

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DA
RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE PARA
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: CORRELAÇÃO
ENTRE RESPOSTA RADIOLÓGICA E PATOLÓGICA**

ERIKA MARINA SOLLA NEGRÃO

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

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Negrão, Erika Marina Solla

Ressonância magnética na avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama: correlação entre resposta radiológica e patológica / Erika Marina Solla Negrão – São Paulo, 2018.

52p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Almir Galvão Vieira Bitencourt

Descritores: 1. Imagem por Ressonância Magnética/Magnetic Resonance Imaging. 2. Quimioterapia Combinada/Drug Therapy, Combination. 3. Neoplasias de Mama/Neoplasias da Mama. 4. Neoplasias de Mama Triplo Negativas/Triple Negative Breast Neoplasms. 5. Receptor ErbB-2/Receptor, ErbB-2. 6. Quimioterapia/Chemotherapy,

"Se você conhece o inimigo e conhece a si mesmo, não precisa temer o resultado de cem batalhas."

Sun Tzu

DEDICATÓRIA

À minha família que incentiva e suporta a minha vida profissional e às pacientes desse estudo, ainda que como números não identificáveis, no meu coração representam pessoas que tiveram acesso ao tratamento do câncer com dignidade e amor.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt, meu respeito e admiração pela contínua disponibilidade e incentivo durante a elaboração e desenvolvimento deste trabalho.

Aos membros das bancas de acompanhamento e qualificação, Dra. Cynthia Aparecida Bueno de Toledo Osório e Dr. Cesar Cabello dos Santos, pelas críticas construtivas e orientações que beneficiaram este trabalho.

Ao Dr. Hélio Sebastião Amâncio De Camargo Júnior pelas revisões de texto e adequações de conteúdo.

À estatística Juliana Hoss pelo auxílio de elaboração dos cálculos estatísticos, gráficos e tabelas.

A todos os colaboradores de tecnologia da informação do A.C. Camargo Cancer Center, sem o trabalho dos quais esta pesquisa não teria meios de desenvolvimento.

E finalmente, porém não menos importante, ao departamento de Radiologia Mamária do A.C. Camargo Cancer Center, em especial à Dra. Juliana Alves de Souza, pelo mérito da ideia inicial desse trabalho, apoio e revisão ao longo do desenvolvimento do mesmo, e sobretudo ao trabalho conjunto que fortaleceu essa pesquisa.

RESUMO

Negrão EMSN. **Ressonância magnética na avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama: correlação entre resposta radiológica e patológica.** São Paulo; 2018. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A quimioterapia neoadjuvante (QTn) é o tratamento de escolha no câncer invasivo localmente avançado. A resposta patológica à quimioterapia é considerada um importante fator prognóstico, especialmente em subtipos tumorais agressivos. A ressonância magnética (RM) é considerada o método de imagem mais sensível para avaliação pré-operatória da resposta tumoral.

Objetivo: Avaliar a performance da RM na identificação de resposta patológica completa (RPC) em pacientes submetidas ao tratamento com QTn do câncer de mama e identificar fatores clínicos, radiológicos e histológicos que possam interferir na acurácia da RM de mamas após QTn. **Metodologia e casuística:** Teste de validação diagnóstica da RM de mamas na avaliação pós QTn por meio de estudo observacional unicêntrico, com coleta retrospectiva de dados, que avaliou 310 tumores em 308 pacientes com câncer de mama submetidas a QTn no período de outubro de 2014 a julho de 2017. Foram avaliados dados como idade, resultado histológico e imunoistoquímico da biópsia, análise da RM pré QTn (quando disponível), análise da RM pós QTn (por dois observadores independentes) e análise histológica da peça operatória. A definição de RPC foi ausência de doença invasiva mamária. A sensibilidade foi calculada baseada na razão entre os resultados verdadeiro-positivos de resposta radiológica completa (RRC) da RM pelo total de exames com RPC. A especificidade foi calculada através da razão entre os resultados verdadeiro-negativos de não-RRC pelo total de exames determinados como não-RPC. Foi utilizando o teste de concordância com determinação do coeficiente de kappa (k) para comparação entre observadores. **Resultados:** A média de idade das pacientes foi de 47 anos, variando de 27 a 85 anos. A análise anatomopatológica demonstrou que o tipo histológico predominante foi

carcinoma invasivo do tipo não especial, com 231 casos, e o subtipo molecular predominante foi luminal B (57%), seguido do subtipo triplo negativo (29%). Observamos, pela RM, resposta radiológica completa (RRC) em 41% dos casos, com concordância substancial entre observadores. O índice de RPC também foi de 41%. A acurácia da RM foi de 79% e a sensibilidade para detecção de RPC foi de 75%. Por subgrupos, a acurácia e a sensibilidade foram mais altas nos subtipos Her2 superexpresso e triplo negativo. Quando o achado na RM pré QTn foi de lesão nodular houve maior número de casos concordantes e quando o achado da RM foi de lesão não nodular houve um maior número de casos discordantes, com significância estatística. **Conclusão:** A RM demonstrou boa acurácia na predição de resposta patológica à QTn. A sensibilidade e valor preditivo positivo foram mais altos nos subtipos triplo negativo e Her2. Na pesquisa de fatores que afetam a concordância, o achado de lesão nodular na RM pré QTn aumentou a acurácia do método

SUMMARY

Negrão EMSN. [**Magnetic resonance image in the evaluation of neoadjuvant chemotherapy for patients with breast cancer: correlation between radiological and pathological response**]. São Paulo; 2018. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is the treatment of choice in locally advanced invasive cancer. The pathological response is considered an important prognostic factor, especially in aggressive tumor subtypes. Magnetic resonance imaging (MRI) is considered an excellent imaging method for preoperative evaluation of tumor response. **Objective:** To evaluate the accuracy of MRI in the identification of pathologic response in breast cancer patients treated with NAC and identify clinical, imaging and histological factors that could interfere on breast MRI accuracy after NAC. **Methodology:** Accuracy diagnostic study single-center observational retrospective evaluated 310 tumors in 308 breast cancer patients submitted to NAC from October 2014 to July 2017. Data evaluated included age, histological and immunohistochemical results of the biopsy, analysis of MRI before (when available) and after NAC (by two independent observers) and histological analysis after surgery. The definition of complete pathological response was absence of invasive disease in the breast. Sensitivity was calculated based on the ratio of the true-positive MR results by the total complete response of the pathologic analysis and the specificity by the ratio of the true-negative results by the total number of tests considered as a residual disease by pathology. A concordance test with determination of the kappa (k) coefficient was used for comparison between observers. **Results:** Patients' mean age was 47 years, ranging from 27 to 85 years. Histological analysis showed that the predominant histological type was no special type (NST) invasive carcinoma, with 231 cases, and the predominant molecular subtype was luminal B (57%), followed by the triple negative subtype (29%). MRI showed complete response in 41% of the cases, with substantial agreement among observers. The rate of complete pathological response was

also 41%. MRI had an accuracy of 79% and sensitivity of 75%. MRI accuracy and sensitivity were higher in Her2 superexpressed and triple negative. The finding of mass lesion in MRI before NAC was more frequent in concordant cases and the presence of non-mass enhancement was more common in discordants cases, with statistical significance. **Conclusion:** MRI demonstrated good accuracy in the prediction of complete pathological response after NAC. Sensitivity and positive predictive value were higher in the triple negative and Her2 subtypes. In the assessment of factors that affect agreement, the finding of nodular lesion at MRI before NAC increased the accuracy of the method.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma para determinação do HER 2.....	13
Figura 2	Classificação Imunofenotípica de Subtipos dos Carcinomas Mamários	14
Figura 3	Porcentagem da celularidade da neoplasia viável residual.....	19
Figura 4	Estimativa microscópica final de neoplasia residual	20
Figura 5	Fluxograma com os casos elegíveis para o estudo.....	24
Figura 6	Distribuição dos casos pela faixa etária	24
Figura 7	Gráfico com percentual dos subtipos moleculares	28
Figura 8	Gráfico com a proporção de mastectomia versus cirurgia conservadora por subtipos agrupados.....	30
Figura 9	Gráfico com proporção de achado patológico pós QTN.....	31
Figura 10	Gráfico com a proporção de não-RPC versus RPC por subtipo molecular	32
Figura 11	Gráfico com proporção de resultados errôneos e assertivos.....	34
Figura 12	Gráfico comparativo de casos errôneos e assertivos.....	36
Figura 13	Exemplo de caso verdadeiro positivo	37

Figura 14 Exemplo de caso verdadeiro negativo.....	37
Figura 15 Exemplo de caso falso positivo.....	38
Figura 16 Exemplo de caso falso negativo	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios de classificação de grau histológico.....	13
Tabela 2	Classificação dos níveis de concordância (ou reprodutibilidade)	22
Tabela 3	Achados da RM pré QTN.....	25
Tabela 4	Classificação histológica, receptores imunoistoquímicos e KI-67	27
Tabela 5	Achados da RM pós QTN	29
Tabela 6	Comparação por subtipos da acurácia e demais parâmetros de validação por subtipos moleculares	35
Tabela 7	Comparação de acurácia e demais parâmetros por subtipos agrupados em comparação com referência global, sem divisão de subtipos.....	35
Tabela 8	Fatores e proporção de VP, VN, FP e FN.....	39
Tabela 9	Proporção de fatores entre casos concordantes e discordantes	40
Tabela 10	Comparação entre resultados das observadoras	41
Tabela 11	Comparação da concordância nos subtipos moleculares	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BI-RADS®	do inglês, <i>Breast Imaging Report and Data System</i>
BRCA 1	do inglês, <i>Breast Cancer Gene 1</i>
BRCA 2	do inglês, <i>Breast Cancer Gene 2</i>
CDI	Carcinoma Ductal Invasivo
CDIS	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
Her2	do inglês, <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
MMG	Mamografia
NST	do inglês, <i>no special type</i>
PACS	do inglês, <i>Picture archiving and communication system</i>
QTn	Quimioterapia neoadjuvante
RCB	do inglês, <i>Residual Cancer Burden</i>
RE	Receptor de Estrógeno
RM	Ressonância Magnética
RM-DCE	do inglês, <i>dynamic contrast-enhanced</i>
RP	Receptor de Progesterona
RPC	Resposta Patológica Completa
RRC	Resposta Radiológica Completa
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
STIR	do inglês, <i>Short Inversion Time Inversion Recovery</i>
US	Ultrassonografia
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	7
2.1	Objetivo Primário	7
2.2	Objetivo Secundário	7
3	MATERIAIS E MÉTODOS	8
3.1	Desenho do Estudo	8
3.2	População do Estudo.....	8
3.3	Aspectos Éticos	8
3.4	CrITÉrios de Inclusão	9
3.5	CrITÉrios de Exclusão	9
3.6	Metodologia	10
3.7	Avaliação Anatomopatológica Inicial	11
3.8	Quimioterapia Neoadjuvante	14
3.9	Aquisição das Imagens.....	15
3.10	Avaliação Radiológica	17
3.11	Tratamento Cirúrgico	18
3.12	Avaliação Anatomopatológica Final.....	18
3.13	Análise Estatística	22
4	RESULTADOS	23
4.1	Descritivas	23
4.1.1	Análise da Amostra e Casos Excluídos	23
4.1.2	Casos com RM Prévia à QTN.....	25
4.1.3	Análise Histológica e Imunoistoquímica da Biópsia.....	25
4.1.4	Análise da RM Pós QTN.....	28
4.1.5	Tipo de Cirurgia e Análise Anatomopatológica da Peça Cirúrgica.....	29
4.2	Análises Estatísticas	33
4.2.1	Sensibilidade, Especificidade e Definição de CrITÉrios	33

4.2.2	Sensibilidade e Especificidade Segundo Subtipos Moleculares	34
4.2.3	Análise dos Casos Concordantes e Discordantes da RM.....	36
4.2.4	Análise da Concordância entre Observadoras	40
5	DISCUSSÃO	42
6	CONCLUSÕES	47
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

ANEXO

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

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha de coleta de dados padrão

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, depois do câncer de pele não melanoma, e dentre as quais, a responsável pelo maior número de óbitos de mulheres no Brasil e no mundo. No ano de 2018, a estimativa para o Brasil é de 59.700 novos casos, o que significa incidência de 56,33/100.000 mulheres (Ministério da Saúde 2018). O número de mortes registrados no Brasil em 2013 pelo câncer de mama foi de 14.388, sendo 181 homens e 14.206 mulheres (Sistema de Informações sobre Mortalidade-SIM 2013).

