

**AVALIAÇÃO DO CARCINOMA MAMÁRIO INVASIVO
PELO PET-CT COM 18F-FDG EM DECÚBITO VENTRAL:
CORRELAÇÃO COM ACHADOS RADIOLÓGICOS E
HISTOLÓGICOS**

CARLA CHIZURU TAJIMA

**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. Eduardo Nóbrega Pereira Lima

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

T135 Tajima, Carla Chizuru

Avaliação do carcinoma mamário invasivo pelo PET-CT com 18F-FDG em decúbito ventral: correlação com achados radiológicos e histológicos /

Carla Chizuru Tajima - São Paulo, 2020.

36p.

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/Breast Neoplasms. 2. Imagem por Ressonância Magnética/Magnetic Resonance Imaging. 3. Estadiamento de Neoplasias/Neoplasm Staging. 4. Terapêutica/Therapeutics.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

DEDICATÓRIA

À Deus, por guiar todas as minhas decisões.

Aos meus pais e ao meu irmão, sempre presentes com apoio incondicional.

Ao Ramon, pelo amor, incentivo e inspiração.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre iluminar e guiar meu caminho.

Ao meu orientador Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt, a quem agradeço profundamente por todo o ensinamento, orientação, paciência, amizade e confiança.

Ao meu co-orientador Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima, por incentivar e viabilizar este projeto.

Aos médicos titulares do Departamento de Imagem da Mama do A.C.Camargo Cancer Center, em especial, a Dra Elvira Ferreira Marques e Juliana Alves Souza, pelo carinho e comprometimento em transmitir o melhor ensinamento.

Aos membros da Banca de Qualificação, Dra Fabiana B. A. Makdissi e Su Jin Kim Hsieh, pelas orientações construtivas que contribuíram para a elaboração deste trabalho.

À enfermeira de pesquisa, Juliana de Oliveira Souza, pela eficiência e disponibilidade.

À Suely Francisco pelo auxílio na formatação final deste trabalho.

Ao Ramon Mello, meu presente da vida, razão da minha felicidade e orgulho diário.

Em especial, aos meus pais, Waldemar e Teresa, e ao meu irmão, Koichi, por serem minha base e meu refúgio, sempre.

RESUMO

Tajima CT. **Avaliação do carcinoma mamário invasivo pelo PET-CT com 18F-FDG em decúbito ventral: correlação com achados radiológicos e histológicos.** São Paulo; 2020. [Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) com 18F-FDG vem sendo amplamente utilizada para o diagnóstico, estadiamento e reestadiamento de diversos tumores, fornecendo informações sobre o metabolismo da glicose nos diversos órgãos e tecidos. Para pacientes com câncer de mama, o exame é útil na detecção de metástases à distância, recorrências e avaliação de resposta terapêutica. O PET/CT 18F-FDG com protocolo específico para mamas em decúbito ventral tem alta especificidade para o diagnóstico de carcinomas mamários invasivos (CMI) pois proporciona um melhor delineamento das lesões através da expansão do parênquima mamário e uma melhor ação do 18F-FDG. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi avaliar a apresentação CMI nos exames de PET/CT com 18F-FDG em decúbito ventral e correlacionar com resultado histopatológico e achados radiológicos dos demais métodos de imagem. **Material e métodos:** Estudo observacional e unicêntrico das pacientes em fase de estadiamento, que realizaram o exame no período de setembro de 2012 a abril de 2019, correlacionando os resultados com os achados dos demais exames de imagem e com o resultado anatomopatológico. As lesões foram avaliadas quanto ao seu SUV (standardized uptake value) máximo no PET-CT, sua morfologia de apresentação nos exames e o seu imunofenótipo na análise imunohistoquímica (luminal, HER2 e triplo-negativo). **Resultados:** Foram analisadas 125 pacientes com idade média de 52 anos (24-90 anos). O tumor primário apresentou aumento da concentração do 18F-FDG no PET-CT em 122 casos (97,6%). A média do valor do SUV máximo dessas lesões foi de 7,15 (1,0-32,9). A média do SUV máximo foi maior nos tumores do imunofenótipo triplo-negativo (11,4; n=24), quando comparado com os tumores luminais (6,2; n=89) e HER2 (5,0; n=9), $p<0,01$. Das pacientes incluídas no diagnóstico, 64 tinham mamografia realizadas na instituição, sendo o nódulo encontrado em 29 casos (23,3%), distorção arquitetural em 21 casos (16,8%), assimetria/assimetria focal em 12 casos (18,7%) e calcificação em 9 casos (7,2%). 81 pacientes tinham ultrassonografia com o achado de nódulo em 67 casos (53,6%)

e distorção arquitetural/outros em 19 casos (15,2%). 101 tinham RM ao diagnóstico, sendo que o tumor primário se apresentou na RM como nódulo em 71 casos (70,3%) e como lesão não nodular em 30 casos (29,7%). Tumores com características histológicas e imuno-histoquímicas mais agressivos apresentaram maior valor de SUVmax. As pacientes que apresentaram SUV até 7 tiveram uma sobrevivência superior a aquelas que apresentaram SUV maior que 7: 85,83 versus 71,35 meses, $p = 0,03$. **Conclusão:** O nosso estudo sugere que os valores de SUV máximo obtidos no PET-CT com protocolo dedicado para mamas pode ter correlação com o imunofenótipo do tumor e a sobrevida global, independente dos tratamentos realizados, podendo ser utilizado como um biomarcador prognóstico em pacientes com CMI.

Descritores. Neoplasias da Mama. Imagem por Ressonância Magnética Estadiamento de Neoplasias Terapêutica

ABSTRACT

Tajima CT. [Evaluation of invasive breast carcinoma by PET-CT with 18F-FDG in prone position: correlation with radiological and histological findings]. São Paulo; 2020. [Dissertação de Mestrado Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Positron emission tomography (PET / CT) with 18F-FDG has been widely used for the diagnosis, staging and restaging of various tumors, providing information on glucose metabolism in various organs and tissues. For patients with breast cancer, the test is useful in detecting distant metastases, recurrences and evaluating therapeutic responses. PET / CT 18F-FDG with specific protocol for breasts in prone position has high specificity for the diagnosis of invasive breast carcinomas (IMC) as it provides a better delineation of the lesions through the expansion of the breast parenchyma and a better action of the 18F-FDG.

Objective: Evaluate the CMI presentation in PET / CT scans with 18F-FDG in prone position and correlate with histopathological results and radiological findings from other imaging methods. **Methodology:** Observational and unicentric study of patients in the staging phase, who underwent the examination from September 2012 to April 2019, correlating the results with the findings of the other imaging tests and with the anatomopathological result. The lesions were evaluated for their maximum SUV (standardized uptake value) at PET-CT, their presentation morphology on exams and their immunophenotype in immunohistochemical analysis (luminal, HER2 and triple-negative). **Results:** 125 patients with a mean age of 52 years (24-90 years) were analyzed. The primary tumor showed an increase in the concentration of 18F-FDG in PET-CT in 122 cases (97.6%). The average maximum SUV value for these injuries was 7.15 (1.0-32.9). The mean of the maximum SUV was higher in the tumors of the triple-negative immunophenotype (11.4; n = 24), when compared to the luminal tumors (6.2; n = 89) and HER2 (5.0; n = 9), $p < 0.01$. Of the patients included in the diagnosis, 64 had mammography, the nodule being found in 29 cases (23.3%), architectural distortion in 21 cases (16.8%), focal asymmetry / asymmetry in 12 cases (18.7%) and calcification in 9 cases (7.2%). 81 patients had ultrasound with the finding of a nodule in 67 cases (53.6%) and architectural distortion / others in 19 cases (15.2%). 101 had MRI at diagnosis, with the primary tumor presenting at MRI as a nodule in 71 cases (70.3%) and as a non-nodular lesion in 30 cases (29.7%). Tumors with more aggressive histological and

immunohistochemical characteristics showed higher SUVmax value. Patients with SUV up to 7 had a better survival than those with SUV greater than 7: 85.83 versus 71.35 months, $p = 0.03$. **Conclusion:** Our study suggests that the maximum SUV values obtained in PET-CT with a dedicated breast protocol may be correlated with the tumor immunophenotype and overall survival, regardless of the treatments performed, and can be used as a prognostic biomarker in patients with CMI.

Keywords: Breast Neoplasms. Magnetic Resonance Imaging. Neoplasm Staging. Therapeutics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Bobina dedicada para mamas, que permite o posicionamento da paciente em decúbito ventral	9
Figura 2	Exame PET/CT com aquisição das imagens em decúbito dorsal	10
Figura 3	Fluxograma de divisão de acordo com a indicação do exame	13
Figura 4	Sobrevida global de todas as pacientes avaliadas	19
Figura 5	Sobrevida global das pacientes avaliadas de acordo com o valor de SUVmax	20
Figura 6	Sobrevida global das pacientes avaliadas de acordo com o valor de SUVmax dos linfonodos axilares	20
Figura 7	Exemplo de caso de paciente com queixa palpável na mama direita.....	21
Figura 8	Exemplo de caso de paciente com queixa palpável na mama direita, com achados cutâneos associados	22
Figura 9	Exemplo de caso de paciente com queixa palpável na mama esquerda.....	23
Figura 10	Exemplo de caso de paciente lactente com nodulação na mama direita	24
Figura 11	Exemplo de caso de carcinoma multicêntrico	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das pacientes incluídas no estudo por faixa etária	14
Tabela 2	Características histológicas e imuno-histoquímicas das lesões.....	15
Tabela 3	Correlação entre os achados do PET/CT com outros métodos de imagem...	16
Tabela 4	Achados descritos nos exames de mamografia (n=64) e o valor médio do SUV	16
Tabela 5	Achados descritos nos exames de ultrassonografia (n=81) e o valor médio do SUV	17
Tabela 6	Achados descritos nos exames de RM de mamas (n=101) e o valor médio do SUV	17
Tabela 7	Presença de linfonodomegalia axilar nos exames de imagem	17
Tabela 8	Características histológicas e imuno-histoquímicas das lesões e o valor médio do SUV _{máx}	18
Tabela 9	Valores da regressão de Cox para sobrevida global.....	21

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BI-RADS®	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
BRCA 1	<i>Breast Cancer Gene 1</i>
BRCA 2	<i>Breast Cancer Gene 2</i>
CMI	Carcinoma mamário invasivo
CDIS	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
CEP	Comitê de ética em pesquisa
PET CT	Tomografia por emissão de pósitrons
FDG	Fluorodesoxiglicose
FLT	Fluorotimidina
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
MMG	Mamografia
NST	<i>no special type</i>
PACS	<i>Picture archiving and communication system</i>
RCB	<i>Residual Cancer Burden</i>
RE	Receptor de Estrógeno
RM	Ressonância Magnética
RP	Receptor de Progesterona
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SUV	Standardized uptake value
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	JUSTIFICATIVA	5
3	OBJETIVOS	6
3.1	Objetivo Primário	6
3.2	Objetivos Secundários	6
4	MATERIAIS E MÉTODOS	7
4.1	Desenho do Estudo	7
4.2	População do Estudo.....	7
4.3	Aspectos Éticos.....	7
4.4	Critérios de Inclusão	7
4.5	Critérios de Exclusão	8
4.6	Metodologia.....	8
4.6.1	Aquisição das Imagens	9
4.6.1.1	PET/CT	9
4.6.1.2	Exames Convencionais	10
4.6.2	Avaliação das Imagens e Patologia	11
4.6.3	Análise Estatística.....	12
5	RESULTADOS	13
5.1	Caracterização das pacientes incluídas	13
5.2	Achados do PET/CT e correlação com outros exames de imagem	15
5.3	Correção dos achados do PET/CT com patologia	17
5.4	Correlação dos achados do PET/CT com sobrevida.....	19
5.5	Exemplo de casos	21
6	DISCUSSÃO	26

7	CONCLUSÕES.....	30
8	REFERÊNCIAS.....	31

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 a neoplasia maligna mais incidente nas mulheres, com estimativa para o Brasil no triênio 2020-2022 de 66.280 novos casos, ocupando a primeira posição mais frequente em todas as regiões brasileiras, excetuando-se o câncer de pele não melanoma. Apresenta um risco estimado de 61,61 casos para cada 100 mil mulheres, sendo responsável pela primeira causa de morte por câncer nessas pacientes (Ministério da Saúde 2020).

