

PAPEL DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM SEQUÊNCIA EM DIFUSÃO NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES MAMÁRIAS

CAMILA SOUZA GUATELLI

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

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt

**Co-Orientador: Dr. Cynthia Aparecida Bueno
de Toledo Osório**

São Paulo

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Guatelli, Camila Souza

Papel da ressonância magnética com sequência em difusão no diagnóstico de lesões mamárias / Camila Souza Guatelli – São Paulo, 2015.

61p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Almir Galvão Vieira Bitencourt

Descritores: 1. NEOPLASIAS DA MAMA/diagnóstico. 2.
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. 3. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM.
4. IMAGEM DE DIFUSÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Paulo Sergio Guatelli e Maria de Fátima Souza Guatelli que me ensinaram que esforço e dedicação é primordial para o sucesso e que a maior riqueza que podemos ter é o conhecimento, por isso estou aqui.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me presentear com uma vida repleta de desafios e conquistas....

A minha família, em especial meus irmãos **Carolina e Ricardo**, que sempre apoiaram minhas escolhas e desafios torcendo pelo meu sucesso.

Ao meu amor e marido **Juliano Cezar Rosa** que com muito carinho e paciência me apoiou em toda essa jornada e que me proporciona bons momentos todos os dias.

Aos meus orientadores **Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt e Dra Cynthia Aparecida Bueno de Toledo Osório** exemplos de profissionalismo e amor à pesquisa. Só tenho agradecer pelo carinho, paciência, tranquilidade e por todo aprendizado ao longo desses anos.

À querida **Dra. Alessandra Araújo de Castro** pela dedicação contínua na coleta dos dados. Você foi crucial nesta longa caminhada.

À minha amiga **Luciana Graziano** que caminhou ao meu lado vivendo os mesmos desafios, dividindo angústias e torcendo uma pelo sucesso da outra. Não tenho dúvidas que com você as dificuldades foram mais leves e o que parecia ser penoso ficou até divertido.

À querida **Dra. Elvira Ferreira Marques** pelos ensinamentos, incentivo e o carinho desde o princípio e pelo presente de fazer parte de sua equipe no Hospital A C Camargo Cancer Center, um sonho realizado, que inspira meu aprimoramento contínuo e renova minha vida todos os dias.

À querida **Dra. Miriam Rosalina Brites Poli** pelos ensinamentos, suporte e incentivo sempre e também pela oportunidade de fazer parte de sua equipe.

Ao querido **Dr Rubens Chojniak** pelo grande incentivo na imersão nesta jornada científica.

Aos queridos amigos **Dr. Marcos Lessa e Dra Ana Cristina Lessa**, exemplos de competência profissional, agradeço a paciência e todo suporte nesta longa trajetória. Vocês me proporcionaram tranquilidade nos momentos mais difíceis.

À minha querida amiga e parceira de iniciação científica **Janaína Garcia Gonçalves** agradeço os 10 anos de apoio e incentivo e a presença constante em todos os momentos de minha vida.

E por fim, e não menos importante, a todos os colegas de trabalho, biomédicos, enfermeiros e funcionários que me ajudaram de diversas formas a superar todas as dificuldades nesta caminhada.

RESUMO

Guatelli CS. **Papel da ressonância magnética com sequência em difusão no diagnóstico de lesões mamárias**. São Paulo; 2015. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

A Ressonância Magnética (RM) possui nos dias de hoje importância consagrada e papel estabelecido no rastreamento e diagnóstico das pacientes com câncer de mama. A capacidade de avaliação do realce do parênquima mamário ao meio de contraste endovenoso atribui ao método elevada sensibilidade para detecção de neoangiogênese. Apesar da elevada sensibilidade para o diagnóstico de câncer de mama, a especificidade da RM mamária é baixa na maioria dos estudos. Novas técnicas de RM têm sido desenvolvidas com o objetivo de acrescentar informações metabólicas à análise morfológica e cinética e, com isso, melhorar a especificidade do método. A sequência em difusão demonstra a diferença de movimentação das moléculas de água nos tecidos e pode ser uma ferramenta útil para diferenciação entre lesões benignas e malignas podendo aumentar a especificidade do método e reduzir a incidência de biópsias desnecessárias. O objetivo deste trabalho foi avaliar o papel da sequência em difusão da RM na caracterização de lesões mamárias. Trata-se de um estudo de corte transversal com avaliação retrospectiva, em que foram revisadas todas as RM de mamas realizadas no Departamento de Imagem do Hospital A C Camargo Cancer Center, no período de agosto de 2010 a dezembro de 2013, que realizaram a sequência de difusão. Após revisão no prontuário dessas pacientes, foram incluídas no estudo aquelas com lesões identificadas na RM que foram posteriormente submetidas a biópsia percutânea ou cirúrgica. Para as 215 pacientes incluídas no estudo foi realizada revisão das imagens da RM de mamas definindo o comportamento de cada lesão na sequência em difusão com o cálculo do valor do ADC (coeficiente de difusão aparente). Todos os dados obtidos foram

armazenados em um banco de dados para análise estatística através do software *STATA 11 SE*, *SPSS 16.0* e *MedCalc 15.6.1*. Os valores ADC médios obtidos nas lesões benignas e malignas foram $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $0,97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ respectivamente. O ponto de corte de 1,03 encontrado na curva ROC foi $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ com 75,5% de sensibilidade e 97,2% de especificidade. A RM isolada apresentou 100% de sensibilidade e 54,9% de especificidade. A avaliação combinada da DWI com a RM apresentou 95,7% de sensibilidade e 96,4% de especificidade. A especificidade da RM aumentou com a DWI de 54,9% para 96,4%. Nossos resultados confirmam que o uso da sequência em difusão pode auxiliar na caracterização das lesões mamárias na RM, principalmente daquelas classificadas como BI-RADS 4, aumentando a acurácia diagnóstica da RM e possibilitando reduzir biópsias desnecessárias e aumentar a confiança no manejo dessas pacientes.

SUMMARY

Guatelli CS. **[Role of magnetic resonance with Diffusion sequence in injury breast diagnostic]** São Paulo; 2015. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Magnetic resonance imaging (MRI) has nowadays consecrated importance and established role in screening and diagnosis of patients with breast cancer. The capacity to assess the enhancement of breast parenchyma through intravenous contrast assigns its high sensitivity for neoangiogenesis detection. Despite the increased sensitivity for the diagnosis of breast cancer, the specificity of breast MRI is low in most studies. New MRI techniques have been developed in order to add metabolic data to the morphological and metabolic kinetic analysis and thereby improve the specificity of the method. The diffusion weighted imaging (DWI) measures the random motion of water molecules within a voxel of tissue and can be a useful tool for the differentiation between benign and malignant lesions. Besides, it may increase the specificity of the method and reduce the incidence of unnecessary biopsies. The objective of this study was to evaluate the role of DWI MRI in characterizing breast lesions. It is a cross-sectional study with retrospective assessment in which were reviewed all breast MRI performed at the Department of Image and Radiology of AC Camargo Hospital Cancer Center, from August 2010 to December 2013, who carried out the following diffusion. After reviewing the medical records of these patients, it was included in the study those with lesions identified on MRI that were subsequently submitted to percutaneous or surgical biopsy. Fo 215 patients were included in the study and it was carried out review of breast MRI images defining the behavior of each injury following diffusion with the calculation of the ADC (apparent diffusion coefficient). All data were stored in a database for statistical analysis using STATA 11 SE software, SPSS 16.0 and MedCalc 15.6.1. The average ADC values obtained in benign and

malignant lesions were $1.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ / $0.97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ / s respectively. The cutoff point of 1.03 found on the ROC curve was $1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ / s with 75.5% sensitivity and 97.2% specificity. Isolated MRI showed 100% sensitivity and 54.9% specificity. The evaluation combined with DWI MRI showed 95.7% sensitivity and 96.4% specificity. The specificity of MRI DWI increased of the 54,9% to 96,4%. Our results confirm that the use of sequence diffusion can assist in the characterization of breast lesions on MRI, particularly those classified as BI-RADS 4, increasing the diagnostic accuracy of MRI and enabling reduction in unnecessary biopsies and increasing the confidence in the management of these patients.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Nódulo regular na mama esquerda com alto sinal na sequência Diffusion weighted imaging –DWI.....	6
Figura 2	Nódulo lobulado na mama direita com alto sinal na sequência DWI.....	6
Figura 3	DWI interpretação.....	7
Figura 4	Distribuição percentual das pacientes com nódulos mamários por faixa etária.....	15
Figura 5	Relação do BI-RADS com resultado histopatológico.....	24
Figura 6	Nódulo irregular na mama direita.....	26
Figura 7	Nódulo na mama esquerda.....	26
Figura 8	Relação da análise qualitativa da difusão e o resultado histopatológico.....	27
Figura 9	Curva ROC (receiver operating characteristic) para avaliação da acurácia diagnóstica do valor médio ADC no diagnóstico das lesões mamárias.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência das formas de apresentação dos realces nodulares e não nodulares (n=250).....	17
Tabela 2	Frequência da categoria BI-RADS entre as lesões (n=252).....	17
Tabela 3	Tipos e frequência de procedimentos invasivos (n= 324).....	18
Tabela 4	Frequência dos achados histopatológicos (n=252).....	19
Tabela 5	Frequência do grau histológico, grau nuclear e imunofenótipo nos carcinomas invasivos (CIs).....	20
Tabela 6	Relação das características morfológicas e dinâmicas com os achados histopatológicos (n=251).....	24
Tabela 7	Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos, Acurácia da RM.....	25
Tabela 8	Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos, Acurácia da análise qualitativa.....	27
Tabela 9	Média e mediana dos valores ADC benignos e malignos.....	28
Tabela 10	Valores médios, máximos e mínimos dos ADC por achado histopatológico.....	28
Tabela 11	Valor médio do ADC entre carcinomas invasivos, lesões precursoras (HLA e CDIS) e lesões benignas.....	29

Tabela 12	Relação do valor ADC com os resultados histológicos considerando o ponto de corte $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n= 232).....	31
Tabela 13	Relação do valor ADC com os resultados histológicos considerando o ponto de corte $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (n= 232).....	31
Tabela 14	Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos, Acurácia nos pontos de corte 1,03 e 1,2.....	31
Tabela 15	Avaliação do desempenho da difusão usando os dois pontos de corte (1,03 e 1,2) na diferenciação entre carcinomas invasivos, lesões precursoras e lesões benignas.....	32
Tabela 16	Valores ADC máximo, mínimo e médio dos falsos positivos e negativos.....	33
Tabela 17	Comparação dos valores ADC dos realce nodulares com os realces não nodulares e relação com os achados histopatológicos.....	34
Tabela 18	Perfil histológico e imuno-histoquímico dos carcinomas invasivos falso negativos.....	35
Tabela 19	Avaliação da difusão nas lesões categorizadas BI-RADS (PC 1,03).....	37
Tabela 20	Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos, Acurácia da difusão com ponto de corte (1,03 e 1,2), da RM e avaliação combinada (difusão e RM) e da avaliação qualitativa da difusão.....	37
Tabela 21	Relação dos graus histológicos e imuno-histoquímicos com valores ADC dos carcinomas invasivos.....	39

Tabela 22	Relação dos graus histológicos e imuno-histoquímicos dos carcinomas invasivos com a difusão (PC 1,03).....	40
------------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	Coeficiente de difusão aparente
ASSET	<i>array spatial sensitivity encoding technique</i>
BI-RADS	<i>Breast Imaging Data and Report System</i>
CDIS	carcinoma ductal <i>in situ</i>
CI_s	carcinomas invasivos
CLI	carcinoma lobular invasivo
H_{DU}	hiperplasia ductal usual
HER2	receptor de fator de crescimento epidermal humano 2
HLA	hiperplasia lobular atípica
JQ_{QII}	junção dos quadrantes inferiores
JQ_{QLL}	junção dos quadrantes laterais
JQ_{QMM}	junção dos quadrantes mediais
JQ_{QSS}	junção dos quadrantes superiores
Ki67	índice de proliferação celular
NST	carcinoma mamário invasivo tipo não especial
PASH	hiperplasia pseudoangiomatosa
Q_{IL}	quadrante ínferolateral
Q_{IM}	quadrante ínferomedial
Q_{SL}	quadrante súperolateral
RM	Ressonância magnética
ROI	Região de interesse
RRA	retroareolar
STIR	<i>short inversion time inversion recovery</i>
TE	tempo de eco
TR	tempo de repetição
US	Ultrassonografia
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	9
2.1	Objetivo Primário	9
2.2	Objetivos Secundários.....	9
3	MATERIAIS E MÉTODOS	10
3.1	Desenho do Estudo	10
3.2	População.....	10
3.3	Aspectos Éticos	10
3.4	Critérios de Inclusão	11
3.5	Critérios de Exclusão.....	11
3.6	Metodologia	11
3.7	Aquisição das Imagens	12
3.8	Análise Estatística	14
3.9	Características da amostra	16
3.10	Características morfológicas e dinâmicas das lesões	18
3.11	Procedimentos e achados histopatológicos.....	21
4	RESULTADOS.....	23
4.1	Análise comparativa entre RM e Patologia.....	23
4.2	Resultados da análise qualitativa e quantitativa da sequência difusão .	25
4.3	Análise comparativa entre difusão e patologia	26
4.4	Avaliação dos falso positivos e negativos da difusão	32
4.5	Resultados da comparação e da avaliação combinada da RM com a difusão	35
4.6	Relação da difusão com os graus histológicos das neoplasias malignas e resultados imuno-histoquímicos	38

5	DISCUSSÃO	41
6	CONCLUSÃO	55
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Ficha de Coleta de Dados

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais freqüente no mundo e a mais comum entre as mulheres, correspondendo a 22% dos novos casos a cada ano. Quando diagnosticado e tratado precocemente, o prognóstico é relativamente bom (Ministério da Saúde 2014). No Brasil as taxas de mortalidade por câncer de mama ainda são elevadas em virtude de diagnóstico em fase avançada da doença (Ministério da Saúde 2014).