Apesar de ser considerado um câncer com prognóstico relativamente bom, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil (14 óbitos a cada 100 mil mulheres em 2013). A sobrevida em cinco anos está aumentando na maioria dos países desenvolvidos, situando-se hoje em aproximadamente 85%. Por outro lado, a sobrevida em cinco anos é menor do que 70% em países como Malásia (68%), Índia (60%), Mongólia (57%) e África do Sul (53%). Na América do Sul, particularmente no Brasil, a sobrevida em cinco anos aumentou entre os períodos de 1995 a 1999 e 2005 a 2009 (de 78% para 87%) (Ministério da Saúde 2018).

O câncer de mama é considerado uma doença heterogênea. Na maioria das vezes origina-se no epitélio ductal. Mais prevalente é o carcinoma ductal invasivo (subtipo não especial) e menos comum são os

demais (do tipo especial) como o lobular, o tubular, o mucinoso, o medular, o micropapilar e o papilar, entre outros. Em 2012, a OMS publicou a Classificação para Tumores de Mama - 4ª edição, na qual reconhece mais de 20 subtipos diferentes da doença (LAKHANI et al. 2012). Os tumores epiteliais foram agrupados com o reconhecimento de nove tipos especiais e suas variantes e 11 tipos muito raros de tumores mamários, além do carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (CDI-NST). Entre os subtipos especiais, foram incluídos os carcinomas lobulares invasivos, tubular e cribriforme, carcinomas com características medulares, carcinoma metaplásico, carcinoma com diferenciação apócrina, tumores tipo glândula salivar/anexos cutâneos, carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma polimorfo, carcinomas mucinosos, tumores com diferenciação em células em anel de sinete, carcinomas com elementos neuroendócrinos, carcinoma papilar invasivo e os tipos excepcionalmente raros e suas variantes.

A identificação de subgrupos moleculares (luminais A e B, Her2 e triplo-negativo) empregando imunistoquímica é feita com o uso de biomarcadores amplamente validados para prática clínica, que são os receptores hormonais de estrógeno (RE) e progesterona (RP) e o gene do fator de crescimento epidérmico humano receptor 2 (Her2). A avaliação rotineira desses três marcadores está indicada em todos os casos de câncer de mama por comitês de consenso oncológicos internacionais (GOBBI 2012). Além deles, o Ki-67, um antígeno nuclear associado com a

proliferação celular e que se correlaciona com o comportamento tumoral também é usado na classificação do imunofenótipo dos tumores.

O câncer de mama é considerado como tendo etiologia multifatorial, envolvendo fatores biológicos e endócrinos, vida reprodutiva, comportamento e estilo de vida. A idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco e as taxas de incidência aumentam mais rapidamente até os 50 anos. O câncer de mama observado em mulheres jovens apresenta características clínicas e epidemiológicas bem diferentes das observadas em mulheres mais velhas. Geralmente são mais agressivos e apresentam uma alta taxa de mutação dos genes BRCA1 e BRCA2, além de superexpressão do Her2 (Ministério da Saúde 2018).

Ao longo da última década, a quimioterapia neoadjuvante (QTn) que inicialmente surgiu como tratamento de resgate ao tumor inoperável, apresentou grandes progressos. Seu uso aumentou e foi demonstrado que ela era tão eficaz quanto a terapia adjuvante pós operatória, porém com potenciais vantagens que incluem: redução do tumor primário, conversão de candidatas a mastectomia, para candidatas a cirurgia conservadora, *down-staging* (redução do estadiamento tumoral), tratamento dos linfonodos axilares podendo converter o tratamento com esvaziamento axilar, para biópsia do linfonodo sentinela, avaliação precoce da resposta à QTn com potencial de se substituir um tratamento que se mostre ineficaz, e por fim, detecção de presença da resposta patológica completa (RPC) após a QTn (HOUSSAMI et al. 2012).

A RPC foi proposta como um objetivo substituto para a previsão de longo prazo de benefício clínico, como a sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG). Em metanálise com 12 ensaios internacionais e 11.955 pacientes identificou-se que pacientes que obtiveram uma resposta completa patológica definida como estadiamento ypT0 ypN0 ou ypT0 e ypN0 tiveram melhor benefício. O valor prognóstico é maior em subtipos tumorais agressivos (triplo negativo e HER 2) (CORTAZAR et al. 2014).

A taxa de RPC foi analisada em metanálise com 3.332 mulheres em 7 ensaios clínicos de QTn, mostrando que diferentes subtipos biológicos apresentam diferentes índices de RPC. Em geral, os padrões observados estavam em concordância nas análises estratificadas dos estudos da metanálise e encontrou-se diferentes proporções de RPC por subtipos moleculares. A RPC foi de 13% quando o receptor hormonal era positivo e 36% quando o receptor era negativo. Quanto a condição era Her2 positivo, a RPC foi de 32% e quando negativo, 17%. Entre as combinações, o perfil hormônio negativo e Her2 positivo (Her2 superexpresso) alcançou 41% de RPC e hormônio negativo e Her2 negativo (triplo negativo), alcançou 34% (VON MINCKWITZ et al. 2011).

A resposta à QTn pode ser avaliada usando a combinação de exame clínico e técnicas de imagem convencional, como mamografia (MMG) e ultrassonografia de mamas. A ultrassonografia (US) na estimativa das dimensões de tumores residuais, demonstrou ser mais precisa que a MMG, porém não houve diferença significativa na capacidade de prever RPC (KEUNE et al. 2010).

A captação de contraste na ressonância magnética (RM) com avaliação dinâmica pelo contraste (*DCE-dynamic contrast-enhancement*) pode detectar angiogênese tumoral, mudanças associadas na microcirculação do tumor e inclusive aumento da permeabilidade dos vasos neoformados. Assim, fornece uma visão sobre a fisiopatologia da resposta do tumor à QTn, permitindo uma avaliação mais precoce e precisa da resposta à QTn do que a avaliação somente anatômica realizada na MMG e US (RAUCH et al. 2017).

No geral, a RM tem sido demonstrada como a modalidade de imagem mais sensível para seguir a resposta da paciente à QTn (WEATHERALL et al. 2001; LONDERO et al. 2004; SCHEEL et al. 2018). Mesmo sendo excelente teste, a RM está longe de ser perfeita. Discrepâncias entre achados de RM e patologia cirúrgica são bem documentadas. Superestimação da doença residual pode resultar em cirurgia maior do que é realmente necessário (cirurgias conservadoras maiores, margens mais amplas e mastectomia) (KUZUCAN et al. 2012; LOBBES et al. 2013). Já a subestimação das dimensões da lesão pode resultar em cirurgia insuficiente, resultando em margens positivas e reexcisões.

Metanálises variadas foram realizadas para pesquisa da acurácia da RM em prever a RPC. Uma delas, com 35 estudos realizados entre 1996 e 2012, encontrou valores de sensibilidade de 25-100% e especificidade de 50-97% (LOBBES et al. 2013). Outra, com 25 estudos incluídos realizados de 2001 a 2009, encontrou 56-70% de sensibilidade e 90 a 92% de especificidade na predição da RPC (YUAN et al. 2010).

Considerando que a RM é uma sensível ferramenta para avaliar a resposta patológica pós QTn, a resposta radiológica da RM pode traduzir o impacto do tratamento, predizer o prognóstico e colaborar para decisão do tipo da abordagem cirúrgica.

Porém, é importante entender quando os achados da RM, particularmente as respostas radiológicas completas são confiáveis, e quando elas são menos precisas (PRICE et al. 2015). A questão geral da precisão de uma resposta radiológica completa (RRC) para prever uma RPC deve ser considerada no contexto do subtipo tumoral. A literatura demonstrou que a precisão da RM pós QTn é relacionada ao subtipo de tumor, com a evidência mais forte decorrente de ensaios multi-institucionais (MUKHTAR et al. 2013).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a performance da RM na detecção de RPC em pacientes submetidas ao tratamento de QTn do câncer de mama.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Identificar fatores clínicos, radiológicos e histológicos associados à acurácia da RM de mamas na resposta patológica após QTn.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Validação de teste diagnóstico com RM de mamas, pela análise retrospectiva de dados e imagens do sistema de prontuário eletrônico e de armazenamento de imagens (PACS) disponíveis do A.C.Camargo Cancer Center.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram selecionados 361 exames de RM de mamas realizados no departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center, entre outubro de 2014 e julho de 2017, solicitadas pelos departamentos de mastologia e oncologia clínica, com a indicação de “RM controle após QTn”.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente e iniciado após a aprovação do mesmo (AB2058 / Código de Ética: 2239/16), sendo o consentimento informado dispensado (Anexo 1).

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ✓ Paciente do sexo feminino;
- ✓ Portadora de câncer de mama submetida a QTn completa realizada segundo protocolo do departamento de oncologia do A.C.Camargo Cancer Center;
- ✓ Presença de exame de RM de mamas após o fim dos ciclos de QTn, realizado no Departamento de Imagem do mesmo hospital;
- ✓ Análise histológica do material da biópsia e peça cirúrgica realizadas pelo Departamento de Patologia do mesmo hospital.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- ✓ Pacientes com exame de RM de mamas incompleto ao final dos ciclos de QTn ou sem imagens disponíveis para análise;
- ✓ Pacientes com dados incompletos/insuficientes da análise patológica diagnóstica do câncer de mama ou da peça cirúrgica pelo Departamento de Patologia do A.C.Camargo Cancer Center;
- ✓ Pacientes que não completaram o número de ciclos de QTn estabelecida;
- ✓ Pacientes que não realizaram o tratamento cirúrgico no A.C.Camargo Cancer Center, após a QTn.

3.6 METODOLOGIA

Uma ficha de coleta de dados padrão (Apêndice 1) foi preenchida eletronicamente para todas as pacientes incluídas no estudo, com dados como idade, resultado histológico e imunoistoquímico da biópsia, dados da análise da RM de mamas pós QTn e da análise histológica da peça cirúrgica. Das pacientes que possuíam RM de mamas pré QTn realizadas na mesma instituição, também foram preenchidos dados da análise radiológica.

Na RM foi avaliado se haviam lesões mamárias, classificadas como nódulo, realce não nodular ou ambos e realizada medida em 3 eixos ortogonais, com destaque para a maior medida. Foram avaliados os linfonodos axilares homolaterais à mama afetada, sendo classificados como atípicos, quando suspeitos de comprometimento neoplásico por critérios morfológicos.

As imagens da RM pós QTn foram analisadas independentemente por duas radiologistas com experiência de 4 anos e 10 anos de radiologia mamária, que determinavam se havia RRC ou não-RRC, para pesquisa de concordância da acurácia do método.

As análises de todas as biópsias seguiram o padrão do departamento de patologia da instituição, com material proveniente de biópsias realizadas no A.C.Camargo Cancer Center ou revisão de material oriundos de outro serviço.

Após tratamento cirúrgico na mesma instituição, foi realizada a análise do laudo da peça sendo avaliados critérios de resposta patológica e cálculo

do índice RCB (*Residual Cancer Burden*), determinados pelo protocolo de análise após de QTn utilizado no Departamento de Patologia do Hospital (OSÓRIO et al. 2012).

Foram comparados os resultados de análise das imagens de RM pós QTn com os dados da peça cirúrgica, determinando a precisão da detecção pela RM da resposta patológica. Foram identificados os casos de RRC e não-RRC e comparados com os casos de RPC e não RPC, determinando se havia concordância ou discordância entre a RM e a patologia da peça cirúrgica pós QTn. Foram considerados concordantes os casos de RRC com RPC e não-RRC com não-RPC e considerados discordantes os casos de RRC com não-RPC e não-RRC com RPC.

Foram avaliados fatores que pudessem interferir na concordância ou discordância entre resultados das análises radiológica e patológica, como idade, critérios histológicos e imunoistoquímicos da biópsia, achados de imagem, presença de exame prévio, alteração linfonodal axilar, tipo e dimensão da lesão.

3.7 AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA INICIAL

Todas as pacientes foram diagnosticadas através de biópsia por agulha grossa realizada no A.C. Camargo Cancer Center ou quando em outra instituição, pela revisão do material pelos médicos do Departamento de Patologia. Nesse estudo foram tabulados dados da análise histológica como

o tipo e grau histológicos, grau nuclear e índice mitótico e da análise imunohistoquímica, pesquisa dos receptores hormonais, Her2 e índice Ki-67.

