

**FUSÃO DAS IMAGENS DE PET-CT COM ¹⁸F-
FDG E RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA
NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES MAMÁRIAS
PRIMÁRIAS**

ALMIR GALVÃO VIEIRA BITENCOURT

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

Área de concentração: Oncologia

**Orientador: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima
Co-Orientador: Dr. Rubens Chojniak**

São Paulo

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Bitencourt, Almir Galvão Vieira

Fusão das imagens de PET-CT com 18f-FDG e ressonância nuclear magnética no diagnóstico de lesões mamárias primárias /
Almir Galvão Vieira Bitencourt – São Paulo, 2013.

67p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Eduardo Nóbrega Pereira Lima

Descritores: 1. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS.
2. RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA 3. NEOPLASIAS DA MAMA.
4. DIAGNÓSTICO.

DEDICATÓRIA

*A minha esposa Flávia, minha maior inspiração, pelo amor, incentivo e
companheirismo em todos os momentos dessa jornada.*

*A meus pais, pelo exemplo de dedicação e força, e por acreditarem em mim
sempre.*

AGRADECIMENTOS

A Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente, pela oportunidade de conciliar a residência médica com o doutorado.

Aos meus orientadores, Dr. Eduardo e Dr. Rubens, por viabilizar este projeto, pela amizade, confiança e estímulo para investir cada vez mais na carreira acadêmica e científica.

Aos muitos orientadores extra-oficiais que tive durante esta fase, Dra. Paula, Dr. Chiang, Dr. Marcos Duarte, Dra. Miriam, e especialmente a Dra. Elvira e Dra. Juliana, com os quais pude realizar muitos trabalhos e aprender muito mais que apenas radiologia.

A meus colegas da residência (Adriana, Eduardo, Pedro e Wagner), não poderia ter tido uma turma melhor, sem eles não teria sido possível chegar até aqui.

A todos os colegas do Departamento de Imagem do Hospital AC Camargo, médicos titulares, residentes, biomédicos, auxiliares e administrativo, pela convivência diária e apoio para realização deste trabalho. A Luciane e todos os funcionários da recepção que me ajudaram no agendamento dos exames.

Aos médicos do Departamento de Mastologia do Hospital AC Camargo, por apoiarem este projeto, em especial ao Dr. Wesley, que colaborou ativamente desde os momentos iniciais.

A meus pais (Valmir e Railda), irmãos (Aline, Alissandro, Ivan e Verbena) e sobrinho (Guga), pelo carinho de sempre e por serem a base da minha formação pessoal e profissional.

A meus sogros (José Carlos e Nedy) e cunhada (Bia), minha segunda família, por estarem sempre comigo e apostarem no meu sucesso.

Em especial, a minha esposa Flávia, co-autora de tudo que eu faço, por me estimular a crescer, me apoiar nos momentos difíceis e valorizar as minhas conquistas e realizações.

RESUMO

Bitencourt A. **Fusão das Imagens de PET-CT com ^{18}F -FDG e ressonância nuclear magnética no diagnóstico de lesões mamárias primárias.** São Paulo; 2013. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A Ressonância Nuclear Magnética (RM) vem ganhando crescente importância no diagnóstico e manejo de pacientes com câncer de mama. No entanto, apesar de apresentar uma elevada sensibilidade para o diagnóstico de câncer de mama, a especificidade da RM mamária é apenas moderada. Para alguns autores, um aumento na especificidade da RM pode ser alcançado através da avaliação combinada com métodos de imagem metabólicos, como a Tomografia por Emissão de Pósitrons - Tomografia Computadorizada (PET-CT) com ^{18}F -flúor-2-deoxi-D-glicose (^{18}F -FDG). Para adequada avaliação dos dois métodos, o PET-CT deve ser realizado com a paciente em decúbito ventral e as mamas pendentes, mesma posição utilizada na RM das mamas. **Objetivo Principal:** Confeccionar um dispositivo que permita a realização do PET-CT com ^{18}F -FDG em decúbito ventral, com as mamas pendentes, e avaliar a viabilidade da fusão das imagens de RM de mamas e PET-CT com ^{18}F -FDG (PET-RM) e seu potencial uso diagnóstico na caracterização de lesões mamárias primárias. **Materiais e Métodos:** Foram estudadas 60 pacientes com lesões mamárias suspeitas identificadas na RM. Estas pacientes foram submetidas ao PET-CT realizado com protocolo específico para este estudo e, posteriormente, a estudo histopatológico no Hospital A. C. Camargo. As imagens da RM e do PET-CT foram avaliadas individualmente e após fusão em software específico, e correlacionadas com os achados histopatológicos. **Resultados:** Foi desenvolvido com sucesso um dispositivo que permite a aquisição das imagens do PET-CT com a paciente em decúbito ventral, utilizando como molde a bobina utilizada para RM de mamas. Foram identificadas 76 lesões mamárias na RM, com diâmetro entre 06 e 94 mm, e 57 áreas de

concentração anômala de ^{18}F -FDG no PET-CT, com SUV máximo entre 0,8 e 23,1. Após fusão das imagens do PET realizado em decúbito ventral com as imagens da RM, observou-se que todas as áreas de metabolismo anormal no PET correspondiam a lesões previamente identificadas na RM. O resultado do estudo histopatológico evidenciou 17 lesões benignas (22,4%) e 59 malignas (77,6%). Considerando todas as lesões, a fusão PET-RM apresentou sensibilidade de 89,8%, especificidade de 76,5% e acurácia de 86,8%. Quando analisamos apenas as lesões nodulares com diâmetro ≥ 10 mm, a sensibilidade foi de 95,8%, especificidade de 83,3% e acurácia de 93,3%. **Conclusões:** Foi confeccionado com sucesso um dispositivo para aquisição das imagens do PET com a paciente em decúbito ventral, que tornou viável a fusão das imagens do PET e da RM. Na avaliação do potencial uso diagnóstico da fusão PET-RM, observou-se boa acurácia deste método na diferenciação entre lesões mamárias benignas e malignas, principalmente nas lesões nodulares com diâmetro ≥ 10 mm.

SUMMARY

Bitencourt A. [**Fusion of ^{18}F -FDG PET-CT and magnetic resonance imaging in the diagnosis of primary breast lesions**]. São Paulo; 2013. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Magnetic Resonance Imaging (MRI) has become increasingly important in the diagnosis and management of patients with breast cancer. However, despite a high sensitivity for the diagnosis of breast cancer, the specificity of breast MRI is only moderate. For some authors, an increase in MRI's specificity can be achieved by combining morphologic and dynamic MRI features with functional imaging methods, such as Positron Emission Tomography - Computed Tomography (PET-CT) with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG). For proper evaluation of the two methods, PET-CT should be performed with the patient in the same position used in breast MRI (prone position with the breasts pending). **Main Objectives:** To build a device that allows the performance of 18F-FDG PET-CT in prone position, with outstanding breasts, and to evaluate the feasibility of fusion of breast MRI and 18F-FDG PET-CT images (PET-MRI) and its potential diagnostic use in characterizing primary breast lesions. **Materials and Methods:** We studied 60 patients with suspicious breast lesions identified on MRI. These patients underwent PET-CT performed with specific protocol for this study and, subsequently, histological analysis at the Hospital A. C. Camargo. MRI and PET-CT images were evaluated individually and after fusion in specific software, and correlated with histopathologic findings. **Results:** We developed a device that allows the acquisition of the PET-CT images with the patient in the prone position, using as a template the coil used for breast MRI. It was identified 76 breast lesions on MRI, with diameters between 06 and 94 mm, and 57 areas of concentration anomalous in 18F-FDG PET-CT, with maximum SUV between 0.8 and 23.1. After fusion of PET images performed in the prone position with MRI imaging, we found that all areas of

abnormal metabolism in PET corresponded to previously identified lesions on MRI. The result of the histopathological study revealed 17 benign lesions (22.4%) and 59 (77.6%) malignant. Considering all lesions, PET-MRI fusion provided a sensitivity of 89.8%, specificity of 76.5% and accuracy of 86.8%. When analyzing only the nodular lesions with a diameter ≥ 10 mm, the sensitivity was 95.8%, specificity of 83.3% and accuracy of 93.3%.

Conclusions: We successfully developed a device for image acquisition of PET-CT in the prone position, which made possible the fusion of MRI and PET-CT images. In assessing the potential diagnostic use, PET-MRI fusion showed good accuracy in differentiating between benign and malignant breast lesions, especially in nodular lesions with a diameter ≥ 10 mm.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fotos da bobina para realização da Ressonância Magnética (RM) de Mama.....	20
Figura 2	Dispositivo confeccionado para realização do PET-CT em decúbito ventral com as mamas pendentes.....	21
Figura 3	Imagens da Ressonância Magnética (RM), PET e fusão dos dois métodos (PET-RM) em paciente com extenso tumor na mama direita associado a linfonodomegalia axilar.....	22
Figura 4	Gráfico de dispersão demonstrando correlação entre o valor do SUV máximo e o índice mitótico nas lesões mamárias malignas (n=59).....	37
Figura 5	Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre o valor do SUV máximo e a expressão de Ki-67 das lesões mamárias malignas.....	38
Figura 6	Paciente de 59 anos com Doença de Paget na mama direita.....	39
Figura 7	Paciente de 64 anos com queixa de nódulo palpável na mama direita.....	40
Figura 8	Paciente de 52 anos com nódulo na mama direita identificado em mamografia de rotina.....	41
Figura 9	Paciente de 77 anos com história de mastectomia esquerda por Doença de Paget apresentou nódulo na mama reconstruída em ultrassonografia de acompanhamento.....	42

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1	Características morfológicas e dinâmicas das lesões nodulares identificadas na RM de mamas (n=64).....	24
Tabela 2	Características morfológicas e dinâmicas das áreas de realce não-nodular identificadas na RM de mamas (n=12).....	25
Tabela 3	Achados da mamografia e ultrassonografia das lesões nodulares identificadas na RM de mamas (n=64).....	26
Tabela 4	Achados da mamografia e ultrassonografia das áreas de realce não-nodular identificadas na RM de mamas (n=12).....	26
Tabela 5	Resultados histológicos das lesões identificadas na RM de mamas (n=76).....	27
Tabela 6	Características histológicas e imunohistoquímicas dos tumores malignos (n=59).....	28
Tabela 7	Correlação dos achados da RM com o resultado da fusão PET-RM nas lesões mamárias (n=76).....	30
Tabela 8	Correlação dos achados da RM com o resultado histológico das lesões mamárias (n=76).....	31
Tabela 9	Correlação entre o resultado da fusão PET-RM e o resultado da histologia para todas as lesões mamárias incluídas, para as lesões nodulares e não nodulares, para as lesões com diâmetro igual ou superior a 10 mm e para as lesões nodulares com diâmetro igual ou superior a 10 mm.....	33

