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 L, Jiang Z, Sui M, Shen J, Xu C, Fan W. The potential biomarkers in predicting pathologic response of breast cancer to three different chemotherapy regimens: a case control study. **BMC Cancer** 2009; 9:226.

Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. **N Engl J Med** 1991; 324:1-8.

Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. **Int J Cancer J Nat Cancer Inst** 1992; 84:1875-7.

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.

Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. **Eur J Cancer** 1999; 35:1773–82.

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.

Zucca-Matthes AG. **Análise de fatores clínicos, radiológicos e patológicos que influenciam o tratamento cirúrgico do câncer de mama localmente avançado, submetido à quimioterapia.** Botucatu; 2010. [Tese de Doutorado-Faculdade de Medicina de Botucatu].

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

Quadro 1 - Área sombreada corresponde a câncer de mama localmente avançado, M1 corresponde doença metastática.

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

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
HOSPITAL A.C. CAMARGO - FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE
RUA PROFESSOR ANTONIO PRUDENTE, 211
TELEFONE: (011) 2189-5000
SÃO PAULO-SP CEP:01509-010

(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 todos 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

Projeto: 1347/09

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

Pesquisador Responsável: Dr. Fernando Augusto Soares

Aluno: Wesley Pereira Andrade (mestrado)

Patrocinador: FAPESP (a ser solicitado).

Comentários gerais:

O projeto está ligado a dissertação de mestrado e pretende analisar a utilidade do exame de PET/CT na avaliação da resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante de pacientes portadoras de carcinoma de mama localmente avançado, correlacionando os achados deste exame com dados anátomo-patológicos e de marcadores imunoistoquímicos de classificação molecular e ciclo celular. É um estudo inédito no país, a ser realizado em colaboração com o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, pendente de formalização.

Pendências apontadas em parecer anterior:

1. Adequação da bibliografia sobre o tema - Dois dos três artigos citados para sustentar o uso do PET-CT não aparecem na bibliografia. Além disso, os autores deveriam discutir achados discordantes existentes na literatura sobre a utilidade da técnica no manejo de pacientes com câncer de mama localmente avançado (CHOI et al. 2009);
2. Adequação do TCLE, com utilização de linguagem acessível aos sujeitos de pesquisa;

3. Embora o PET-CT seja um exame oferecido pela instituição, o mesmo não faz parte da propedêutica padrão de pacientes com câncer de mama localmente avançado atendidas neste hospital, de modo que deveria ser considerado o oferecimento, aos pacientes que consentirem em participar do estudo, de ressarcimento para o deslocamento dos mesmos no dia da realização deste exame específico, caso o mesmo não coincida com a realização de exames e/ou consultas que fazem parte do tratamento padrão;
4. A formalização do convênio com o IPEN para o fornecimento das doses de 18F-FDG deve ser concluída antes do início do estudo, para não acarretar custos imprevistos à instituição onde o mesmo será conduzido, ou aos sujeitos de pesquisa.

Observações da Comissão de Ensino e Pesquisa – CENP:

- Questionamentos: há menção ao prazo para execução do estudo dentro de dois anos destinados à dissertação de mestrado. O autor destinou 18 meses para recrutamento, porém, o último PET é realizado aproximadamente 180 dias após o início do tratamento neoadjuvante e ainda antes da cirurgia.

- Correções solicitadas: adequação da bibliografia acerca do uso da técnica de PET-CT no manejo de pacientes com câncer de mama localmente avançado. Dois dos três artigos citados para sustentar o uso do PET-CT não aparecem na bibliografia.

Comentários Finais:

Após análise das respostas aos questionamentos apontados em parecer anterior, consideramos que todas as pendências foram atendidas. Portanto, decidimos pela aprovação final do projeto em referência.

Parecer Final:

Projeto Aprovado com observação: A formalização do convênio com o IPEN para o fornecimento das doses de 18F-FDG deve ser concluída antes do início do estudo, para não acarretar custos imprevistos à instituição onde o mesmo será conduzido, ou aos sujeitos de pesquisa.

Anexo 3 - Ficha de Seguimento**IDENTIFICAÇÃO**

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

SEGUIMENTO

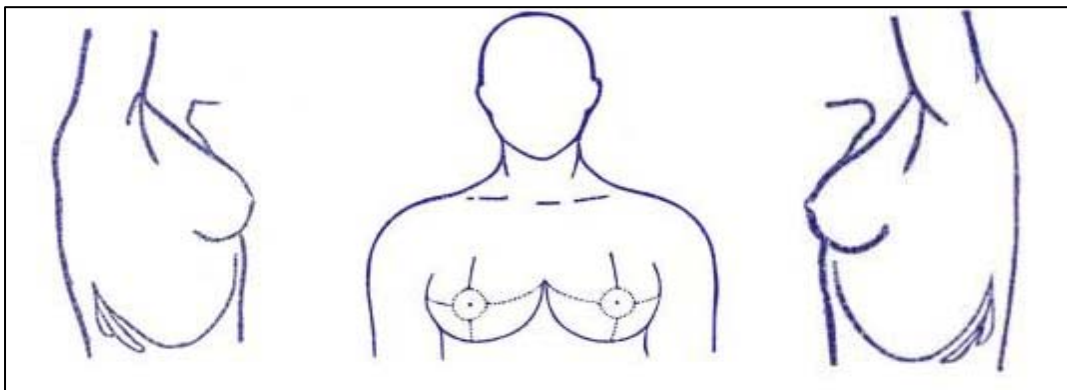
DATA		DT INICIO TTO	
QT		DIA/CICLO	
RETORNO Nº			

QUEIXAS	
COMPLICAÇÕES	
QT EM DIA?	
QT ATRASADA?	

EXAME FÍSICO

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

ECOG	1	2	3	4



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							