O grau histológico (SBR) foi determinado com base no sistema de graduação de SBR modificado por Elston e Ellis (Nottingham), que usa a somatória dos escores dos parâmetros na neoplasia, de 1 a 3, e somando o total, variando de 3 a 9 (ELSTON e ELLIS 2002; FRKOVIC-GRAZIO e BRACKO 2002), conforme a Tabela 1.

- a) quantidade de figuras de mitose em 10 campos de grande aumento.
- b) quantidade de túbulos;
- c) grau nuclear;

A análise imunohistoquímica foi realizada com a pesquisa dos seguintes marcadores, utilizando-se o método HPR polimérico livre de biotina na detecção de:

- a) receptor de estrogênio (RE);
- b) receptor de progesterona (RP);
- c) Her2, segundo recomendação do Colégio Americano de Patologia e Sociedade Americana de Oncologia Clínica (WOLFF et al. 2013) exemplificada na Figura 1. O Her2 foi considerado positivo (ou superexpresso), se imunohistoquímica fosse 3+ ou 2+ com ISH positivo;
- d) Ki-67, que é indicador de proliferação celular tumoral. Quando o índice Ki-67 estava abaixo de 20% o tumor foi considerado de baixa proliferação, e quando o índice estava $\geq 20\%$, o tumor foi considerado de elevada proliferação.

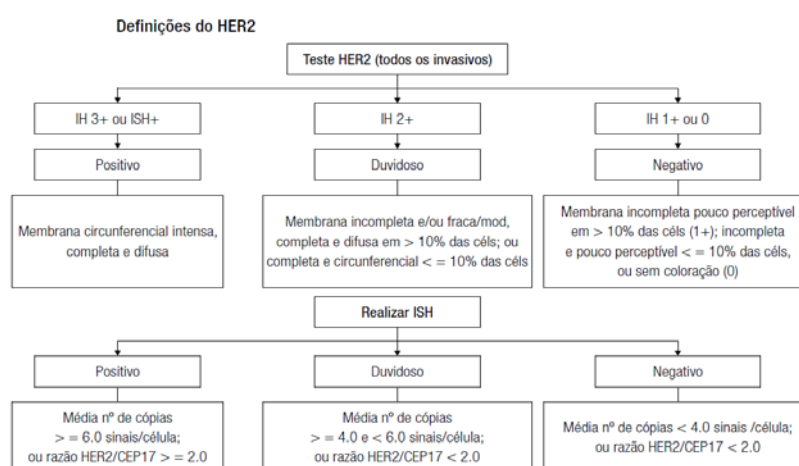
Por fim, a classificação do imunofenótipo (subtipo molecular) dos tumores está demonstrada na Figura 2.

Tabela 1 - Critérios de classificação de grau histológico.

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

Fonte: RAKHA e ELLIS et al. (2011).

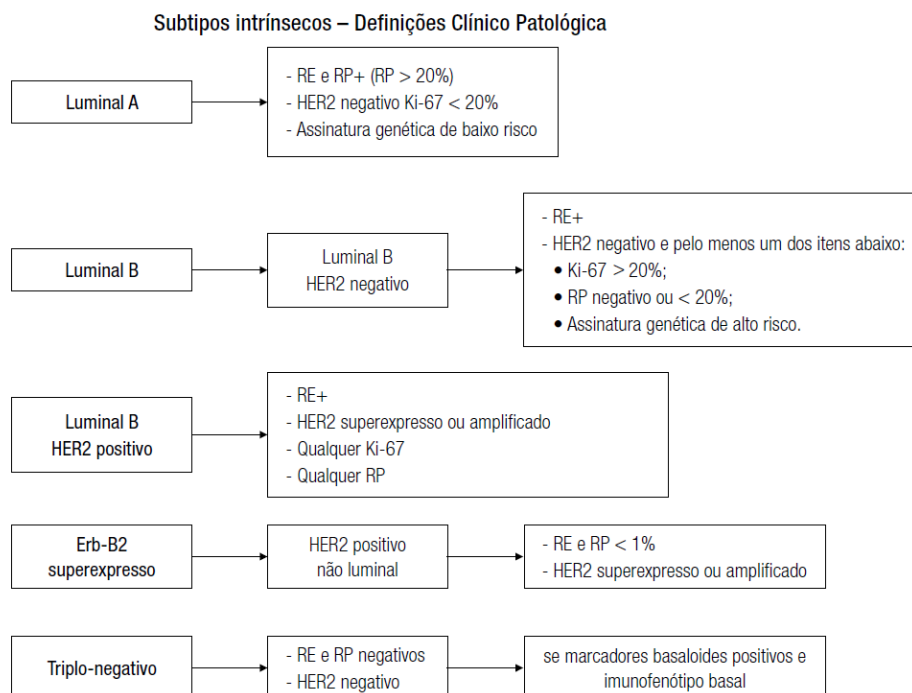
Legenda: CGA - campo de grande aumento (40x). Contagem mitótica utilizando campo microscópico com 0,58mm de diâmetro



Fonte: Adaptado de MAKDISSI et al. (2017)

Legenda: ISH: do inglês, *In Situ Hybridization*;

Figura 1 - Fluxograma para determinação do Her 2



Fonte: Adaptado de MAKDISSI et al. (2017).

Legenda: RE = receptor de estrógeno; RP = receptor de progesterona

Figura 2 - Classificação imunofenotípica de subtipos dos carcinomas mamários

3.8 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Os regimes quimioterápicos, conforme protocolo da instituição, são divididos em:

- a) AC - Adriamicina $60\text{mg}/\text{m}^2$ + Ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$, a cada 3 semanas por quatro ciclos;
- b) AC-T - Adriamicina $60\text{mg}/\text{m}^2$ + Ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$ a cada 3 semanas ou a cada 2 semanas por 4 ciclos, seguidos de Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ ou Paclitaxel $80\text{mg}/\text{m}^2$ semanalmente, por doze semanas ou Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ a cada 3 semanas por 4 ciclos;

- c) AC-CT - Adriamicina $60\text{mg}/\text{m}^2$ + Ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$ a cada 3 semanas ou a cada 2 semanas por 4 ciclos, adicionado Carboplatina $400\text{ mg}/\text{m}^2$ a cada 3 semanas por 5 ciclos, ao subtipo triplo-negativos;
- d) AC-TH - Adriamicina $60\text{mg}/\text{m}^2$ + Ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$, seguidos de Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ ou Paclitaxel $80\text{mg}/\text{m}^2$ semanalmente, por doze semanas e Transtuzumab (primeira dose $8\text{mg}/\text{kg}$ seguido por $6\text{mg}/\text{kg}$)² aos subtipos Her2, podendo ser adicionado Pertuzumab $75\text{ mg}/\text{m}$;
- e) FEC - TH - Fluorouracil $500\text{ mg}/\text{m}^2$, Epirubicina $100\text{ mg}/\text{m}^2$ + Ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$, seguidos de Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ + Transtuzumab (primeira dose $8\text{mg}/\text{kg}$ seguido de $6\text{mg}/\text{kg}$);
- f) TCH - Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ a cada 3 semanas, 4 ciclos + Carboplatina AUC 6 + Transtuzumab (primeira dose $8\text{mg}/\text{kg}$ seguido por $6\text{mg}/\text{kg}$).

3.9 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

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

- a) 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;
- b) pré-contraste, T2/STIR (TR/TE, 4,500/97; matriz, 384 × 512), no plano sagital, de ambas as mamas, com cortes de 4 mm de espessura;
- c) Exame dinâmico: cinco sequências em gradiente-eco em T1, 3D, no plano axial, com supressão de gordura sem intervalo de tempo entre elas. O contraste utilizado é o Gadolínio (gadopentato dimeglumine; Gd-DTPA), na dose de 10 ml, com velocidade infusão de 3 ml/segundo, seguido de injeção “em bolo” de 20 ml de solução salina. A primeira imagem é obtida antes da injeção do contraste, a segunda após 20 segundos da injeção do contraste, e as demais em sequência nos minutos seguintes. A partir das imagens dinâmicas são obtidas imagens pós-processamento realizadas após o fim do exame, subtraindo-se a imagem antes do contraste das imagens após o contraste para aumentar a visualização das estruturas que realçam, entre as quais as áreas de realce a serem analisadas;
- d) pós contraste, gradiente-eco em T1, 3D, no plano sagital, de ambas as mamas, com cortes de 1 mm de espessura e saturação de gordura.

3.10 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

Na análise das imagens da RM pós QTn buscou-se área de realce anômalo na topografia da lesão original ou clipe (quando presente o artefato de susceptibilidade), na sequência precoce (cerca 100 segundos da infusão de contraste) e sequência tardia (6 minutos da infusão de contraste), adquiridas nos eixos axial e sagital, respectivamente. Considerou-se RRC e RM negativa para tumor residual quando havia realce pelo contraste igual ou inferior ao tecido mamário normal, assemelhando aos critérios atuais da literatura (HOUSSAMI et al. 2012).

Quando disponível o exame antes do início da QTn, e em todos exames pós QTn foram feitas análises das mamas e de linfonodos axilares. As lesões evidenciadas na mama foram classificadas segundo os critérios estabelecidos pelo *Breast Imaging Reporting and Data System MRI* (BI-RADS®) (American College of Radiology-ACR 2013).

A lesão foi categorizada como nódulo, realce não nodular ou ainda mista (presença de ambos). O nódulo é definido como lesão ocupando um espaço tridimensional com margens definidas. O realce não nodular ou realce não massa é definido como uma lesão sem formação nodular e sem margens definidas.

Foram avaliados os linfonodos axilares homolaterais à mama afetada, sendo classificados como atípicos, quando suspeitos de comprometimento neoplásico pelos critérios morfológicos de espessamento cortical assimétrico e formato arredondado ou irregular.

O padrão de resposta na RM pós QTn foi dividido em RRC e não-RRC. Para avaliação da concordância, os exames de RM foram analisados independentemente por duas radiologistas com experiência de 4 anos e 10 anos em radiologia mamária. Nos casos de discordância entre observadores do exame da RM pós QTn, foi realizada determinação de consenso do resultado.

3.11 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Todas as 308 pacientes incluídas foram submetidas a tratamento cirúrgico oncológico após o final da QTn, conforme conduta estabelecida pelo departamento de mastologia da instituição (MAKDISSI et al. 2017).

3.12 AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA FINAL

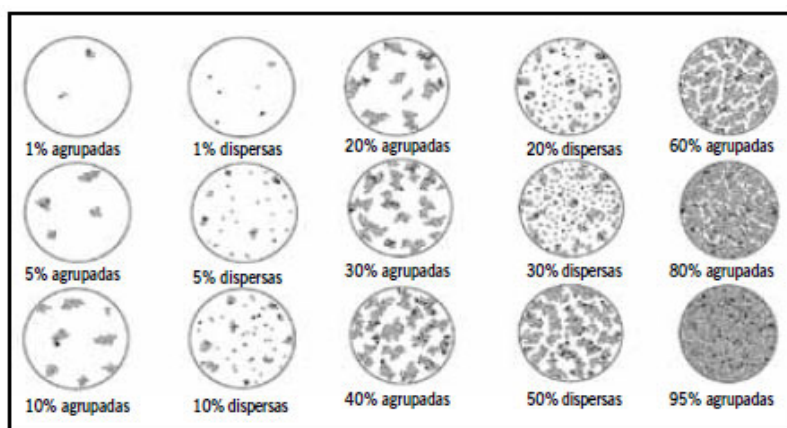
O material proveniente da ressecção cirúrgica oncológica foi analisado e classificado conforme o protocolo do departamento de patologia da instituição (OSÓRIO et al. 2012).

A avaliação patológica requer medida do leito tumoral primário, identificação das dimensões transversais do leito tumoral residual (d1 e d2), estimar a proporção dessa área de leito tumoral residual envolvida por câncer (% CA), e ainda estimava da proporção do câncer que é componente in situ (% CIS).

A definição do leito tumoral nos casos de doença multicêntrica clínica (pelos exames de imagem prévios ao tratamento) considera medidas para o cálculo de RCB do maior tumor residual.

Diagramas esquemáticos são mostrados abaixo para ilustrar como o tumor residual é dimensionado (SYMMANS et al. 2007).