A mamografia é o principal método diagnóstico utilizado no rastreamento do câncer de mama e o método de imagem complementar mais utilizado é a ultrassonografia (US), solicitada principalmente na avaliação das mamas densas. Apesar do incremento na detecção de lesões com a utilização dos dois métodos em conjunto, a diferenciação entre lesões benignas e malignas, muitas vezes ainda é difícil, principalmente em mamas com tecido fibroglandular denso e heterogêneo (CHEN et al. 2010).

A Ressonância Magnética (RM) é um método que surgiu inicialmente preenchendo as lacunas dos métodos convencionais e com os avanços técnicos e de protocolo, possui nos dias de hoje importância consagrada e papel estabelecido no rastreamento e diagnóstico das pacientes com câncer de mama. A capacidade de avaliação da vascularização do parênquima mamário ao meio de contraste endovenoso atribui ao método elevada sensibilidade para detecção de neoangiogênese, evento marcante das neoplasias e de outras doenças (processos inflamatórios e isquêmicos).

Porém, a especificidade moderada na distinção entre a angiogênese maligna e benigna, mesmo com a utilização dos critérios morfológicos e cinéticos demanda desafios adicionais ao método devido a detecção de muitas lesões benignas (PARTRIDGE et al. 2009).

A capacidade de avaliação da vascularização do parênquima mamário fornece a RM maior sensibilidade na detecção do câncer de mama em relação a mamografia e US tornando-a impactante no rastreamento de pacientes de alto risco e com mamas densas. Além disso, a RM apresenta maior acurácia na delimitação da extensão da doença e na detecção de lesões adicionais na mama contralateral durante o estadiamento contribuindo para o melhor planejamento cirúrgico e terapêutico (ALVARES e MICHELL 2003).

As principais indicações da RM mamária incluem: identificação de lesões mamárias ocultas aos outros métodos de imagem em pacientes com metástase linfonodal ou descarga papilar positiva, detecção de lesões multifocais ou multicêntricas em pacientes com câncer de mama candidatos a cirurgia conservadora; diferenciação entre tecido cicatricial e tumor em pacientes com suspeita de recorrência local; avaliação de implantes mamários com suspeita de ruptura; e rastreamento de pacientes com alto risco para câncer (MORRIS 2007).

Apesar de apresentar uma elevada sensibilidade para o diagnóstico de câncer de mama (86-96%), a especificidade da RM mamária é baixa na maioria dos estudos (64-91%) (SCHEIDHAUER et al. 2004). Os resultados falso-positivos estão habitualmente associados a lesões de alto risco como

carcinoma lobular in situ e hiperplasias atípicas, além de alterações hormonais, fibrocísticas e lesões benignas como fibroadenomas, papilomas, linfonodos, dentre outras (MORRIS 2007).

Novas técnicas de RM têm sido desenvolvidas com o objetivo de acrescentar informações funcionais à análise morfológica e cinética e, com isso, melhorar a especificidade do método. Dentre estas técnicas, a que atualmente vem sendo mais estudada é a sequência em difusão (KUL et al. 2011).

A imagem em difusão teve pela primeira vez aplicação clínica em meados de 1990 para o diagnóstico de acidente vascular cerebral agudo. Atualmente a difusão demonstra grande utilidade não apenas na investigação do acidente vascular cerebral agudo, mas também no diagnóstico diferencial de outras anormalidades encefálicas, incluindo tumores e abscessos.

Avanços técnicos subseqüentes da RM reduziram o impacto dos artefatos de movimento na sequência com difusão viabilizando o estudo de outros órgãos além do encéfalo. Desde então, a sequência com difusão tem sido utilizada para avaliação de vários outros órgãos (fígado, pulmão, pâncreas, próstata), que anteriormente não eram estudados devido as dificuldades pela interferência dos artefatos de movimento relacionados à respiração e à peristalse (WOODHAMS et al. 2011).

ENGLANDER et al. (1997) abordou a possibilidade de aplicação da sequência de difusão na mama e após essa primeira abordagem outros estudos clínicos foram realizados mostrando na sequência com difusão alta

sensibilidade na detecção de neoplasia mamária e possibilidade de diferenciação entre tumores benignos e malignos (KUROKI et al. 2004).

A imagem com difusão é uma sequência obtida através da RM utilizando gradientes de difusão que são sensíveis ao movimento das moléculas da água (WOODHAMS et al. 2011).

A sequência ponderada em T2 é utilizada e nela são adicionados dois gradientes sensíveis ao movimento da água extracelular. Eles são posicionados entre os pulsos de 90 e 180 graus e após o de 180 graus. O uso dos dois gradientes em momentos diferentes na mesma aquisição permite a identificação da diferença dos tecidos normais em que o movimento da água extracelular é livre, ou seja, sem difusão restrita dos tecidos em que há redução do espaço extracelular, diminuindo o espaço e, conseqüentemente, a movimentação das moléculas de água, caracterizando um tecido estático, com restrição à difusão. Como a leitura do gradiente será realizada em dois tempos, ela identificará mudança de posição das moléculas livres de água extracelular que estarão em lugares diferentes.

Ao contrário, no tecido estático, não haverá diferença na posição, assim o sinal obtido será diferente (KOH e COLLINS 2007).

A sequência gera dois grupos de imagem o primeiro em que o gradiente está desligado com imagens tipicamente em T2 e o segundo grupo denominado mapa de difusão aparente. Este mapa terá informações da difusão e algumas da sequência ponderada em T2. Quanto maior a força do gradiente de difusão (valor b), menor será o impacto do efeito T2 no mapa ADC.

Dessa forma, a difusão demonstra a diferença de movimentação das moléculas de água nos tecidos. Nos tecidos biológicos, a movimentação das moléculas de água está relacionada principalmente à celularidade do tecido e integridade das membranas celulares. A alta proliferação celular nos tumores malignos causa aumento da densidade celular, criando mais barreiras para a difusão das moléculas de água (restrição) e resultando em imagens de hiposinal na sequência em difusão. Ao contrário, nos tumores benignos a densidade celular é menor e o espaço extracelular maior, promovendo menor restrição à difusão das moléculas de água. A imagem obtida do mapa do coeficiente de difusão aparente pode ser analisada de forma qualitativa e quantitativa.

Na análise qualitativa pode ser observada a diferença de cores na escala desejada, que pode ser em preto e branco ou colorida a ser definida pelo interpretador, conforme Figuras 1 e 2:

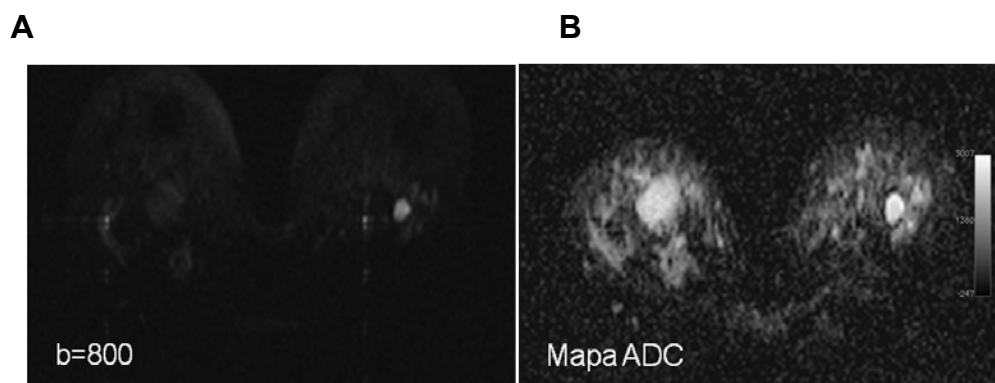


Figura 1 - Nódulo regular na mama esquerda com alto sinal na sequência *Diffusion weighted imaging* -DWI (A) e na sequência com mapa ADC (B) permanece com alto sinal demonstrando que não há restrição da mobilidade das moléculas de água na lesão.

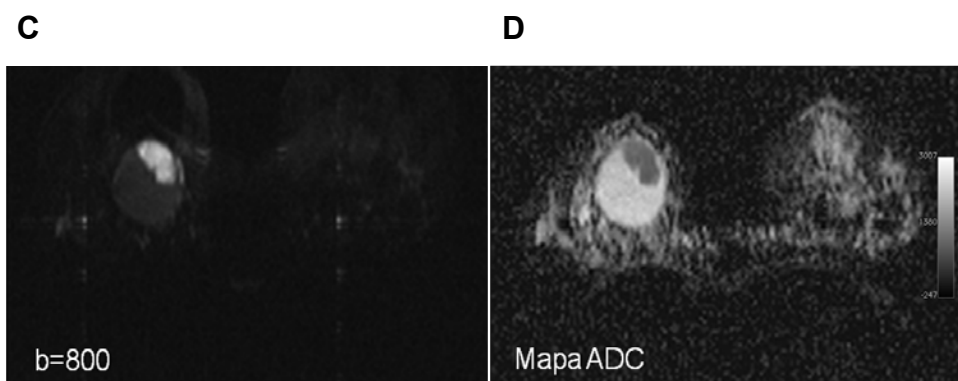
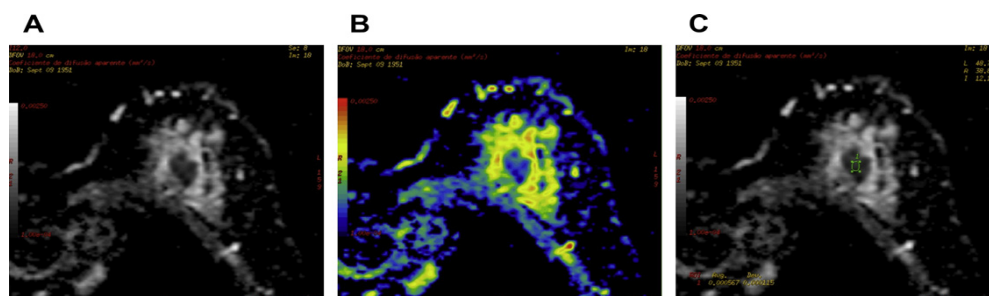


Figura 2 - Nódulo lobulado na mama direita com alto sinal na sequência DWI (C) e na sequência com mapa ADC (D) apresentou baixo sinal demonstrando restrição da mobilidade das moléculas de água na lesão.

Na análise quantitativa posiciona-se um ROI (região de interesse) na lesão e obtém-se o valor do ADC o coeficiente de difusão aparente (ADC – *apparent diffusion coefficient*), que é diretamente proporcional a difusão das moléculas de água, ou seja, quanto menor o valor do ADC, maior restrição à movimentação das moléculas de água (IACCONI 2010; PEREIRA 2011).

Segue exemplo ilustrativo da análise quantitativa na Figura 3 abaixo:



Fonte: BRANDÃO et al. (2013)

Figura 3 - DWI interpretação. (A) Na análise qualitativa pode ser observada a diferença de cores na escala preto e branco (B) Análise qualitativa com escala colorida. (C) Análise quantitativa posiciona-se um ROI na lesão e obtém-se o valor do ADC o coeficiente de difusão aparente (ADC – *apparent diffusion coefficient*)

O valor da força do gradiente pode variar de acordo com o protocolo utilizado e reflete diretamente na análise quantitativa do ADC.

PEREIRA et al. (2009b) durante análise dos valores do ADC com vários valores de b (0 , 250, 500, 750 e 1000 sec/mm²) constataram que não houve diferença estatística entre os diferentes valores b, quando comparados 500, 750 e 1000 sec/mm² não sendo então necessário a utilização de vários valores b para o cálculo do valor ADC. Os mesmos autores afirmam que o cálculo do ADC usando dois valores b pode ser considerado razoável e aceitável e a determinação de uma valor b ideal para a mama, ainda é alvo de pesquisas ativas (PEREIRA 2011).

A partir dos valores resultantes do ADC quantificamos a celularidade da lesão possibilitando a categorização do grau de suspeição para malignidade.