Tabela 10	Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia da fusão PET-RM para todas as lesões mamárias incluídas, para as lesões nodulares e não nodulares, para as lesões com diâmetro igual ou superior a 10 mm e para as lesões nodulares com diâmetro igual ou superior a 10 mm.....	33
Tabela 11	Correlação entre o resultado da fusão PET-RM e o resultado da histologia nas lesões mamárias classificadas como BIRADS 4 na RM (n=27).....	34
Tabela 12	Correlação entre fatores histológicos e o resultado da fusão PET-RM nas lesões mamárias malignas.....	35
Tabela 13	Comparação entre o número de mitoses e o percentual de positividade do ki-67 (média desvio-padrão) o resultado da fusão PET-RM nas lesões mamárias malignas (n=59).....	35
Tabela 14	Correlação entre fatores histológicos e o valor do SUV máximo das lesões mamárias malignas.....	36
Tabela 15	Áreas de concentração anômala de ¹⁸ F-FDG identificadas em outras partes do corpo nas 60 pacientes com lesões mamárias incluídas no estudo.....	44
Quadro 1	Resultados falso-positivos e falso-negativos da fusão PET-RM....	34

LISTA DE ABREVIATURAS

¹⁸F-FDG	¹⁸ F-flúor-2-deoxi-D-glicose
BIRADS	Breast Imaging Data and Report System
CDI	Carcinoma Ductal Invasivo
CDIS	Carcinoma Ductal In Situ
CLI	Carcinoma Lobular Invasivo
DP	Desvio-Padrão
Gd-DTPA	Gadólíio (Gadopentato Dimeglumine) DTPA
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PEM	Mamografia por Emissão de Pósitrons
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PET-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons - Tomografia Computadorizada
PET-RM	Tomografia por Emissão de Pósitrons - Ressonância Nuclear Magnética
RM	Ressonância Nuclear Magnética
SUV	Standard Uptake Value
SUVmax	SUV máximo
TC	Tomografia Computadorizada
US	Ultrassonografia
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	11
2.1	Objetivo Principal.....	11
2.1	Objetivos Secundários.....	11
3	MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1	Desenho do Estudo	12
3.2	População do Estudo	12
3.3	Aspectos Éticos	12
3.4	Critérios de Inclusão.....	13
3.5	Critérios de Exclusão.....	13
3.6	Metodologia / Protocolo dos Exames	13
3.7	Análise Estatística	18
4	RESULTADOS.....	20
4.1	Confecção e teste do Dispositivo para realização de PET-CT dedicado às Mamas	20
4.2	Caracterização da Casuística.....	23
4.3	Resultados Histológicos	27
4.4	Achados do PET-CT e Fusão PET-RM	29
4.5	Correlação entre RM e Histologia.....	30
4.6	Acurácia Diagnóstica da Fusão PET-RM e correlação com achados Histológicos	32
4.7	Achados Adicionais do PET-CT	43
5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÕES	57

7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
----------	---	-----------

ANEXOS

Anexo 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 2 Ficha de Coleta de Dados

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tumor maligno mais incidente, após o câncer de pele não-melanoma, e a principal causa de morte por neoplasia entre mulheres no Brasil (Ministério da Saúde 2011). A redução da taxa de mortalidade desta neoplasia depende essencialmente de um planejamento terapêutico adequado baseado em programas de rastreamento e detecção precoce (NEWMAN e SABEL 2003).

Os métodos de imagem são de fundamental importância para o manejo de pacientes com câncer de mama, especialmente no diagnóstico precoce de lesões mamárias não-palpáveis. O rastreamento anual é capaz de reduzir de 20 a 35% a mortalidade por este tipo de câncer em mulheres entre 50 e 69 anos e em um menor percentual em mulheres entre 40 e 49 anos. A mamografia ainda é considerada o método de escolha para rastreamento populacional (ELMORE et al. 2005).

Segundo consenso publicado pelo Ministério da Saúde (2004), o rastreamento para câncer de mama no Brasil deve incluir exame clínico anual para mulheres acima de 40 anos e rastreamento mamográfico a cada dois anos para mulheres na faixa etária entre 50 e 69 anos. Além disso, o exame clínico das mamas deve fazer parte do atendimento integral à mulher em todas as faixas etárias e, para aquelas submetidas ao rastreamento mamográfico, deve ser garantido o acesso aos demais exames de diagnóstico, ao tratamento e ao acompanhamento das alterações

encontradas. Segundo este consenso, mulheres com elevado risco de câncer de mama devem ser submetidas ao exame clínico e à mamografia anualmente a partir dos 35 anos de idade. São consideradas com risco elevado aquelas com parentes de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com câncer de mama antes dos 50 anos, bilateral ou com câncer de ovário, com história familiar de câncer de mama em homens e com lesão mamária proliferativa com atipia comprovada em biópsia.

A sensibilidade da mamografia de rastreamento depende de fatores como idade da paciente, densidade do tecido mamário e uso de terapia de reposição hormonal, assim como da qualidade da imagem e experiência do radiologista leitor do exame. Por exemplo, a sensibilidade aumenta de 63% nas pacientes com mamas densas para 87% naquelas com mamas predominantemente adiposas. Em relação à faixa etária, a sensibilidade aumenta de 68% nas mulheres entre 40 e 44 anos para 83% nas mulheres entre 80 e 89 anos (CARNEY et al. 2003). Outros fatores que podem dificultar o diagnóstico mamográfico de câncer de mama incluem a presença de implantes mamários e alterações pós-terapêuticas. Além disso, uma considerável parte das lesões suspeitas de malignidade pelo método, que são submetidas a estudo histopatológico, trata-se de doença benigna (HALL et al. 1988).

O *American College of Radiology* - ACR elaborou, em 1993, um conjunto de recomendações para a padronização de laudos de mamografia que ficou conhecido pela sigla BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System). O objetivo desta sistematização é padronizar a nomenclatura dos

laudos, que devem possuir conclusão diagnóstica e propor conduta, de acordo com a probabilidade de malignidade, visando reduzir o número de procedimentos desnecessários. Segundo a última edição do BIRADS do Colégio Brasileiro de Radiologia - CBR (2005), os resultados mamográficos podem ser classificados em sete categorias:

- Categoria 0: indica exame inconclusivo, ou seja, é necessário avaliação adicional com outras incidências mamográficas ou outros métodos de imagem;
- Categoria 1: exame sem achados alterados, estando indicado apenas acompanhamento de rotina;
- Categoria 2: exame com achados benignos, estando indicado apenas acompanhamento de rotina;
- Categoria 3: exame com achados provavelmente benignos (risco de câncer inferior a 2%), estando indicado controle precoce em seis meses ou, eventualmente, biópsia;
- Categoria 4: exame com achados suspeitos de malignidade, estando indicado avaliação anatomopatológica em todos os casos;
- Categoria 5: exame com achados provavelmente malignos (risco de câncer superior a 95%), estando indicado avaliação anatomopatológica em todos os casos;
- Categoria 6: exame com achados malignos confirmados histologicamente, em avaliação antes do tratamento definitivo.

Apesar desta classificação, habitualmente mais de dois terços das biópsias realizadas em pacientes com lesões suspeitas na mamografia

(BIRADS 4) são negativas (LIBERMAN et al. 1998). Deste modo, outros métodos de imagem devem ser associados à mamografia, com o objetivo de aumentar a sensibilidade e especificidade deste método e reduzir o número de exames falso-positivos e falso-negativos.

A Ultrassonografia (US) mamária é habitualmente indicada para avaliação complementar de áreas suspeitas na mamografia ou exame clínico, sendo capaz, por exemplo, de diferenciar lesões sólidas de císticas. Pode ainda ser utilizada como rastreamento em pacientes jovens, com mamas densas e alto risco de câncer de mama. Esta modalidade, apesar de ser equipamento e examinador dependente, tem demonstrado bom custo-benefício e acurácia para diagnóstico de lesões mamárias (YANG e DEMPSEY 2007).

Mais recentemente, a Ressonância Nuclear Magnética (RM) vem ganhando crescente importância no manejo de pacientes com câncer de mama. As indicações atuais da RM mamária incluem: identificação de lesões mamárias ocultas em pacientes com metástase linfonodal ou descarga papilar positiva, cujo foco primário não foi identificado nos outros métodos de imagem; detecção de lesões multifocais ou multicêntricas em pacientes com câncer de mama candidatos a cirurgia conservadora; diferenciação entre tecido cicatricial e tumor em pacientes com suspeita de recorrência local; avaliação de pacientes com prótese mamária com suspeita de ruptura; e rastreamento de pacientes com mamas densas e alto risco de câncer (MORRIS 2007).

A principal vantagem da RM em relação à mamografia e US é a capacidade de avaliar a vascularização do tecido mamário após a injeção endovenosa do contraste paramagnético com Gadolínio (Gd-DTPA). Devido à neoangiogênese e à permeabilidade vascular aumentada, a maioria dos carcinomas apresenta impregnação focal e precoce pelo contraste endovenoso, ao contrário da maioria das lesões benignas. Além disso, a RM possui maior acurácia em avaliar o tamanho e as características morfológicas do tumor, bem como na detecção de lesões multifocais (ALVARES e MICHELL 2003).

Apesar de apresentar uma elevada sensibilidade para o diagnóstico de câncer de mama (86-96%), a especificidade da RM mamária é apenas moderada na maioria dos estudos (SCHEIDHAUER et al. 2004). Em uma metanálise de 44 estudos avaliando a acurácia da RM em pacientes com lesões mamárias, a especificidade combinada do método foi de 72% (PETERS et al. 2008). Os resultados falso-positivos estão habitualmente associados a lesões de alto risco como carcinoma lobular in situ e hiperplasias atípicas, além de alterações fibrocísticas e lesões benignas como fibroadenomas, papilomas, linfonodos, dentre outras. Além da baixa especificidade, outras limitações da RM incluem tolerância do paciente, alto custo e tempo de exame (MORRIS 2007).

Outro método de imagem que vem sendo amplamente utilizado para o diagnóstico, estadiamento e reestadiamento de diversos tipos de câncer é a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) com ^{18}F -flúor-2-deoxi-D-glicose (^{18}F -FDG). Ao contrário dos métodos de imagem convencionais

capazes de detectar apenas alterações anatômicas, o PET com ^{18}F -FDG é capaz de fornecer informações relacionadas ao metabolismo da glicose nos diversos órgãos e tecidos.