Mesmo com um aprimoramento constante no diagnóstico e tratamento para o câncer de mama e uma alta estimativa de sobrevida em cinco anos, outros fatores relacionados ao conhecimento da patologia e as dificuldades de acesso das pacientes aos exames de diagnóstico e tratamento precoce ainda contribuem para os elevados índices de óbito pela doença. De acordo com as últimas estatísticas mundiais, foram estimados cerca de 627 mil óbitos decorrentes do câncer de mama (Ministério da Saúde 2020).

Houve uma variabilidade na incidência na maioria das regiões do mundo, observando-se certa estabilidade seguida de queda na última década nos países altamente desenvolvidos, reflexo dos programas de rastreamento e tratamento terapêutico eficaz. Por este motivo, várias ações vêm sendo implementadas visando o diagnóstico precoce (Ministério da Saúde 2020).

A etiologia do câncer de mama é multifatorial, incluindo a idade da primeira menstruação abaixo de 12 anos, menopausa tardia após os 55 anos, nuliparidade, idade da primeira gestação acima dos 30 anos, uso de hormônios, mutações genéticas (principalmente mutação nos genes BRCA1 e BRCA2) e fatores ambientais e de estilo de vida, como exposição à radiação ionizante, dieta, álcool e sedentarismo (Ministério da Saúde 2020). Além disso, cerca de 15% de todos os cânceres de mama ocorrem em mulheres com histórico familiar positivo sem nenhuma mutação genética diagnosticada (Saadatmand et al. 2019).

A mamografia de rastreamento em pacientes assintomáticas é recomendada na faixa etária de 50 a 69 anos com periodicidade bianual, sendo o seu uso contra indicado pelo Ministério da Saúde em pacientes abaixo dos 50 anos, juntamente com o autoexame das mamas, devido à baixa efetividade (CONITEC 2018; Ministério da Saúde 2020). O exame mamográfico é, ainda, considerado o único método de rastreamento para câncer de mama que diminui a mortalidade (Mainiero et al. 2016). Assim como o Ministério da Saúde, a *United States Preventive Services Task Force*, também desincentiva a triagem na faixa etária dos 40

aos 49 anos e o *American Cancer Society* (ACS), recomenda o rastreamento a partir dos 40 anos baseado no risco pessoal de cada paciente (Burnside et al. 2019).

O léxico *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS®) busca a padronização dos laudos mamográficos com nomenclaturas que visam orientar o médico assistente quanto à conduta a ser tomada frente ao achado do exame, reduzindo o número de procedimentos desnecessários. A última edição do BI-RADS® em 2013, classifica os achados em sete categorias que orientam as condutas de acordo com o grau de suspeição (American College of Radiology-ACR 2013).

Embora a ultrassonografia mamária tenha sido utilizada inicialmente para diferenciar lesões sólidas de líquidas, com a evolução tecnológica dos aparelhos através dos transdutores de alta frequência, esta ferramenta tornou-se valiosa apresentando alta sensibilidade principalmente na avaliação de mamas densas e contribuindo para uma melhor caracterização dos achados mamográficos (do Nascimento et al. 2009).

A Ressonância Magnética (RM) das mamas permite o estudo da vascularização das lesões através da injeção intravenosa de contraste paramagnético com Gadolínio (Gd-DTPA). Entretanto, ainda há falta de padronização nas indicações do método nos diferentes serviços, além de ser um exame caro que apresenta potenciais resultados falso-positivos e achados incidentais que podem necessitar de investigação adicional (Marques et al. 2011).

Em 2007, a ACS atualizou as diretrizes de rastreamento de câncer de mama e, pela primeira vez, defendeu a triagem suplementar além da mamografia anual em determinadas pacientes de alto risco, recomendando RM de mamas com contraste, com periodicidade anual, em pacientes portadoras de mutação BRCA e seus familiares de primeiro grau ou outras síndromes que conferem alto risco de câncer de mama, como Li-Fraumeni (Saslow et al. 2007; Berg 2009). Também estão incluídas neste grupo de alto risco, as mulheres que receberam radioterapia torácica entre 10 e 30 anos e, nos grupos de risco intermediário, aquelas com histórico pessoal de câncer de mama ou história de neoplasia lobular ou hiperplasia ductal atípica (Lee et al. 2010; Mainiero et al. 2016). A RM de mamas de rastreamento pode levar à detecção precoce do câncer, quando avaliada por equipes de radiologistas experientes, melhorando a prática cirúrgica e reduzindo o número de reabordagens e prevenindo mastectomias desnecessárias (Mann et al. 2019).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) com 18F-FDG vem sendo amplamente utilizada para o diagnóstico, estadiamento e reestadiamento de diversos tumores, sendo capaz de fornecer informações relacionadas ao metabolismo da glicose nos diversos órgãos e tecidos (Antoch et al. 2003).

Para pacientes com câncer de mama, o PET/CT com 18F-FDG é útil na detecção de metástases à distância, recorrências e avaliação de resposta terapêutica, permitindo também a fusão com a RM de mamas para uma melhor avaliação das lesões inconclusivas visualizadas na RM (Bitencourt et al. 2014; Paydary et al. 2019).

Segundo dados da literatura, o PET/CT FDG possui uma sensibilidade de 64-96%, uma especificidade de 73-100% e uma precisão diagnóstica de 70-97% para diagnóstico do câncer de mama, podendo ser utilizado em casos duvidosos, na avaliação de resposta ao tratamento quimioterápico, nas suspeitas de recorrência, e no estadiamento das pacientes com doença localmente avançada ou metastática, contribuindo para a identificação de doença linfonodal regional e/ou metástases à distância (Scheidhauer et al. 2004; Ozkan et al. 2019; Lurie et al. 2020).

Yutani et al. (1999) afirma que o exame em decúbito ventral também é mais eficaz na detecção do câncer de mama pois promove o distanciamento das estruturas posteriores e profundas das mamas do coração e do fígado e o relaxamento da musculatura peitoral permitindo, assim, um melhor delineamento das lesões pela expansão do parênquima mamário e uma melhor ação do 18F-FDG na mama, sugerindo que as imagens adquiridas com as mamas pendentes estão associadas a valores mais altos de captação de SUV nas lesões tumorais (Yutani et al. 1999; Abramson et al. 2015; Magometschnigg et al. 2015).

Uma revisão sistemática da literatura sobre a captação incidental focal da mama no PET/CT FDG no período de 2012 a 2018, analisou oito estudos contendo 180.002 exames e concluiu que a captação incidental focal na mama raramente ocorre no PET/CT FDG, entretanto, apresenta alto risco de malignidade, sendo sempre relevante prosseguir a investigação dessas pacientes (Aarstad et al. 2019).

Dentre as limitações apresentadas pelo PET-CT 18F-FDG, destacam-se a baixa sensibilidade na avaliação de lesões menores de 10 mm e de metástases axilares, quando utilizado como único método de estadiamento axilar (Ozkan et al. 2019; Yano et al. 2019). Porém, a baixa resolução espacial e os achados falso-positivos dos processos inflamatórios que podem ser caracterizados no PET podem, muitas vezes, ser superados com a fusão das imagens com a TC (Nam et al. 2010).

O trabalho de Lee et al. (2016) que analisou lesões mamárias malignas em estadiamento demonstrou valores médios de SUVmax de 4,88 nas imagens adquiridas em decúbito dorsal e 4,49 em decúbito ventral e sugere que esta diferença pode ser decorrente do efeito de volume parcial.

Desta forma, acredita-se que os valores de SUV máximo obtidos no PET-CT com ^{18}F -FDG realizado com protocolo específico para mamas tem correlação com a forma de apresentação do tumor nos demais métodos de imagem e no imunofenótipo da lesão, podendo ser utilizado como biomarcador prognóstico nas pacientes com carcinoma mamário invasivo.

2 JUSTIFICATIVA

O Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center realiza, desde o ano de 2012, todos os exames de PET-CT das pacientes portadoras de câncer de mama com protocolo específico para mamas, em decúbito ventral. Este protocolo permite melhor avaliação do parênquima mamário, com pequeno aumento no tempo total do exame (cerca de 5 min), sem aumento significativo na dose de radiação.

Em análise informal, observou-se que as indicações deste exame eram variadas, incluindo o estadiamento, avaliação pré e pós quimioterapia, acompanhamento pós-cirúrgico e avaliação de metástases.

Entretanto, não havia até o momento estudo que correlacionasse os achados do PET-CT 18F-FDG com protocolo específico para mamas com os achados dos demais métodos disponíveis na instituição. Portanto, este trabalho visou fazer esta análise e correlacionar com o resultado anatomopatológico das lesões, bem como descrever suas vantagens e limitações técnicas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a apresentação das lesões mamárias invasivas nos exames de PET-CT com 18F-FDG, utilizando protocolo específico para avaliação das mamas em decúbito ventral e correlacionar com achados radiológicos nos demais métodos de imagem (mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética das mamas) e com resultado histopatológico.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar o grau de concentração do 18F-FDG nos exames de PET-CT nos diferentes imunofenótipos do carcinoma mamário invasivo.

Avaliar o valor prognóstico do grau de concentração do 18F-FDG nos exames de PET-CT em pacientes com carcinoma mamário invasivo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, unicêntrico e de oportunidade, com coleta de dados retrospectiva.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes do sexo feminino com diagnóstico de carcinoma mamário invasivo em estadiamento no A.C.Camargo Cancer Center, no período de setembro de 2012 a abril de 2019 e que realizaram o exame de PET-CT com 18F-FDG com protocolo específico para mamas na instituição.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente/A.C.Camargo Cancer Center e aprovado sob o parecer número 2544/18, sendo o consentimento informado dispensado (Anexo 1).

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes do sexo feminino;

Portadoras de carcinoma mamário invasivo comprovado em estudo anatomopatológico, submetidas a exames de PET-CT com 18F-FDG com protocolo específico para mamas em fase de estadiamento e que possuíssem outros exames de mamografia, ultrassonografia das mamas e/ou ressonância magnética de mamas em indicação correspondente.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que não realizaram tratamento/acompanhamento na instituição;

Pacientes com dados incompletos da análise histológica do câncer de mama e do imunofenótipo.

4.6 METODOLOGIA

Foram incluídas no estudo pacientes na fase de estadiamento, atendidas no Departamento de Imagem do A.C.Camargo Cancer Center que, além do exame PET-CT 18F-FDG com protocolo específico para mamas tivessem realizado outros exames de avaliação mamária, como a mamografia, ultrassonografia e/ou ressonância magnética e tivessem o diagnóstico confirmado de carcinoma mamário através do resultado anatomopatológico obtido da peça cirúrgica ou da biópsia percutânea quando a peça não estivesse disponível ou quando a paciente tivesse realizado quimioterapia neoadjuvante. O período de análise dos exames de estadiamento locorregional foi de setembro de 2012 a abril de 2019.

Foi preenchida ficha de coleta de dados padrão (Apêndice 1) para todas as pacientes incluídas no estudo, onde foram inseridos os dados disponíveis no prontuário eletrônico sobre dados como indicação do exame, idade, quais exames foram realizados na instituição e quais seus resultados, resultado histológico e imunohistoquímico da biópsia e/ou peça cirúrgica, quando já realizado o tratamento cirúrgico.

Para a obtenção dos dados referentes aos exames de PET-CT, mamografia, ultrassonografia e RM de mamas foram consideradas as informações dos laudos dos médicos nucleares e radiologistas, disponíveis em sistema de acesso ao prontuário eletrônico.

Foram analisadas informações referentes à captação do SUV máximo no PET-CT e das características das lesões nos exames convencionais.