Devido a estas características, a sequência em difusão parece ser uma ferramenta útil para diferenciação entre lesões benignas e malignas, aumentando a especificidade da RM, contribuindo também para o

planejamento e acompanhamento terapêutico e na avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante (PARTRIDGE et al. 2009; PEREIRA 2009a; CHEN et al. 2010; YABUUCHI et al. 2011).

Alguns estudos preliminares sugerem correlação entre o ADC e os marcadores patológicos e biomoleculares prognósticos tumorais, porém os resultados ainda são incertos e requer mais estudos (PARTRIDGE e MACDONALDS 2013). No entanto, não há consenso em relação aos melhores parâmetros técnicos para realização do exame ou ao valor de ADC a ser considerado como ponto de corte para diferenciação entre lesões benignas e malignas, por isso as divergências entre os vários estudos publicados.

Acreditamos que com a padronização do protocolo a difusão possa contribuir para elevação da especificidade da RM e assim reduzir o número de biópsias desnecessárias, podendo até mesmo representar uma opção de rastreio ao método para pacientes com limitação clínica do uso endovenoso do gadolínio.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar o papel da sequência em difusão da RM na caracterização de lesões mamárias.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar os achados da RM sem e com sequência em difusão na caracterização de lesões mamárias.
- Avaliar as lesões mamárias na sequência com difusão na forma qualitativa e quantitativa.
- Correlacionar os achados da sequência em difusão da RM com achados histológicos e imuno-histoquímicos relacionados à agressividade do tumor e prognóstico.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo, unicêntrico, desenvolvido no Departamento de Imagem do Hospital A. C. Camargo Cancer Center.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes que realizaram RM com sequência em difusão no A.C.Camargo Cancer Center no período de agosto de 2010 até dezembro de 2013.

Foram incluídas neste estudo 215 pacientes que realizaram exames de RM, sendo incluídas 252 lesões dentre as quais 91 foram benignas e 161 foram malignas.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C. Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente com o número 153/11 (Anexo 1).

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes que realizaram RM com sequência em difusão no A.C. Camargo Cancer Center no período de agosto de 2010 a dezembro de 2013, com lesões identificadas na RM que foram posteriormente submetidas à biópsia percutânea ou cirúrgica.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes que tiverem a avaliação da sequência de difusão na RM prejudicada por artefatos de movimentação ou outros motivos técnicos.

3.6 METODOLOGIA

Foram revisadas todas RM de mamas realizadas no período de agosto de 2010 à dezembro de 2013, que realizaram a sequência de difusão. Após revisão no prontuário eletrônico dessas pacientes, foram incluídas no estudo aquelas com lesões identificadas na RM que foram posteriormente submetidas à biópsia percutânea ou cirúrgica. Uma ficha de dados padrão (anexo) foi preenchida para todos os pacientes incluídos no estudo, incluindo dados demográficos, história pessoal e familiar de câncer de mama, dados da RM, exame físico, mamografia e US, além do resultado histológico e imuno-histoquímico da biópsia.

Para cada paciente incluída no estudo foi realizada revisão das imagens da RM das mamas, por radiologista com experiência em RM das mamas, a fim de caracterizar adequadamente a lesão de acordo com suas características morfológicas e dinâmicas, além de definir o comportamento da lesão na sequência em difusão e calcular o valor do ADC.

3.7 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

As imagens da RM foram obtidas com paciente em decúbito ventral em aparelho de 1,5T (Signa HDxt, GE) usando bobina dedicada à mama. Cada exame consiste de imagens realizadas antes e após a utilização de contraste endovenoso, iniciando-se com um “scout view” (topograma) que permite localizar a distribuição espacial do tecido mamário e a partir do qual são planejadas as demais seqüências.

Foi realizada uma seqüência pré-contraste gradiente-eco em T1, tridimensional (3D), no plano axial, com parâmetros 4.3/1.4; flip angle, 12°; field of view, 320 × 320; matriz, 307 × 512; signal average, 1; cortes de 2,5 mm de espessura. Segue-se uma seqüência T2/STIR (TR/TE, 4,500/97; matriz, 384 × 512), pré-contraste, no plano sagital, de ambas as mamas, com cortes de 4 mm de espessura. Para exame dinâmico, foram realizadas cinco seqüências gradiente-eco em T1, 3D, no plano axial, com supressão de gordura sem intervalo de tempo entre elas com duração de 1 minuto cada uma. O contraste utilizado foi o Gadolínio (gadopentato dimeglumine; Gd-DTPA), na dose de 20 ml, com velocidade infusão de 3 ml/segundo, seguido

de injeção “em bolo” de 20 ml de solução salina. A primeira imagem foi obtida antes da injeção do contraste, a segunda após 20 segundos da injeção do contraste, e as demais seqüencialmente nos minutos seguintes. A partir destas imagens dinâmicas foram obtidas imagens pós-processamento realizadas após o término do exame, subtraindo-se a imagem pré-contraste das imagens pós-contraste para aumentar a visualização das estruturas que realçam, entre as quais as áreas de realce a serem analisadas. A última seqüência consiste de imagens gradiente-eco em T1, pós-contraste, 3D, no plano sagital, de ambas as mamas, com cortes de 1 mm de espessura e saturação de gordura. As lesões evidenciadas na RM foram avaliadas quanto às suas características morfológicas e da cinética do realce após administração do contraste, segundo os critérios estabelecidos pelo Sistema BIRADS (American College of Radiology-ACR 2013). A seqüência em difusão (DWI) foi realizada antes da fase dinâmica pós-contraste usando seqüência ASSET echo-planar imaging (EPI) no plano axial, (4,000/94; matriz, 192 × 192; signal average, 3; espessura de corte, 3 mm; distance factor, 20%). A sensibilização dos gradientes de difusão foi aplicada em duas direções ortogonais com dois valores b: 0 e 750 s/mm².

As imagens foram transferidas para estação de trabalho (Advantage Workstation 4, GE) e a seqüência difusão foi pós-processada com software comercial (Functool 7.4.01d, GE), com o objetivo de obter mapas de ADC.

Na avaliação qualitativa foi utilizado a escala de cores preto e branco na qual as lesões com sinal alto (branco) na seqüência DWI e no mapa ADC foram classificadas como sem restrição à difusão. Ao contrário, as lesões

que apresentaram alto sinal (branco) na sequência DWI e no mapa ADC apresentaram redução do sinal (cor preta ou cinza) foram classificadas como restrição presente à difusão.

Na análise quantitativa o cálculo do valor médio do ADC foi realizado sobre o mapa ADC selecionando um sítio alvo na lesão evitando áreas necróticas ou císticas para ser colocado a região de interesse (ROI). Os valores ADC foram calculados de acordo com a fórmula: $ADC = - (1 / b) \ln (S2 / S1)$, onde S2 and S1 são intensidade de sinal dos valores b de 0 e 750 respectivamente (KUL et al. 2011).

3.8 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Foram avaliadas 238 pacientes no estudo e dentre estas 23 foram excluídas devido a artefatos na sequência DWI impossibilitando a avaliação das lesões. Sendo assim, foram incluídas 215 pacientes, sendo apenas 1 do sexo masculino, com média de idade de 49 anos, variando de 23 a 88 anos (desvio padrão de 12 anos). Conforme pode ser observado na figura 1, a maioria dos pacientes avaliados apresentava idade igual ou superior de 40 anos (75,8%). Dentre essas, 61 (28,4%) apresentavam histórico familiar positivo para câncer de mama e 19 (8,8%) apresentavam histórico pessoal prévio de câncer de mama. Das pacientes com histórico familiar, a maioria, 62,3% o parentesco era de 1º grau.

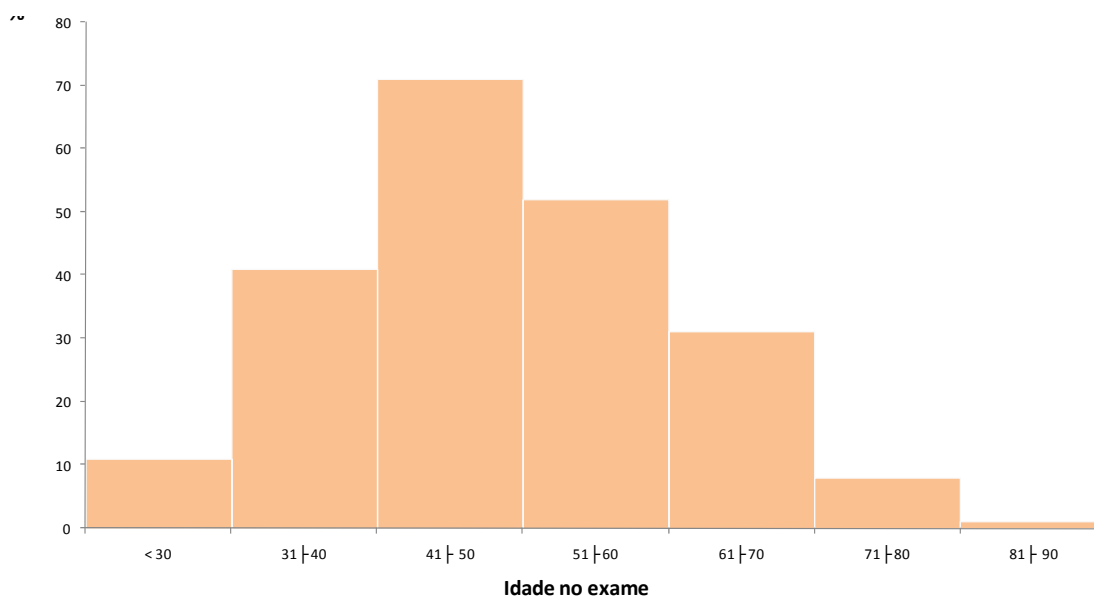


Figura 4 - Distribuição percentual da faixa etária entre as pacientes do estudo

Foram incluídos no estudo, 252 lesões identificadas nas 215 pacientes incluídas. Foram avaliadas 117 (46,4%) lesões na mama direita e 135 (53,6%) na mama esquerda. As lesões foram distribuídas quanto à localização do quadrante, sendo a localização no QSL a mais frequente (27,0% do total).

Ao exame físico, 88 lesões (34,9%) eram palpáveis, 132 (52,4%) não palpáveis e 32 lesões (12,7%) não foram encontradas informações do exame físico.

3.9 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS E DINÂMICAS DAS LESÕES

As lesões apresentaram tamanho médio de 27 mm, variando de 4 a 117 mm, com desvio padrão de 22 mm.

As lesões foram avaliadas e classificadas baseando-se nos critérios ACR BI-RADS 5th edição para RM definindo-se os aspectos morfológicos quanto ao tipo de realce (nodular ou não nodular), sua distribuição, forma e contornos, e posteriormente avaliação dinâmica relacionada ao padrão de captação pelo meio de contraste endovenoso.

Dentre as 252 lesões analisadas, 210 (83,3%) apresentaram realce tipo nodular, 40 (15,8%) lesões apresentaram realce não nodular e 2 (0,8%) não apresentaram realce (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Frequência das formas de apresentação dos realces nodulares e não nodulares (n=250).

Achados da Ressonância		N	%
Lesões nodulares			
	Forma		
	Irregular	86	41,2
	Regular	123	58,8
	Contorno (*)		
	Espiculado	32	15,5
	Irregular	107	51,7
	Regular	68	32,8
	Realce Interno		
	Heterogêneo	131	62,7
	Homogêneo	55	26,3
	Periférico	23	11,0
	Tipo de captação (**)		
	Ascendente	77	40,1
	Plato	32	16,7
	Washout	83	43,2
Lesões não nodulares			
	Distribuição		
	Focal	9	22,5
	Linear ou ductal	2	5,0
	Regional	6	15,0
	Segmentar	23	57,5

Não se aplica a: (*) 2 pacientes, (**) 17 pacientes

Tabela 2 - Frequência da categoria BI-RADS entre as lesões (n=252)

Categoria BI-RADS	n	%
2	2	0,80%
3	48	19,0%
4	54	21,4%
5	34	13,6%
6	114	45,2%

3.10 PROCEDIMENTOS E ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

Os resultados histopatológicos foram obtidos através da realização de biópsias, sendo que em 106 lesões (42,1%) foram realizadas apenas biópsia percutânea, 71 lesões (28,2%) foram realizadas apenas biópsias cirúrgicas e em 75 lesões (29,8%) foram realizadas ambos os tipos de biópsia (Tabela 3).

Tabela 3 - Tipos e frequência de procedimentos invasivos (n= 324).

Tipo de biópsia	n	%
Biópsias percutâneas (n=181)		
Core-biópsia	155	85,6
Mamotomia	22	12,2
PAAF	4	2,2
Biópsias cirúrgicas (n=146)		
Mastectomia	62	42,5
Quadrantectomia	14	9,6
Ressecção segmentar	70	47,9

A ultrassonografia foi o método de imagem mais utilizado de direcionamento dos procedimentos, em 87,8% das biópsias percutâneas.