As células neoplásicas apresentam consumo aumentado de glicose em relação à maioria das células normais por mecanismos diversos (GILLIES et al. 2008). A superexpressão de proteínas transportadoras de glicose (GLUT) na superfície celular permite um maior influxo de ^{18}F -FDG nessas células. Há também uma maior atividade da enzima hexocinase, responsável pela fosforilação intra-celular do ^{18}F -FDG em ^{18}F -FDG-6-fosfato, que, ao contrário da glicose-6-fosfato, não pode ser degradada pela via glicolítica. Como as células neoplásicas apresentam ainda atividade reduzida da glicose-6-fosfatase e a membrana celular é impermeável à ^{18}F -FDG-6-fosfato, esta substância tende a se acumular no interior dessas células. Conseqüentemente, as neoplasias malignas, em geral, concentram mais ^{18}F -FDG que os tecidos normais e são identificadas no PET como áreas de atividade celular metabólica anormal (BUCK et al. 2004; LIM et al. 2007).

A concentração de ^{18}F -FDG nos tumores é variável a depender do órgão de origem e do tipo de tumor. O nível de concentração pode ser expresso através de uma análise semi-quantitativa simples, cujo índice é conhecido como valor de captação padrão (SUV – Standard Uptake Value). O SUV é calculado pela concentração do ^{18}F -FDG nos tecidos em uma única imagem realizada de 60 a 120 minutos após a injeção, e corrigida para a dose injetada e a área de superfície corporal do paciente (AVRIL e ADLER

2007). Valores maiores de SUV estão associados à maior agressividade do tumor e pior prognóstico.

Os aparelhos mais recentes de PET são acoplados a um aparelho de Tomografia Computadorizada (TC), que promove correção de atenuação e correlação anatômica para as imagens do PET. A fusão das imagens metabólicas do PET com imagens anatômicas da TC (PET-CT) permite a identificação topográfica precisa das estruturas metabolicamente ativas ou alteradas, elevando a especificidade do método (LIMA 2005).

Para pacientes com câncer de mama, o PET-CT com ^{18}F -FDG tem papel comprovado na detecção de metástases à distância, recorrências e avaliação de resposta terapêutica. No entanto, para o diagnóstico de lesões mamárias primárias e estadiamento locorregional, o PET-CT com ^{18}F -FDG tem valor diagnóstico limitado quando comparado aos outros métodos de imagem (LIM et al. 2007; ROSEN et al. 2007). Na literatura, o PET com ^{18}F -FDG demonstrou sensibilidade de 64-96% e especificidade de 73-100% para o diagnóstico de lesões mamárias suspeitas (SCHEIDHAUER et al. 2004). As principais limitações do PET-CT com ^{18}F -FDG no diagnóstico de lesões mamárias estão relacionadas à baixa resolução espacial do PET, que dificulta a identificação de lesões inferiores a 10 mm. Para tumores menores que 10 mm, a sensibilidade do PET-CT com ^{18}F -FDG é de 25% comparado a 84% para tumores entre 10 e 20 mm (AVRIL et al. 2000). A concentração de ^{18}F -FDG também é menor nos tumores não-invasivos como o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ou de crescimento lento como o carcinoma tubular (LIM et al. 2007). Além disso, o PET-CT com ^{18}F -FDG é menos sensível para o

diagnóstico do carcinoma lobular invasivo (CLI) em relação ao carcinoma ductal invasivo (CDI) (CRIPPA et al. 1998). Para avaliação do envolvimento linfonodal regional, apesar de ter demonstrado elevada sensibilidade e especificidade, o PET-CT com ^{18}F -FDG não é suficiente para dispensar a avaliação histológica (LIM et al. 2007).

Para alguns autores, um aumento na especificidade da RM pode ser alcançado através da avaliação combinada de fatores morfológicos e dinâmicos da RM com métodos de imagem metabólicos, como o PET com ^{18}F -FDG (BRIX et al. 2001; KUMAR et al. 2007; IAGARU et al. 2007). GOERRES et al. (2003) avaliaram 32 pacientes com câncer de mama e encontraram uma acurácia diagnóstica semelhante entre a RM e o PET com ^{18}F -FDG (88% versus 84%) para detecção do tumor primário. No entanto, a sensibilidade da RM foi superior ao PET com ^{18}F -FDG (100% vs. 79%), enquanto este demonstrou maior especificidade (94% do PET vs. 72% da RM). STADNIK et al. (2006) compararam ambos os métodos para avaliação do comprometimento axilar em dez pacientes com câncer de mama e encontraram sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 100% e 80% para RM e 80% e 100% para PET com ^{18}F -FDG. Segundo WALTER et al. (2003) a combinação de ambos os exames pode reduzir o percentual de biópsias desnecessárias de 55 para 17%.

Aparelhos que permitam a aquisição simultânea de imagens metabólicas do PET com ^{18}F -FDG com imagens morfológicas e dinâmicas/funcionais da RM (PET-RM) vêm sendo desenvolvidos e já estão disponíveis para uso comercial em alguns países. Acredita-se que o PET-

RM pode fornecer informações morfológicas e funcionais acuradas, com potencial para ser, no futuro, o exame de escolha para avaliação e estadiamento de diversos tipos de tumor, substituindo a avaliação convencional com múltiplos métodos (DOMINGUES et al. 2009). A principal vantagem da RM acoplada ao PET, em relação à CT, é o melhor contraste entre os tecidos moles, fundamental para avaliação das lesões mamárias (PICHLER et al. 2008). Apesar desse equipamento ainda não estar disponível em nosso meio, a avaliação dos exames de RM e PET pode ser feita de forma isolada ou através da fusão das imagens dos dois métodos realizados em equipamentos diferentes.

A principal limitação na análise comparativa das imagens do PET-CT com ^{18}F -FDG e da RM está relacionada ao posicionamento da paciente. Na maioria dos protocolos de PET-CT, o exame é realizado em decúbito dorsal, enquanto os exames de RM mamária são realizados em decúbito ventral, com uma bobina específica em que as mamas ficam pendentes, permitindo uma melhor visualização do tecido mamário (HARMS 1999). A comparação dos exames realizados com estes protocolos é prejudicada pela dificuldade em localizar as alterações em ambos os estudos.

Alguns autores vêm propondo a realização do PET-CT em decúbito ventral, através da confecção de dispositivo semelhante à bobina utilizada na RM (MOY et al. 2007a; SEMPLE et al. 2004). Esta metodologia aumenta a eficácia do PET-CT com ^{18}F -FDG na avaliação das lesões mamárias e permite uma melhor comparação com os dados da RM (MOY et al. 2007a). Com os exames realizados na mesma posição, é possível que as imagens

sejam fusionadas e avaliadas em conjunto. Esta fusão das imagens permite uma avaliação semelhante à comparação “lado-a-lado” dos exames, porém de forma mais rápida e objetiva (MOY et al. 2007a).

O PET-CT com ^{18}F -FDG pode ainda contribuir para o estadiamento locorregional e identificação de metástases à distância, sendo capaz de modificar o planejamento terapêutico em muitos casos. Num estudo retrospectivo, EUBANK et al. (2004) demonstraram que o PET-CT com ^{18}F -FDG alterou o planejamento terapêutico em até 44% dos pacientes com suspeita de disseminação locorregional, tanto por detectar doença mais disseminada que a CT, como por evitar a realização de procedimentos cirúrgicos conservadores em pacientes com metástases à distância não identificadas nos exames convencionais.

Acredita-se que o PET-CT com ^{18}F -FDG realizado com protocolo específico pode ser útil na avaliação complementar de lesões suspeitas na RM, fornecendo maior subsídio para a escolha da conduta adequada para cada caso. No entanto, há uma carência de estudos mais específicos, bem desenhados e com maior número de pacientes para avaliar esta nova metodologia.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Confeccionar um dispositivo que permita a realização do PET-CT com ^{18}F -FDG em decúbito ventral, com as mamas pendentes, e avaliar a viabilidade da fusão das imagens de RM de mamas e PET com ^{18}F -FDG (PET-RM) e seu potencial uso diagnóstico na caracterização de lesões mamárias primárias.

2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Correlacionar os achados do PET-CT com ^{18}F -FDG com os achados da RM e os resultados histopatológicos.
- Avaliar os achados adicionais do PET-CT com ^{18}F -FDG nas pacientes com lesões mamárias primárias suspeitas na RM.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal, com coleta prospectiva dos dados, unicêntrico, desenvolvido no Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram estudadas 60 pacientes com lesões mamárias à RM e indicação formal de biópsia, seja percutânea ou cirúrgica, no Hospital A.C. Camargo, no período de maio de 2010 a janeiro de 2012.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital A.C. Camargo / Fundação Antônio Prudente (n. 1195/09) antes do início da coleta dos dados. Todos os pacientes incluídos no estudo foram esclarecidos quanto aos objetivos do trabalho, métodos utilizados, possíveis riscos e benefícios relacionados aos procedimentos realizados na pesquisa e foram incluídos somente após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Anexo 1.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes do sexo feminino, com lesões mamárias na RM, submetidas a estudo histopatológico, percutâneo ou cirúrgico, no Hospital A.C. Camargo, no período do estudo;
- Realização de biópsia tecnicamente adequada.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Lesões mamárias identificadas na RM com diâmetro ≤ 05 mm (focos de realce);
- Realização de biópsia mamária até 15 dias antes do PET-CT com ^{18}F -FDG;
- Pacientes em tratamento com quimioterapia ou radioterapia, ou que tivessem recebido a última dose há menos de 30 dias;
- Pacientes grávidas ou que estivessem amamentando.

3.6 METODOLOGIA / PROTOCOLO DOS EXAMES

As pacientes submetidas à RM mamária no Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo, que apresentaram lesões mamárias suspeitas, com indicação formal de biópsia, seja percutânea ou cirúrgica, foram contatadas para inclusão no estudo. Após concordância em participar do estudo e assinatura do TCLE, as pacientes foram submetidas a exame de

PET-CT com ^{18}F -FDG, realizado com protocolo específico para este estudo. O PET-CT com ^{18}F -FDG foi realizado até 15 dias após a RM. As imagens da RM e do PET-CT com ^{18}F -FDG foram avaliadas individualmente e após fusão em software específico, e correlacionadas com os achados histopatológicos. Uma ficha de dados padrão foi preenchida para todas as pacientes incluídas no estudo – Anexo 2.