O diagnóstico histopatológico de câncer de mama invasivo foi realizado através de biópsia percutânea e, quando a biópsia inicial era oriunda de outro serviço, a amostra foi submetida à revisão de lâmina na instituição, sendo os dados referentes aos subtipos histológicos e moleculares obtidos através dos relatórios do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center.

O acesso ao prontuário foi realizado através do programa institucional H2TC e, os exames de imagem, através das estações de trabalho com sistema RIS e PACS da Carestream

do Departamento de Imagem e EBW3 do Departamento de Medicina Nuclear, disponíveis na instituição.

4.6.1 Aquisição das Imagens

4.6.1.1 PET/CT

O protocolo para exame de PET-CT dedicado para mama foi realizado em duas etapas. Primeiramente, foi realizado o exame de PET-CT pelo protocolo padrão de avaliação oncológica que consiste em avaliação do corpo todo com a paciente em decúbito dorsal, com aquisição das imagens em aparelho dedicado (PET-CT Gemini TF, Philips) após a administração endovenosa de 0,154 mCi/Kg de peso de 18F-FDG, com certificação prévia de glicemia capilar abaixo de 150 mg/dl, em jejum, durante repouso muscular. Em seguida, foi realizada a aquisição das imagens em suporte dedicado para as mamas, em decúbito ventral (Figuras 1 e 2) com as mamas pendentes, abrangendo a região torácica e axilar. A aquisição céfalo-caudal se inicia com cortes tomográficos contíguos de 2,5 mm de espessura, sendo realizados em sistema helicoidal de dois canais sem uso de contraste endovenoso, seguidos da aquisição das imagens do 18F-FDG pelo PET acoplado. Cada “bed-position” de 15 cm de campo de visão foi adquirido com tempo de aquisição de 90 segundos.



Figura 1 – Suporte dedicado para mamas, que permite o posicionamento da paciente em decúbito ventral. Cortesia: Dr. Almir Bitencourt.

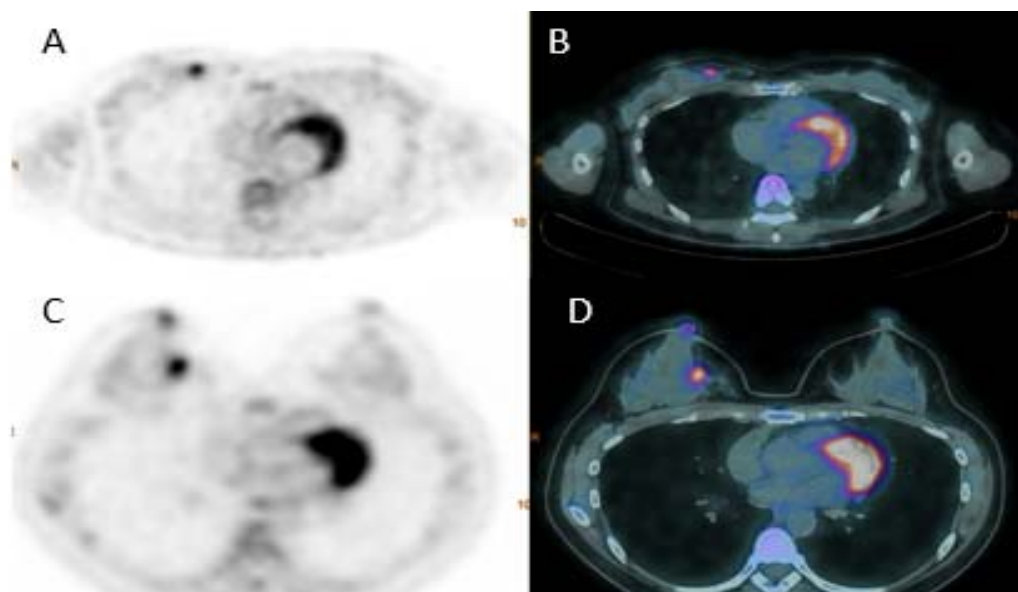


Figura 2 - Exame PET/CT com aquisição das imagens em decúbito dorsal. (A-B) e decúbito ventral (C-D) demonstrando área de captação anômala na mama direita, onde observa-se que o posicionamento em decúbito ventral proporciona maior afastamento das estruturas da mama com as áreas adjacentes, permitindo melhor visualização da região a ser estudada.

4.6.1.2 Exames Convencionais

Os exames de mamografia foram realizados em aparelho digital (Fujifilm) com as mamas posicionadas nas incidências básicas em crânio-caudal e médio lateral oblíquo, com compressão entre 11 a 18 kg/cm³ (média de 14 kg/cm³), de acordo com a tolerância da paciente após o posicionamento da mama sobre uma placa compressora, transparente e rígida, permitindo uma exposição uniforme do feixe de radiação. Foram realizadas incidências complementares de acordo com o achado encontrado nas incidências básicas.

Os exames de ultrassonografia foram realizados em aparelho específico (Aplio 500, Toshiba America Medical Systems, Minato-ku, Tokyo 105-8001, Japan) com a paciente em decúbito dorsal, com os braços posicionados atrás da cabeça permitindo a avaliação das regiões axilares e abrangendo também a cadeia mamária interna e região infraclavicular. A avaliação foi realizada com transdutor de alta frequência de 10 a 14 MHz, em posição perpendicular, visualizando-se todas as camadas de tecido desde a pele, tecido celular subcutâneo, tecido fibroglandular, gordura retromamária e musculatura peitoral.

As imagens da RM foram adquiridas com a paciente em decúbito ventral em aparelho de 1,5 Tesla (Magnetom Symphony, Siemens; Signa HDxt, GE; ou Ingenia, Philips) usando bobina dedicada para mama, antes e após a injeção do meio de contraste paramagnético endovenoso (Gadolínio), iniciando-se com um “scout view” para localizar a distribuição espacial do tecido mamário e a partir do qual foram planejadas as demais sequências, com

reconstruções multiplanares em gradiente-eco em T1, com supressão de gordura, sendo a primeira imagem adquirida antes da injeção do Gadolínio.

4.6.2 Avaliação das Imagens e Patologia

As lesões encontradas nos exames de mamografia, ultrassonografia e RM de mamas foram descritas conforme as recomendações do sistema BI-RADS® e, nos casos dos exames de RM, foram descritos também as características farmacocinéticas do realce após a administração do contraste.

As lesões mamográficas foram divididas em calcificação, assimetria/assimetria focal, distorção arquitetural e nódulo e, as ultrassonográficas, em imagem nodular/nódulo e distorção arquitetural/outros. Os achados da RM de mamas foram descritos como nódulo ou realce não nodular.

Em todos os métodos, incluindo o PET/CT, foram também divididos em lesão única e multifocal/multicêntrica. Foram descritos, ainda, os achados de linfonodomegalia axilar.

A avaliação dos achados do PET/CT com 18F-FDG foi realizado por dois médicos nucleares experientes em PET/CT, considerando-se apenas o valor do SUV máximo obtido nas imagens em decúbito ventral. Os achados dos demais métodos de imagem foram descritos por médicos especialistas em radiologia mamária da instituição.

A análise histológica foi coletada a partir dos relatórios disponíveis no prontuário eletrônico pelo Departamento de Anatomia Patológica da instituição, registrando-se os dados referentes ao tipo histológico, associado ou não a carcinoma *in situ*, grau histológico, grau nuclear, índice mitótico, aspectos associados de necrose, reação desmoplásica, infiltrado inflamatório invasão vascular, perineural e linfática.

Para o exame imunohistoquímico foi avaliado o material retirado de biópsia por agulha grossa (*core biopsy*), mamotomia ou peça cirúrgica, com as seguintes definições clínico-patológicas:

- Receptor de estrógeno (RE): considerado positivo quando $\geq 1\%$ nas células neoplásicas;
- Receptor de progesterona (RP): considerado positivo quando $\geq 1\%$ nas células neoplásicas ($\geq 20\%$ = Luminal A e abaixo de 20% = Luminal B);
- Her2: positivo ou superexpresso se imuno-histoquímica fosse 3+ ou 2+ com ISH positivo;
- Ki67: indicador de proliferação celular tumoral (abaixo de 15% = Luminal A e acima de 20% = Luminal B).

Fonte: Adaptado de MAKDISSI et al. (2017)

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

Para o presente estudo, as lesões foram classificadas em 3 imunofenótipos: Luminal (incluindo as categorias Luminal, Luminal A e Luminal B), HER2 (incluindo receptores hormonais negativos e receptor para Her-2 positivo) e triplo-negativo.

4.6.3 Análise Estatística

Os dados obtidos nos laudos do PET-CT com 18F-FDG, nos outros exames de imagem disponíveis e no resultado anatomopatológico foram correlacionados e avaliados através do programa *SPSS for Windows* versão 20.0. As variáveis foram 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 análise estatística foi utilizado o teste t de *Student* (ou não paramétrico de Mann-Whitney, conforme indicação) para comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos. Em caso de três ou mais grupos foi utilizado o teste de Análise de Variância (ANOVA) ou teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para estudo das variáveis qualitativas foram utilizadas tabelas 2 x 2 e 2 x 3, com avaliação da significância estatística pelo Teste do Qui-quadrado, com correlação de Yates ou Tese Exato de Fisher, quando indicado. Para avaliar associação entre duas variáveis contínuas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson ρ ou de Spearman (rho), conforme indicação. Para análise da sobrevida foi utilizada a curva de Kaplan-Meier. Para análise das sobrevidas global e livre de metástase, os pontos de corte ótimos para os valores de SUVmax foram definidos através da estatística de log-rank máxima.

Para comparação da curva de sobrevida em diferentes grupos foi utilizado o teste de LogRank e a regressão de Cox para estimativa da razão de risco (HR – Hazard Ratio), com intervalo de confiança de 95% (IC95%). O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS PACIENTES INCLUÍDAS

A amostra inicial era composta por 979 registros de pacientes que realizaram na instituição o exame de PET-CT com 18FFDG com protocolo dedicado para mamas em decúbito ventral no período do estudo, cujos prontuários digitais foram analisados. Em seguida, aplicou-se os critérios de exclusão.

Na triagem, foram excluídos 631 casos que estavam com dados incompletos, registro duplicado e/ou que apresentavam apenas o exame de PET-CT com 18F-FDG.

Após esta etapa inicial, as 348 pacientes foram divididas de acordo com a indicação do exame, em estadiamento, avaliação de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante e seguimento oncológico.

Para este estudo, foram analisados os 125 casos de estadiamento (Figura 3) para a avaliação das lesões mamárias invasivas nos exames de PET-CT com 18F-FDG com protocolo específico para mamas correlacionando com achados radiológicos nos demais métodos de imagem e com resultado histopatológico.

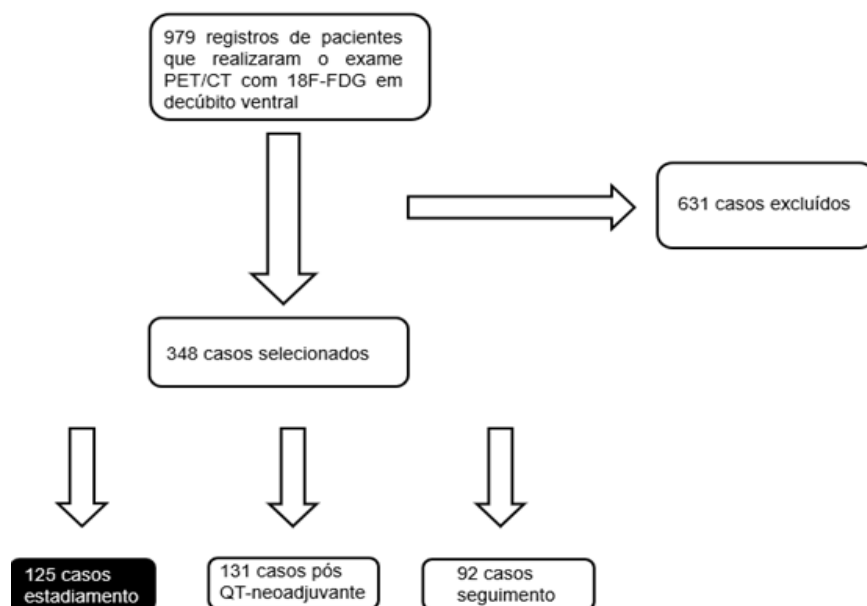


Figura 3 - Fluxograma de divisão de acordo com a indicação do exame

A média de idade das pacientes analisadas foi de 52,6 anos, variando entre 24 e 90 anos (desvio padrão 13,9), calculada pela data do exame do PET/CT FDG. Na amostra, 38,4% das pacientes possuíam idade menor ou igual a 50 anos ao diagnóstico (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das pacientes incluídas no estudo por faixa etária.