As biópsias das 252 lesões resultaram em: 91 (36,1%) lesões benignas e 161 (63,9%) lesões malignas, classificadas de acordo com os critérios da OMS (LAKHANI et al. 2012). O grupo de lesões benignas incluem-se as lesões benignas sem atipias (hiperplasia ductal usual-HDU, adenose simples e esclerosante, metaplasia apócrina, hiperplasia pseudoangiomaosa- PASH), as neoplasias benignas (Fibroadenoma e Hamartoma) e apenas 1 lesão diagnosticada como lesão benigna com atipia correspondente a hiperplasia lobular atípica (HLA).

Dentre os achados histopatológicos malignos, 11 foram carcinomas ductais *in situ* e 150 foram carcinomas invasivos (CIs) entre os quais 121 foram carcinomas invasivos tipo não especial (NST) conforme Tabela 4. Dentre estes a maioria apresentou grau histológico 2 ou 3 (91,9%) e grau nuclear 3 (74,1%). O subtipo molecular mais comum foi o luminal B. O índice de proliferação celular (Ki67) foi avaliado pela subdivisão em três grupos (<20;21-30;>30) segundo recomendação de St. Gallen (Tabela 5).

Tabela 4 - Frequência dos achados histopatológicos (n=252).

Achados Histopatológicos	N	%
Lesões benignas		
Fibroadenoma	34	37,4
Fibrose estromal	11	12,1
Papiloma	12	13,2
Alterações fibrocísticas	8	8,8
Outros	26	28,6
Lesões malignas		
CDIS	11	6,8
NST	121	75,2
CLI	16	9,9
Carcinoma mucinoso	1	0,6
Outros	12	6,8

Tabela 5 - Frequência do grau histológico, grau nuclear e imunofenótipo nos carcinomas invasivos (CIs)

Achados Histopatológicos CIs	N	%
Grau histológico (*)		
1	12	8,2%
2	73	50,0%
3	61	41,8%
Grau nuclear (**)		
1	2	1,4%
2	33	22,6%
3	111	76,0%
Imunofenótipo (***)		
Luminal A	40	28,6%
Luminal B	78	55,7%
Her-2	8	5,7%
Triplo negativo ou basal	14	10,0%
Ki-67 % (#)		
1 a 20	57	39,9%
21 a 30	28	19,6%
Acima de 30	58	40,6%
Receptor Estrógeno (##)		
Negativo	29	20,0%
Positivo	116	80,0%
Receptor Progesterona (###)		
Negativo	34	23,6%
Positivo	110	76,4%

Dados desconhecidos para: (*) 2 lesões, (**) 2 lesões, (***) 8 lesões, (#) 4 lesões, (##) 3 lesões, (###) 4 lesões

Fonte: COATES et al. (2015)

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis avaliadas foram apresentadas em tabelas com distribuição de frequência absoluta e relativa. A normalidade das variáveis foram testadas pelo teste Shapiro Wilk, as associações foram testadas pelo teste Qui-Quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, quando necessário. As variáveis contínuas foram avaliadas por meio do teste T-student não pareado, ANOVA e dos testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, todas com nível de significância de 5%, sendo, portanto, os resultados considerados estatisticamente significativos aqueles cujo valor de p foi inferior a 0,05.

Para avaliação da validade diagnóstica da difusão, o resultado histológico foi considerado como padrão-ouro. A curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi utilizada para determinar pontos de cortes que melhor classifiquem as lesões como suspeitas de malignidade pelo valor do ADC. A sensibilidade foi calculada baseada na razão entre os resultados verdadeiro-positivos pelo total de lesões malignas. A especificidade foi calculada através da razão entre os resultados verdadeiro-negativos pelo total de lesões benignas. O valor preditivo positivo foi calculado através da razão entre os resultados verdadeiro-positivos pelo número total de resultados positivos, e o valor preditivo negativo pela razão entre os resultados verdadeiro-negativos pelo número total de resultados negativos. A acurácia foi calculada através da razão entre a soma dos resultados verdadeiro-positivos e verdadeiro-negativos pelo número total de lesões

avaliadas. O modelo de regressão logística analisou a presença ou não de malignidade do tumor em função do acréscimo da difusão como fator preditivo, utilizando as variáveis ADC e restrição à difusão.

As informações coletadas formaram um banco de dados desenvolvido no programa Excel® for Windows e a análise estatística foi realizada através do software *STATA 11 SE*, *SPSS 16.0* e *MedCalc 15.6.1*.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE RM E PATOLOGIA

A Tabela 6 mostra a relação das categorias BI-RADS e dos aspectos morfológicos e dinâmicos da RM com os resultados histopatológicos. Nenhuma lesão classificada como BI-RADS 2 ou 3 foi diagnosticada à histologia como maligna. As lesões malignas apresentaram-se, na sua maioria, com formas irregulares contornos espiculados e irregulares, realce interno periférico ou heterogêneo e com captação *washout*, todas com significância estatística ($p < 0,001$).

Tabela 6 - Relação das características morfológicas e dinâmicas com os achados histopatológicos (n=252)

Características das lesões	Benigno (n=91) n (%)	Maligno (n=161) n (%)	P
BI-RADS			
2	2 (100)	0 (0,0)	NP
3	48 (100)	0 (0,0)	
4	40 (74,1)	14 (25,9)	
5	1 (2,9)	33 (97,1)	
6	0 (0,0)	114 (99,1)	
Forma			
Irregular	6 (6,9)	81 (93,1)	<0,001
Regular	68 (55,3)	55 (44,7)	
Contornos (*)			
Espiculados	1 (3,1)	31 (96,9)	<0,001
Irregular	16 (14,7)	93 (85,3)	
Regular	58 (85,3)	10 (14,7)	
Realce interno (**)			
Heterogêneo	24 (17,8)	111 (82,2)	<0,001
Homogêneo	44 (78,6)	12 (21,4)	
Periférico	6 (26,1)	17 (73,9)	
Tipo de captação (***)			
Ascendente	59 (64,1)	33 (35,9)	<0,001
Plato	11 (30,6)	25 (69,4)	
Washout	6 (6,5)	87 (93,5)	
Realce não nodulares			
Focal	9 (100)	0 (0,0)	NP
Linear ou ductal	2 (100)	0 (0,0)	
Regional	0 (0,0)	6 (100)	
Segmentar	5 (21,7)	18 (78,3)	

Não se aplica: *42 lesões (40 realces não nodulares e 2 sem realce), **37 lesões (casos em que o realce interno não foi possível de ser classificado), ***30 lesões (casos em que a curva não foi possível de ser avaliada)

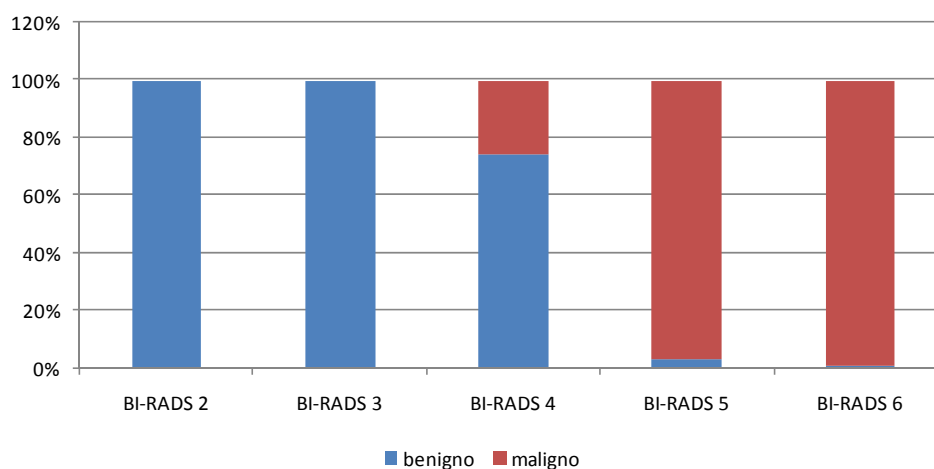


Figura 5 - Relação do BI-RADS com resultado histopatológico

Conforme se pode observar na figura 4, 100% dos pacientes com BI-RADS 2 e 3 tiveram seus resultados histológicos benignos. No grupo das pacientes com BI-RADS 4, 74,5% dos resultados foram benignos. Na categoria de BI-RADS 5, dentre as 30 lesões assim categorizadas, apenas 1 foi benigna com resultado histológico de lesão esclerosante complexa, ou seja, 96,7% dos resultados foi de malignidade corroborando com a literatura. A Tabela 7 apresenta as taxas de Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos, Acurácia calculados para a RM.

Tabela 7 - Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos, Acurácia da RM

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
BI-RADS RM	100,0%	54,9%	79,7%	100,0%	83,7%

4.2 RESULTADOS DA ANÁLISE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DA SEQUÊNCIA DIFUSÃO

Após avaliação dos aspectos morfológicos e dinâmicos das lesões na RM, a sequência em difusão foi analisada na forma qualitativa e quantitativa de cada lesão. Durante análise qualitativa observou-se restrição em 216 lesões (85,7%) e na análise quantitativa o valor ADC calculado variou de $0,38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ a $2,69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, com média de $1,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e desvio padrão de $0,38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Seguem dois casos ilustrativos nas Figuras 6 e 7:

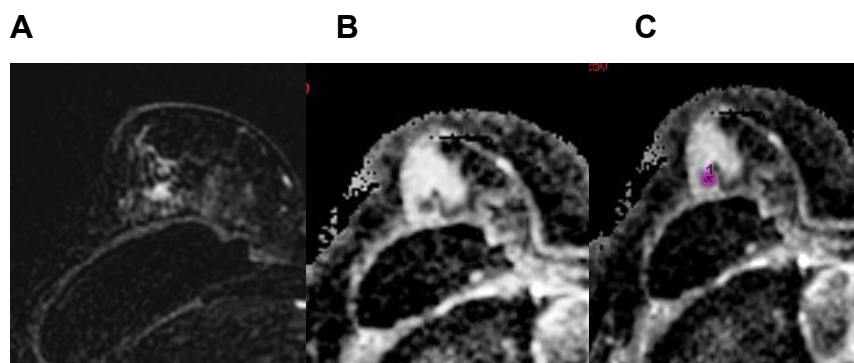


Figura 6 - Nódulo irregular na mama direita. (A) Axial pós contraste com subtração (B) Mapa ADC com restrição da lesão (C) Valor do ADC $0,68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. AP CDIS .

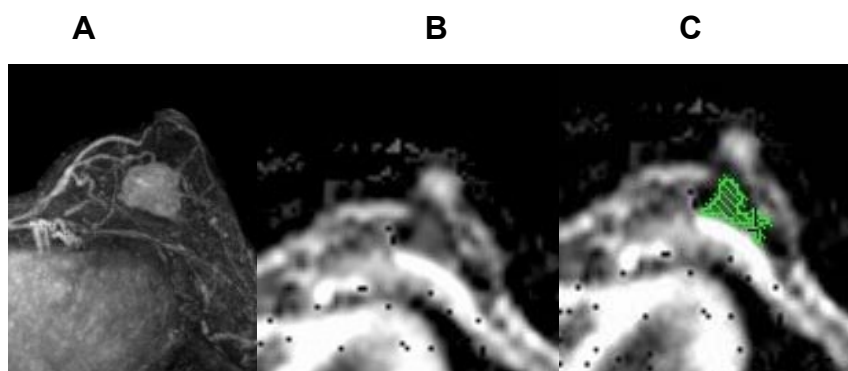


Figura 7 - Nódulo na mama esquerda. (A) Axial pós contraste com subtração (B) Mapa ADC com restrição da lesão (C) Valor do ADC $0,81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. AP CDI .

4.3 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE DIFUSÃO E PATOLOGIA

A relação da análise qualitativa da difusão e os resultados histopatológicos são demonstrados na figura 5. A maioria dos pacientes que apresentou restrição à difusão teve resultado maligno (72,7%), com significância estatística ($p < 0,001$).