As imagens da RM foram obtidas com paciente em decúbito ventral, em aparelhos de 1,5T (Magnetom Symphony, Siemens ou Signa HDxt, GE), usando bobina dedicada à mama. Cada exame consiste de imagens realizadas antes e após a utilização de contraste paramagnético, iniciando-se com um “scout view” (topograma) que permite localizar a distribuição espacial do tecido mamário e a partir do qual são planejadas as demais sequencias. Antes da administração do contraste, são realizadas uma sequencia pré-contraste gradiente-eco em T1, tridimensional (3D), no plano axial, com cortes de 2,5 mm de espessura, e uma sequência T2/STIR, pré-contraste, no plano sagital, de ambas as mamas, com cortes de 04 mm de espessura. Para exame dinâmico, são realizadas cinco sequências gradiente-eco em T1, 3D, no plano axial, com supressão de gordura. O contraste utilizado é o Gadolínio (gadopentato dimeglumine; Gd-DTPA), na dose de 20 ml, com velocidade infusão de 03 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 sequencialmente nos minutos seguintes. A partir destas imagens dinâmicas são obtidas imagens pós-processamento,

subtraindo-se a imagem pré-contraste das imagens pós-contraste para melhorar a visualização das áreas de realce. A última sequência consiste de imagens gradiente-eco em T1, pós-contraste, 3D, no plano sagital, de ambas as mamas, com cortes de 01 mm de espessura e saturação de gordura.

As lesões evidenciadas na RM foram avaliadas quanto às suas características morfológicas e dinâmicas (da cinética do realce após administração do contraste), segundo os critérios estabelecidos pelo Sistema BIRADS (CBR 2005). As lesões foram divididas quanto ao seu tipo em dois grupos: lesões nodulares e áreas de realce não-nodular. Focos de realce inferiores a 05 mm não foram incluídos na análise. Para todas as lesões foram caracterizadas a localização e dimensão no maior eixo em milímetros (mm). As lesões nodulares foram caracterizadas quanto à sua forma (ovóide, redondo, lobulado ou irregular), contornos (regulares, irregulares ou espiculados), padrão de realce (sem realce, homogêneo, heterogêneo ou periférico/anelar) e curva dinâmica (tipos I, II ou III). A curva tipo I ou ascendente representa um realce progressivo e contínuo no estudo dinâmico pós-contraste, mais comum nas lesões benignas. A curva tipo II ou platô representa um realce rápido no primeiro minuto atingindo um nível que persiste nos minutos subsequentes, ocorrendo tanto em lesões benignas como malignas. A curva tipo III ou “washout” representa um realce rápido no primeiro minuto seguido de declínio/eliminação do realce, sendo mais comum nas lesões malignas. As áreas de realce não-nodular foram caracterizadas quanto à sua distribuição (focal, linear, segmentar, regional,

múltiplas regiões ou difusa) e padrão interno de impregnação (homogêneo ou heterogêneo). Foram descritos ainda achados adicionais, incluindo comprometimento da pele, invasão do complexo áreolo-papilar ou da parede torácica e presença de linfonodomegalia axilar. Quando disponíveis, os dados do exame físico, mamografia e US de cada lesão foram avaliados.

O PET-CT foi realizado em aparelho dedicado (PET-CT Gemini, Philips) após administração de 0,154 mCi/Kg de peso de ^{18}F -FDG, em jejum, durante repouso muscular. Antes da administração de ^{18}F -FDG foi colhida glicemia capilar para garantir que os níveis séricos de glicose encontravam-se abaixo de 150 mg/dl. As imagens foram iniciadas no intervalo entre 60 e 120 minutos após a dose. Foi realizado o exame de PET-CT pelo protocolo padrão de avaliação oncológica, que consiste em avaliação do corpo todo com a paciente em decúbito dorsal. Em seguida, foi feita a sequência especial de imagens dedicadas à avaliação das mamas, que compreendem toda a região do tórax e as axilas, sendo realizada com a paciente em decúbito ventral e as mamas pendentes, propiciando completa visualização do parênquima mamário. 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 ^{18}F -FDG pelo PET acoplado. Cada “bed-position” de 15 cm de campo de visão foi adquirido com tempo de aquisição de 90 segundos.

A interpretação e avaliação do PET-CT com ^{18}F -FDG foi realizada por pelo menos dois médicos nucleares com experiência em PET-CT, sem as

imagens da RM das mamas como orientação. As áreas com concentração aumentada de ^{18}F -FDG em relação ao parênquima mamário normal foram consideradas positivas, sendo realizado cálculo do SUV máximo para cada região de interesse. Para análise dos dados, foi considerado apenas o valor de SUV máximo mensurado nas imagens de PET-CT realizadas em decúbito ventral, no exame dedicado para as mamas.

A fusão das imagens obtidas pela RM e PET-CT foi realizada em estação de trabalho dedicada com o software Aquarius, versão 4.4 (TeraRecon Inc.), por médico radiologista com experiência em RM das mamas. As imagens anatômicas dos cortes tomográficos do PET-CT foram utilizados como referência para definição dos pontos anatômicos e localização das imagens metabólicas do PET com ^{18}F -FDG em relação às imagens de RM. Para fusão foram definidos pontos de referência identificáveis tanto nas imagens do PET-CT como nas imagens da RM, como o complexo aréolo-papilar, contornos da mama, o ápice cardíaco e o fígado. Estes pontos de referência foram identificados nas imagens axiais, sagitais e coronais, permitindo fusão semi-automática dos dois métodos. Foi considerado como resultado positivo na fusão PET-RM quando houve correspondência topográfica entre a área de concentração aumentada de ^{18}F -FDG no PET-CT e a lesão suspeita identificada na RM.

Os dados histológicos foram obtidos a partir dos relatórios do Departamento de Anatomia Patológica do hospital. Nos tumores malignos os seguintes parâmetros morfológicos e imunohistoquímicos foram observados: tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, índice mitótico, receptores

hormonais para estrógeno e progesterona, receptor para Her-2 e expressão do Ki-67. De acordo com o perfil imunohistoquímico, os carcinomas mamários foram classificados em quatro imunofenótipos: luminal A (receptor positivo para estrógeno e/ou progesterona, com baixa expressão dos marcadores de proliferação celular); luminal B (receptor positivo para estrógeno e/ou progesterona, com Her-2 superexpresso ou alta expressão dos marcadores de proliferação celular); Her-2 (receptores hormonais negativos e receptor para Her-2 positivo) e; triplo-negativo (receptores hormonais e para Her-2 negativos).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados para análise estatística através do o programa SPSS versão 20.0. A análise descritiva das variáveis categóricas consistiu no cálculo das frequências simples e relativas. As variáveis numéricas foram descritas como média, desvio-padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25), percentil 75 (P75), mínimo e máximo.

Na análise estatística foi utilizado o teste t de *Student* (ou não paramétrico de Mann-Whitney, conforme indicação) para comparação de variáveis escalares. Em caso de três ou mais grupos foi utilizado o teste de Análise de Variância (ANOVA) ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para estudo das variáveis categóricas foram utilizadas tabelas 2 x 2 e 2 x 3,

com avaliação da significância estatística pelo Teste do qui-quadrado de Pearson com correção de Yates ou Teste Exato de Fisher, quando indicado.

A sensibilidade foi calculada baseada na razão entre os resultados verdadeiro-positivos pelo total de lesões malignas. A especificidade foi calculada através da razão entre os resultados verdadeiro-negativos pelo total de lesões benignas. A acurácia foi calculada através da razão entre a soma dos resultados verdadeiro-positivos e verdadeiro-negativos pelo número total de lesões avaliadas. O valor preditivo positivo (VPP) foi calculado através da razão entre os resultados verdadeiro-positivos pelo número total de resultados positivos, e o valor preditivo negativo (VPN) pela razão entre os resultados verdadeiro-negativos pelo número total de resultados negativos.

Foram considerados estatisticamente significantes os resultados que tiveram probabilidade de erro tipo I menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 CONFECÇÃO E TESTE DO DISPOSITIVO PARA REALIZAÇÃO DE PET-CT DEDICADO ÀS MAMAS

Para realização das imagens de PET-CT dedicadas à avaliação das mamas, foi utilizado um dispositivo especialmente confeccionado, que reproduz exatamente a posição e o formato da bobina utilizada nos exames de RM das mamas (Figura 1).

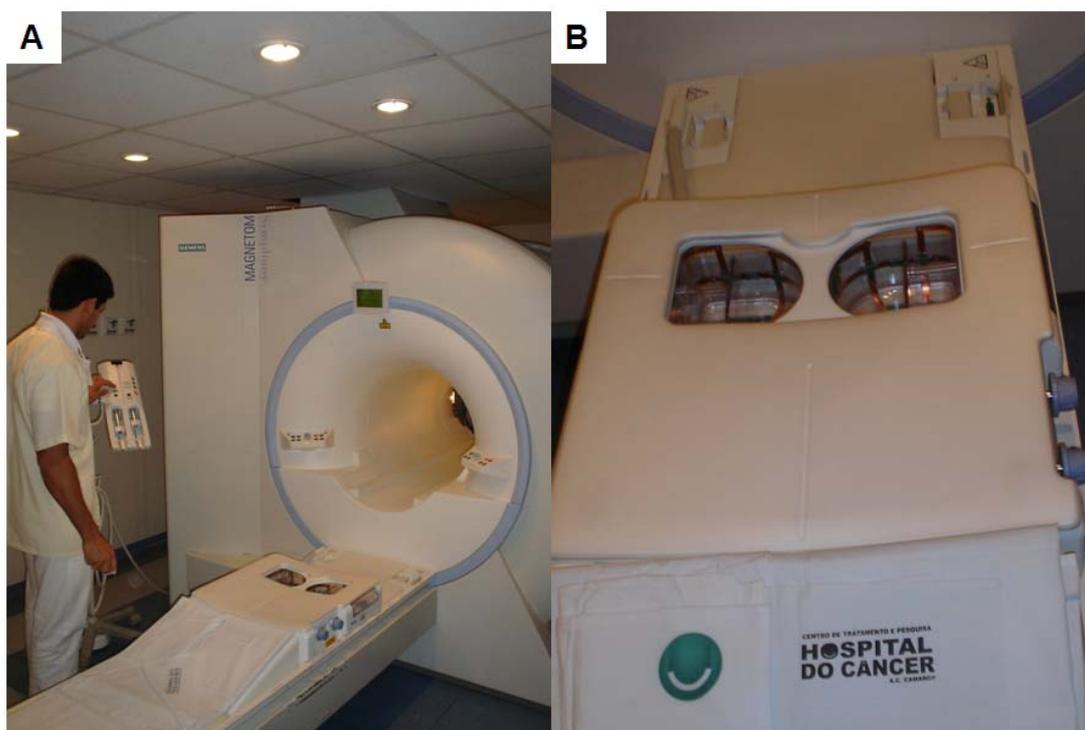


Figura 1 - Fotos da bobina para realização da Ressonância Magnética (RM) de Mama. A) Bobina posicionada na maca da RM, antes do posicionamento da paciente. B) Detalhe da bobina.