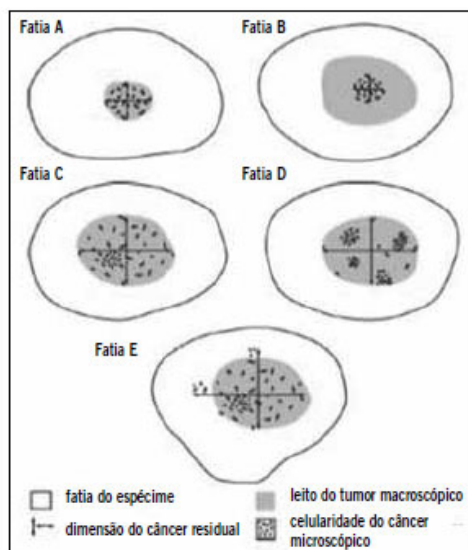
Os diagramas de porcentagem da celularidade da neoplasia viável residual em cada lâmina histológica são um guia para estimar com maior precisão a celularidade tumoral.



Fonte: Adaptado de SYMMANS et al. (2007).

Figura 3 - Porcentagem da celularidade da neoplasia viável residual

As duas maiores dimensões macroscópicas do leito do tumor residual são corrigidas após a sua avaliação microscópica para a estimativa microscópica final (em milímetros). A estimativa representa a média em toda a área do leito tumoral residual. A dimensão final microscópica poderá ser maior, igual ou menor do que a dimensão previamente estimada no exame macroscópico do leito tumoral residual.



Fonte: Adaptado de SYMMANS et al. (2007).

Figura 4 - Estimativa microscópica final de neoplasia residual

A respeito dos linfonodos, são contados os números de linfonodos positivos (LN) e medido o diâmetro da maior metástase nodal (dmet).

Em resumo, o protocolo anatomopatológico final leva em consideração as informações anatomopatológicas relevantes

- Dimensão do leito tumoral primário macroscópico: _____ × _____ milímetros.
- Dimensão do leito tumoral residual microscópico: _____ × _____ milímetros.
- Neoplasia residual microscópica: presente () ausente ().
- Porcentagem de celularidade do carcinoma global residual: % _____.
- Porcentagem de celularidade do carcinoma residual *in situ*: % _____.
- LN positivos: _____.
- dmet: _____ milímetros.

Após o cálculo do índice de RCB usando a página-*line* MD Anderson Cancer Center, se obtêm as seguintes informações: carga de câncer residual (índice de RCB) e classe de RCB em pCR, RCB-I, RCB-II e RCB-III.

A classe de RCB patológica classifica a resposta em:

- a) pCR = resposta patológica completa;
- b) RCB-I = doença residual mínima;
- c) RCB-II = doença residual moderada;
- d) RCB-III = doença residual extensa.

A partir da análise patológica, as pacientes do estudo foram classificadas:

- a) Resposta patológica completa, que inclui:
 - I. pRC: ausência completa de tumor residual na mama e axila (ypT0 ypN0), ausência de carcinoma ductal *in situ*;
 - II. pRC-ST: resposta patológica completa *like* ou resposta patológica completa subtotal pela ausência de tumor invasivo na mama, mas presença de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) na mama.
- b) Resposta não-completa (não-pRC): doença invasiva residual na mama ou na mama e axila (ypT1-T4 e ypN1-N3).

3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As taxas de resposta obtidas pela RM e da resposta patológica na peça cirúrgica foram correlacionadas e avaliadas através do programa *SPSS for Windows* versão 20.0 com determinação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia da RM, considerando a resposta patológica como padrão-ouro.

Em análise descritiva, as variáveis clínicas e anatomopatológicas são apresentadas por meio de frequências absoluta e relativa (variáveis qualitativas) ou por meio das principais medidas resumo (variáveis quantitativas), como média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo.

Para determinar o nível de concordância entre as análises obtidas pelas observadoras utilizou-se o teste de concordância por meio da determinação do coeficiente de kappa (k). O *Kappa* é uma medida que verifica o grau de concordância além do que seria esperado tão somente pelo acaso. Essa medida de concordância tem valores que variam de 0 a 1, onde 0 representa não haver concordância além do puro acaso e 1 representa a concordância perfeita, conforme a Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação dos níveis de concordância (ou reprodutibilidade).

Valor do coeficiente Kappa	Nível de concordância
<0	Não existe concordância
0 - 0,20	Concordância mínima
0,21 - 0,40	Concordância razoável
0,41 - 0,60	Concordância moderada
0,61 - 0,80	Concordância substancial
0,81 - 1,00	Concordância perfeita

Fonte: Adaptado de LANDIS e KOCH (1977).

4 RESULTADOS

4.1 DESCRITIVAS

4.1.1 Análise da Amostra e Casos Excluídos

Foram inicialmente selecionadas para o estudo 361 pacientes com exames de 363 tumores (duas pacientes com tumores sincrônicos bilaterais).

Foram excluídas 12 pacientes por não terem sido submetidas a cirurgia na instituição, 7 delas por terem sido encontradas metástases. Outras 21 pacientes foram excluídas por terem sido submetidas a cirurgia antes de completar os ciclos de QTn, nessas não tendo sido aplicado o protocolo de análise da resposta e cálculo do índice RCB pelo departamento de patologia.

Vinte pacientes foram excluídas por insuficiência de dados para análise, sendo 16 delas por dados insuficientes de prontuário e 4 pela falta do resultado da análise da peça cirúrgica a tempo do fechamento do estudo.

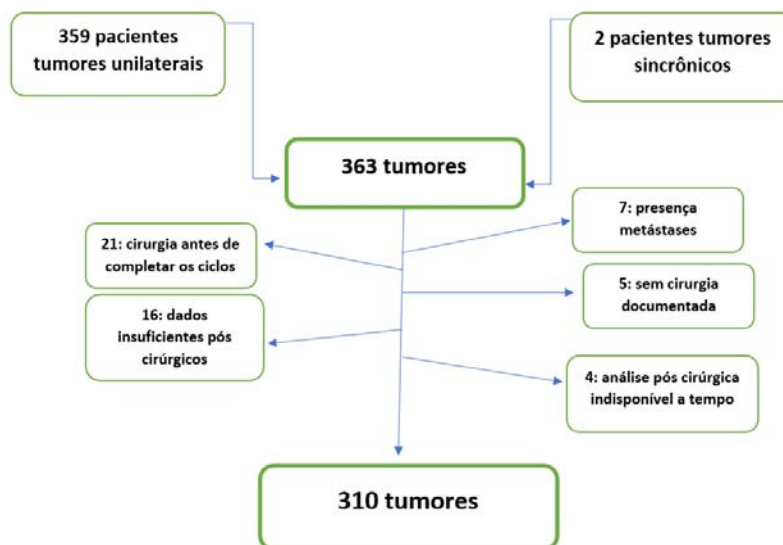


Figura 5 - Fluxograma com os casos elegíveis para o estudo

O estudo analisou 310 tumores de 308 pacientes. As idades das pacientes variaram entre 27 anos e 85 anos, com média de 47 anos e mediana de 46 anos, calculada pela data da biópsia.

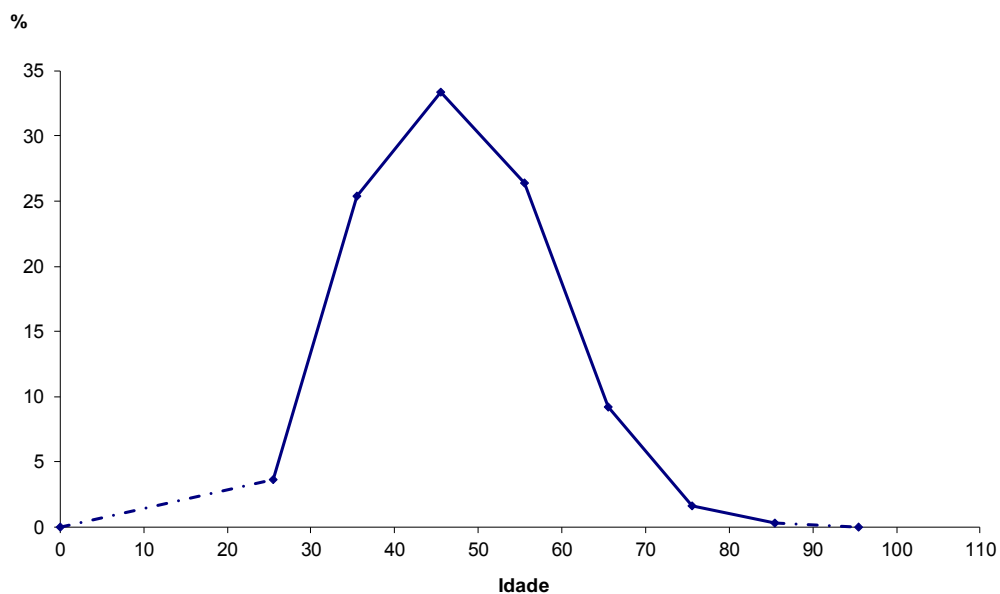


Figura 6 - Distribuição dos casos pela faixa etária

4.1.2 Casos Com RM prévia à QTN

Duzentas e dezenove pacientes possuíam RM pré QTN e dessas, o achado predominante foi lesão nodular com 149 casos (68%), lesão não nodular em 27 casos (12%) e ambos achados em 43 exames (20%). Lesões únicas em 137 (63%) e multifocal/multicêntrica em 82 (37%). Considerando o estadiamento TMN (WALDUM et al. 2008), foram classificadas pela imagem 19 casos em T1 (T1c) (9%), T2 com 139 casos (63%) e T3 com 61 casos (28%). Cento e cinquenta e oito casos (72%) apresentavam linfonodos axilares homolaterais atípicos, considerados suspeitos.

Tabela 3 - Achados da RM pré QTN

Características RM prévia	n	%
Achado		
Nodular	149	68,04%
Não nodular	27	12,33%
Ambos	43	19,63%
Lesão		
Única	137	62,56%
Multifocal/Multicêntrica	82	37,44%
Tamanho		
T1	19	8,68%
T2	139	63,47%
T3	61	27,85%
LFN atípico		
Negativo	61	27,85%
Positivo	158	72,15%

4.1.3 Análise Histológica e Imunoistoquímica da Biópsia

O tipo histológico predominante foi carcinoma invasivo *no special type* (NST) com 231 casos. Quarenta e oito casos classificados como carcinoma lobular ou com características lobulares, 9 do tipo micropapilar ou com

características de padrão micropilar e 3 carcinomas pouco diferenciados. Os demais foram nominados na análise histológica apenas como carcinoma mamário invasivo.

O grau histológico da SBR predominante foi grau III com 142 casos (50%), em segundo lugar, grau II em 129 casos (45%) e por último, 13 casos classificados como grau I (5%). Vinte e seis casos não dispunham da análise do grau histológico.

O grau nuclear foi descrito em 294 tumores, de distribuição semelhante ao grau histológico, predominantemente grau 3 com 219 casos (74%), em segundo lugar, grau 2 em 68 casos (23%) e por último, 7 casos classificados como grau nuclear 1 (2%).

A imunistoquímica demonstrou RE negativo em 135 casos (43%) e positivo em 175 casos (56%); RP negativo em 148 casos (48%) e positivo em 162 casos (52%). A pesquisa de amplificação do gene Her2 foi considerada como positiva em 86 casos (28%), sendo 70 deles classificados em 3+ e 16 casos amplificados, determinados pelo método de hibridização (*SISH/ FISH*). Foi considerada negativa em 224 casos (72%). O índice de proliferação celular Ki-67 ficou na maioria das pacientes entre 20 e 100%, com 284 casos (88%) e entre 5 e 20% em apenas 18 casos (12%). Inconclusivos foram 8 casos.

Tabela 4 - Classificação histológica, receptores imunoistoquímicos e Ki-67

Anatomia Patológica e Imunohistoquímica da Biópsia	n	%
Grau nuclear *		
1	7	2,4%
2	68	23,1%
3	219	74,5%
Grau histológico **		
I	13	4,6%
II	129	45,4%
III	142	50,0%
Estrógeno		
NEGATIVO	135	43,5%
POSITIVO	175	56,5%
Her 2		
Negativo	224	72,3%
Positivo	70	22,6%
Amplificado	16	5,2%
KI-67 ***		
Alto	265	87,7%
Baixo	37	12,3%

Dados des conhecidos para: (*) 16 pacientes, (**) 26 pacientes, (***) 8 pacientes

Todos os casos receberam classificação nos subtipos moleculares, sendo predominante luminal B (57%), com 177 casos (desses 122 casos Luminal B (39%) e 55 casos Luminal B Her2 positivo (18%)). Triplo negativo foram 90 casos (29%). Superexpressor Her2 (Her 2 RE negativo) com 31 casos (10%) e por último 12 casos classificados como luminal A (4%).