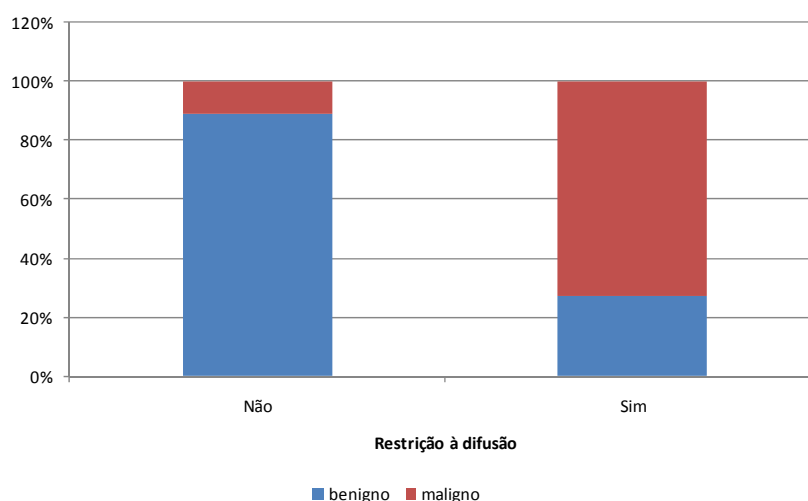


Figura 8 - Relação da análise qualitativa da difusão e o resultado histopatológico

Tabela 8 - Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos, Acurácia da análise qualitativa

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Restrição à difusão	97,5%	35,2%	72,7%	88,9%	75,0%

A análise quantitativa da difusão foi obtida através do cálculo do valor ADC de cada lesão e posteriormente comparada com os resultados histopatológicos. Não foi possível de calcular valor ADC em 20 lesões devido a limitações do resgate das imagens para a estação de trabalho, sendo para estas obtido apenas a avaliação qualitativa da difusão. Sendo assim, o número total de lesões submetidas ao cálculo do valor ADC foi 232. A média obtida do valor do ADC nas lesões benignas ($1,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) foi superior à média das lesões malignas ($0,97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), com significância estatística ($p < 0,001$).

Tabela 9 - Média e mediana dos valores ADC benignos e malignos

Resultado Histológico	ADC			P
	N	média (DP)	mediana (min-max)	
Benigno	72	1,50 (0,35)	1,43 (0,89 - 2,69)	<0,0001
Maligno	160	0,97 (0,27)	0,92 (0,38 - 2,13)	
Total	232	1,13 (0,39)	1,02 (0,38 - 2,69)	

Com intuito de melhor avaliar a variação dos valores ADC entre os resultados histopatológicos de forma mais específica, estabelecemos a média dos valores mínimos , máximos e médios em cada subtipo histológico da amostra conforme tabela 10.

Tabela 10 - Valores médios, máximos e mínimos dos ADC por achado histopatológico

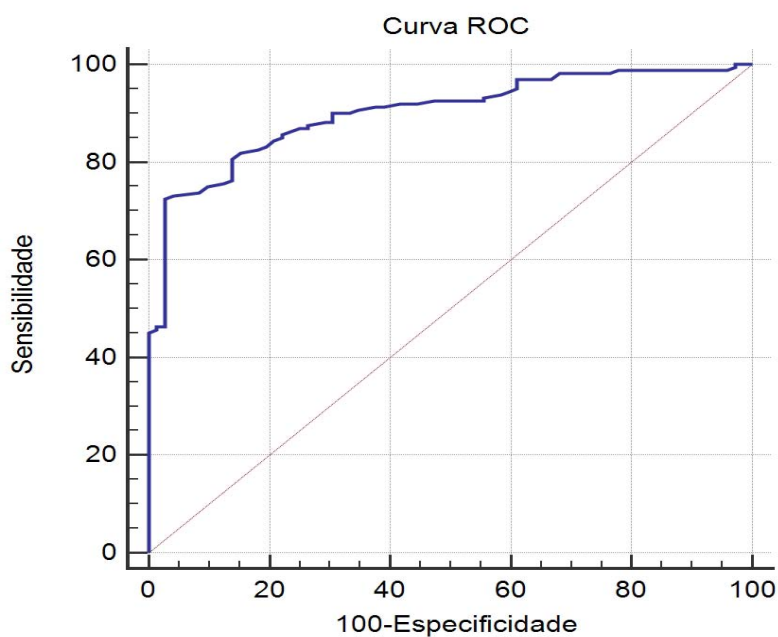
Achados Histopatológicos	ADC		
	Média	Máximo	Mínimo
Lesões benignas			
Fibroadenoma	1,57	2,69	1,05
Fibrose estromal	1,41	1,9	0,89
Papiloma	1,46	2,12	1,07
Alterações fibrocísticas	1,57	2	1,15
Adenose esclerosante	1,18	1,18	1,18
Adenose simples	1,28	1,28	1,28
Esteatonecrose	1,51	2,07	1,12
Fibroadenose	1,88	1,88	1,88
Hamartoma	1,18	1,31	1,05
Hiperplasia ductal usual	2,09	2,09	2,09
Hiperplasia pseudoangiomatosa	1,50	1,75	1,07
Metaplasia apócrina	1,23	1,23	1,23
Processo inflamatório crônico	1,555	2,07	1,04
Lesões malignas			
CDIS	1,20	1,66	0,66
NST	0,91	1,53	0,44
CLI	1,00	1,56	0,63
Carcinoma mucinoso	1,75	1,75	1,75
Metástase em linfonodo intramamário	2,13	2,13	2,13
Carcinoma Lobular pleomórfico	1,17	1,17	1,17
Carcinoma metaplásico	1,32	1,54	1,09
Carcinoma papilífero	0,71	1,05	0,379
Carcinoma tubular	1,54	2,12	0,952
Melanoma maligno metastático	0,90	0,895	0,895
Carcinoma misto ductal e lobular	1,36	1,36	1,36

Os resultados histológicos foram consolidados em 3 grupos: A) Carcinoma invasivo (CIs); B) lesões precursoras que incluem 11 lesões com diagnóstico histopatológico de CDIS e 1 lesão com diagnóstico histopatológico de hiperplasia lobular atípica (HLA); C) lesões benignas. Houve diferença significativa entre as médias encontradas ($p < 0,0001$).

Tabela 11 - Valor médio do ADC entre carcinomas invasivos, lesões precursoras (HLA e CDIS) e lesões benignas.

Resultados Agrupados	n	Média ADC	P
Carcinomas invasivos	150	0,95	<0,0001
Lesões precursoras	12	1,24	
Lesões benignas	90	1,49	

A análise da curva ROC (receiver operating characteristic) demonstrou que área encontrada sob a curva ROC foi de 0,901, considerada uma concordância excessivamente alta e com significância estatística ($p < 0,0001$). O ponto de corte com maior sensibilidade e especificidade determinado pela curva ROC foi $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$



	Área sob a curva	Erro padrão	P	Intervalo deconfiança (95%)
ADC	0,901	0,0199	<0,0001	0,855 - 0,936

Figura 9 - Curva ROC (receiver operating characteristic) para avaliação da acurácia diagnóstica do valor médio ADC no diagnóstico das lesões mamárias.

Além do ponto de corte sugerido utilizamos também o ponto de corte $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ por ser o mais utilizado na literatura e avaliamos a sensibilidade e especificidade de cada um desses dois pontos de corte (Tabela 12).

Considerando o ponto de corte de $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ no valor ADC, percebeu-se maior número de lesões malignas nos casos em que o ADC era igual ou menor que 1,03 (98,3% de acerto), enquanto nos pacientes com ADC maior a 1,03, 61,4% tiveram seus resultados benignos, com significância estatística ($p < 0,001$). Considerando o ponto de corte de $1,2 \times$

10^{-3} mm²/s no valor ADC (Tabela 13), percebeu-se maior número de lesões malignas nos casos em que o ADC era igual ou menor que 1,2 (85,9% de acerto), enquanto nos pacientes com ADC maior que 1,2, 70,9% tiveram seus resultados benignos, com significância estatística ($p < 0,001$).

Tabela 12 - Relação do valor ADC com os resultados histológicos considerando o ponto de corte $1,03 \times 10^{-3}$ mm²/s (n= 232).

Ponto de Corte	Resultado histológico	
	Benigno n (%)	Maligno n (%)
$\leq 1,03$	2 (1,7)	116 (98,3)
$> 1,03$	70 (61,4)	44 (38,6)

Tabela 13 - Relação do valor ADC com os resultados histológicos considerando o ponto de corte $1,2 \times 10^{-3}$ mm²/s (n= 232).

Ponto de Corte	Resultado histológico	
	Benigno n (%)	Maligno n (%)
$\leq 1,20$	16 (10,5)	137 (89,5)
$> 1,20$	56 (70,9)	23 (29,1)

A Tabela 14 descreve os valores da Sensibilidade, Especificidade, VPP, VPN, acurácia, nos pontos de corte $1,03 \times 10^{-3}$ mm²/s e $1,2 \times 10^{-3}$ mm²/s:

Tabela 14 - Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos, Acurácia (PC 1,03 e 1,2)

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Difusão (PC $1,03 \times 10^{-3}$ mm ² /s)	75,5%	97,2%	98,3%	61,4%	80,2%
Difusão (PC $1,20 \times 10^{-3}$ mm ² /s)	85,6%	77,8%	89,5%	70,9%	83,2%

A comparação dos valores ADC entre os resultados histopatológicos agrupados CIs, lesões precursoras e benigno demonstrou diferença significativa utilizando os dois pontos de corte $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Tabela 15).

Tabela 15 - Avaliação do desempenho da difusão usando os dois pontos de corte (1,03 e 1,2) na diferenciação entre carcinomas invasivos, lesões precursoras e lesões benignas (n= 232)

Resultados Agrupados		> PC n (%)	≤ PC n (%)	P
Ponto de corte: $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	Carcinomas Invasivos	35 (23,5)	114 (76,5)	< 0,001
	Lesões Precursoras	10 (83,3)	2 (16,7)	
	Lesões benignas	69 (97,2)	2 (2,8)	
Ponto de corte: $1,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	Carcinomas Invasivos	18 (12,1)	131 (87,9)	< 0,001
	Lesões Precursoras	6 (50,0)	6 (50,0)	
	Lesões benignas	55 (77,5)	16 (22,5)	

PC: ponto de corte

4.4 AVALIAÇÃO DOS FALSOS POSITIVOS E NEGATIVOS DA DIFUSÃO

Houve 44 lesões (38,6%) do total de 114 com valores ADC provavelmente benignos ($> 1,03$), porém com resultado histopatológico maligno (resultados falso-negativos). Destes, os diagnósticos foram: 20 pacientes com NST (45,5%), 9 CDIS (20,5%), 6 CLI (13,6%), 1 linfonodo

intramamário com carcinoma (2,3%), 1 carcinoma mucinoso invasivo (2,3%), 1 carcinoma lobular pleomórfico (2,3%), 1 carcinoma tubular invasivo focal (2,3%), 1 carcinoma papilífero invasivo (2,3%), 1 carcinoma misto ductal e lobular (2,3%) e 2 carcinomas metaplásicos (4,5%).

Tivemos 2 lesões (1,7%) do total de 118 com valores ADC suspeitos para malignidade, porém com resultado histopatológico benigno (falso positivo), ambos com diagnóstico de fibrose estromal sem atipia.

Na Tabela 16 observamos as variações do ADC e os valores médios em cada grupo:

Tabela 16 - Valores ADC máximo, mínimo e médio dos falsos positivos e negativos.

	N	ADC	
		média (DP)	min-max
Falso negativo	44(38,6%)	1,31 (0,27)	1,04 - 2,13
Falso positivo	2 (1,7%)	0,89 (0,0)	0,89 - 0,90

Dentre os realces tipo nodulares com resultados histológicos malignos, 22,2% resultaram em falso positivo ($ADC > 1,03$), já nos realces não nodulares malignos, 56,0% resultaram em falso positivo ($ADC > 1,03$). Essa diferença teve significância estatística ($p < 0,001$) como mostra a tabela 17.

Tabela 17 - Comparação dos valores ADC dos realce nodulares com os realces não nodulares e relação com os achados histopatológicos

Resultado Histológico		Tipo de lesão		P
		Nodular n (%)	Não nodular n (%)	
Benigno	≤ 1,03	2 (3,4)	0 (0,0)	NP*
	>1,03	57 (96,6)	11 (100)	
Maligno	≤ 1,03	105 (77,8)	11 (44,0)	0,001
	>1,03	30 (22,2)	14 (56,0)	

NP*: não é possível calcular

Ao analisarmos as características histológicas e imunohistoquímicas dos carcinomas invasivos falso negativos observamos que a maioria apresentou grau histológico 2 e 3 (91,2%), nuclear 3 (69%) e o perfil imunofenótipo mais freqüente foi luminal B (51,5%) conforme demonstra a Tabela 18.

Tabela 18 - Perfil histológico e imuno-histoquímico dos carcinomas invasivos falso negativos

Achados histológicos malignos	N	%
Grau histológico (*)		
1	3	9,1
2	13	39,4
3	17	51,5
Grau nuclear (*)		
1	0	0,0
2	9	27,3
3	24	72,7
Imunofenótipo (**)		
Her-2	2	6,3
luminal A	11	34,4
luminal B	17	53,1
triplo negativo ou basal	2	6,3
Ki-67 %		
1 a 20	14	43,8
21 a 30	3	9,4
Acima de 30	15	46,9
Receptor estrógeno (*)		
Negativo	9	27,3
Positivo	24	72,7
Receptor progesterona (*)		
Negativo	4	12,1
Positivo	29	87,9

Dados desconhecidos para: (*) 1 paciente; (**) 02 pacientes

4.5 RESULTADOS DA COMPARAÇÃO E DA AVALIAÇÃO COMBINADA DA RM COM A DIFUSÃO

Com o objetivo de aumentar a acurácia dos testes analisamos a combinação da classificação BI-RADS obtida da avaliação dos critérios morfológicos e dinâmicos da ressonância com os valores de ADC obtidos na difusão utilizando o ponto de corte de 1,03. Nesta avaliação, foram associados os achados histológicos benignos e malignos, onde o grupo de lesões benignas incluem-se as lesões benignas sem atipias (H DU, adenose simples e esclerosante, metaplasia apócrina, PASH, FA e Hamartoma) e as lesões com atipias (HLA). No grupo de lesões malignas incluem-se os CDISs e os CIs (Tabela 19).