Para confecção desse dispositivo, foi criado um desenho modelo em três dimensões, utilizando-se o software AutoCAD®, baseado nas medidas da bobina utilizada para RM das mamas e no tamanho da maca do aparelho de PET-CT utilizados na instituição. O material escolhido para confecção do dispositivo foi o Etil Vinil Acetato (EVA), um tipo de borracha utilizado em tatames e colchões em academias de ginástica. Antes da confecção do dispositivo, foi realizado um teste com este material, para avaliar se o mesmo produzia algum artefato no exame de PET ou TC, não sendo evidenciadas alterações. A confecção do dispositivo foi feita, a partir do modelo digital (Figura 2), em uma empresa especializada em produtos de EVA.

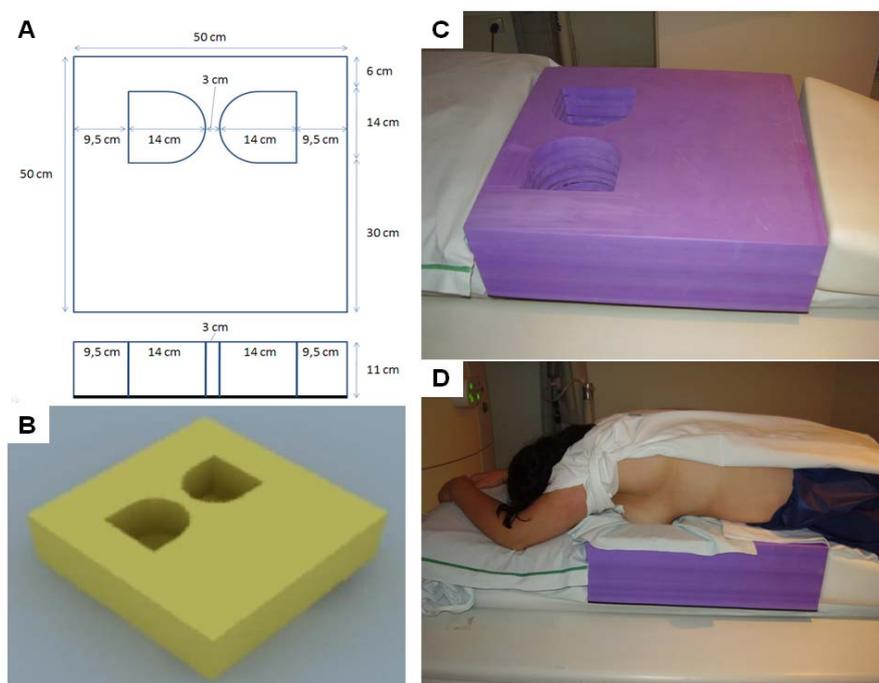


Figura 2 - Dispositivo confeccionado para realização do PET-CT em decúbito ventral com as mamas pendentes. A) Planta do dispositivo com as medidas em 3 dimensões. B) Desenho em 3D com modelo do dispositivo. C) Dispositivo confeccionado e posicionado na maca do PET-CT, antes do posicionamento da paciente. D) Paciente posicionada para realização do exame em decúbito ventral com o dispositivo.

Após a confecção do dispositivo foram realizados testes para avaliar sua eficácia. Os testes foram realizados em pacientes com câncer de mama avançado, em programação de quimioterapia neoadjuvante, que realizaram RM das mamas no hospital e estariam realizando o exame de PET-CT antes do início do tratamento neoadjuvante seja para estadiamento ou como exame referencial de linha de base para posterior avaliação de resposta terapêutica. Em todos os casos, as lesões principais foram evidenciadas tanto na RM como no PET, sendo possível boa correlação na fusão das imagens (PET-RM), conforme exemplificado na Figura 3. Estes casos não foram incluídos na nossa casuística.

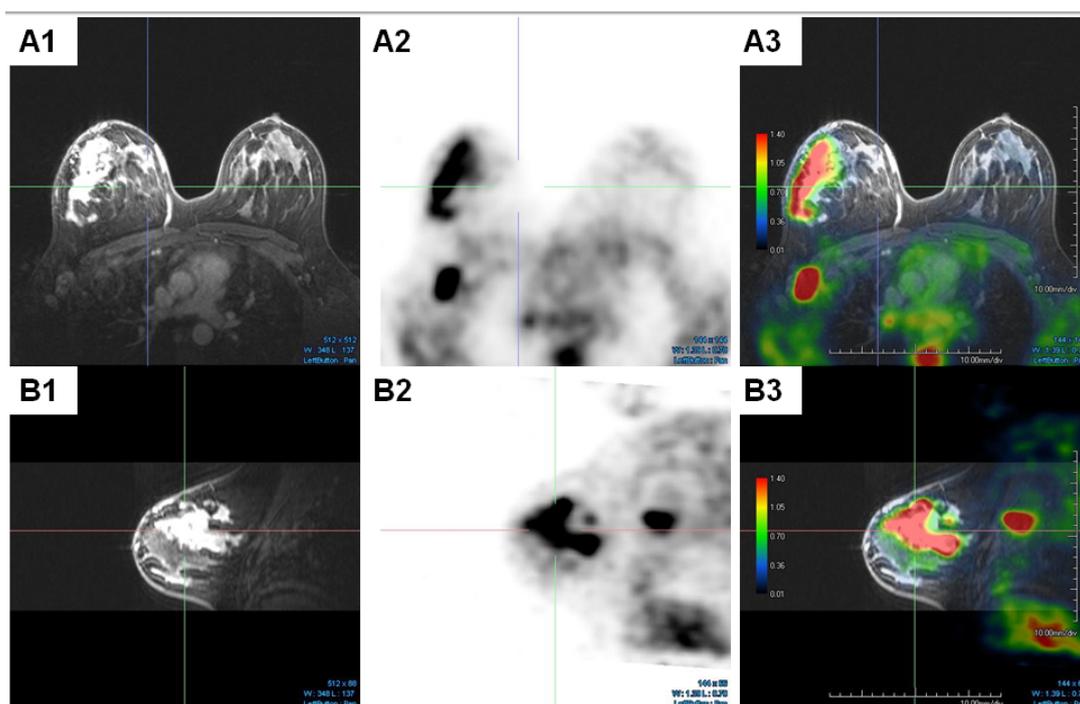


Figura 3 - Imagens da Ressonância Magnética (RM), PET e fusão dos dois métodos (PET-RM) em paciente com extenso tumor na mama direita associado a linfonomegalia axilar. A) Corte axial das mamas: RM (A1), PET (A2) e PET-RM (A3). B) Corte sagital da mama direita: RM (B1), PET (B2) e PET-RM (B3).

4.2 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Sessenta mulheres foram incluídas no estudo. A idade destas pacientes variou de 29 a 78 anos, com média de 47,9 anos (DP: 12,2 anos; mediana: 49 anos; P25: 35 anos; P75: 57 anos). História familiar de câncer de mama esteve presente em 22 mulheres (36,7%), sendo 09 em parentes de primeiro grau (mãe ou filha) e 13 em parentes de segundo grau (avó, tia ou prima). Apenas cinco pacientes (8,3%) tiveram diagnóstico prévio de câncer de mama.

Foram identificadas 76 lesões mamárias na RM das sessenta pacientes incluídas, das quais 64 (84,2%) eram lesões nodulares e 12 (15,8%) eram áreas de realce não-nodular. A maioria das lesões estava localizada na mama direita (n=43; 56,6%) e a topografia mais comum foi o quadrante súpero-lateral (n=30; 39,5%). As características morfológicas e cinéticas das lesões nodulares e áreas de realce não-nodular identificadas na RM estão descritas nas tabelas 1 e 2, respectivamente. O diâmetro máximo das lesões nodulares variou de 06 a 80 mm, com média de 28,0 mm (DP: 18,4 mm; mediana: 21,5 mm; P25: 14,2 mm; P75: 38,3 mm), e o diâmetro máximo das lesões não-massa variou de 12 a 94 mm, com média de 38,3 mm (DP: 21,7 mm; mediana: 38,0 mm; P25: 22,5 mm; P75: 45,0 mm).

No exame físico, 38 das lesões nodulares (59,4%) e 03 das áreas de realce não-nodular (25,0%) eram palpáveis. As tabelas 3 e 4 ilustram os

achados na mamografia e US das lesões nodulares e áreas de realce não-nodular identificadas na RM.

Tabela 1 - Características morfológicas e dinâmicas das lesões nodulares identificadas na RM de mamas (n=64).

Característica	N (%)
Contornos	
Regulares	13 (20,3%)
Irregulares / Espiculados	51 (79,7%)
Dimensões (maior eixo)	
< 10 mm	04 (6,3%)
10-19 mm	23 (35,9%)
20-29 mm	15 (23,4%)
30-49 mm	10 (15,7%)
>= 50 mm	12 (18,7%)
Padrão de Realce	
Sem realce	01 (1,6%)
Homogêneo	09 (14,1%)
Heterogêneo	40 (70,3%)
Periférico / Anelar	09 (14,1%)
Curva Dinâmica	
Tipo I	20 (31,3%)
Tipo II	21 (32,8%)
Tipo III	23 (35,9%)
Achados Adicionais	
Comprometimento da pele	06 (9,4%)
Invasão do complexo áreolo-papilar	04 (6,3%)
Invasão da parede torácica	0 (0,0%)
Linfonomegalia axilar	19 (29,7%)
BIRADS	
3	05 (7,8%)
4	19 (29,7%)
5	23 (35,9%)
6	17 (26,6%)

Tabela 2 - Características morfológicas e dinâmicas das áreas de realce não-nodular identificadas na RM de mamas (n=12).

Característica	N (%)
Distribuição	
Focal	03 (25,0%)
Ductal	01 (8,3%)
Segmentar	07 (58,3%)
Regional	01 (8,3%)
Dimensões (maior eixo)	
10-19 mm	02 (16,7%)
20-29 mm	01 (8,3%)
30-39 mm	04 (33,4%)
40-49 mm	03 (25,0%)
>= 50 mm	02 (16,7%)
Padrão Interno de Impregnação	
Homogêneo	0 (0,0%)
Heterogêneo	12 (100%)
Achados Adicionais	
Comprometimento da pele	0 (0,0%)
Invasão do complexo áreolo-papilar	02 (16,7%)
Invasão da parede torácica	0 (0,0%)
Linfonomegalia axilar	0 (0,0%)
BIRADS	
3	01 (8,3%)
4	08 (66,7%)
5	03 (25,0%)

Tabela 3 - Achados da mamografia e ultrassonografia das lesões nodulares identificadas na RM de mamas (n=64).