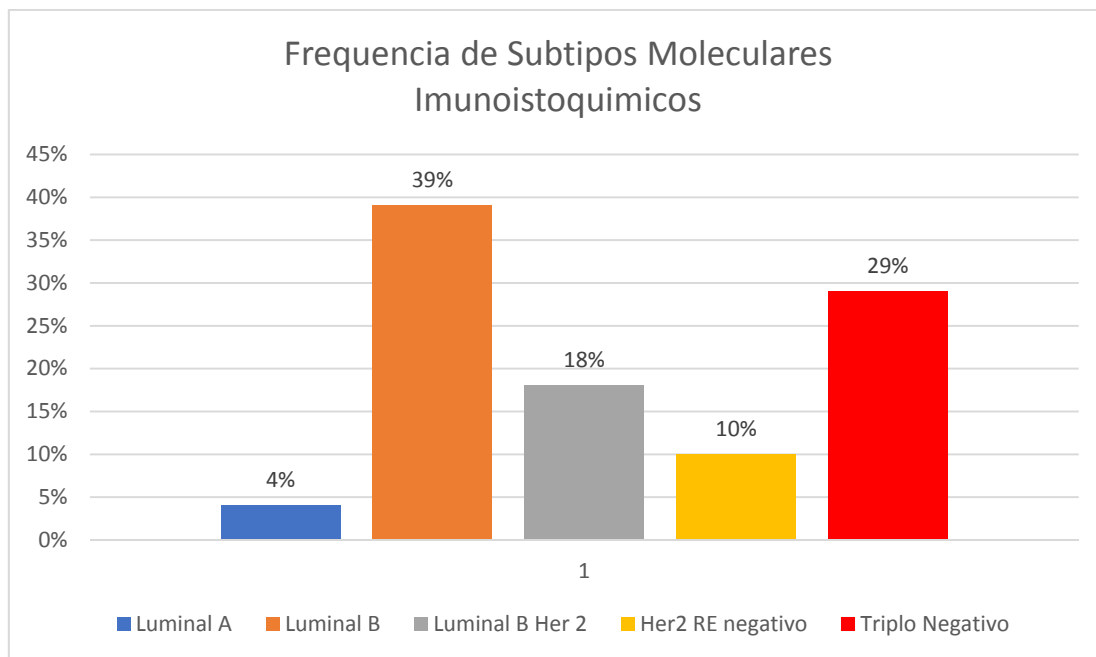


Figura 7 - Gráfico com percentual dos subtipos Moleculares

4.1.4 Análise da Rm Pós QTN

Em relação à avaliação dos exames de RM pós QTN foram 126 casos de RRC (41%) e 184 casos de não-RRC (59%). Dos exames com lesão residual, 67 casos foram classificados como nódulo (22%), 106 como área de realce não nodular ou foco residual (34%), 10 casos apresentavam ambos achados (3%).

Considerando o estadiamento TMN (WALDUM et al. 2008), foram classificados pela imagem 116 casos (38%) em T1 (26 T1a, 22 T1b e 68 T1c), T2 com 53 casos (16%) e T3 com 16 casos (5%). 47 casos (15%) apresentavam linfonodos axilares homolaterais atípicos.

Tabela 5 - Achados da RM pós QTn

Características RM Pós QTn	n	%
Resposta		
RRC	126	40,6%
Não-RRC	184	59,4%
Achado		
Nenhum achado	126	40,6%
Lesão nodular	67	21,6%
Lesão não nodular	107	34,5%
Ambos	10	3,2%
Lesão		
Ausente	126	40,6%
Única	148	48,1%
Multifocal	35	11,3%
Tamanho		
T0	126	40,6%
T1	117	37,7%
T2	51	16,5%
T3	16	5,2%
LFN atípico		
Ausente	263	84,8%
Presente	47	15,0%

4.1.5 Tipo de Cirurgia e Análise Anatomopatológica da Peça Cirúrgica

A cirurgia pós QTn predominantemente foi mastectomia, em 206 casos (67%), inclusive nos 2 casos sincrônicos. Foi realizada a cirurgia conservadora em 102 casos (33%).

O percentual de mastectomia foi maior nos subtipos luminais, chegando a 76% (102/134). No subtipo Luminal B Her2 e Her 2 superexpresso foi de 39% (55/141) e no subtipo triplo negativo foi de 57% (51/90).

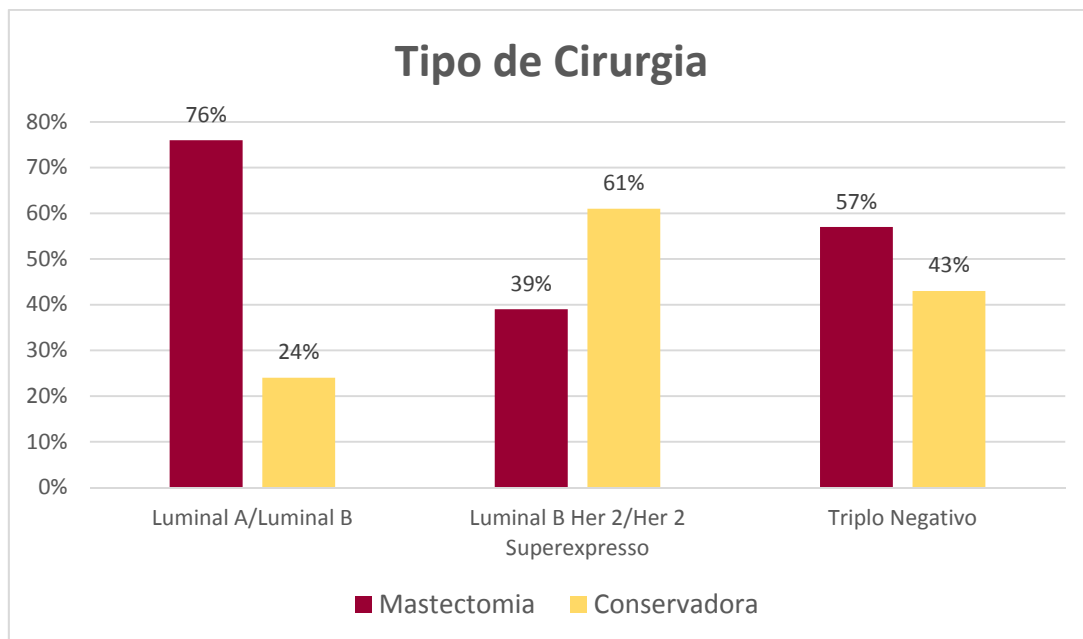


Figura 8 - Gráfico com a proporção de mastectomia *versus* cirurgia conservadora por subtipos agrupados

A linfadenectomia com a retirada de até 4 linfonodos foi realizada em 112 casos e em 198 casos houve a retirada de número superior a 4 linfonodos.

A análise histológica da peça cirúrgica demonstrou neoplasia residual em 184 casos (59%), ausente em 114 casos (37%), presença exclusivamente de CDIS em 10 casos (3%) e apenas linfonodos axilares comprometidos, sem lesões residuais na mama em 2 casos (0,6%).

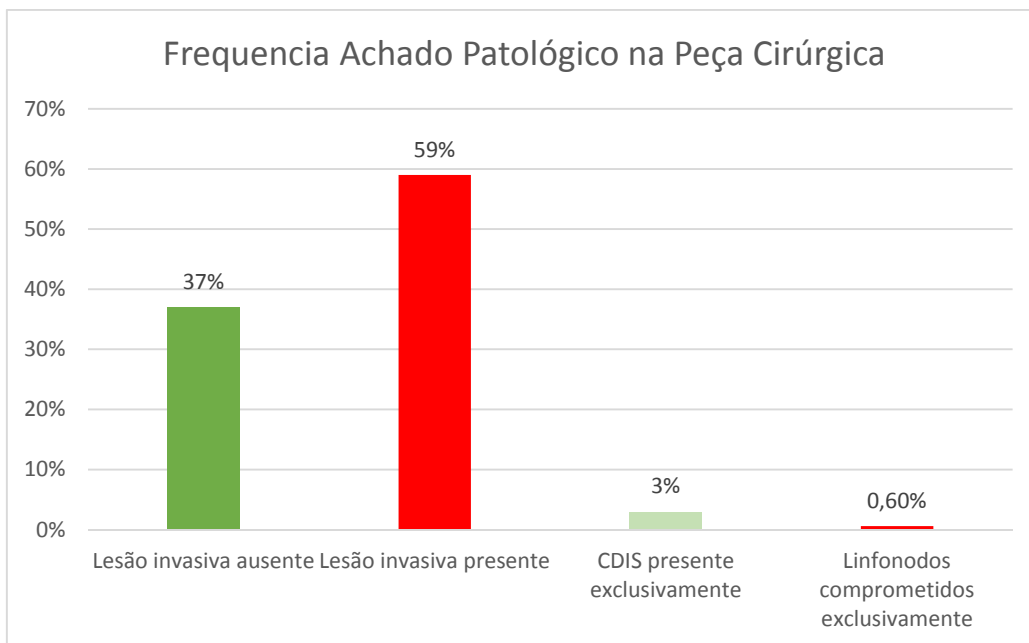


Figura 9 - Gráfico com proporção de achado patológico pós QTn

A análise da linfadenectomia encontrou ausência de doença em 207 casos (67%) e presença de doença em 103 casos (33%).

A classificação do índice *Residual Cancer Burden Calculator* (RCB) determinou classe 0 para 116 casos (37%), I para 35 casos (11%), II para 98 casos (32%) e III para 61 casos (20%).

Quanto aos tipos moleculares, houve 1 caso de RPC dentre os Luminal A (8% ou 1/12) e 25 casos (20% ou 25/122) entre os Luminal B, sendo um caso de lesão exclusivamente linfonodal. No subtipo Luminal B/Her2 positivo houve 23 casos (42% ou 23/55). No subtipo Her2 superexpresso houve 22 casos (71% ou 22/31, a maior proporção percentual) e no subtipo triplo-negativo foram 55 casos (61% ou 55/91).

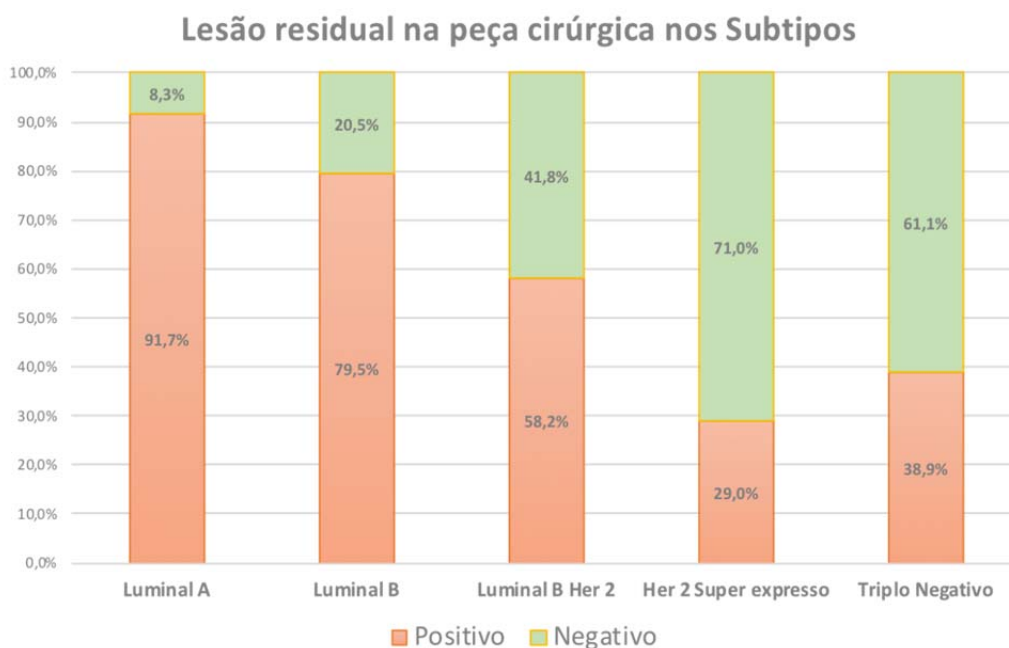


Figura 10 - Gráfico com a proporção de não-RPC *versus* RPC por subtipo molecular.