Faixa Etária	Frequência	Percentual
< 40 anos	23	18,4
40-49 anos	25	20,0
50-59 anos	34	27,2
60-69 anos	29	23,2
>=70 anos	14	11,2
Total	125	100

Das pacientes avaliadas, 27 (21,6%) realizaram teste de mutação genética, com resultado positivo em 7 (5,6%). Dentre as mutações encontradas, 2 (1,6%) eram positivas para o gene BRCA-1, 3 (2,4%) para o gene BRCA2 e 1 (0,8%) para os genes BRCA 1 e 2 e, uma paciente (0,8%) apresentava mutação para o gene TP53.

O estudo imunohistoquímico dos carcinomas mamários invasivos estudados evidenciou que 89 casos (71,2%) eram do subtipo Luminal, 24 casos (19,2%) Triplo Negativo e 9 casos (7,2%) do subtipo Her-2. As características histológicas e imuno-histoquímicas destes tumores malignos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Características histológicas e imuno-histoquímicas das lesões.

Características	N (%)
<i>Grau histológico</i>	
I	12 (9,6)
II	39 (31,2)
III	41 (32,8)
<i>Grau nuclear</i>	
Baixo	5 (4,0)
Intermediário	22 (17,6)
Alto	65 (52,0)
<i>Reação desmoplásica</i>	
Ausente	4 (3,2)
Discreta	27 (21,6)
Moderada	51 (40,8)
Acentuada	9 (7,2)
<i>Infiltrado inflamatório</i>	
Ausente	3 (2,4)
Discreta	64 (51,2)
Moderada	17 (13,6)
Acentuada	7 (5,6)
<i>Invasão</i>	
Vascular	2 (1,6)
Perineural	4 (3,2)
Linfática	13 (10,4)
<i>Imunofenótipo</i>	
Luminal	92 (73,6)
Triplo Negativo	24 (19,2)
Her-2	9 (7,2)
<i>CDIS associado</i>	41 45,0)

5.2 ACHADOS DO PET/CT E CORRELAÇÃO COM OUTROS EXAMES DE IMAGEM

A avaliação do PET-CT 18F-FDG em decúbito ventral foi positivo em 97,6% (122) casos, sendo que 45,6% (57) apresentavam lesão na mama esquerda e 54,4% (68) na mama direita. Nos exames avaliados, 66,4% (83) demonstravam lesões multifocais ou multicêntricas. 58,4% (73) apresentavam linfonodos axilares suspeitos ao exame.

O valor médio da captação do SUV das lesões mamárias foi de 7,15 (variação de 1,00 a 32,90) e das linfonodomegalias axilares, de 5,37 (variação de 1,30 a 26,30).

O PET-CT 18F-FDG em decúbito ventral foi negativo em 3 casos. Em 2 deles, as pacientes possuíam exame de RM de mamas, uma com descrição de nódulo e outra, realce não nodular. No outro caso, a paciente possuía exames de mamografia e ultrassonografia, ambos com a descrição de área de distorção arquitetural. Em todos os casos, o imunofenótipo foi Luminal e as lesões apresentavam maior eixo inferior a 12 mm e baixo grau nuclear.

Além do exame de PET-CT 18F-FDG em decúbito ventral, 64 (51,2%) das pacientes realizaram mamografia, 81 (64,8%) ultrassonografia e 101 (80,8%) fizeram ressonância magnética de mamas na instituição.

A concordância entre os achados do PET/CT 18F-FDG em decúbito ventral com os outros métodos de imagem está descrita na Tabela 3.

Tabela 3 - Correlação entre os achados do PET/CT com outros métodos de imagem.

	PET Negativo	PET Positivo	TOTAL
Mamografia negativa	0	5	64
Mamografia positiva	1	58	
Ultrassonografia negativa	0	1	81
Ultrassonografia positiva	2	78	
RM negativa	0	3	101
RM positiva	2	96	

Em 5 casos houve concentração anômala do 18F-FDG, sem achado mamográfico, dos quais um caso era imunofenótipo Triplo negativo e os outros, subtipo Luminal. Um caso não apresentou correspondência ultrassonográfica e 3 casos não apresentaram correspondência na RM de mamas, todos Luminais.

As Tabelas 4, 5 e 6 ilustram os achados descritos nos exames de mamografia, ultrassonografia e RM de mamas e o valor médio do SUV encontrado no PET-CT 18F-FDG com protocolo específico para mamas para cada achado. Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de SUVmax em relação aos achados da mamografia ($p = 0.527$). Na ultrassonografia e RM, os tumores que se apresentaram como lesão nodular apresentaram valores de SUVmax maior que as lesões não nodulares ($p < 0.001$ para USG e RM).

Tabela 4 – Achados descritos nos exames de mamografia (n=64) e o valor médio do SUV.

Achados	N(%)	Valor médio SUV
Calcificação	9 (7,2)	6,0
Assimetria/Assimetria focal	12 (18,7)	8,0
Distorção arquitetural	21 (16,8)	6,4
Nódulo	29 (23,2)	6,4

Tabela 5 – Achados descritos nos exames de ultrassonografia (n=81) e o valor médio do SUV.

Achados	N (%)	Valor médio do SUV
Imagem nodular/nódulo	67 (53,6)	8,8
Distorção arquitetural/outros	19 (15,2)	5,9

Tabela 6 – Achados descritos nos exames de RM de mamas (n=101) e o valor médio do SUV.

Achados	N (%)	Valor médio do SUV
Nódulo	71 (67,3)	8,1
Realce não nodular	30 (29,7)	4,7

A linfonodomegalia axilar foi caracterizada em 73 (58,4%) dos exames de PET-CT 18F-FDG. Nos demais métodos, foram descritas em 16 (25%) casos que possuíam exames de mamografia, 33 (40,7%) ultrassonografias e 51 (50,5%) de RM de mamas (Tabela 7).

Tabela 7 – Presença de linfonodomegalia axilar nos exames de imagem.

Exame	Total	Positivo (%)
PET-CT 18F-FDG	73/125	58,4
Mamografia	16/64	25,0
Ultrassonografia	33/81	40,7
RM de mamas	51/101	50,5

5.3 CORRELAÇÃO ACHADOS DO PET/CT COM PATOLOGIA

A tabela 8 demonstra correlação dos achados anatomopatológicos com os valores de SUVmax no PET-CT. Houve correlação estatisticamente significativa entre os valores de SUVmax e grau histológico, grau nuclear, presença de infiltrado inflamatório, resultado histológico e imunofenótipo. Tumores mais agressivos como os Triplo Negativo apresentaram maior valor de SUVmax.

Tabela 8 – Características histológicas e imuno-histoquímicas das lesões e o valor médio do SUV_{máx}.

Características	N (%)	Valor médio SUV_{máx} (mediana)	p
<i>Grau histológico</i>			0,011
I	12 (9,6)	3,7 (3,2)	
II	39 (31,2)	5,8 (4,5)	
III	41 (32,8)	8,3 (6,8)	
<i>Grau nuclear</i>			0,016
Baixo	5 (4,0)	3,6 (3,1)	
Intermediário	22 (17,6)	4,5 (4,1)	
Alto	65 (52,0)	7,6 (6,1)	
<i>Reação desmoplásica</i>			0,224
Ausente	4 (3,2)	9,3 (5,7)	
Discreta	27 (21,6)	7,5 (4,5)	
Moderada	51 (40,8)	6,5 (5,2)	
Acentuada	9 (7,2)	3,6 (3,6)	
<i>Infiltrado inflamatório</i>			0,046
Ausente	3 (2,4)	4,6 (4,7)	
Discreta	64 (51,2)	5,3 (4,1)	
Moderada	17 (13,6)	9,3 (6,2)	
Acentuada	7 (5,6)	13,3 (14,3)	
<i>Invasão Vascular</i>			0,651
Sim	2 (1,6)	6,7 (7,6)	
Não	89 (97,8)	6,7 (5,0)	
<i>Invasão Perineural</i>			0,199
Sim	4 (3,2)	3,3 (3,6)	
Não	87(95,6)	6,8(5,0)	
<i>Invasão Linfática</i>			0,738
Sim	13 (10,4)	6,1 (5,3)	
Não	78 (85,7)	6,1 (5,3)	
<i>Imunofenótipo</i>			<0,001
Luminal	92 (73,6)	6,2 (4,6)	
Triplo Negativo	24 (19,2)	11,4 (9,4)	
Her-2	9 (7,2)	5,0 (4,5)	
<i>CDIS associado</i>			0,228
Sim	41 (45,0)	6,0 (4,1)	
Não	50(54,5)	7,3 (5,4)	

5.4 CORRELAÇÃO ACHADOS DO PET/CT COM SOBREVIDA

O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 29,1 meses. Durante o acompanhamento, 13 pacientes (10,4%) apresentaram metástase a distância, 6 apresentaram recidiva locorregional e 5 foram a óbito. As metástases à distância foram encontradas mais frequentemente em estruturas ósseas 46,2% (6), seguido por fígado e pulmão com 30,8% (4) e linfonodo com 15,4% (2).

A Figura 4 representa a sobrevida global de todas as pacientes avaliadas. As pacientes que apresentavam SUVmax acima de 7 apresentaram pior sobrevida global quando comparado as pacientes com SUVmax igual ou inferior a 7 ($p=0,030$) (Figura 5). A estimativa de sobrevida global para aquelas que tinham lesões com SUVmax de até 7 foi de 85,8 meses (IC95% 83,6-88,1), enquanto as lesões que apresentaram SUVmax maior que 7, a estimativa foi de 71,4 meses (IC95% 62,5-80,2).

Em relação aos valores de SUVmax dos linfonodos axilares, as pacientes que apresentavam valores acima de 6,7 apresentaram pior sobrevida global ($p<0,001$) (Figura 6).

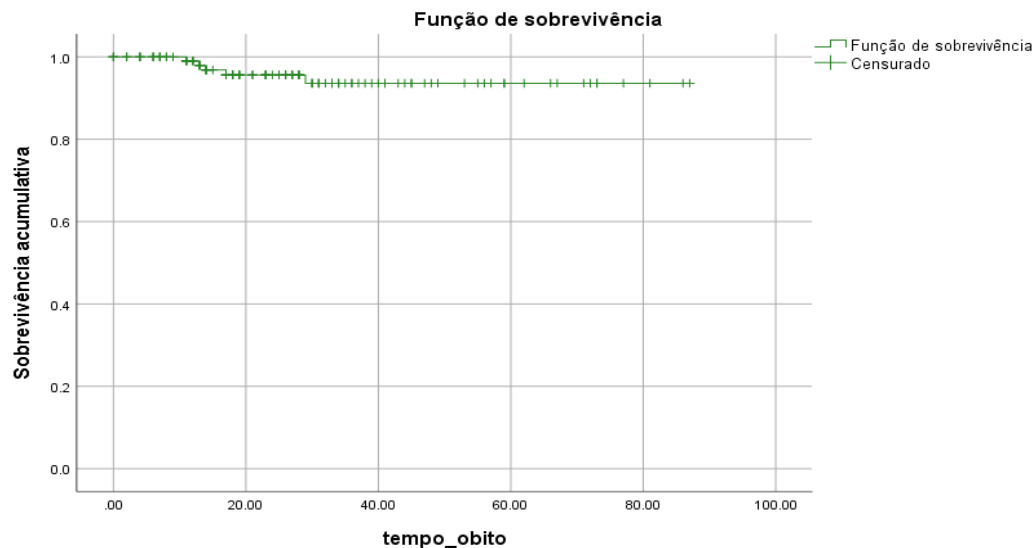


Figura 4 - Sobrevida global de todas as pacientes avaliadas.