A Tabela 20 demonstra a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia da RM e da difusão isoladamente, assim como da combinação destes métodos. Para a combinação da RM com a difusão, considerou-se a difusão apenas para analisar a categoria BI-RADS 4, da seguinte forma:

- BI-RADS 2 ou 3, independente da difusão = provavelmente benigno.
- BI-RADS 4, com difusão provavelmente benigno = provavelmente benigno.
- BI-RADS 4, com difusão suspeita de malignidade = suspeito de malignidade.
- BI-RADS 5 ou 6, independente da difusão = suspeito de malignidade.

Tabela 19 - Avaliação da difusão nas lesões categorizadas BI-RADS (PC 1,03) com os resultados histológicos

Ponto de corte 1,03		Resultado histológico		P
		Benigno n (%)	Maligno n (%)	
BI-RADS 2	≤ 1,03	0 (0,0)	0 (0,0)	NP (*)
	> 1,03	2 (100)	0 (0,0)	
BI-RADS 3	≤ 1,03	0 (0,0)	0 (0,0)	NP (*)
	> 1,03	37 (100)	0 (0,0)	
BI-RADS 4	≤ 1,03	2 (22,2)	7 (77,8)	< 0,001
	> 1,03	31 (81,6)	7 (18,4)	
BI-RADS 5	≤ 1,03	0 (0,0)	23 (100)	NP (*)
	> 1,03	0 (0,0)	9 (100)	
BI-RADS 6	≤ 1,03	0 (0,0)	86 (100)	NP (*)
	> 1,03	0 (0,0)	28 (100)	

NP (*):Impossível testar a associação.

Com a combinação da difusão com a RM, a acurácia dos testes chegou a 95,9%, com uma sensibilidade de 95,7% e especificidade de 96,4%.

Tabela 20 - Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos, Acurácia da difusão com ponto de corte (1,03 e 1,2), da RM e avaliação combinada (difusão e RM) e da avaliação qualitativa da difusão.

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Difusão (PC 1,03 x10 ⁻³ mm ² /s)	75,5%	97,2%	98,3%	61,4%	80,2%
Difusão (PC 1,20 x10 ⁻³ mm ² /s)	85,6%	77,8%	89,5%	70,9%	83,2%
BI-RADS RM	100,0%	54,9%	79,7%	100,0%	83,7%
Combinação RM + ADC PC 1,03	95,7%	96,4%	98,1%	92,0%	95,9%
Restrição à difusão	97,5%	35,2%	72,7%	88,9%	75,0%

4.6 RELAÇÃO DA DIFUSÃO COM OS GRAUS HISTOLÓGICOS DAS NEOPLASIAS MALIGNAS E RESULTADOS IMUNO-HISTOQUÍMICOS

Ao analisar os achados histológicos e imuno-histoquímicos relacionados à agressividade do tumor com a média do ADC, não foi encontrado nenhuma associação significativa em nossa amostragem conforme as Tabelas 21 e 22.

Não houve diferença significativa no valor ADC médio entre os CDIS avaliados, de acordo com o grau nuclear.

Tabela 21 - Relação dos graus histológicos e imuno-histoquímicos com valores ADC dos carcinomas invasivos

Achados histológicos e imunohistoquímicos dos Carcinomas invasivos		Média ADC	P
Grau histológico			
	1	1,03	0,14
	2	0,90	
	3	0,96	
Grau nuclear			
	1	0,81	0,83
	2	0,96	
	3	0,93	
Imunofenótipo			
	Her-2	0,94	0,97
	luminal A	0,95	
	luminal B	0,93	
	triplo negativo ou basal	0,94	
Receptor estrógeno			
	Negativo	1,00	0,15
	Positivo	0,92	
Receptor progesterona			
	Negativo	0,88	0,15
	Positivo	0,96	
Her-2			
	Negativo	0,93	0,52
	Positivo	0,95	
Ki-67 %			
	1 a 20	0,94	0,43
	21 a 30	0,88	
	Acima de 30	0,96	

Tabela 22 - Relação dos graus histológicos e imuno-histoquímicos dos carcinomas invasivos com a difusão (PC 1,03)

Achados Histopatológicos Malignos	Difusão (PC 1,03 x10-3 mm2/s)			
	>1,03		≤ 1,03	
	n	%	N	%
Grau histológico (*)				
1	3	25,0	9	75,0
2	13	17,8	60	82,2
3	17	27,9	44	72,1
Grau nuclear (**)				
1	0	0,0	2	100
2	9	27,3	24	72,7
3	24	21,6	87	78,4
Imunofenótipo (***)				
Luminal A	11	27,5	29	72,5
Luminal B	17	21,8	61	78,2
Her-2	2	25,0	6	75,0
Triplo negativo ou basal	2	14,3	12	85,7
Ki-67 % (#)				
1 a 20	14	24,6	43	75,4
21 a 30	3	10,7	25	89,3
Acima de 30	15	25,9	43	74,1
Receptor Estrógeno (##)				
Negativo	9	31,0	20	69,0
Positivo	24	29,7	92	79,3
Receptor Progesterona (###)				
Negativo	4	11,8	30	88,2
Positivo	29	26,4	81	73,6
Dados desconhecidos para: (*) 2 lesões, (**) 2 lesões, (***) 8 lesões, (#) 4 lesões, (##) 3 lesões, (###) 4 lesões				

5 DISCUSSÃO

Atualmente a RM mamária baseia-se principalmente na análise combinada da morfologia e do padrão de captação do meio de contraste para detecção e classificação das lesões. Porém, muitas vezes a sobreposição dos achados entre as lesões malignas e benignas acarreta um decréscimo na especificidade do método resultando em classificações equivocadas, que acabam submetendo as pacientes a biópsias desnecessárias.

A capacidade da sequência DWI da RM de caracterizar a mobilidade das moléculas de água in vivo possibilita a avaliação indireta da microestrutura do tecido graduando sua celularidade e baseado neste princípio o que se espera é que o uso desta sequência possa aumentar a especificidade do método e por fim diminuir a quantidade de procedimentos invasivos desnecessários relacionados a elevada sensibilidade da sequência pós-contraste (PARTRIDGE et al. 2011).

A sequência DWI expressa a mobilidade das moléculas de água nas lesões através de duas análises, sendo a primeira qualitativa e a segunda quantitativa.

A análise qualitativa resulta da avaliação do sinal das lesões quando submetidas ao mapa ADC, sendo que o alto sinal expressa a mobilidade livre das moléculas de água, inferindo escassa celularidade e o baixo sinal

expressa a limitação da mobilidade livre das moléculas de água, inferindo elevada celularidade, e portanto restrição a difusão.

Após análise qualitativa 85,7% das lesões da população do nosso estudo apresentaram restrição a difusão entre estas 72,7% corresponderam a resultado maligno.

Dentre as 161 lesões malignas do nosso estudo apenas duas não tiveram restrição a difusão e corresponderam na patologia respectivamente a carcinoma lobular invasivo e a macrometástase em linfonodo intramamário. Esta discrepância nas lesões malignas pode ocorrer em situação com nível de celularidade baixa decorrente de edema, inflamação ou necrose nas lesões que levam aumento do espaço extracelular elevando a mobilidade das moléculas de águas entre as células facilitando a difusão. Além disso, alguns estudos direcionados para avaliação dos linfonodos axilares na DWI encontraram valores ADC elevados nos linfonodos metastáticos (KAMITANI 2013; YAMAGUCHI et al. 2015).

Da mesma forma, a restrição a difusão prevaleceu entre as lesões benignas e isto pode ser explicado pela característica proliferativa de muitas alterações benignas mamárias, que também se associam a hiperproliferação celular, por isso podem se sobrepor a alterações malignas na avaliação qualitativa pela sequência DWI.

Sendo assim, a avaliação qualitativa na DWI isolada demonstrou elevada sensibilidade (97,5%), mas baixa especificidade (35,2%), por isso não é suficiente para diferenciar maligno e benigno na maioria das lesões, sendo então necessário graduar a restrição através da análise quantitativa.

Na análise quantitativa o cálculo do valor médio do ADC foi realizado sobre o mapa ADC selecionando um sítio alvo em cada lesão evitando áreas necróticas ou císticas e quando colocado o ROI o valor ADC foi obtido.

As lesões malignas apresentaram valores do ADC significativamente menores que as lesões benignas. O valor de corte encontrado para diferenciação entre lesões benignas e malignas foi $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ com sensibilidade de 72,5% e especificidade de 97,2%. Desta forma, o uso da difusão na avaliação das lesões mamárias do nosso estudo por meio da análise quantitativa (medições do ADC) contribuiu para a diferenciação entre lesões benignas e malignas.

CHEN et al. (2010) realizaram uma metanálise com 13 estudos que avaliaram o desempenho da análise quantitativa na sequência com a difusão. Das 964 lesões, sendo que 649 eram malignas e 349 eram benignas e os valores médios de corte do ADC para diferenciação entre elas variaram de 0,9 a $1,76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ enquanto a sensibilidade e a especificidade variaram respectivamente de 63% a 100% e 46 % a 97% (CHEN et al. 2010). Os valores médios do ADC encontrados nas lesões benignas variaram de 1,0 a $1,82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e nas malignas variaram de 0,87 a $1,36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Nossos resultados de valores do ADC, valor de corte, sensibilidade e especificidade apresentaram concordância com os valores encontrados na literatura.

A variação dos valores do ADC das lesões e do valor de corte para diferenciação entre as lesões malignas e benignas nos estudos se atribui a

heterogeneidade das amostras e dos protocolos escolhidos (CHEN et al. 2010).

O principal elemento do protocolo da DWI que afeta diretamente a análise quantitativa do ADC é o valor b devido sua influência na intensidade do sinal das lesões nesta sequência.

Apesar de ser conhecido esta importante influência do valor b e dos vários estudos realizados comparando diferentes valores b com os valores ADC, ainda não foi estabelecido um consenso para o valor b ideal.

Comparando diversos valores b com os valores obtidos do ADC nas lesões mamárias os estudos concluíram que aquisições com múltiplos valores b não demonstram impacto em relação ao uso de dois valores b . O uso de valores baixos de b ($b < 400 \text{ s/mm}^2$) para o tecido mamário levam a maior influência perfusional da microcirculação no sinal da difusão. Ao contrário, o uso de valores mais altos de b reduz a influência da perfusão prevalecendo o sinal atribuído a difusão das moléculas de água resultando em maior resolução e contraste entre parênquima mamário normal e lesão focal (BRANDÃO et al. 2013).

Por outro lado, para a diferenciação entre lesões benignas e malignas os estudos constataram que a variação do valor b não trouxe mudança significativa na acurácia da análise quantitativa dos valores ADC com uso de valores menores de b (PEREIRA 2009b; JIN et al. 2010, PETERS et al. 2010).

Sendo assim, uso de valores $b > 500 \text{ s/mm}^2$ são recomendados para a mama e eles variam entre 500 e 1500 s/mm^2 na literatura.

Entretanto, os valores ADC de corte obtidos na diferenciação entre benigno e maligno são dependentes dos respectivos valores b escolhidos e por isso o valor de corte obtido com valor b de 1000 s/mm^2 não pode ser utilizado para as lesões avaliadas com o valor b de 500 s/mm^2 .

Utilizamos no protocolo DWI dois valores b (0 s/mm^2 e 750 s/mm^2) e baseado na literatura, o ponto de corte estabelecido de $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ em nossa amostragem tem confiabilidade na avaliação das lesões mamárias utilizando esses valores b com o propósito de diferenciação entre benigno e maligno. Sendo assim, a avaliação com difusão utilizando o ponto de corte $1,03$ diferenciou lesões benignas e malignas em nossa amostragem com sensibilidade de $75,5 \%$ e especificidade de $97,2\%$.

Apesar desta diferença promissora entre lesões benignas e malignas com uso do ADC existe sobreposição dos valores ADC de lesões malignas e benignas que nos levam a resultados falso positivo e falso negativo.

Com intuito de melhorar a sensibilidade da difusão escolhemos um outro ponto de corte $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, muito utilizado na literatura (TSUSHIMA et al. 2009), e comparamos com os resultados utilizando o nosso ponto de corte obtido $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Entretanto, quando comparamos a sensibilidade e a especificidade da difusão nos dois pontos de corte vemos que o acréscimo da sensibilidade com uso do ponto de corte $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ não foi relevante e ainda houve um decréscimo significativo na especificidade com o uso do mesmo.