Dos 206 casos de tratamento cirúrgico com mastectomia, em 77 deles (37%) não foi detectada lesão residual na análise da peça. Nesses, a RM havia interpretado como RRC em 55 casos (74%) e eram eles, 22 casos de triplo negativo, 11 casos de Her 2 super expresso, 13 casos de luminal B her2 e 9 de luminais.

Dos 102 casos submetidos a cirurgia conservadora, em 53 casos a peça cirúrgica apresentava lesão residual. Nesses, a RM havia interpretado como RRC em 14 casos (23%), sendo 4 do subtipo luminal, 7 do subtipo luminal B her2, 1 Her2 superexpresso e 2 de triplo-negativos.

4.2 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

4.2.1 Sensibilidade, Especificidade e Definição de Critérios

Na pesquisa da RPC, se buscou ausência de doença invasiva mamária, sendo assim considerados como RPC os casos que apresentaram exclusivamente componente *in situ* (CDIS) ou doença microscópica do linfonodo axilar na peça cirúrgica.

O conceito de positivo utilizado foi a RPC, sendo assim, a sensibilidade foi calculada baseada na razão entre os resultados verdadeiro-positivos de resposta completa da RM pelo total de exames com RPC.

O conceito de negativo utilizado foi não-RPC, sendo assim a especificidade foi calculada através da razão entre os resultados verdadeiro-negativos de não-RRC pelo total de exames determinados como não-RPC.

Dos 310 tumores analisados, foram identificadas corretamente pela RM, em 94 casos (30%) ausência de doença invasiva mamária na peça cirúrgica (casos verdadeiros positivos) e em 151 casos (49%) presença de doença invasiva mamária na peça (verdadeiros negativos). Foram interpretados como RRC e na análise da peça havia doença microscópica invasiva em 32 casos (falsos positivos) e considerados não-RRC, mas na peça identificou-se RPC em 32 casos (falsos negativos).

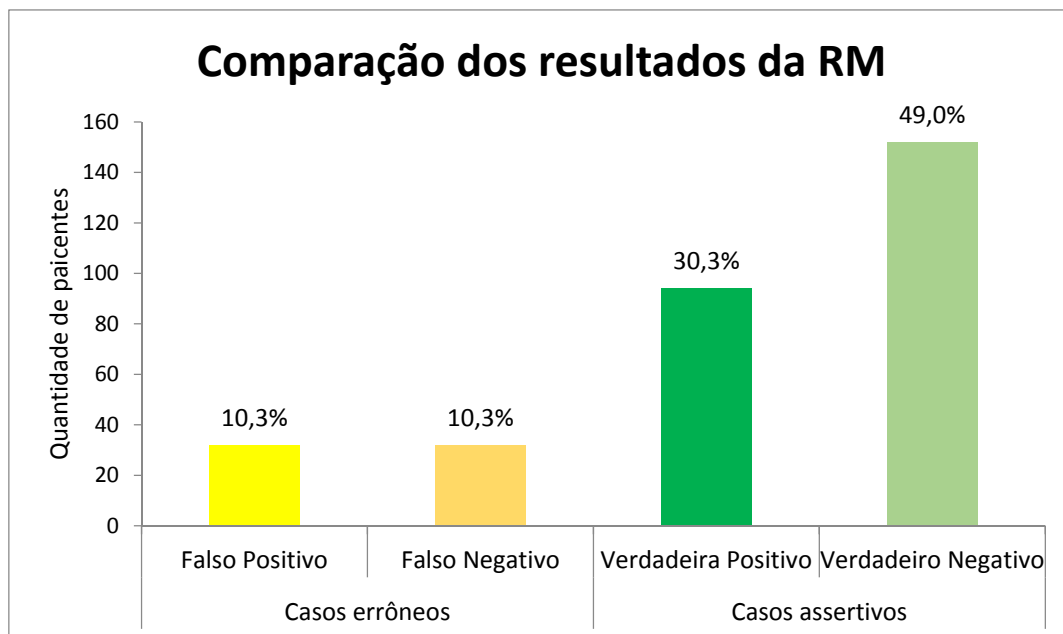


Figura 11 - Gráfico com proporção de resultados errôneos e assertivos

A sensibilidade da RM na pesquisa de RPC pós QTn foi de 75% e especificidade para detecção de não-RPC foi de 83%. O valor preditivo positivo foi de 75% e o valor preditivo negativo de 83%, nesses casos considerando-se componente *in situ* e linfonodo axilar comprometido exclusivamente, condições RPC.

4.2.2 Sensibilidade e Especificidade Segundo Subtipos Moleculares

Estratificando-se por subtipo molecular, a detecção da resposta patológica pela RM obteve os melhores percentuais de acerto no subtipo Her 2 Superexpresso, com sensibilidade e especificidade de 82% e 89%, seguindo do subtipo triplo negativo com 78% e 83%, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação por subtipos da acurácia e demais parâmetros de validação por subtipos moleculares

Subtipos	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Todos casos (n=310)	75%	83%	75%	83%	79%
Luminal B (n=122)	56%	85%	50%	88%	79%
Luminal B/Her2 (n=55)	78%	72%	67%	82%	74%
Her2 SE (n=31)	82%	89%	95%	67%	83%
Triplo Negativo(n=92)	78%	83%	88%	71%	80%

Agrupando-se os subtipos com moleculares com receptor Her2 (Luminal B Her2 e Her 2 super expresso), levando-se em conta a terapia específica usada na QTn, a sensibilidade chegou a 80% (maior que a sensibilidade geral, de 75%). Nos subtipos Luminais sem expressão Her 2 (Luminal A e Luminal B) a sensibilidade foi de 58% (menor que a sensibilidade geral, de 75%) e a especificidade foi de 85% (maior que a especificidade geral, de 83%).

Tabela 7 - Comparação de acurácia e demais parâmetros por subtipos agrupados em comparação com referência global, sem divisão de subtipos.

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Luminal A e Luminal B	↓ 58%	↑ 85%	↓ 48%	↑ 89%	↑ 80%
Luminal B Her 2 e Her 2 Super Expresso	↑ 80%	→ 76%	↑ 78%	↑ 78%	↑ 78%
Triplo Negativo	↑ 78%	↑ 83%	↑ 88%	→ 71%	↑ 80%

Legenda: seta vermelha: valor inferior a 10 pontos percentuais ao valor referência (percentual global, sem subdivisões). Seta amarela: valor inferior a referência, até 10 pontos percentuais. Seta verde: índice superior a referência.

4.2.3 Análise dos casos Concordantes e Discordantes da RM

A RM obteve 152 casos de verdadeiros positivos (49%) e 94 casos de verdadeiros negativos (30%), totalizando 246 acertos (79%).

Em relação aos casos que tiveram discordância, foram encontrados 32 falsos positivos e 32 falsos negativos, totalizando 64 casos diagnosticados erroneamente (21%).

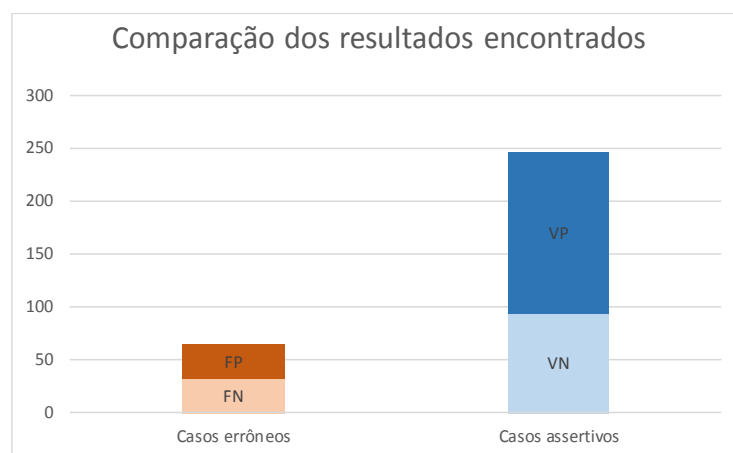
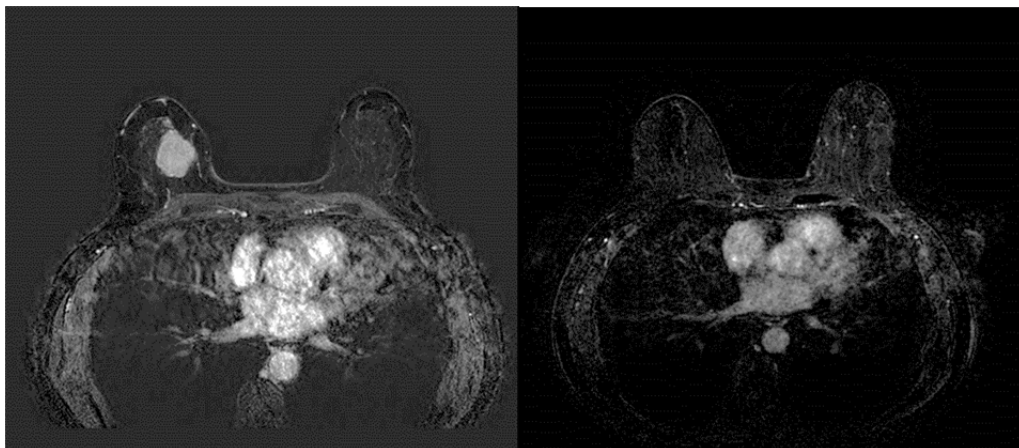


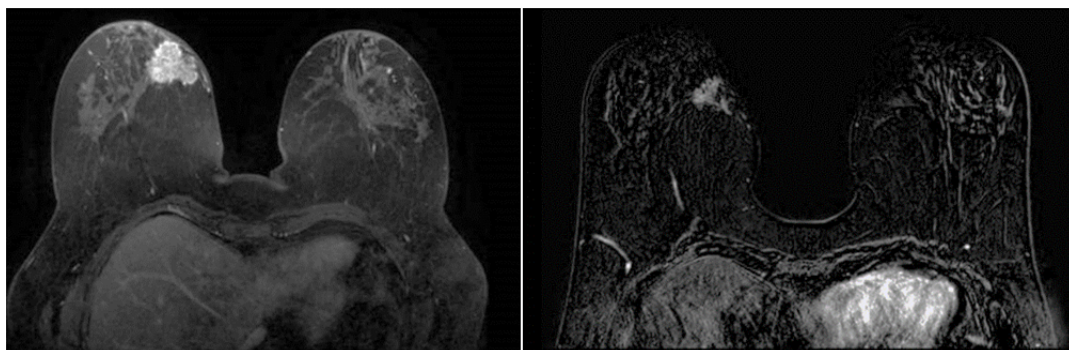
Figura 12 - Gráfico comparativo de casos errôneos e assertivos

As figuras abaixo ilustram casos de verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo.



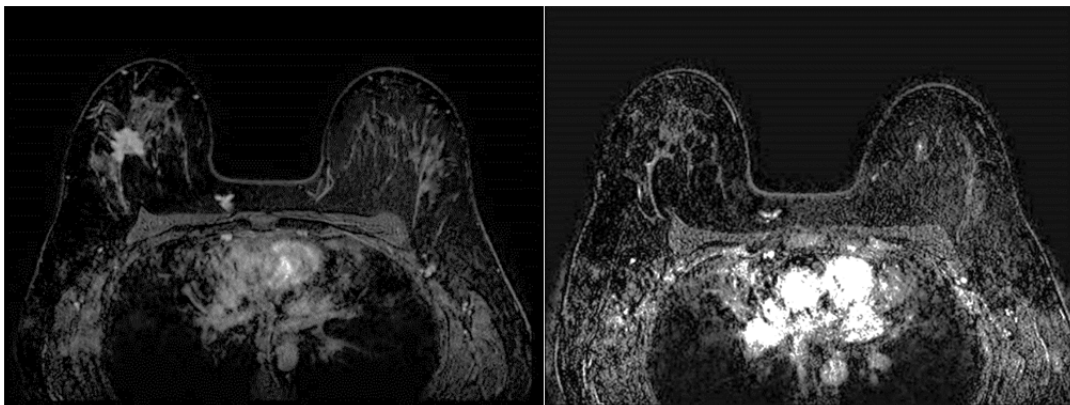
Legenda: RM pré QTn e pós QTn de paciente de 73 anos, com carcinoma ductal invasivo NST, subtipo triplo-negativo, Grau histológico III, grau nuclear 3, Ki 67 40%. Estadiamento patológico final ypT0 ypN0.