Achados	N (%)
Mamografia	59 (92,2%)
Lesão não caracterizada	14 (23,7%)
Nódulo	36 (61,0%)
Grupamento de Microcalcificações	05 (8,5%)
Assimetria focal	03 (5,1%)
Distorção arquitetural	01 (1,7%)
Ultrassonografia	62 (96,9%)
Nódulo	59 (95,2%)
Distorção arquitetural	03 (4,8%)

Tabela 4 - Achados da mamografia e ultrassonografia das áreas de realce não-nodular identificadas na RM de mamas (n=12).

Achados	N (%)
Mamografia	11 (91,7%)
Lesão não caracterizada	03 (27,3%)
Nódulo	01 (9,1%)
Grupamento de Microcalcificações	05 (45,5%)
Assimetria focal	01 (9,1%)
Distorção arquitetural	01 (9,1%)
Ultrassonografia	11 (91,7%)
Lesão não caracterizada	04 (36,4%)
Nódulo	02 (18,2%)
Distorção arquitetural	05 (45,5%)

4.3 RESULTADOS HISTOLÓGICOS

A análise histológica foi realizada por meio de biópsia percutânea em 40 lesões (52,6%), sendo 38 guiadas por US e 02 por mamografia, e ressecção cirúrgica em 36 lesões (47,4%), incluindo 16 ressecções segmentares, 05 quadrantectomias e 16 mastectomias. O resultado do estudo histopatológico evidenciou 17 lesões benignas (22,4%) e 59 malignas (77,6%). A lesão benigna mais comum foi o fibroadenoma (n=6; 35,3%) e a maligna foi o CDI (n=47; 79,7%). A Tabela 5 descreve todos os resultados histológicos. As características histológicas e imunohistoquímicas dos tumores malignos estão descritas na Tabela 6.

Tabela 5 - Resultados histológicos das lesões identificadas na RM de mamas (n=76).

Resultados histológicos	N (%)
Benignos	17 (22,4%)
Fibroadenoma	06 (35,3%)
Alterações fibrocísticas	05 (29,5%)
Papiloma	02 (11,8%)
Fibrose estromal	02 (11,8%)
Lesão esclerosante complexa	01 (5,9%)
Processo inflamatório crônico	01 (5,9%)
Malignos	59 (77,6%)
Carcinoma ductal invasivo (CDI)	47 (79,7%)
Carcinoma lobular invasivo (CLI)	06 (10,2%)
Carcinoma ductal in situ (CDIS)	02 (3,4%)
Carcinoma mucinoso	02 (3,4%)
Doença de Paget	02 (3,4%)

Tabela 6 - Características histológicas e imunohistoquímicas dos tumores malignos (n=59).

Característica	N (%)
Grau histológico (n=51)	
I	07 (13,7%)
II	22 (43,1%)
III	22 (43,1%)
Grau nuclear (n=54)	
I	03 (5,6%)
II	12 (22,2%)
III	39 (72,2%)
Invasão (n=53)	
Vascular	0 (0,0%)
Perineural	01 (1,9%)
Linfática	07 (13,2%)
Imunofenótipo (n=58)	
Luminal A	17 (29,3%)
Luminal B	27 (46,6%)
Her-2	05 (8,6%)
Triplo-negativo	09 (15,5%)
Positividade para p53 (n=52)	32 (61,5%)
Positividade para p63 (n=55)	07 (12,7%)
Expressão de Ki-67 (n=54)	
≤ 15%	17 (31,5%)
> 15%	37 (68,5%)

4.4 ACHADOS DO PET-CT E FUSÃO PET-RM

No PET-CT, foram identificadas 57 áreas de concentração anômala de ^{18}F -FDG no parênquima mamário das 60 mulheres incluídas no estudo. Após fusão das imagens do PET-CT realizado em decúbito ventral com as imagens da RM, observou-se que todas estas áreas correspondiam a lesões previamente identificadas na RM. Deste modo, das 76 lesões identificadas na RM, 57 (75,0%) apresentaram concentração aumentada de ^{18}F -FDG em relação ao parênquima mamário normal, sendo consideradas positivas na fusão PET-RM, com SUV máximo variando de 0,8 a 23,1 (média: 5,7; DP: 5,0; mediana: 4,0; P25: 1,8; p75: 8,7). Não foram identificadas outras áreas de concentração anômala do ^{18}F -FDG nas mamas que não haviam sido identificadas na RM.

A correlação dos achados da RM com o resultado da fusão PET-RM está descrita na Tabela 7. Houve maior percentual de positividade na fusão PET-RM nas lesões nodulares com contornos irregulares ou espiculados e naquelas com curva dinâmica do tipo II ou III, assim como nas lesões associadas a achados adicionais sugestivos de malignidade na RM. Também foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre as categorias BIRADS e o percentual de positividade na fusão PET-RM. O diâmetro médio das lesões positivas na fusão PET-RM foi superior ao das lesões negativas (35,0 mm [DP: 19,2 mm] vs. 13,6 mm [DP: 5,2 mm]; $p < 0,001$).

Tabela 7 - Correlação dos achados da RM com o resultado da fusão PET-RM nas lesões mamárias (n=76).

		Resultado da fusão PET-RM			p
		Negativo	Positivo	total	
Tipo de lesão	Nodular	16	48	64	0.538
	Não-nodular	3	9	12	
Contornos	Regulares	11	2	13	<0.001
	Irregulares / Espiculados	5	46	51	
Curva Dinâmica	Tipo I	12	8	20	0.004
	Tipo II	4	17	21	
	Tipo III	0	23	23	
Achados Adicionais	Sim	1	23	24	0.003
	Não	18	34	52	
Categoria BIRADS	3	5	1	6	<0.001
	4	12	15	27	
	5	2	24	26	
	6	0	17	17	

4.5 CORRELAÇÃO ENTRE RM E HISTOLOGIA

A correlação dos achados da RM com o resultado histológico está descrita na Tabela 8. Não houve diferença estatisticamente significativa no percentual de resultados malignos entre as lesões nodulares e não-nodulares. Considerando apenas as lesões nodulares, houve maior percentual de malignidade naquelas com contornos irregulares ou espiculados e naquelas com curva dinâmica do tipo II ou III. Todas as lesões associadas a achados adicionais sugestivos de malignidade na RM (comprometimento da pele, invasão do complexo áreolo-papilar ou da parede torácica, presença de linfonodomegalia axilar) foram confirmadas

como malignas na histologia. O diâmetro médio das lesões malignas foi superior ao das lesões benignas (32,2 mm [DP: 18,4 mm] vs. 20,7 mm [DP: 19,9 mm]; $p < 0,001$).

Houve associação estatisticamente significativa entre a categoria BIRADS e o resultado histológico. Das 06 lesões classificadas como BIRADS 3, apenas uma foi maligna na histologia (CDI de 07 mm, grau nuclear I). Onze lesões classificadas como BIRADS 4 (40,7%) foram benignas e 16 malignas (59,3%). Das 26 lesões classificadas como BIRADS 5, apenas uma foi benigna (lesão esclerosante complexa). Todas as lesões classificadas como BIRADS 6 em biópsia prévia foram confirmadas como malignas após nova biópsia ou ressecção cirúrgica.

Tabela 8 - Correlação dos achados da RM com o resultado histológico das lesões mamárias (n=76).

		Resultado Histológico			p
		Benigno	Maligno	Total	
Tipo de lesão	Nodular	13	51	64	0.538
	Não-nodular	4	8	12	
Contornos	Regulares	10	3	13	<0.001
	Irregulares / Espiculados	3	48	51	
Curva Dinâmica	Tipo I	8	12	20	0.004
	Tipo II	5	16	21	
	Tipo III	0	23	23	
Achados Adicionais	Sim	0	24	24	0.003
	Não	17	35	52	
Categoria BIRADS	3	5	1	6	<0.001
	4	11	16	27	
	5	1	25	26	
	6	0	17	17	

4.6 ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DA FUSÃO PET-RM E CORRELAÇÃO COM ACHADOS HISTOLÓGICOS

Foi calculada a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia da fusão PET-RM para todas as lesões mamárias incluídas, para as lesões nodulares e áreas de realce não nodular, para as lesões com diâmetro igual ou superior a 10 mm e para as lesões nodulares com diâmetro igual ou superior a 10 mm (Tabelas 9 e 10). Todos os resultados falso-positivos e falso-negativos estão descritos no Quadro 1.

Considerando apenas as lesões classificadas como BIRADS 4 na RM, grupo com maior divergência diagnóstica, aquelas que apresentaram metabolismo anormal na fusão PET-RM tiveram um maior percentual de malignidade quando comparado às que não apresentaram aumento do metabolismo, sendo este resultado estatisticamente significativo (Tabela 11).

Os fatores histológicos que foram associados à presença de concentração aumentada de ^{18}F -FDG nas lesões malignas foram grau histológico, grau nuclear e expressão de ki-67 (Tabelas 12 e 13). Os fatores histológicos que foram associados a valores mais altos de SUV máximo nas lesões malignas foram tipo histológico, grau histológico, imunofenótipo, índice mitótico e expressão de ki-67 (Tabela 14, Figuras 4 e 5).

As Figuras 6 a 9 ilustram casos de fusão PET-RM.

Tabela 9 - Correlação entre o resultado da fusão PET-RM e o resultado da histologia para todas as lesões mamárias incluídas, para as lesões nodulares e não nodulares, para as lesões com diâmetro igual ou superior a 10 mm e para as lesões nodulares com diâmetro igual ou superior a 10 mm.

	Fusão PET-RM	Resultado Histologia		total
		Benigno	Maligno	
Todas as lesões	Negativo	13	6	19
	Positivo	4	53	57
Lesões nodulares	Negativo	11	5	16
	Positivo	2	46	48
Áreas de realce não nodular	Negativo	2	1	3
	Positivo	2	7	9
Lesões com diâmetro ≥ 10 mm	Negativo	12	3	15
	Positivo	4	53	57
Lesões nodulares com diâmetro ≥ 10 mm	Negativo	10	2	12
	Positivo	2	46	48

Tabela 10 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia da fusão PET-RM para todas as lesões mamárias incluídas, para as lesões nodulares e não nodulares, para as lesões com diâmetro igual ou superior a 10 mm e para as lesões nodulares com diâmetro igual ou superior a 10 mm.