Alguns trabalhos estudaram especificamente os resultados falso positivos e falso negativos na DWI. PARSIAN et al. (2012) estudaram as

lesões benignas e descobriram que os tipos falso positivos mais comuns foram as lesões de alto risco e entre estas a hiperplasia ductal atípica foi o subtipo mais freqüente. Outros estudos encontraram com freqüência entre os falso positivos os papilomas intraductais (WOODHAMS et al. 2005b; TOZAKI e FUKUMA 2009). TOZAKI e FUKUMA (2009); JIN et al. (2010) mostraram que os valores do ADC encontrados nos papilomas são significativamente menores que os valores encontrados nos fibroadenomas e que se aproximam dos valores encontrados nos CDIS.

Além disso, sangramento focal (hematoma ou cisto hemorrágico) e infecção (mastite, abscesso) são eventos benignos associados a alta celularidade, que por isso expressam valores ADC baixos, próximos a lesões malignas, podendo resultar em casos falso positivos. Entretanto, os achados clínicos associado aos achados de imagem nas sequências convencionais (T1 e T2) auxiliam no diagnóstico desses casos evitando conclusões equivocadas (BRANDÃO et al. 2013).

Nosso estudo obteve apenas 2 casos falsos positivos, ambos resultaram em fibrose estromal sem atipia com valores ADC de $0,89 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e $0,90 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Não encontramos diferença significativa nos valores ADC entre papilomas (1,07 – 2,12) e fibroadenomas (1,05 - 2,69) contrapondo o resultado da literatura (TOZAKI et al. 2009).

Sabe-se que valores altos de ADC estão frequentemente associados a alterações ou tumores benignos, porém alguns NST expressam valores ADC mais elevados que o ponto de corte estabelecido para a malignidade resultando em falso negativo (WOODHAMS et al. 2005b; JIN et al. 2010).

O subtipo histológico maligno que apresenta valores ADC mais elevados e por isso frequentemente se comporta como falso negativo na DWI é o carcinoma mucinoso. O carcinoma mucinoso é um tipo raro de neoplasia mamária maligna, representa 1 a 7% da totalidade, caracteriza-se por baixa celularidade e pelo predomínio de mucina, esta corresponde a 90% da composição do tumor expressando valores altos de ADC na DWI (WOODHAMS et al.2009).

Porém a correlação com os achados das sequências T1 e T2 pré contraste e da sequência pós contraste pode diminuir os casos falso negativos da DWI atribuídos aos carcinomas mucinosos. Na nossa amostra tivemos apenas um caso de carcinoma mucinoso.

Dentre os 161 casos malignos 44 corresponderam a casos falso negativos e o achados histopatológicos neste grupo foram em ordem decrescente de frequência NST (45,5%) seguido de CDIS (20,5%) e CLI (13,6%).

Dentre os NST falso negativos na difusão, a maioria eram tumores de grandes dimensões, com índices elevados de grau histológico e nuclear assim como valores altos de Ki67, o que pode estar associado à presença de necrose e edema, fatores relacionados a aumento dos valores ADC.

Por outro lado, as características morfológicas e dinâmicas da RM nestes casos possuem alta sensibilidade e especificidade e por isso na avaliação conjunta esses tumores seriam diagnosticados independente de qualquer outra sequência adicional.

Nossa população apresentou 40 (16,3%) lesões com realce tipo não-nodular entre os quais 24 (60%) tiveram resultado maligno e os subtipos histológicos encontrados foram NST (66,6%) , CDIS (25%) e CLI (8,3%).

Dentre os 24 realces não-nodulares malignos 56,0% apresentaram valores ADC falso negativos. Entre os 135 realces nodulares malignos, apenas 22,2% apresentaram valores ADC falso negativo, dentre estes o diagnóstico histológico mais freqüente foi CDI (53,3%).

Os realces não nodulares geralmente abrangem carcinomas intraductais, doença fibrocística e carcinoma lobulares e podem conter de permeio áreas de tecido fibroglandular e adiposo normais de permeio, ou seja, livres de hiperproliferação celular, que podem afetar os valores ADC obtidos elevando os mesmos e com isso podem resultar em falso negativos (PARTRIDGE et al. 2010; BRANDÃO et al. 2013;SAHIN et al. 2013). Isso explica esta elevada proporção de falso negativo encontrada entre os realces não-nodulares malignos quando comparado aos realces nodulares malignos da nossa amostragem.

Além disso, os valores ADC elevados relacionados aos realces não – nodulares explica também o predomínio de falso negativos entre os casos de CDIS da nossa casuística: dentre os 11 casos, 9 (81,8%) tiveram valores ADC falso negativo e entre os quais 6 corresponderam a realces não nodulares. Quando comparamos a média dos valores ADC entre os CIs e CDIS encontramos diferença significativa entre eles. Talvez a pequena amostra de CDIS (11 casos) e, por outro lado, o predomínio de achados

histológicos invasivos em nossa população pode ter sido um fator limitante do nosso estudo na avaliação da difusão para a detecção de CDIS.

Dessa forma, a seleção de um valor limite do ADC para diferenciação das lesões mamárias benignas e malignas deve ser determinado de acordo com o propósito do exame. Se o objetivo é o rastreamento com a DWI o uso de valores limites mais elevados são recomendados para reduzir falso negativos. Por outro lado, quando a DWI é utilizada em conjunto com a RM o uso de um valor limite mais baixo é recomendado com intuito de reduzir resultados falso positivos (CHEN et al. 2010).

Devido a elevada sensibilidade para avaliação da microestrutura do tecido pela sequência DWI se espera que a avaliação quantitativa possa também diferenciar os subtipos tumorais e estimar agressividade tumoral.

Existem evidências que a progressão tumoral é influenciada não apenas pelas células malignas, mas também pelas mudanças no microambiente tumoral. Acredita-se que as modificações do microambiente tumoral podem ter influência na restrição das moléculas de água (BELLI et al. 2015).

Na tentativa de corroborar essas características, vários estudos compararam a graduação histológica e os marcadores biológicos tumorais (expressão de receptores hormonais de estrogênio e progesterona, receptor de fator de crescimento epidermal humano 2 – HER2, índice de proliferação celular – Ki67) com os valores ADC buscando alguma associação, porém os resultados ainda não são consistentes e por vezes contraditórios (CONSTANTINI et al.2010).

BELLI et al. (2015) estudaram 289 pacientes com carcinoma maligno e comparando os valores ADC com os subtipos histológicos e com sua graduação encontraram diferenças significativas nos valores ADC tanto entre carcinomas grau 1 e carcinomas grau 2 e 3 quanto entre carcinomas invasivos e CDIS.

JEH et al. (2011) estudaram 107 casos de NST e na correlação com fatores prognósticos tumorais encontraram valores ADC significativamente menores em tumores HER2 negativo quando comparados com os tumores HER2 positivo.

NAOKO et al. (2015) estudaram 86 casos de NST e demonstraram diferença significativa nos valores ADC entre os tumores com índice elevado e baixo de Ki67.

KIM et al. (2009) estudaram 67 mulheres com carcinoma invasivo e não encontraram diferença significativa entre os valores ADC com os fatores prognósticos tumorais, incluindo grau tumoral e expressão de marcadores biológicos.

Ao analisar os achados histológicos e imuno-histoquímicos relacionados à agressividade tumoral com a média dos valores ADC também não observamos nenhuma associação significativa.

Entretanto, as lesões malignas invasivas de nossa casuística apresentaram características similares quanto ao grau histológico e perfil imuno-histoquímico: 91,9% das lesões apresentaram grau histológico 2 ou 3, 74,1% apresentaram grau nuclear 3 e 84,5% corresponderam a lesões Luminais A ou B. Esta relativa homogeneidade do grau histológico e do perfil

imuno-histoquímico entre as lesões malignas invasivas de nossa amostragem pode ter limitado associações com a DWI.

Com intuito de avaliar o desempenho da RM comparamos a categoria BI-RADS de cada lesão, estabelecida pela avaliação da morfologia e do padrão de captação do contraste, com os resultados histopatológicos e obtemos os seguintes resultados: todas as lesões categorizadas como BI-RADS 3 (provavelmente benignas) resultaram em benigno; dentre as 51 lesões categorizadas como BI-RADS 4 (suspeitas) 13 (25,5 %) resultaram maligno; dentre as 30 lesões categorizadas como BI-RADS 5 (altamente suspeitas) 29 resultaram maligno e o único caso benigno desta categoria correspondeu a lesão esclerosante complexa, um achado histológico que apesar de benigno, apresenta aos métodos de imagem morfologia semelhante as lesões malignas.

Sabe-se que a hiperplasia pseudoangiomatosa e a adenose esclerosante são outros dois achados histopatológicos benignos, que pelo padrão de comprometimento do parênquima podem simular tumores invasivos na RM. Com esses resultados a avaliação morfológica e dinâmica da RM apresentou alta sensibilidade (100%) e especificidade relativamente baixa (54,9%) no diagnóstico de câncer com acurácia de 83,0%.

PETERS et al. (2008) analisando 44 estudos que avaliaram a RM na detecção de lesões mamárias calcularam sensibilidade de 90% e especificidade de 72%.

Comparando esses achados com nosso estudo constatamos que a especificidade obtida na RM foi um pouco menor.

Entretanto, a avaliação das lesões mamárias com a sequência DWI obteve baixa sensibilidade (75,5%) em relação à RM sem difusão, mas alta especificidade (97,2%) corroborando a literatura. Por esta elevada especificidade característica da avaliação quantitativa DWI esperamos resultados promissores na avaliação conjunta com da DWI com a RM com contraste.

Ao avaliarmos o uso combinado da RM com a DWI em comparação com a RM sem difusão constatamos um aumento significativo da especificidade (96,4%) sem redução significativa da sensibilidade (95,7%), além de importante acréscimo da acurácia (95,9%) confirmando nossas expectativas e os resultados da literatura (YABUUCHI 2008).

Outro achado interessante dos nossos resultados da avaliação da RM sem difusão foi que a categoria BI-RADS 4 foi a responsável pela queda da especificidade do método, visto que todas as lesões das categorias BI-RADS 2 e 3 foram confirmadas benignas na patologia.

Sabe-se que a categoria BI-RADS 4 pode ser subdividida em 3 subcategorias (A, B e C) com níveis crescentes de risco para malignidade na mamografia e na US e que esta subdivisão auxilia no manejo dos achados assim subcategorizados com mais confiabilidade. Entretanto, na RM ainda não foi estabelecido a subdivisão da categoria BI-RADS 4 e considerando a especificidade escassa intrínseca da sequência pós contraste acreditamos que os achados morfológicos e dinâmicos não são suficientes para estabelecer tal subdivisão com confiabilidade.

Sendo assim, analisamos separadamente os valores ADC de cada lesão do grupo BI-RADS 4 a fim de avaliar o impacto da DWI nesta categoria.

Durante análise dos valores ADC do grupo BI-RADS 4 utilizando o ponto de corte $1,03 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ combinada com a RM conseguimos propor uma subdivisão da categoria BI-RADS 4 em dois grupos: um provável benigno representado por lesões com valores $\text{ADC} > 1,03 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e outro suspeito de malignidade por lesões com valores $\text{ADC} \leq 1,03 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, com taxas elevadas de sensibilidade 95,7% , especificidade 96,4% e acurácia de 95,9%.

Com esse resultado, constatamos que o uso da difusão trouxe maior impacto na avaliação das lesões da categoria BI-RADS 4, possibilitando uma avaliação melhor e mais completa dessas lesões e levando a condutas individualizadas. Recentemente ALMEIDA et al. (2015) demonstraram que a DWI pode melhorar a performance diagnóstica da RM e auxiliar na divisão das lesões classificadas como BI-RADS 4 nas subcategorias 4A, 4B, 4C (ALMEIDA et al. 2015).

Além disso, a DWI pode corroborar com mais confiabilidade as lesões BI-RADS 4 com resultado benigno assim como as lesões BI-RADS 4 com resultado histopatológico discordante na biópsia por fragmento direcionando para avaliação cirúrgica com maior acurácia.

Apesar da recomendação de controle em 6 meses estar estabelecida para as lesões da categoria BI-RADS 3 a indicação de biópsia para as mesmas ocorrem em pacientes em contexto clínico de alto risco ou

propriamente em lesões adicionais detectadas pela RM no estadiamento de carcinoma mamário na mesma mama doente e/ou na mama contralateral, situação freqüente na rotina de centro oncológico, e portanto de nossa população. Nesse contexto, o uso da difusão assim como na categoria BI-RADS 4 pode aumentar a confiabilidade da categoria BI-RADS 3 evitando biópsias e cirurgias desnecessárias.

O uso da avaliação quantitativa da difusão combinada com os achados morfológicos e dinâmicos promove aumento importante da especificidade da RM com impacto significativo no manejo dos achados BI-RADS 4 propondo uma subdivisão desta categoria.