Figura 13 - Exemplo de caso verdadeiro positivo.



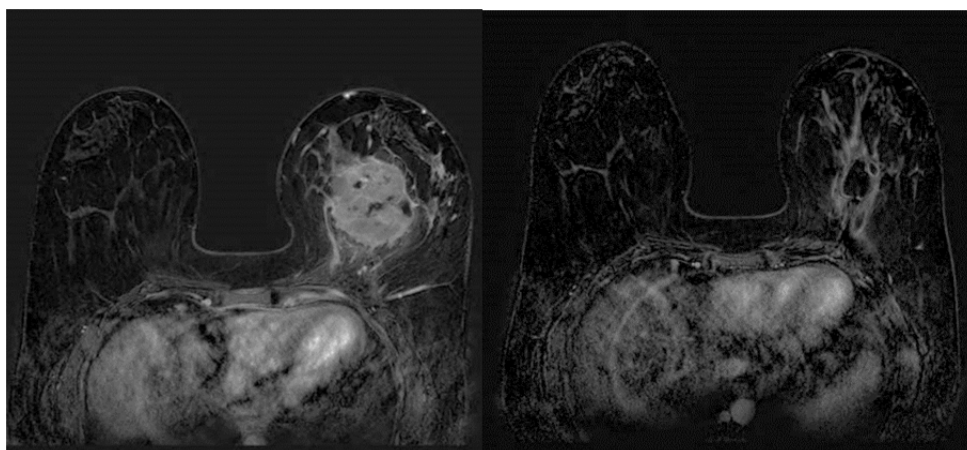
Legenda: RM pré QTn e pós QTn de paciente de 54 anos, com carcinoma ductal invasivo NST, subtipo Luminal B, Grau histológico III, grau nuclear 3, Ki 67 40%. Estadiamento patológico final ypT2ypN1aypMX.

Figura 14 - Exemplo de caso verdadeiro negativo.



Legenda - RM pré QTn e pós QTn de paciente de 37 anos, com carcinoma ductal invasivo NST, subtipo Luminal B, Grau histológico III, grau nuclear 3, Ki 67 30%. Estadiamento patológico final ypT1bypN0(sn).

Figura 15 - Exemplo de caso falso positivo.



Legenda: RM pré QTn e pós QTn de paciente de 34 anos, com carcinoma ductal invasivo NST, subtipo triplo-Negativo, Grau histológico III, grau nuclear 3, Ki 67 90%. Estadiamento patológico final ypT0 ypN0.

Figura 16 - Exemplo de caso falso negativo.

Dos 32 casos de falsos positivos foram 25 casos do subtipo Luminal (78%), sendo 2 casos de luminal A, 14 casos de luminal B e 9 casos de luminal B Her 2. Houve 1 caso de Her 2 superexpresso (3%) e 6 casos de triplo-negativos (20%).

Houve 5 casos de falsos positivos diagnosticados na peça cirúrgica com doença residual extensa (RCB III), sendo todos eles subtipos com RE positivo (4 Luminais e 1 Luminal B Her2). Estes casos foram caracterizados como RRC por ambos observadores. Quatorze casos de falso positivos foram classificados RCB classe I (42%) e 13 casos como classe II (41%).

Do total de falsos positivos, 21 casos (64%) apresentavam componente de CDIS na peça cirúrgica e seis casos (18%) exclusivamente CDIS, sendo estes de subtipos luminais (5 luminais B e 1 luminal B Her2).

Dos 32 casos de falsos negativos foram 16 casos do subtipo Luminal (51%), nenhum deles luminal A, 11 casos de luminal B e 5 casos de luminal B Her 2. Houve 4 casos de Her2 superexpresso (12%) e 12 casos de triplo-negativos (37%).

Tabela 8 - Fatores e proporção de VP, VN, FP e FN

Fatores	VP		VN		FP		FN		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tamanho pré QTn										
T1	6	31,4%	7	36,8%	2	10,5%	4	21,0%	19	100,0%
T2	45	32,4%	69	49,6%	12	8,6%	13	9,4%	139	100,0%
T3	7	11,5%	40	65,6%	5	8,2%	9	14,7%	61	100,0%
Receptor Estrógeno										
Negativo	68	50,4%	41	30,4%	9	6,7%	17	12,6%	135	100,0%
Positivo	26	14,9%	110	62,9%	24	13,7%	15	8,6%	175	100,0%
Subtipo Molecular										
Luminal A e Luminal B	15	11,2%	91	67,9%	17	12,7%	11	8,2%	134	100,0%
Luminal B her 2 e Her 2 Super expresso	36	41,9%	31	36,0%	10	11,6%	9	10,5%	86	100,0%
Triplo Negativo	43	47,8%	29	32,2%	6	6,7%	12	13,3%	90	100,0%
Receptor Her-2										
Negativo	58	25,9%	120	53,6%	23	10,3%	23	10,3%	224	100,0%
Positivo e Amplificado	36	41,9%	31	36,0%	10	11,6%	9	10,5%	86	100,0%

Na comparação de concordantes e discordantes, o tipo de achado da RM pré QTn mostrou que o achado de lesão nodular foi superior nos casos concordantes com 86%, enquanto que o achado não nodular ou ambos

(nodular com não nodular) foi maior nos discordantes com 31% com significância estatística ($p < 0,001$).

A média de idade dos pacientes com resultados assertivos foi de 47,4 anos *versus* 46,6 dos pacientes com resultados errôneos, sem significância estatística ($p = 0,594$). Assim como a classificação do subtipo molecular, o Ki-67, o grau histológico, multifocalidade e o *status* do receptor Her 2 não apresentaram diferenças significativamente estatísticas.

Tabela 9 - Proporção de fatores entre casos concordantes e discordantes

Características Clínicas, patológicas e radiológicas	Resultado da RM x Anatomia				p	
	Concordantes		Discordantes			
	n	%	n	%		
Subtipo Molecular						
	Luminal A e Luminal B	107	79,90%	27	20,10%	0,926
	Luminal B Her 2 e Her 2 Super expresso	67	77,90%	19	22,10%	
	Triplo Negativo	72	80,00%	18	20,00%	
Idade						
	< 50 anos	146	77,20%	43	22,80%	0,252
	≥ 50 anos	100	82,60%	21	17,40%	
Ki-67 *						
	Alto	209	78,90%	56	21,10%	0,129
	Baixo	33	89,20%	4	10,80%	
Grau Histológico**						
	1	11	84,60%	2	15,40%	0,828
	2	102	79,10%	27	20,90%	
	3	114	80,30%	28	19,70%	
Receptor Her 2						
	Negativo	179	79,90%	45	20,10%	0,696
	Positivo e Amplificado	67	77,90%	19	22,10%	
Achado Rm pós QTn***						
	Lesão Única	119	81,00%	28	19,00%	0,151
	Tumor Multifocal	32	91,40%	3	8,60%	
Achado Rm pré QTn****						
	Nodular	128	85,90%	21	14,20%	0,003
	Não nodular + ambos	48	68,60%	22	31,40%	

OBS: Valores desconhecidos para: (*) 08, (**) 26, (***) 128 e (****) 92 pacientes

4.2.4 Análise da Concordância entre Observadoras

Para avaliar o nível de concordância ou reprodutibilidade entre os dados analisados, utilizou-se o cálculo do coeficiente Kappa (k) e classificação dos níveis de concordância (ou reprodutibilidade) (LANDIS e

KOCH 1977). Analisando a concordância entre as observadoras, observou-se concordância considerada substancial.

Tabela 10 - Comparação entre resultados das observadoras

Observador 2	Observador 1		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	172	30	202
Negativo	12	96	108
Total	184	126	310

A tabela acima exemplifica o cálculo de k. Os 310 casos foram avaliados por ambas observadoras. A observadora 1 identificou 184 positivos e 126 negativos, enquanto a observadora 2 diagnosticou 202 positivos e 108 negativos, gerando 268 resultados concordantes e 42 discordantes. A taxa geral de concordância foi de 86,5%, com $p < 0,001$, $k = 0,713$, considerada uma concordância substancial.

Analisando a concordância entre os observadores, considerando os tipos moleculares, nota-se que, apesar da concordância ser considerada substancial em todos os tipos, ela foi maior nos subtipos Luminal A e Luminal B, conforme Tabela 11.

Tabela 11 - Comparação da concordância nos subtipos moleculares

Variável	p	k	IC 95%	Concordância
Todos os casos	<0,001	0,713	0,602-0,823	substancial
Luminal A e Luminal B	<0,001	0,780	0,612-0,949	substancial
Luminal B Her2 e Her 2 Super e	<0,001	0,652	0,442-0,862	substancial
Triplo Negativo	<0,001	0,626	0,423-0,828	substancial

5 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que a RM apresenta acurácia de 79% para identificação de resposta patológica após QTn em pacientes com câncer de mama. A sensibilidade para detecção de resposta patológica completa foi 75%. Por subgrupos, a acurácia e a sensibilidade foram mais altas nos subtipos Her2 superexpresso e triplo-negativo. Na busca de fatores que interferiram na concordância e discordância da resposta radiológica da RM e resposta patológica, o achado na RM pré QTn de lesão nodular foi superior nos casos concordantes e a presença de achado não nodular foi maior nos discordantes, com significância estatística.

Uma metanálise recentemente realizada para pesquisa de detecção pela RM de resposta patológica completa em pacientes submetidas a QTn encontrou 1560 estudos relevantes pela busca sistemática, restando 57 estudos elegíveis para análise (GU et al. 2017). Desses, apenas 2 possuíam número de pacientes superior a 300, um deles com 746 (DE LOS SANTOS et al. 2013) e outro com 569 casos (HAYASHI et al. 2013). Os demais variando de 21 e 264 pacientes. A sensibilidade combinada encontrada da RM em todos os estudos foi de 0,64 (0,56-0,70) e a especificidade agrupada foi de 0,92 (0,89-0,94). A acurácia foi de 0,88 (0,85-0,91). Diferenças no conjunto sensibilidade, especificidade e acurácia dos diferentes subgrupos não foram estatisticamente significativos.

No trabalho atual foram selecionados 310 casos. A sensibilidade da RM foi superior, com 0,75. A especificidade e acurácia foram ligeiramente inferiores, respectivamente, de 0,83 e 0,79.

Outras metanálises já haviam sido realizadas anteriormente com a intenção de pesquisar o valor da RM em predizer a RPC, com variações maiores. Uma delas, que incluiu 35 estudos, encontrou valores de sensibilidade de 25-100% e especificidade de 50-97% (LOBBES et al. 2013). Ainda antes, outra com 25 estudos incluídos encontrou 56-70% de sensibilidade e 90 a 92% de especificidade (YUAN et al. 2010).

Em outra revisão, com 44 estudos e 2050 pacientes ficou demonstrado que a especificidade da RM é maior quando o critério utilizado para resposta radiológica completa era de realce igual ou inferior ao parênquima mamário normal, mesmo critério considerado no presente estudo, em comparação com o critério de ausência completa de realce pelo contraste (0,83 vs 0,54; $p = 0,02$). O uso desse critério pode permitir um melhor planejamento da cirurgia conservadora de mama (MARINOVICH et al. 2013). Segundo o autor, a falsa detecção de malignidade residual pode estar condicionada ao aumento da permeabilidade vascular causada por mudanças inflamatórias ou reacionais pós QTn. Por outro lado, isso pode potencialmente subestimar a pesquisa de RRC pelo efeito da QTn em comparação ao critério mais rigoroso.

A diferença de acurácia da RM nos diferentes subtipos moleculares também foi analisada em estudo prévio com 264 casos (HAYASHI et al. 2013), sendo encontrado sensibilidade e especificidade global de 44% e 90%, respectivamente. Nos casos dos triplos negativos, porém, além da

resposta patológica completa ser em maior número (46%), a sensibilidade e especificidade da RM aumentaram consideravelmente para 60% e 100% respectivamente. No estudo atual, a RM no subtipo triplo negativo apresentou 83% de sensibilidade e 74% de especificidade.