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Todas as lesões	89,8	76,5	93,0	68,4	86,8
Lesões nodulares	90,2	84,6	95,8	68,8	89,1
Áreas de realce não nodular	87,5	50,0	77,8	66,7	75,0
Lesões com diâmetro ≥ 10 mm	94,6	75,0	93,0	80,0	90,3
Lesões nodulares com diâmetro ≥ 10 mm	95,8	83,3	95,8	83,3	93,3

Quadro 1 - Resultados falso-positivos e falso-negativos da fusão PET-RM.

	Achados na RM	SUVmax	Resultado Histológico
Falso-Positivos			
1	Área de realce não-nodular, com distribuição segmentar, medindo 30 mm, BIRADS 4	1,8	Alterações fibrocísticas e micropapilomas intraductais
2	Nódulo lobulado com realce homogêneo e curva tipo I, medindo 25 mm, BIRADS 3	1,6	Fibroadenoma
3	Nódulo irregular com realce periférico e curva tipo II, medindo 11 mm, BIRADS 4	1,7	Processo inflamatório crônico linfoplasmocitário abscedido
4	Área de realce não-nodular, com distribuição regional, medindo 94 mm, BIRADS 4	1,9	Alterações fibrocísticas, hiperplasia lobular atípica e hiperplasia estromal pseudo-angiomatosa
Falso-Negativos			
1	Área de realce não-nodular, com distribuição focal, medindo 12 mm, BIRADS 4	1,1	CDI, Luminal B
2	Nódulo lobulado com realce homogêneo e curva tipo I, medindo 7 mm, BIRADS 3	0,7	CDI, Luminal A
3	Nódulo espiculado com realce heterogêneo e curva tipo I, medindo 12 mm, BIRADS 5	0,7	CDI, Luminal A
4	Nódulo lobulado com realce heterogêneo e curva tipo I, medindo 7 mm, BIRADS 4	0,9	CLI, Luminal A
5	Nódulo irregular com realce homogêneo e curva tipo I, medindo 6 mm, BIRADS 4	0,6	CDI, Luminal A
6	Nódulo irregular com realce heterogêneo e curva tipo I, medindo 15 mm, BIRADS 4	0,8	CDI, Luminal B

Tabela 11 - Correlação entre o resultado da fusão PET-RM e o resultado da histologia nas lesões mamárias classificadas como BIRADS 4 na RM (n=27).

	Fusão PET-RM	Resultado Histologia		Total
		Benigno	Maligno	
Lesões BIRADS 4	Negativo	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12 (100%)
	Positivo	3 (20,0%)	12 (80,0%)	15 (100%)
	Total	11 (40,7%)	16 (59,3%)	27 (100%)

p=0,022

Tabela 12 - Correlação entre fatores histológicos e o resultado da fusão PET-RM nas lesões mamárias malignas.

		Resultado da fusão PET-RM			p
		Negativo	Positivo	total	
Tipo histológico	CDI	5	42	47	0.76
	Outros	1	11	12	
Grau Histológico	I	3	4	7	0.02
	II	2	20	22	
	III	1	21	22	
Grau Nuclear	I	1	2	3	0.07
	II	3	9	12	
	III	2	37	39	
Imunofenótipo	Luminal A	4	13	17	0.34
	Luminal B	2	25	27	
	Her-2	0	5	5	
	Triplo-Negativo	0	9	9	

Tabela 13 - Comparação entre o número de mitoses e o percentual de positividade do ki-67 (média desvio-padrão) o resultado da fusão PET-RM nas lesões mamárias malignas (n=59).

	Resultado da fusão PET-RM		p
	Negativo	Positivo	
Índice mitótico	4,6 ± 4,8	13.2 ± 14,4	0,23
Expressão de Ki-67	13.3 ± 11,3	42.3 ± 29,4	0,01

Tabela 14 - Correlação entre fatores histológicos e o valor do SUV máximo das lesões mamárias malignas.

		SUV máximo		p
		Média	Desvio-Padrão	
Tipo histológico	CDI	6,3	5,3	0,005
	Outros	2,2	1,5	
Grau Histológico	I	1,6	1,1	0,001
	II	4,2	3,7	
	III	8,1	5,8	
Grau Nuclear	I	1,4	1,2	0,081
	II	4,3	3,5	
	III	5,4	5,0	
Imunofenótipo	Luminal A	3,5	3,5	0,006
	Luminal B	4,9	3,9	
	Her-2	4,8	3,7	
	Triplo-Negativo	11,9	6,7	

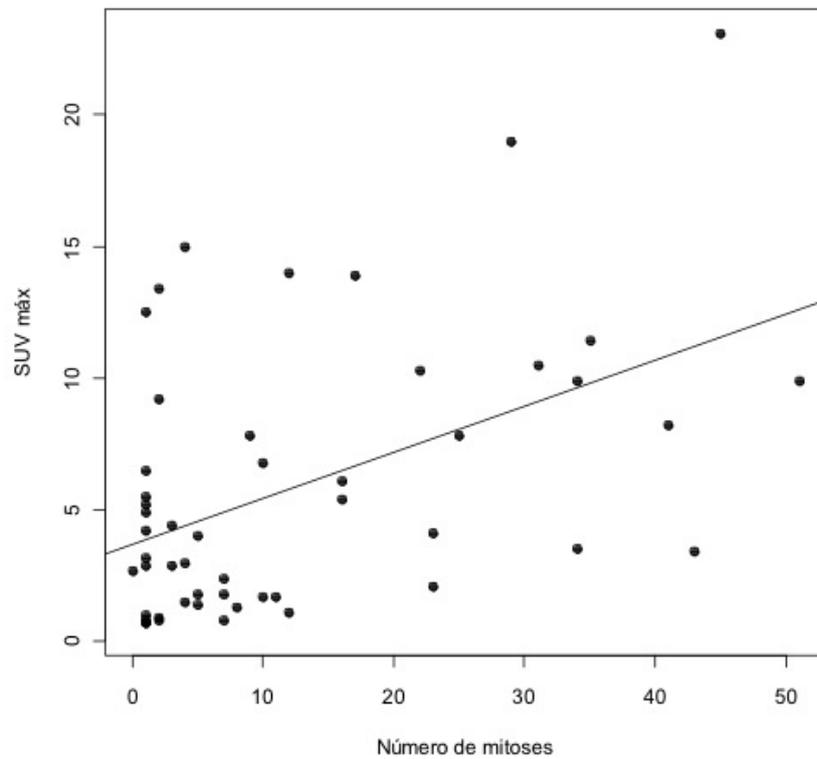


Figura 4 - Gráfico de dispersão demonstrando correlação entre o valor do SUV máximo e o índice mitótico nas lesões mamárias malignas (n=59). Espera-se que o SUV máximo aumente em 0.17 para cada aumento de uma unidade no número de mitoses ($p=0.0005$).

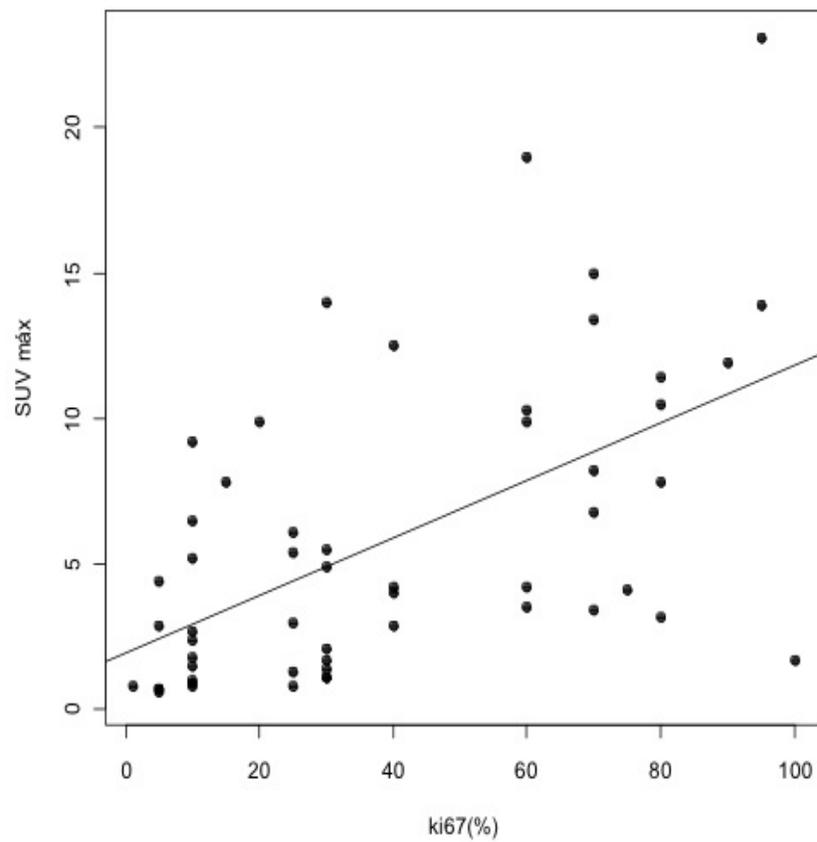


Figura 5 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre o valor do SUV máximo e a expressão de Ki-67 das lesões mamárias malignas. Espera-se que o SUV máximo aumente em 0.09 para um aumento de 1% na expressão do ki-67 ($p < 0.0001$).