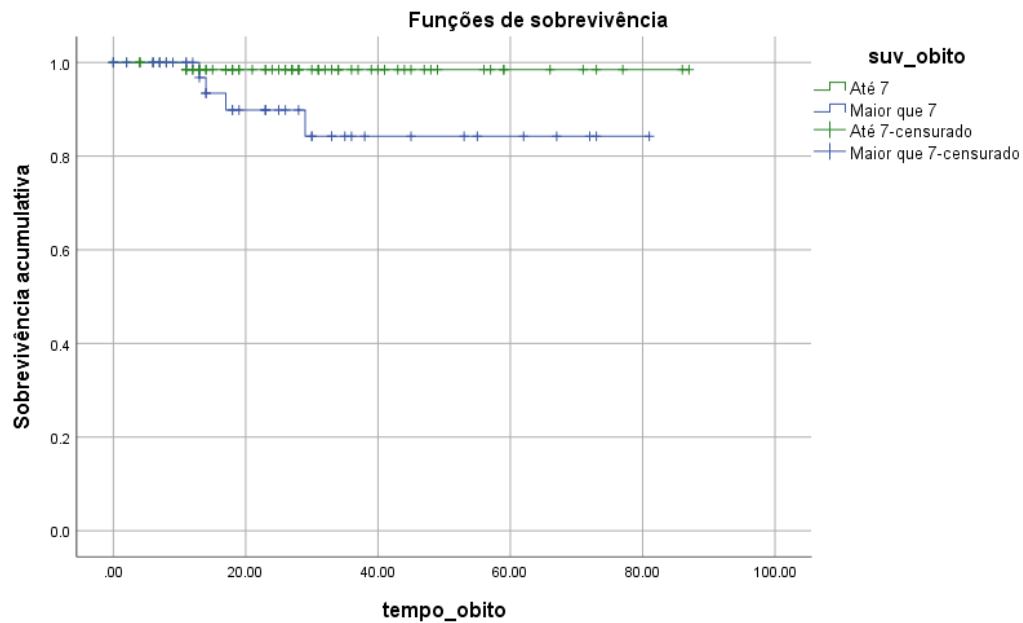


Figura 5 - Sobrevida global das pacientes avaliadas de acordo com o valor de SUVmax.

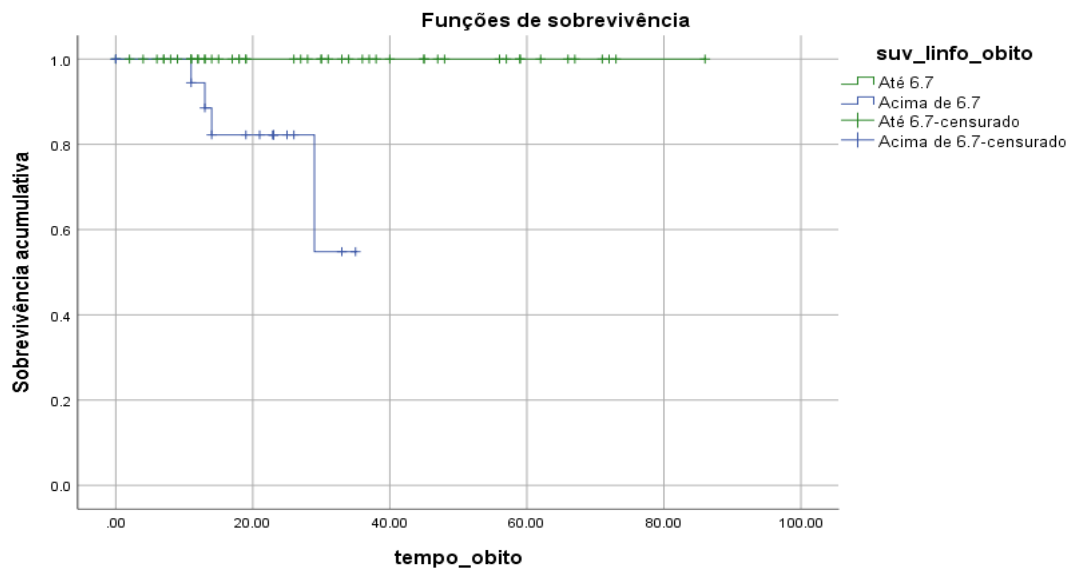


Figura 6 - Sobrevida global das pacientes avaliadas de acordo com o valor de SUVmax dos linfonodos axilares.

A Tabela 9 demonstra os resultados da regressão de Cox para sobrevida global em relação à idade, imunofenótipo (comparado TN com Luminal, pelo pequeno número de casos HER2), SUVmax do tumor primário, presença de linfonodo axilar com concentração anômala no PET e SUVmax dos linfonodos axilares. Apenas o SUVmax dos linfonodos axilares apresentou correlação significativa com sobrevida global, sendo o risco 15,7% maior para cada aumento de uma unidade no valor do SUV.

Tabela 9 - Valores da regressão de Cox para sobrevida global.

Variáveis	HR	IC95%	p
Idade	1.010	0.944–1.082	0.767
Imunofenótipo TN	1.184	0.132–10.604	0.880
SUVmax tumor primário	1.078	0.970-1.197	0.162
Presença de linfonodo axilar no PET	3.098	0.346-27.735	0.312
SUVmax linfonodos axilares	1.157	1.046–1.280	0.005

5.5 EXEMPLOS DE CASOS

Caso 1: Paciente feminina, 38 anos, com queixa de área palpável na mama direita, com achados correspondentes na mamografia, ultrassonografia, RM e PET-CT (Figura 7), cujo diagnóstico anatomopatológico foi de CMI, subtipo Luminal B.

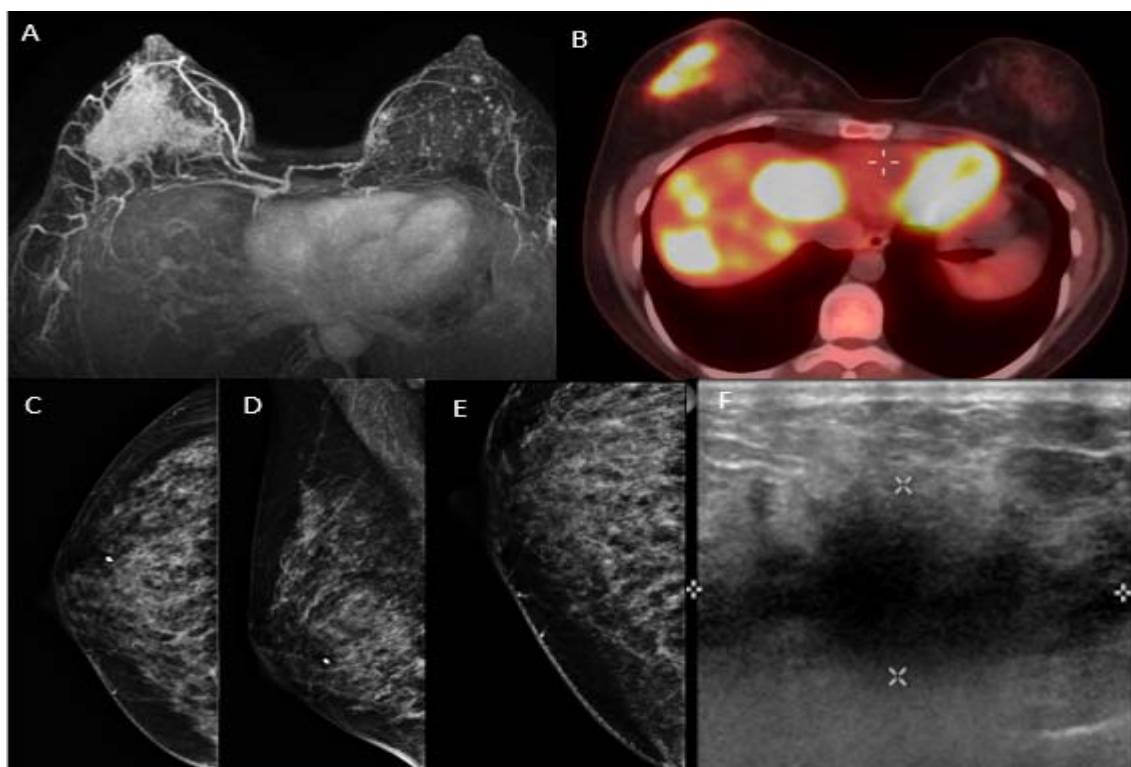


Figura 7 - Exemplo de caso de paciente com queixa palpável na mama direita. A) RM de mamas (axial reconstrução 3D MIP) demonstrando extensa área de realce segmentar ocupando os quadrantes inferiores da mama direita, estendendo-se até a papila. B) PET/CT com protocolo dedicado demonstrando área de captação anômala no QIL com SUV 6,8. C-E) Mamografia nas incidências crânio caudal, médio lateral oblíqua e magnificada evidenciando microcalcificações pleomórficas finas de distribuição regional na região central da mama direita. F) US de mamas demonstrando área hipocogênica mal delimitada no quadrante inferolateral da mama direita.

Caso 2: Paciente feminina, 42 anos, apresentando área palpável na mama direita associada a espessamento e hiperemia cutânea, compatível com tumor inflamatório. RM e PET-CT demonstraram tumor multifocal associado a espessamento cutâneo difuso (Figura 8). O diagnóstico anatomopatológico foi de carcinoma lobular invasor superexpressor de HER2.

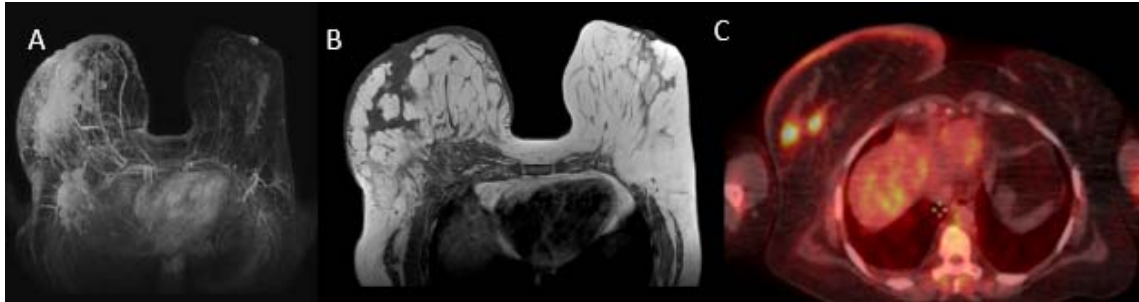


Figura 8 - Exemplo de caso de paciente com queixa palpável na mama direita, com achados cutâneos associados. A-B) RM de mamas em reconstrução axial 3D-MIP (A) e T1 sem saturação de gordura (B) demonstrando extensa área de realce segmentar ocupando a região central e quadrantes laterais da mama direita, associado a espessamento e realce cutâneo difusos. C) PET/CT FDG evidencia formações nodulares na mama com SUVmax de 5,3-7,3 e espessamento cutâneo difuso com SUVmax de 3,6.

Caso 3: Paciente feminina, 60 anos, com queixa de “endurecimento” da mama esquerda. MMG e RM demonstraram nódulo irregular na mama esquerda, com discreta concentração de FDG no PET-CT (Figura 9). Resultado anatomopatológico demonstrou carcinoma micropapilar invasivo, Grau II, grau nuclear 3., imunofenótipo Luminal B.