Os resultados do presente estudo devem ser considerados no contexto de algumas limitações. Como trata-se de um estudo retrospectivo, muitos casos foram perdidos devido a impossibilidade da recuperação das imagens da RM em nosso arquivo digital. Também foram excluídos alguns exames com dificuldades técnicas na aquisição das imagens devido a artefatos de suscetibilidade promovendo distorção da imagem e prejudicando a caracterização da lesão. Sabe-se que a DWI é muito sensível a tais artefatos e espera-se que as inovações técnicas em andamento possam trazer melhorias na resolução da DWI na mama (BRANDÃO et al. 2013).

Além disso, é importante ressaltar que nossa população por ser proveniente de um centro oncológico apresenta predomínio de achados patológicos malignos sobre os benignos que pode influenciar alguns resultados.

6 CONCLUSÃO

- 1 Nossos resultados confirmam que o uso da sequência em difusão pode auxiliar na caracterização das lesões mamárias na RM, principalmente daquelas classificadas como BI-RADS 4, aumentando a acurácia diagnóstica da RM e possibilitando reduzir biópsias desnecessárias e aumentar a confiança no manejo dessas pacientes.
- 2 A avaliação qualitativa da DWI demonstrou baixa especificidade e por isso não foi suficiente para diferenciar lesões benignas e malignas. Por outro lado, a avaliação quantitativa, através do cálculo ADC, apresentou especificidade superior permitindo melhor diferenciação entre lesões benignas e malignas.
- 3 No presente estudo, não encontramos associação estatisticamente significativa entre os valores de ADC e achados histológicos e imuno-histoquímicos relacionados à agressividade nos tumores malignos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACR] American College of Radiology. **ACR BI-RADS Atlas**. 5th ed Reston:VA: American College of Radiology 2013.

Almeida JR, Gomes AB, Barros TP, Fahel PE, Rocha MS. Sub categorization of suspicious breast lesions (BI-RADS Category 4) according to MRI criteria: role of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. **AJR Am J Roentgenol** 2015; 205:222-31.

Alvares BR, Michell M. O uso da ressonância magnética na investigação do câncer mamário. **Radiol Bras** 2003; 36:373-8.

Belli P, Costantini M, Bufi E, et al. Diffusion magnetic resonance imaging in breast cancer characterization: correlations between the apparent diffusion coefficient and major prognostic factors. **Radiol Med** 2015; 120:268-76.

Brandão AC, Lehman CD, Partridge SC. Breast magnetic resonance: diffusion-weighted imaging. **Magn Reson Imaging Clin N Am** 2013; 21:321-36.

Chen X, Li WL, Zhang YL, Wu Q, Guo YM, Bai ZL. Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions. **BMC Cancer** 2010; 10:693.

Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. **Ann Oncol** 2015; 26:1533-46.

Costantini M, Belli P, Rinaldi P, et al. Diffusion weighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness. **Clin Radiol** 2010; 65:1005-12.

Englander SA, Uluğ AM, Brem R, Glickson JD, van Zijl PC. Diffusion imaging of human breast. **NMR Biomed** 1997; 10:348-52.

Iacconi C. Diffusion and perfusion of the breast. **Eur J Radiol** 2010; 76:386-90.

Jeh SK, Kim SH, Kim HS, et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient value and dynamic magnetic resonance imaging findings with prognostic factors in invasive ductal carcinoma. **J Magn Reson Imaging** 2011; 33:102-9.

Jin G, An N, Jacobs MA, et al. The role of parallel diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient (ADC) map values for evaluating breast lesions: preliminary results. **Acad Radiol** 2010; 17:456-63.

Kamitani T, Hatakenaka M, Yabuuchi H, et al. Detection of axillary node metastasis using diffusion-weighted MRI in breast cancer. **Clin Imaging** 2013; 37:56-61.

Kim SH, Cha ES, Kim HS, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. **J Magn Reson Imaging** 2009; 30:615-20.

Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. **AJR Am J Roentgenol** 2007; 188:1622-35.

Kul S, Cansu A, Alhan E, Dinc H, Gunes G, Reis A. Contribution of diffusion-weighted imaging to dynamic contrast-enhanced MRI in the characterization of breast tumors. **AJR Am J Roentgenol** 2011; 196:210-7.

Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. **Magn Reson Med Sci** 2004; 3:79-85.

Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt, SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. **WHO classification of tumours of the breast**. 4th ed. Lyon: WHO; 2012. (WHO Classification of Tumours, v. 4, IARC WHO Classification of Tumours, nº 4)

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

Morris EA. Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions. **Radiol Clin N Am** 2007; 45:863-80.

Naoko Mori N, Ota H, Mugikura S, et al. Luminal-type breast cancer correlation of apparent diffusion coefficients with the Ki-67 labeling index. **Radiology** 2015; 274:66-73.

Parsian S, Rahbar H, Allison KH, et al. Nonmalignant breast lesions: ADCs of benign and high-risk subtypes assessed as false-positive at dynamic enhanced MR imaging. **Radiology** 2012; 265:696-706.

Partridge SC, DeMartini WB, Kurland BF, Eby PR, White SW, Lehman CD. Quantitative diffusion-weighted imaging as an adjunct to conventional breast MRI for improved positive predictive value. **AJR Am J Roentgenol** 2009; 193:1716-22.

Partridge SC, Mullins CD, Kurland BF, et al. Appparent diffusion coefficient values for discriminating benign and malignant breast MRI lesions: effects of lesion type and size. **AJR Am J Roentgenol** 2010; 194:1664-73.

Partridge SC, Rahbar H, Murthy R, et al. Improved diagnostic accuracy of breast MRI through combined apparent diffusion coefficients and dynamic contrast enhanced kinetics. **Magn Reson Med** 2011; 65:1759-67.

Partridge SC, McDonald ES. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of the breast protocol optimization, interpretation, and clinical applications. **Imaging Magn Reson Clin N Am** 2013; 21:601-24.

Pereira FP, Martins G, Carvalhaes de Oliveira Rde V. Diffusion magnetic resonance imaging of the breast. **Magn Reson Imaging Clin N Am** 2011; 19:95-110.

Pereira FP, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, Fonseca LMB. O uso da difusão por ressonância magnética na diferenciação das lesões mamárias benignas e malignas. **Radiol Bras** 2009a; 42:283-8.

Pereira FP, Martins G, Figueiredo E, et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. **AJR Am J Roentgenol** 2009b; 193:1030-5.

Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, et al. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. **Radiology** 2008; 246:116-24.

Peters NH, Vincken KL, van den Bosch MA, et al. Quantitative diffusion weighted imaging for differentiation of benign and malignant breast lesions: the influence of the choice of b-values. **J Magn Reson Imaging** 2010; 31:1100-5.

Sahin C, Anbal E. The role of apparent diffusion coefficient values in the differential diagnosis of breast lesions in diffusion-weighted MRI. **Diagn Interv Radiol** 2013; 19:457-62.

Scheidhauer K, Walter C, Seemann MD. FDG PET and other modalities in the primary diagnosis of suspicious breast lesions. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2004; 31 Suppl 1:S70-9.

Tozaki M, Fukuma E. ¹H MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging of the breast: are they useful tools for characterizing breast lesions before biopsy? **AJR Am J Roentgenol** 2009; 193:840-9.

Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. **J Magn Reson Imaging** 2009; 30:249-55.

Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, et al. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. **J Comput Assist Tomogr** 2005a; 29:644-9.

Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. **Magn Reson Med Sci** 2005b; 4:35-42.

7

Woodhams R, Kakita S, Hata H, et al. Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings. **AJR Am J Roentgenol** 2009; 193:260-6.

Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. **Radiographics** 2011; 31:1059-84.

Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, et al. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: Lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. **J Magn Reson Imaging** 2008; 28:1157-65.

Yabuuchi H, Matsuo Y, Sunami S, et al. Detection of non-palpable breast cancer in asymptomatic women by using unenhanced diffusion-weighted and T2-weighted MR imaging: comparison with mammography and dynamic contrast-enhanced MR imaging. **Eur Radiol** 2011; 21:11-7.

Yamaguchi K, Schacht D, Nakazono T, Irie H, Abe H. Diffusion weighted images of metastatic as compared with nonmetastatic axillary lymph nodes in patients with newly diagnosed breast cancer. **J Magn Reson Imaging** 2015; 42:771-8.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

A.C. Camargo
Cancer Center

São Paulo, 28 de outubro de 2013.

Ao
Dr. Almir Bitencourt.

Aluna: Camila Souza Guatelli (Mestrado).

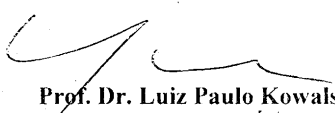
Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1532/11

“Papel da ressonância magnética com sequência em difusão no diagnóstico de lesões mamárias”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 22/10/2013, tomaram conhecimento do seguinte documento:

- Comunicação de mudança de nível do estudo acima mencionado de Departamental para Mestrado da aluna *Camila Souza Guatelli*, cujo orientador será o Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt (anuência do Dr. Rubens Chojniak, o qual era inicialmente o pesquisador responsável por este estudo), em carta datada de 27 de setembro de 2013.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 - Ficha De Coleta De Dados

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	
Nome: _____ RGH: _____	
Sexo: (1) Feminino (2) Masculino Idade (anos): _____	
Historia Familiar Ca Mama: (0) Não (1) Sim (9) Não encontrado Parentesco: _____	
CA de mama prévio: (0) Não (1) Sim (9) Não encontrado Tipo: _____	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA Data: ____/____/____	
Tipo de Lesão: (1) Nódulo (2) Realce não nodular (3) Outro _____	
Mama: (1) Direita (2) Esquerda (0) NSA	
Localização: (1) QSL (2) QIL (3) QIM (4) QSM (5) JQQSS (6) JQQLL (7) JQQII (8) JQQMM (9) Retroareolar (10) Outro _____ (0) NSA	
SE NÓDULO: Forma: (1) Ovóide (2) Redondo (3) Lobulado (4) Irregular (0) NSA	
Contornos: (1) Regulares (2) Irregulares (3) Espiculados (0) NSA	
Tamanho (mm): _____ (0) NSA Assimetria vascularização: (0) Não (1) Sim	
Realce do Nódulo: (1) Homogêneo (2) Heterogêneo (3) Realce periférico (0) NSA	
Curva Dinâmica: (1) IA (2) IB (3) II (4) III (9) Não tem (0) NSA	
REALCE NÃO-NODULAR: Forma: (1) Área Focal (2) Linear (3) Ductal (0) NSA	
Distribuição: (1) Segmentar (2) Regional (3) Múltiplas regiões (4) Difuso (0) NSA	
BIRADS RM: (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (9) Sem BIRADS	
LINFONODOMEGALIA AXILAR: (0) Não (1) Sim Tamanho (menor eixo): _____ mm	
DIFUSÃO: Restrição: (1) Sim (2) Não ADC: _____ Tamanho (mm): _____	
INFORMAÇÕES ADICIONAIS	
EXAME FÍSICO: (1) Lesão Palpável (2) Lesão Não-Palpável	
MAMOGRAFIA: (0) Lesão Não Caracterizada (1) Nódulo (2) Grupamento de Microcalcificações (3) Assimetria Focal (4) Distorção Arquitetural (5) Outro: _____	
BIRADS MAMOGRAFIA: (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (9) Sem BIRADS	
ULTRA-SONOGRAFIA: (0) Lesão Não Caracterizada (1) Nódulo (2) Distorção Arquitetural (3) Outro: _____	
BIRADS US: (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (9) Sem BIRADS	
AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA Data: ____/____/____	
BIÓPSIA: (1) PAAF (2) Core-Biópsia (3) Mamotomia (4) Outro: _____ (0) NSA	
Guiada por: (1) Mamografia (2) US (3) Outro: _____ (0) NSA	
CIRURGIA: (1) Ressecção segmentar (2) Quadrantectomia (3) Mastectomia/Adenomastectomia (0) NSA	
Tamanho da Lesão (só para cirurgia): _____ mm (0) NSA	
Tipo Histológico: (1) CDI (2) CDIS (3) CLI (4) CLIS (5) Fibroadenoma (6) Filóides (7) Papiloma (8) Hiperplasia sem atipia (9) Hiperplasia com atipia (10) Adenose simples (11) Adenose esclerosante (12) Cicatriz Radial (13) Fibrose estromal (14) Carcinoma Invasivo – Tipo Especial: _____ (15) Outro. Especificar: _____	
Grau de Malignidade: Histológico: (1) (2) (3) / Nuclear: (1) (2) (3) (4)	
INVASÃO: Vascular: (0) Não (1) Sim Perineural: (0) Não (1) Sim Linfática: (0) Não (1) Sim	
Linfonodos: No Retirados: _____ No Comprometidos: _____ Nº Mitoses/campo: _____	
IMUNOHISTOQUÍMICA: 0 = Negativo 1 = Positivo Imunofenótipo: _____ () RE () RP () Her-2 () citoqueratinas () p53 () p63 () Ki-67 () Caderina-E	