Publicado em 2016, outro estudo retrospectivo com 265 mulheres com câncer de mama em estágio II ou III submetidas a cirurgia pós QTn, também estratificou a correlação de "resposta completa por imagem", para cada subtipo de tumor. Dos 265 casos, 44 casos (16,6%) foram diagnosticados como resposta radiológica completa e 24 casos (9,1%) resposta patológica completa. A acurácia, o VPP e o VPN encontrados foram de 89%, 43% e 98%, respectivamente. Quando avaliado de acordo com cada subtipo de tumor, foram 93%, 21% e 100% para subtipo luminal, 71%, 0% e 89% para subtipo luminal / Her2, 75%, 57% e 89% para o subtipo Her2 RE negativo e 91%, 73% e 97% para o subtipo de triplo negativo, respectivamente (FUKUDA et al. 2016). No trabalho atual, encontrou-se acurácia, VPP e VPN global de respectivamente 79%, 75% e 83%. Estratificando-se em subtipos, 78%, 48% e 89% para o subtipo luminal, 74%, 67% e 82% para o Luminal Her 2, 83%, 95% e 67% para Her2 RE negativo e 80%, 88% e 71% para o subtipo triplo-negativo, respectivamente.

Outros estudos também demonstraram que o padrão do achado na RM prévia ao tratamento também afeta a confiabilidade desta técnica em avaliar a resposta. O realce não massa na RM pré QTn, que mais comumente se associa a padrão difuso na RM pós-tratamento, torna a avaliação da doença residual mais difícil.

Em 2009, uma pesquisa de fatores que interferiram na acurácia diagnóstica da RM na pesquisa de RPC, em comparação de pacientes em uso do medicamento Bevacizumab, demonstrou que para lesões em massa que se reduzem a nódulos, o tamanho medido pela RM é muito próximo do tamanho patológico. Em contraste, para lesões não massa, a discrepância de tamanho é maior, particularmente para os pacientes tratados com Bevacizumab. As lesões de padrão não massa, além de terem avaliação da estimativa de tamanho prejudicada na RM do pré-tratamento, adiciona incerteza na determinação do tamanho pós QTn. Além disso, é mais provável que o realce não massa apresente doença residual pós QTn como o padrão celular disperso, o que leva a dificuldades adicionais na avaliação da resposta ao tratamento pela RM (BAHRI et al. 2009).

Outro estudo com pesquisa de fatores que contribuíam significativamente para discrepância entre tamanhos de tumores na RM e na patologia, encontrou fatores significativos como o subtipo molecular, o grau nuclear e padrão inicial de imagem na RM ($p = 0,005$, $0,007$, $0,001$, respectivamente). Em termos de subtipo, a discrepância foi menor no subtipo triplo-negativo na comparação com tumores RE-positivo ($p = 0,005$). De acordo com os padrões iniciais de imagem da lesão na RM, o achado inicial de lesão não massa/difusa mostrou maior discrepância do que os outros tipos ($p = 0,001$). Em tumores de baixo grau nuclear, a discrepância de tamanho foi maior ($p = 0,007$) (KO et al. 2013).

Os resultados deste trabalho devem ser considerados no contexto de algumas limitações. O estudo foi retrospectivo, sem acompanhamento específico dos casos, mas sim com análise posterior dos resultados. Além

disso, foi realizado num único centro oncológico. Houve exclusão de casos por dados insuficientes ao fim da seleção dos casos. Parte dos casos não dispunham de RM pré QTn, podendo dificultar a demarcação da topografia da lesão prévia mamária. Além disso, o trabalho não fez correlação entre diferentes métodos como ultrassonografia e mamografia na comparação da acurácia da detecção de resposta após a QTn. Não houve pesquisa de outras características que pudessem afetar a acurácia do método como realce de fundo do parênquima mamário na RM, dia do ciclo menstrual na realização da RM e *status* menopausal.

No entanto, os resultados aqui apresentados confirmam que a RM apresenta elevada sensibilidade para identificação de RPC à QTn. O alto valor preditivo positivo nos subtipos triplo negativo e Her2 avanta a possibilidade de acompanhamento por imagem dos casos com resposta completa na RM, após confirmação histológica da RPC, como eventual opção à abordagem cirúrgica. Nos casos de subtipos moleculares luminais, foi demonstrada a condição de menor precisão do método para detecção de resposta completa, podendo nos casos de subestimação, corroborar para tratamento cirúrgico conservador inapropriado. A caracterização do achado de lesão nodular na RM pré QTn demonstrou afetar a sensibilidade e VPP do método e sendo um dado prévio ao tratamento, possibilita a seleção de pacientes que terão mais benefício na interpretação da RM pós QTn e na acurácia da resposta radiológica.

6 CONCLUSÕES

A RM demonstrou boa acurácia na predição de resposta à QTn no câncer de mama. A sensibilidade e VPP da detecção de RPC foram mais altos nos subtipos triplo-negativo e Her2 superexpresso, considerados mais agressivos.

Na pesquisa de fatores que afetam a concordância entre a avaliação de resposta na RM pós QTn e resposta patológica, o achado de lesão nodular na RM pré QTn foi o único fator que aumentou estatisticamente a acurácia do método.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACR] American College of Radiology. **ACR BI-RADS® Atlas-Breast MRI**. 2013. Available from: <URL:<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/MRI-Reporting.pdf>> [2018 jan 12]

Bahri S, Chen J-H, Mehta RS, et al. Residual breast cancer diagnosed by MRI in patients receiving neoadjuvant chemotherapy with and without bevacizumab. **Ann Surg Oncol** 2009; 16:1619-28.

Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. **Lancet** 2014; 384:164-72.

de los Santos JF, Cantor A, Amos KD, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. **Cancer** 2013; 119:1776-83.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology** 2002; 41:154-61.

Frkovic-Grazio S, Bracko M. Long term prognostic value of Nottingham histological grade and its components in early (pT1N0M0) breast carcinoma. **J Clin Pathol** 2002; 55:88-92.

Fukuda T, Horii R, Gomi N, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for predicting pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: association with breast cancer subtype. **Springerplus** 2016; 5:1-9.

Gobbi H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **J Bras Patol Med Lab** 2012; 48:463-474.

Gu Y-L, Pan S-M, Ren J, Yang Z-X, Jiang G-Q. Role of magnetic resonance imaging in detection of pathologic complete remission in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a Meta-analysis. **Clin Breast Cancer** 2017; 17:245-55.

Hayashi N, Tsunoda H, Matsuda N, et al. Accuracy of MRI and ultrasonography in predicting pathologic complete response in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [abstract]. **Cancer Res** 2013; 73(24 Suppl):AnrP2-02-11. [Presented at 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2013 Dec 10-14; San Antonio (Texas)]

Houssami N, Macaskill P, Von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. **Eur J Cancer** 2012; 48:3342-54.

Keune JD, Jeffe DB, Schootman M, Hoffman A, Gillanders WE, Aft RL. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Am J Surg** 2010; 199:477-84.

Ko ES, Han B, Kim RB, et al. Analysis of factors that influence the accuracy of magnetic resonance imaging for predicting response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:2562-8.

Kuzucan A, Chen J-H, Bahri S, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for assessing tumor response in patients with her2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy is associated with molecular biomarker profile. **Clin Breast Cancer** 2012; 12:110-118.

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

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics** 1977; 33:159-74.

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

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

Makdissi FB, Lima AJA, Osório CABT, Vivas DV, et al. Câncer de mama. In: Lopes A, Costa CML, Soares FA, et al. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 4^a ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2017. p.240-51.

Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. **J Natl Cancer Inst** 2013; 105:321-33.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2018.

Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, Tandon VJ, Hylton N, Esserman LJ. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy mri phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). **Ann Surg Oncol** 2013; 20:3823-30.

Osório CABT, Chaves Júnior MA, Soares FA. Avaliação de resposta patológica em câncer de mama após quimioterapia neoadjuvante: padronização de protocolo adaptado. **J Bras Patol Med Lab** 2012; 48:447-53.

Price ER, Wong J, Mukhtar R, Hylton N, Esserman LJ. How to use magnetic resonance imaging following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. **World J Clin Cases** 2015; 3:607-13.

Rakha EA, Ellis IO. Histologic grade. In: O'Malley FP, MB, Pinder SE, Mulligan AM, editors. **Breast pathology: a volume in the foundations in diagnostic pathology series**. 2nd ed. New York: Elsevier Saunders; 2011.

Rauch GM, Adrada BE, Kuerer HM, van La Parra RFD, Leung JWT, Yang WT. Multimodality Imaging for evaluating response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **Am J Roentgenol** 2017; 208:290-9.

Scheel JR, Kim E, Lehman CD, et al. MRI, Clinical examination, and mammography for preoperative assessment of residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: ACRIN 6657 Trial. **AJR Am J Roentgenol** 2018; 210:1376-85.

[SIM] Sistema de Informações sobre Mortalidade. **Estatísticas do câncer - vigilância do câncer e de fatores de risco**. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb>>. [2018 jan 12].

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.

von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. **Breast Cancer Res Treat** 2011; 125:145-56.

Waldum HL, Sandvik AK, Brenna E, Fossmark R, Qvigstad G, Soga J. Classification of tumours. **J Exp Clin Cancer Res** 2008; 27:70.

Weatherall PT, Evans GF, Metzger GJ, Saborrian MH, Leitch AM. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. **J Magn Reson Imaging** 2001; 13:868-75.

Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. **J Clin Oncol** 2013; 31:3997-4013.

Yuan Y, Chen X-S, Liu S-Y, Shen K-W. Accuracy of MRI in Prediction of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer After Preoperative Therapy: A Meta-Analysis. **Am J Roentgenol** 2010; 195:260-8.

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



A.C. Camargo
Cancer Center

Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **09/08/2016**, **aprovaram** a realização do projeto nº **2239/16** intitulado: **“RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE PARA PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: CORRELAÇÃO ENTRE RESPOSTA RADIOLÓGICA E PATOLÓGICA”**.

Pesquisador responsável: **Dr. Almir Galvão Bitencourt**.
Aluna: **Erika Marina Solla Negrão (Mestrado)**.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 10 de agosto de 2016.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caíres Serrano
2ª Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Apêndice 1 - Ficha de coleta de dados padrão

RGH					
Data Nascimento	__/__/__				
Idade	anos				
Data RM pré QTn	__/__/__				
Achado RM pré QTn	<input type="checkbox"/> nódulo	<input type="checkbox"/> realce	<input type="checkbox"/> nódulo e realce		
Lesão	<input type="checkbox"/> única	<input type="checkbox"/> multifocal / multicêntrica			
Dimensão 1 (maior)	mm				
Dimensão 2	mm				
Dimensão 3	mm				
Linfonodo atípico	<input type="checkbox"/> presente	<input type="checkbox"/> ausente			
Data RM pós QTn	__/__/__				
Achado RM pós QTn	<input type="checkbox"/> nódulo	<input type="checkbox"/> realce	<input type="checkbox"/> nódulo e realce		
Lesão	<input type="checkbox"/> única	<input type="checkbox"/> multifocal / multicêntrica			
Dimensão 1 (maior)	mm				
Dimensão 2	mm				
Dimensão 3	mm				
Linfonodo atípico	<input type="checkbox"/> presente	<input type="checkbox"/> ausente			
Resposta Radiológica	<input type="checkbox"/> completa	<input type="checkbox"/> não completa			
Biópsia data	__/__/__				
Tipo Histológico					
Grau histológico	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III		
Grau nuclear	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3		
Índice mitótico					
Estrógeno	<input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> positivo	%		
Progesterona	<input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> positivo	%		
HER 2	<input type="checkbox"/> negativo	<input type="checkbox"/> positivo	<input type="checkbox"/> amplificado		
Ki - 67	%				
Subtipo Molecular	<input type="checkbox"/> Luminal A	<input type="checkbox"/> Luminal B	<input type="checkbox"/> Luminal B Her2	<input type="checkbox"/> Her2 SE	<input type="checkbox"/> Triplo Negativo
Data cirurgia	__/__/__				
Tipo de cirurgia	<input type="checkbox"/> Mastectomia	<input type="checkbox"/> Conservadora			
LFN retirados					
Resposta Patológica	<input type="checkbox"/> completa	<input type="checkbox"/> não completa			
Estadiamento patológico					
Dimensão leito macro	mm				
Dimensão leito macro 2	mm				
Dimesão leito micro	mm				
Dimesão leito micro 2	mm				
Neoplasia residual micro	<input type="checkbox"/> presente	<input type="checkbox"/> ausente			
Residual Cel carc. global	%				
Residual cel carc. in situ	%				
Linfonodos					
Dmet					
RCB Índice					
RCB classe	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III	