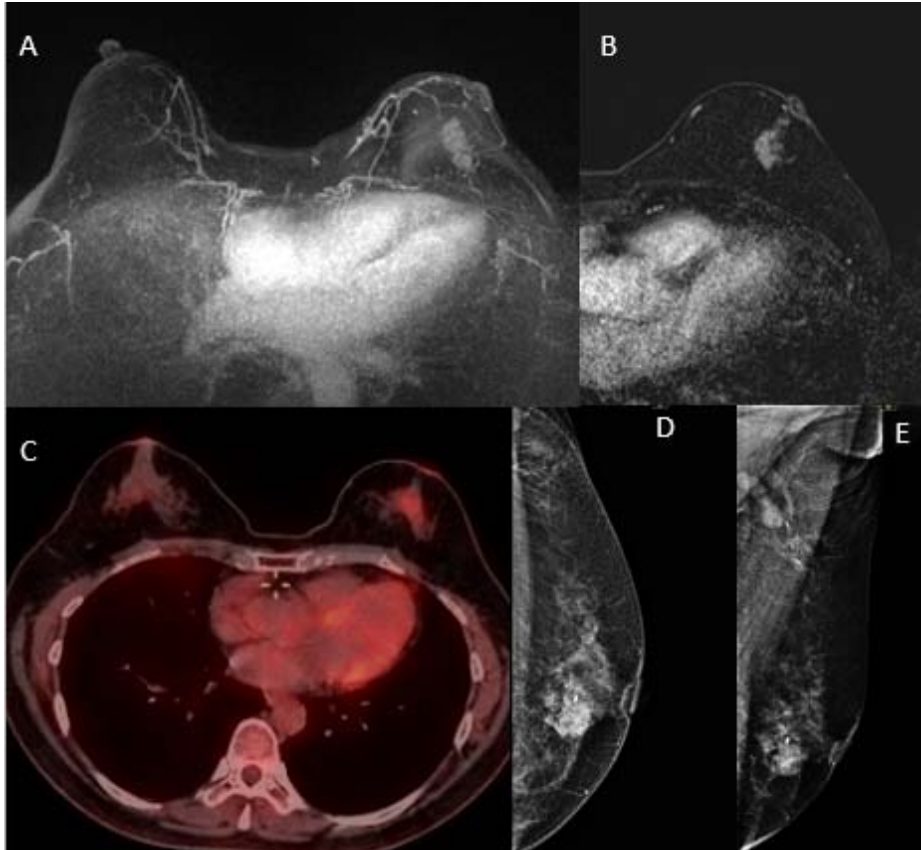


Figura 9 - Exemplo de caso de paciente com queixa palpável na mama esquerda. A-B) RM de mamas (A: axial reconstrução em 3D-MIP; B: subtração) demonstrando nódulo irregular localizado no terço médio da região central da mama esquerda. C) PET/CT FDG com área irregular na região central da mama esquerda com SUVmax de 1,8. D-E) Incidências mamográficas mostrando nódulo irregular localizado no terço médio da região central, com clipe metálico de permeio.

Caso 4: Paciente de 40 anos, lactante (5º mês de puerpério), evoluindo com nódulo palpável nos quadrantes inferiores da mama direita (Figura 10), não caracterizado na mamografia devido à alta densidade da mama. Ultrassonografia evidencia nódulo hipoecogênico e irregular na mama direita e nódulo arredondado na mama esquerda. Resultado anatomopatológico demonstrou carcinoma invasivo na mama direita Her2. O nódulo da mama esquerda teve resultado benigno na biópsia.

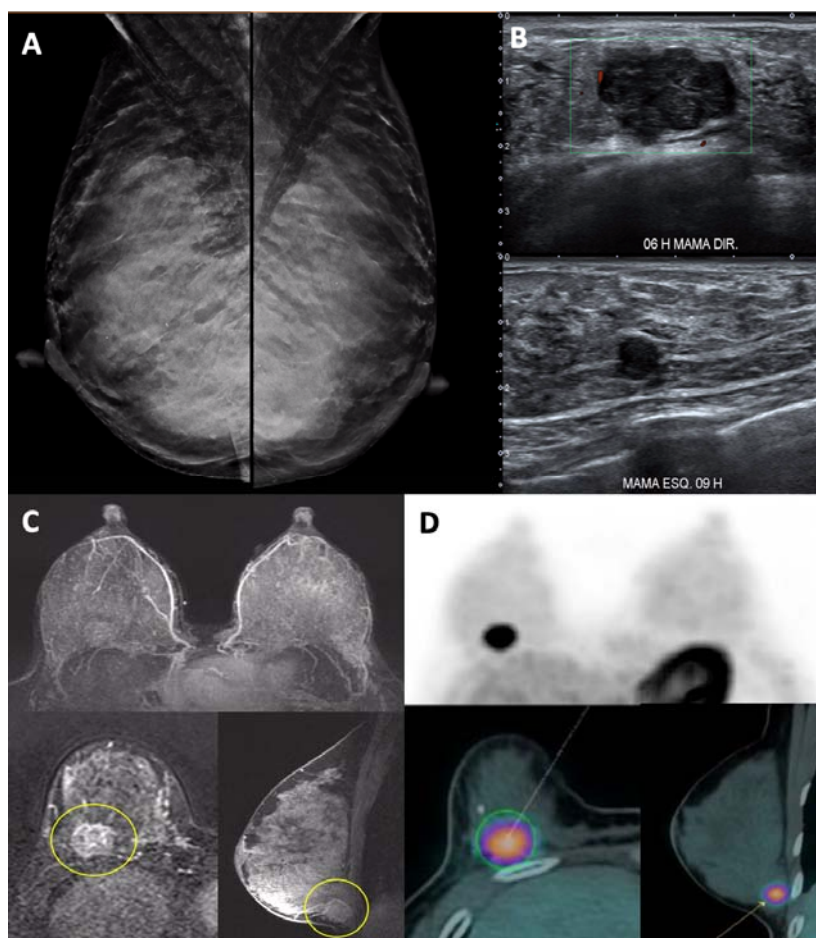


Figura 10 - Exemplo de caso de paciente lactante com nodulação na mama direita. Mamografia (A) com mamas extremamente densas sem evidência de nódulos. USG (B) demonstrou nódulo lobulado na mama direita, compatível com tumor primário, e nódulo adicional na mama esquerda. RM das mamas (C) evidenciando tumor primário na mama direita e impregnação difusa do parênquima bilateralmente (padrão lactacional), o que prejudica a avaliação. PET-CT com protocolo para mama (D) demonstrando lesão única na mama direita, com SUV = 9,8, sugerindo tumor com alta agressividade, concordante com achados histológicos e imunohistoquímicos.

Caso 5: Paciente de 50 anos, com diagnóstico de carcinoma invasivo multicêntrico na mama direita, subtipo luminal B, associado a linfonodopatia axilar, caracterizados na RM e PET-CT (Figura 11).

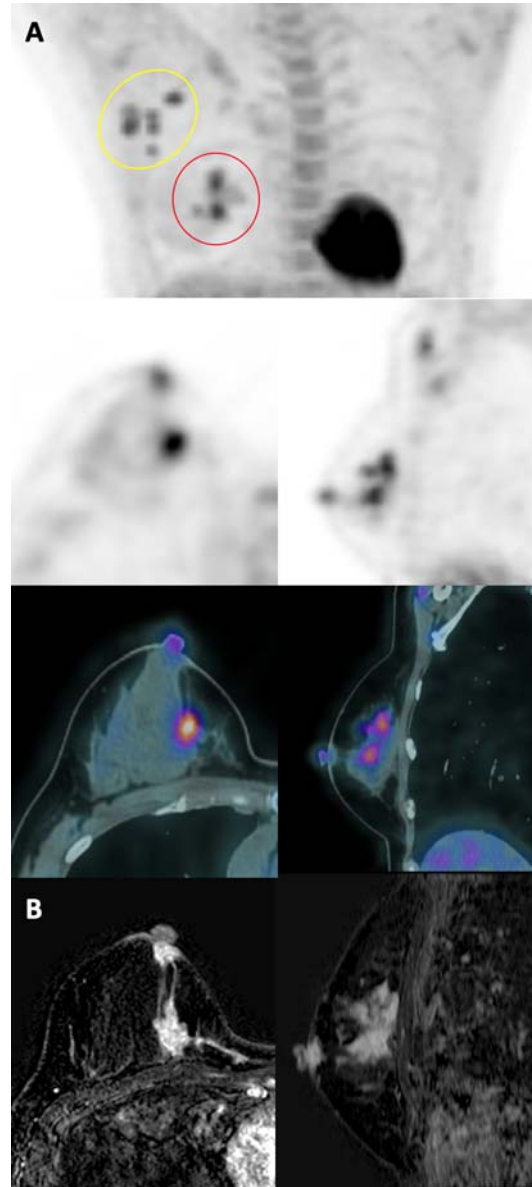


Figura 11 - Exemplo de caso de carcinoma multicêntrico. PET-CT (A) com protocolo para mama (imagens coronal, axial e sagital) demonstrou múltiplos focos de hipermetabolismo na mama (círculo vermelho) e axila (círculo amarelo) direitas. RM das mamas (B) (axial e sagital) confirmando achados do PET-CT.

6 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram-se concordantes com a literatura, apresentando acurácia de 97,6% para detecção do carcinoma mamário invasivo, cujas lesões apresentavam valor do SUV_{máx} variando de 1,00 a 32,90.

Não há consenso na literatura sobre o ponto de corte ideal do SUV_{max} para caracterização de lesões mamárias benignas ou malignas. No trabalho de Chae et al. (2012) que avaliou 60 lesões mamárias, sendo 32 malignas e 28 benignas, concluiu-se que o valor de corte de 2,3 apresenta especificidade do SUV_{max} para diferenciação de lesões mamárias benignas e malignas de 61,3% e 76,3%, respectivamente.

Outro estudo que avaliou 172 pacientes que foram submetidas à PET/CT 18F-FDG e RM de mamas, ambos em posição prona, demonstrou que estes exames alcançaram acurácia de 93%, sem diferenças significativas na sensibilidade ($p = 0,125$), especificidade ($p = 0,344$) ou acurácia ($p = 1$). E, embora não tenha sido encontrada diferença significativa para lesões menores que 10 mm, a RM de mamas pareceu ser mais sensível mas menos específica que o PET/CT 18F-FDG. Este trabalho demonstrou também que o valor do SUV_{max} encontrado não foi útil para diferenciar lesões benignas de malignas (Magometschnigg et al. 2015).

A correlação dos achados do PET/CT FDG com os outros métodos de imagem apresentou boa concordância. Nosso trabalho demonstrou ainda que tumores com características histológicas e imunohistoquímicas mais agressivas, como alto grau nuclear, grau histológico III e subtipo Triplo Negativo, apresentam maior valor de SUV_{máx}.

O mesmo resultado foi demonstrado em um trabalho que analisou 50 pacientes com câncer de mama localmente avançado ou recorrente que foram submetidas ao exame PET/CT18F-FDG para estadiamento pré-operatório, onde observou-se que o valor médio do SUV foi significativamente diferente entre os grupos tumorais grau 1 ($3,3 \pm 1,8$), grau 2 ($4,5 \pm 2,9$) e grau 3 ($5,8 \pm 3,3$) ($p = 0,05$). O autor também concluiu que a negatividade do receptor hormonal, o alto índice do Ki-67 e tumores Triplo Negativo também estão associados ao aumento da captação de 18F-FDG (Orsaria et al. 2018). Entretanto, tal estudo não foi realizado com bobina dedicada para mamas em decúbito ventral.

Outros trabalhos da literatura também demonstram que o subtipo molecular Triplo Negativo apresentam um maior valor de SUV_{max}, proporcional às suas características biológicas agressivas, sendo detectados com mais alta sensibilidade nas imagens do PET/FDG

(Basu et al. 2008; Ueda et al. 2008; Arslan et al. 2018). No trabalho de Mavi et al (2007) a análise de 25 peças cirúrgicas de tumores demonstrou que tumores hormonais positivos não apresentaram concentração anômala do 18F-FDG.

Com relação a histologia, trabalhos mostram que o carcinoma ductal invasivo, o subtipo maligno mais comum da mama, apresenta captação média do SUV significativamente maior que o carcinoma lobular invasivo (Buck et al. 2002; Chakraborty et al. 2018).

O Ki-67 é uma proteína nuclear utilizada como um marcador de proliferação celular, reconhecendo um antígeno nuclear expresso. Sua associação com outros marcadores prognósticos tem sido estudada por vários autores, embora os resultados sejam frequentemente controversos (Molino et al. 1997; Higuchi et al. 2016). Uma revisão realizada em 2019 que analisou 32 estudos com 1801 pacientes identificou correlação moderada entre o Ki-67 e o SUVmax captado no PET-FDG, presumindo que o metabolismo da glicose pode ser mais fortemente associado a outros fatores de proliferação celular do que o Ki-67 (Surov et al. 2019).

Embora a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC 2018), não preconize que o PET/CT seja utilizado para o estadiamento ou seguimento de pacientes com câncer de mama e as Diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2020, contraindiquem o seu uso para o estadiamento de pacientes em estágio I, II ou estágio III operável pela sua alta taxa de resultados falso-negativos na detecção de lesões pequenas (< 10 mm) e/ou de baixo grau e as altas taxas de exames falso-positivos, acredita-se que este método poderá ser cada vez mais utilizado para a avaliação complementar do câncer de mama. Entretanto, o custo adicional para o prestador de saúde para a realização deste exame precisa ser calculado com precisão (Orsaria et al. 2018).

A avaliação da sobrevida global deste estudo demonstra que pacientes que tiveram SUVmax acima de 7 apresentaram pior sobrevida global comparada às pacientes com SUVmax igual ou menor que 7 (71,4 x 85,8 meses).

Vários autores investigaram a utilidade do PET/CT 18F-FDG na previsão dos resultados clínicos do câncer de mama e propuseram valores de corte do SUVmax. Jo et al. (2015), indicou que um SUVmax de 5,95 era o valor de corte ideal para prever sobrevida livre de doença. Já a curva característica de operação do receptor (ROC) de outro trabalho que analisou 157 pacientes submetidas ao PET/CT sugeriu que o valor de 8,7 fosse o valor de corte pra prever sobrevida livre de recorrência, juntamente com o tamanho do tumor, status do linfonodo axilar e receptor de estrogênio (Yoo et al. 2017) e, o estudo de Ueda et al. (2008) considera que o valor de SUV de 4,0 pode ser um dos melhores para prever o prognóstico da

doença, com incidência significativamente maior de mortalidade após 10 anos no grupo acima desse valor (Ueda et al. 2008). Resultado semelhante foi obtido em uma meta-análise de 15 estudos com 3574 pacientes concluiu que aquelas pacientes com SUVmax alto da lesão primária podem apresentar um risco maior de recorrência ou uma progressão ruim (Diao et al. 2018).

A taxa de sobrevida de pacientes com doença locorregional em 5 anos é de 76-99% e, naqueles que apresentam metástases à distância, essa taxa diminui para 20-28%. Os exames de mamografia, ultrassom de mamas e RM de mamas ajudam a determinar com precisão a extensão da doença local, enquanto a cintilografia óssea, TC/RM abdominal, TC de tórax e PET-CT 18F-FDG desempenham importância no estadiamento sistêmico. Portanto, embora não seja apropriado para todas as pacientes com carcinoma mamário, em pacientes apropriadas, o PET-CT 18F-FDG pode desempenhar um papel importante principalmente na suspeita de metástases à distância (Ulaner 2019).

Com relação às limitações do método, além do seu alto custo e disponibilidade limitada (Schirrmester et al. 2001), um trabalho que avaliou 144 pacientes com imagens mamárias suspeitas que foram submetidas ao PET/CT FDG concluiu que o PET possui um alto valor preditivo positivo (96,6%) para o câncer de mama, entretanto, efeitos de volume parcial e atividade metabólica dependentes do tipo do tumor são as limitações mais significativas do exame, sendo improvável que o número de procedimentos invasivos seja significativamente reduzido pelo achado do PET em pacientes com mamografia anormal (Avril et al. 2000). Entretanto, a fusão das imagens do PET/CT com outros métodos de imagem como a RM de mamas pode levar a uma redução de biópsias desnecessárias (Pinker et al. 2014).

Atualmente, o 18F-FDG é o radiofármaco mais amplamente utilizado para a avaliação do câncer de mama, baseado na afinidade das células com o metabolismo glicolítico aumentado (Bispo et al. 2019). Porém, existem outros radiofármacos que podem também ser utilizados nos exames de PET/CT para a avaliação das mamas. Por exemplo, o 18F-fluoroestradiol ([18F] FES), um análogo do estrogênio que possui características semelhantes ao estradiol, proporcionando alta afinidade pelos receptores nucleares de estrogênio, que permite avaliar o perfil do receptor de células tumorais (Sundararajan et al. 2007; Kumar et al. 2019). O receptor de estrogênio α (ER α) é um importante biomarcador prognóstico do câncer de mama (Miladinova 2019).

A 18F-Fluorotimidina (FLT), um análogo da timidina, cujo acúmulo nos tecidos está relacionado com a atividade da timidina cinase-1, envolvida na síntese de DNA, permite

avaliar o grau de proliferação celular de tecidos normais e neoplásicos podendo ser útil na avaliação de tumores e resposta ao tratamento neoadjuvante (David Ladron 2013). O trabalho de Surov et al. (2019), sugere ainda que o SUVmax derivado do PET/FLT apresenta associações mais fortes com o Ki-67, sendo mais sensível que o PET/FDG para prever o potencial de proliferação celular. Outro radiofármaco, de uso mais restrito, o ^{64}Cu -DOTA-trastuzumabe pode ser útil para a avaliação de câncer de mama primário ou metastático positivo para HER2 (Tamura et al. 2013) entretanto, com eficácia limitada pois atividades significativas acontecem de 3 a 5 dias após a sua administração (Miladinova 2019).

A imagem híbrida da RM com PET também pode ser muito promissora na avaliação de pacientes com carcinoma mamário, uma vez que reúne a sensibilidade molecular do PET, a imagem anatômica de alto contraste da RM e seus recursos funcionais em um único exame de PET/RM (Melsaether e Moy 2017), fornecendo aos radiologistas imagens multiparamétricas que o permitem avaliar e utilizar essas informações para caracterizar a heterogeneidade do tumor (Pujara et al. 2019).

Os resultados deste trabalho devem ser pautados dentro de algumas limitações. O estudo foi retrospectivo, não sendo possível analisar todas as imagens dos casos. A amostra final analisada foi pequena porque muitas pacientes apresentavam dados insuficientes ou não tinham exames anteriores na instituição. A análise do FDG no PET/CT foi incluída neste estudo independentemente do tamanho da lesão e, pequenos tumores podem ser subestimados devido ao efeito do volume parcial. A avaliação dos linfonodos axilares também foi limitada ao PET/CT pois não investigamos o desfecho deste achado quanto a realização da punção/biópsia ou ressecção axilar. Além disso, foi realizado em um único centro oncológico.

No entanto, os resultados aqui apresentados confirmam que o PET/CT ^{18}F -FDG em decúbito ventral apresenta elevada sensibilidade para a avaliação do carcinoma mamário invasivo e poderá ser utilizado como um método adicional para a avaliação destas pacientes, inclusive com valor prognóstico, contribuindo para a tomada de decisão terapêutica mais individualizada.

7 CONCLUSÕES

- O PET/CT com protocolo dedicado para mama apresentou elevada sensibilidade para avaliação de pacientes com carcinoma mamário na nossa amostra, permitindo uma boa correlação das lesões com os outros métodos de imagem, principalmente a RM de mamas.
- Nosso estudo sugere que os valores do SUVmax obtidos no PET/CT em decúbito ventral tem correlação com fatores histológicos associados a maior agressividade tumoral e ao imunofenótipo do tumor, mostrando que os tumores triplo-negativos possuem maiores valores de captação do ^{18}F -FDG.
- O PET/CT em decúbito ventral demonstrou ser um bom biomarcador prognóstico nas pacientes com CMI, apresentando correlação dos valores de SUVmax com a sobrevida global.

8 REFERÊNCIAS

American College of Radiology-ACR. ACR BI-RADS® Atlas-Breast MRI. 2013. Disponível em: <https://bit.ly/2BtKARw>. [2020 jan 30].

Aarstad EM, Nordhaug P, Naghavi-Behzad M, Larsen LB, Gerke O, Hildebrandt MG. Prevalence of focal incidental breast uptake on FDG-PET/CT and risk of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Hybrid Imaging*. 2019;3(1):16.

Abramson RG, Lambert KF, Jones-Jackson LB, Arlinghaus LR, Williams J, Abramson VG, et al. Prone versus supine breast FDG-PET/CT for assessing locoregional disease distribution in locally advanced breast cancer. *Acad Radiol*. 2015;22(7):853-9.

Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *J Am Med Assoc*. 2003;290(24):3199-206.

Arslan E, Çermik TF, Trabulus FDC, Talu ECK, Başaran Ş. Role of 18F-FDG PET/CT in evaluating molecular subtypes and clinicopathological features of primary breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2018;39(7):680-90.

Avril N, Rosé CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol*. 2000;18(20):3495-502.

Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer*. 2008;112(5):995-1000.

Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *Am J Roentgenol*. 2009;192(2):390-9.

Bispo ACDA, Nascimento LTC, Costa FM, Da Silva JB, Mamede M. Development of an HPLC method for the radiochemical purity evaluation of [18F]fluoroestradiol. *Braz J Radiat Sci*. 2019;7(2A):1–9.

Bitencourt AGV, Lima ENP, Chojniak R, Marques EF, de Souza JA, Graziano L, et al. Correlação entre resultado do PET/CT e achados histológicos e imuno-histoquímicos em carcinomas mamários. *Radiol Bras*. 2014;47(2):67-73.

Buck A, Schirrmeister H, Kühn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: Correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med*. 2002;29(10):1317-23.

Burnside ES, Trentham-Dietz A, Shafer CM, Hampton JM, Alagoz O, Cox JR, et al. Age-based versus risk-based mammography screening in women 40–49 years old: a cross-sectional study. *Radiology* 2019;292(2):321-8.

Chae EY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Kim HJ, Oh HY, et al. Analysis of incidental focal hypermetabolic uptake in the breast as detected by 18F-FDG PET/CT: clinical significance and differential diagnosis. *Acta Radiol*. 2012;53(5):530–5.

Chakraborty D, Basu S, Ulaner GA, Alavi A, Kumar R. Diagnostic role of fluorodeoxyglucose pet in breast cancer: a history to current application. *PET Clin*. 2018;13(3):355-61.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde-CONICTEC. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. nº 350-fevereiro/2018. Disponível em: <https://bit.ly/3fZY9ag>. [2020 fev 20].

David Ladron DGH. Utilidad clínica oncológica y no oncológica del PET/CT. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2013; 24(1):78-87.

Diao W, Tian F, Jia Z. The prognostic value of SUVmax measuring on primary lesion and ALN by 18F-FDG PET or PET/CT in patients with breast cancer. *Eur J Radiol.* 2018;105(37):1-7.

Do Nascimento JHR, Da Silva VD, Maciel AC. Acurácia dos achados ultrassonográficos do câncer de mama: Correlação da classificação BI-RADS® e achados histológicos. *Radiol Bras.* 2009;42(4):235-40.

Higuchi T, Nishimukai A, Ozawa H, Fujimoto Y, Yanai A, Miyagawa Y, et al. Prognostic significance of preoperative 18F-FDG PET/CT for breast cancer subtypes. *Breast* 2016;30(1):5-12.

Jo JE, Kim JY, Lee SH, Kim S, Kang T. Preoperative 18F-FDG PET/CT predicts disease-free survival in patients with primary invasive ductal breast cancer. *Acta Radiol.* 2015;56(12):1463-70.

Kumar M, Salem K, Michel C, Jeffery JJ, Yan Y, Fowler AM. 18F-fluoroestradiol PET imaging of activating estrogen receptor- α mutations in breast cancer. *J Nuc Med.* 2019;60(9):1247-52.

Lee CH, David D, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol* 2010;7(1):18-27.

Lee JH, Jeon TJ, Ahn SG, Jeong J, Seok JW, Ryu YH. Variations in 18F-FDG uptake in breast cancer depending on PET/CT acquisition position. *Clin Radiol.* 2016;71(1):86-91.

Lurie RH, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Version 2.2020 Breast Cancer. 2020;

Magometschnigg HF, Baltzer PA, Fueger B, Helbich TH, Karanikas G, Dubsy P, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT compared with that of contrast-enhanced MRI of the breast at 3 T. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(11):1656-65.

Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, et al. ACR appropriateness criteria breast cancer screening. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(11):R45–R9.

Makdissi FB, Lima AJA, Osório CABT, Vivas DV, Faria EP, Gondim GRM, et al. Câncer de mama. In: Lopes A, Costa CML, Soares FA, Guimarães GC, Yeyasu H, Kowalski LP, et al. *Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia*. 4ª ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2017. p.240-51.

Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the art. *Radiology* 2019;292(3):520-36.

Marques EF, De Medeiros MLL, De Souza JA, Mendonça MC, Bitencourt AGV, Chojniak R. Indicações de ressonância magnética das mamas em um centro de referência em oncologia. *Radiol Bras*. 2011;44(6):363-6.

Mavi A, Cermik TF, Urhan M, Puskulcu H, Basu S, Yu JQ, et al. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J Nucl Med*. 2007;48(8):1266-72.

Melsaether A, Moy L. Breast PET/MR imaging. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(3):579-89.

Miladinova D. Molecular imaging in breast cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019;53(5):313-9.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa/2020 incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020.

Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Bonetti A, et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: Associations with clinical and pathological variables and prognosis. *Int J Cancer*. 1997;74(4):433-7.

Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: Correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):389-94.

Orsaria P, Chiaravalloti A, Caredda E, Marchese PV, Titka B, Anemona L, et al. Evaluation of the usefulness of FDG-PET/CT for nodal staging of breast cancer. *Anticancer Res.* 2018;38(12):6639-52.

Ozkan EE, Sengul SS, Erdogan M, Gurdal O, Eroglu HE. 18F-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography in locoregional staging and assessment of biological and clinical aggressiveness of breast cancer subtypes. *Nucl Med Commun.* 2019;40(10):1043-50.

Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, et al. The evolving role of FDG-PET/CT in the diagnosis, staging, and treatment of breast cancer. *Mol Imaging Biol.* 2019;21(1):1-10.

Pinker K, Bogner W, Baltzer P, Karanikas G, Magometschnigg H, Brader P, et al. Improved differentiation of benign and malignant breast tumors with multiparametric 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging: a feasibility study. *Clin Cancer Res.* 2014;20(13):3540-9.

Pujara AC, Kim E, Axelrod D, Melsaether AN. PET/MRI in breast cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2019;49(2):328-42.

Saadatmand S, Geuzinge HA, Rutgers EJT, Mann RM, de Roy van Zuidewijn DBW, et al. MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRIsc): a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1136-47.

Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;57(2):75-89.

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

Schirrmeister H, Kühn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Hörster T, Nüssle K, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(3):351-8.

Sundararajan L, Linden HM, Link JM, Krohn KA, Mankoff DA. 18F-Fluoroestradiol. *Semin Nucl Med*. 2007;37(5):470-6

Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Associations between PET parameters and expression of Ki-67 in breast cancer. *Transl Oncol*. 2019;12(2):375-80.

Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, Tsuda H, Suzuki J, Kono Y, et al. 64Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. *J Nucl Med*. 2013;54(11):1869-75.

Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Shigekawa T, Fukatsu K, Kondo N, et al. Clinicopathological and prognostic relevance of uptake level using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(4):250-8.

Ulaner GA. PET/CT for patients with breast cancer: where is the clinical impact? *Am J Roentgenol*. 2019;213(2):254-65.

Yano F, Itoh M, Hirakawa H, Yamamoto S, Yoshikawa A, Hatazawa J. Diagnostic accuracy of positron emission mammography with 18F-fluorodeoxyglucose in breast cancer tumor of less than 20 mm in Size. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2019;7(1):13-21.

Yoo J, Yoon HJ, Kim BS. Prognostic value of primary tumor SUVmax on F-18 FDG PET/CT compared with semi-quantitative tumor uptake on Tc-99m sestamibi breast-specific gamma imaging in invasive ductal breast cancer. *Ann Nucl Med*. 2017;31(1):19-28.

Yutani K, Tatsumi M, Uehara T, Nishimura T. Effect of patients' being prone during FDG PET for the diagnosis of breast cancer. *Am J Roentgenol*. 1999;173(5):1337-9.

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



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **17/07/2018**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **22/05/2018**, **aprovaram** a realização do projeto nº. **2544/18** intitulado: **"AVALIAÇÃO DO CARCINOMA MAMÁRIO INVASIVO PELO PET-CT COM 18F-FDG EM DECÚBITO VENTRAL: CORRELAÇÃO COM ACHADOS RADIOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS."**

Pesquisador responsável: Dr. Almir Galvão Bitencourt
Aluno: Carla Chizuru Tajima (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 2018.

Atenciosamente,

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

Apêndice 1 - Ficha de Coleta de Dados

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS		
Nome: _____		
RGH: _____		
Idade: _____		
Carcinoma de mama prévio: (0) Não (1) Sim (9) Não encontrado		

PET-CT com 18F-FDG		Data: _____
Indicação do exame: (1) Sem câncer de mama (2) (2) Estadiamento inicial (3) Pós-quimioterapia neoadjuvante (pré-operatório) (4) Seguimento / Controle / Reestadiamento pós-operatório (5) Seguimento / Controle sem indicação cirúrgica		
Avaliação subjetiva da mama: (1) Positivo (2) Negativo SUV máximo: _____		
Localização da lesão: Mama direita () Mama esquerda () (1) QSL (2) QIL (3) QIM (4) QSM (5) JQQSS (6) JQQLL (7) JQQII (8) JQQMM (9) RRA (10) Outro: _____		
Lesão: Única () Multifocal () Multicêntrica ()		
Valor do SUV: Decúbito ventral: _____ Decúbito dorsal: _____		
Linfonodomegalia axillar: (1) Positivo (2) Negativo (8) NSA SUV máximo: _____		
Metástase à distância: (1) Sim (2) Não Se sim, () Pulmão () Fígado () Linfonodo () Outros: _____ SUV máximo: _____		

MAMOGRAFIA

Realizou: (1) Sim (2) Não Se sim, data do exame: _____

Lesão:

Única () Multifocal () Multicêntrica ()

Tipo da lesão: (1) Calcificação (2) Assimetria (3) Assimetria focal
(4) Distorção arquitetural (5) Nódulo
(6) Outro: _____

ACR BI-RADS:

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (9) Sem ACR BI-RADS

Linfonodomegalia axillar:

(0) Não (1) Sim Tamanho (menor eixo): _____ mm

Outra lesão maligna identificada no PET (ACR BI-RADS 4/5/6):

(1) Sim (2) Não Se sim, local: _____

ULTRASSONOGRAFIA

Realizou: (1) Sim (2) Não Se sim, data do exame: _____

Lesão:

Única () Multifocal () Multicêntrica ()

Tipo da lesão:

(1) Imagem nodular (2) nódulo (3) distorção arquitetural
(4) Outro: _____ Se nódulo, tamanho: _____ mm

ACR BI-RADS:

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (9) Sem ACR BI-RADS

Linfonodomegalia axillar:

(0) Não (1) Sim Tamanho (menor eixo): _____ mm

Outra lesão maligna identificada no PET (ACR BI-RADS 4/5/6):

Sim (2) Não Se sim, local: _____

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Realizou: (1) Sim (2) Não Se sim, data do exame: _____

Lesão:

Única () Multifocal () Multicêntrica ()

Tipo da lesão:

(1) Nódulo (2) Realce não nodular (3) Focos
(4) Outro: _____ Se nódulo, tamanho: _____ mm

ACR BI-RADS:

(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (9) Sem ACR BI-RADS

Linfonodomegalia axilar:

(0) Não (1) Sim Tamanho (menor eixo): _____ mm

Outra lesão maligna identificada no PET (ACR BI-RADS 4/5/6):

Sim (2) Não Se sim, local: _____

ANATOMOPATOLÓGICO**Biópsia:** (1) Core biopsy (2) Mamotomia (3) PAAF

Guiada por: (1) Mamografia (2) ultrassom (3) outro: _____

Cirurgia: (1) Ressecção Segmentar (2) Quadrantectomia
(3) Mastectomia/Adenomastectomia (0) Outro: _____

Lesão:

(1) Benigno (a) Fibroadenoma (b) Alteração fibrocística
(c) Papiloma (d) Outro: _____

(2) Maligno

Se maligno:**Tipo Histológico:**

- (1) CDI NST (2) CLI (3) Outro: _____
- Subtipo especial:
 - (1) Medular (2) Mucinoso (3) Tubular (4) Papilífero
 - (5) Doença de Paget (6) Filóide (7) Metaplásico
 - (9) Outro: _____
- Carcinoma *in situ* associado:
 - (0) Não (1) Sim
 - Porcentagem da neoplasia: _____ %

Grau de malignidade:

- Histológico: (1) I (2) II (3) III
- Nuclear: (1) (2) (3) (4)
- Índice mitótico (mitose/campo):

Aspectos associados:

- Necrose: (0) Não (2) Sim (9) NSA
- Reação desmoplásica: (0) Ausente (1) Discreto (2) Moderado (3) Acentuado (9) NSA
- Infiltrado inflamatório estromal: (0) Ausente (1) Discreto (2) Moderado (3) Acentuado (9) NSA

Invasão:

- Vascular: (0) Não (1) Sim
- Perineural: (0) Não (1) Sim
- Linfática: (0) Não (1) Sim

Imunohistoquímica:

- Imunofenótipo: (1) Luminal A (2) Luminal B (3) Triplo negativo puro (4) HER-2
(5) Basalóide (6) Outro (especificar): _____
- Receptores:
 - Estrógeno: (0) Não (1) Sim _____ %
 - Progesterona: (0) Não (1) Sim _____ %

☐ HER-2/c-erb-2: (0) Não (1) Sim _____% ☐ Ki-66: (0) Negativo (1) Positivo _____%
Linfonodos: - Nº retirados: _____ - Nº comprometidos: _____
Estadiamento patológico: _____

SEGUIMENTO PÓS-CIRÚRGICO	
Viva:	(1) sim (2) não
Recidiva:	(1) local _____ (2) data: _____
Metástase:	(1) sim (2) não Se sim, local _____ Se sim, data: _____
Óbito:	(1) sim (2) não (3) Se sim, causa: _____

PÓS-QUIMIOTERAPIA NEAODJUVANTE:	
() PET-CT com 18F-FDG () RM () Outro: _____	
Reposta: () Ausente () Parcial () Completa	
Protocolo anatomopatológico final: - Dimensão do leito tumoral primário macroscópico (mm): _____ - Dimensão do leito tumoral residual (mm): _____ - Neoplasia residual microscópica: (1) Presente (2) Ausente - Porcentagem de celularidade do carcinoma global residual: _____% - Porcentagem de celularidade do carcinoma residual <i>in situ</i>: _____% - Linfonodos positivos: _____ - Dmet (mm): _____ mm	
Residual Cancer Burder (RCB): - Índice de neoplasia residual (valor): _____ - Classe de área de neoplasia residual: (1) pCR (2) RCB-I (3) RCB-II (4) RCB-III	