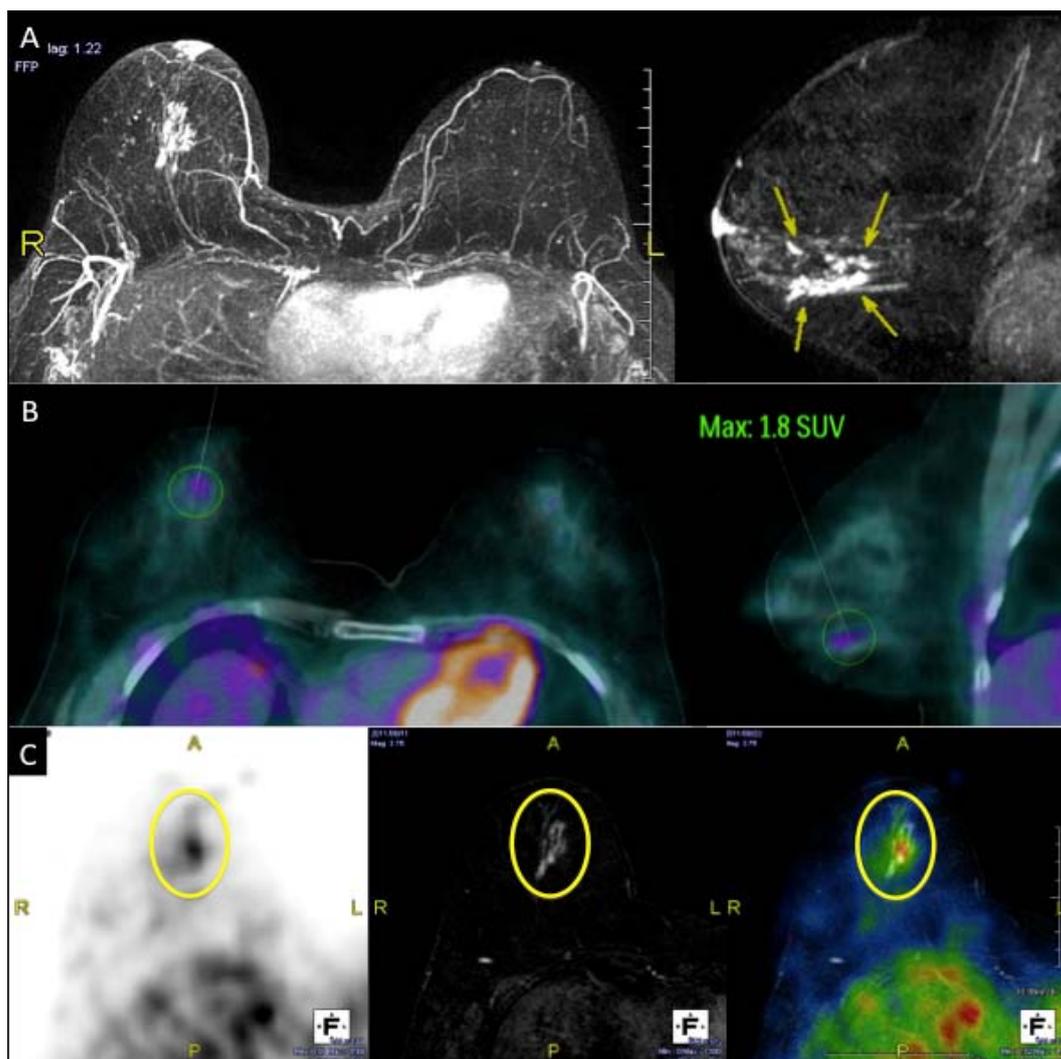


Figura 6 - Paciente de 59 anos com Doença de Paget na mama direita. A) RM das mamas evidenciando realce assimétrico do complexo aréolo-papilar na mama direita e área de realce não-nodular na junção dos quadrantes inferiores da mesma mama. B) PET-CT evidenciando área de aumento da concentração do ^{18}F -FDG na junção dos quadrantes inferiores da mama direita (SUV máximo: 1,8). C) Fusão das imagens de PET e RM evidenciando correspondência entre a área de realce evidenciada na RM e a área de metabolismo anormal no PET. O resultado histológico foi carcinoma ductal *in situ* associado à Doença de Paget.

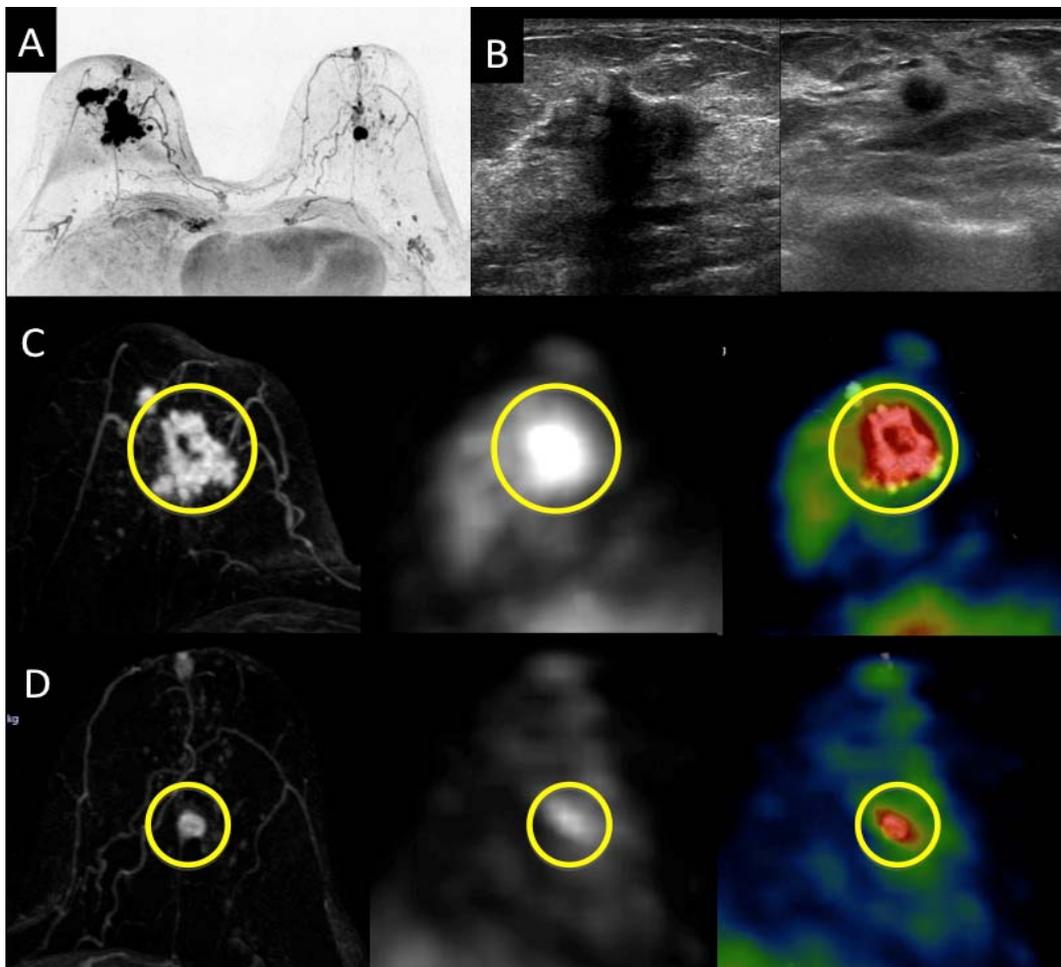


Figura 7 - Paciente de 64 anos com queixa de nódulo palpável na mama direita. A) RM evidenciou massa irregular na mama direita e nódulo lobulado na mama esquerda. B) Aspecto das lesões na ultrassonografia. C) Fusão das imagens da RM e PET na mama direita, evidenciando aumento da concentração de ¹⁸F-FDG na topografia da massa identificada na RM (SUV máximo: 2,7). D) Fusão das imagens da RM e PET na mama esquerda, evidenciando aumento da concentração de ¹⁸F-FDG na topografia do nódulo identificado na RM (SUV máximo: 1,8). O resultado histológico foi carcinoma lobular invasivo na mama direita e carcinoma ductal invasivo na mama esquerda.

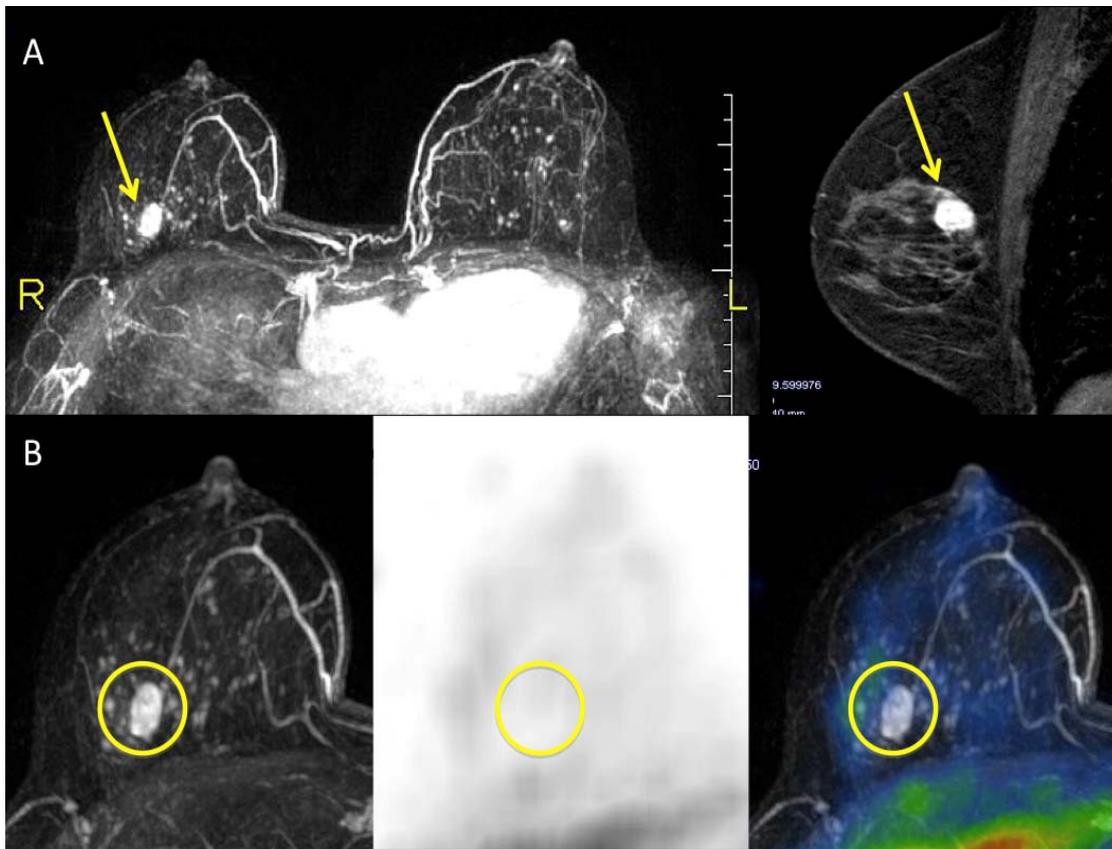


Figura 8 - Paciente de 52 anos com nódulo na mama direita identificado em mamografia de rotina. A) RM evidenciando nódulo de contornos lobulados no quadrante súpero-lateral da mama direita. B) Fusão das imagens de RM e PET demonstrando ausência de concentração anômala de ^{18}F -FDG na topografia do nódulo. O resultado histológico foi fibroadenoma.

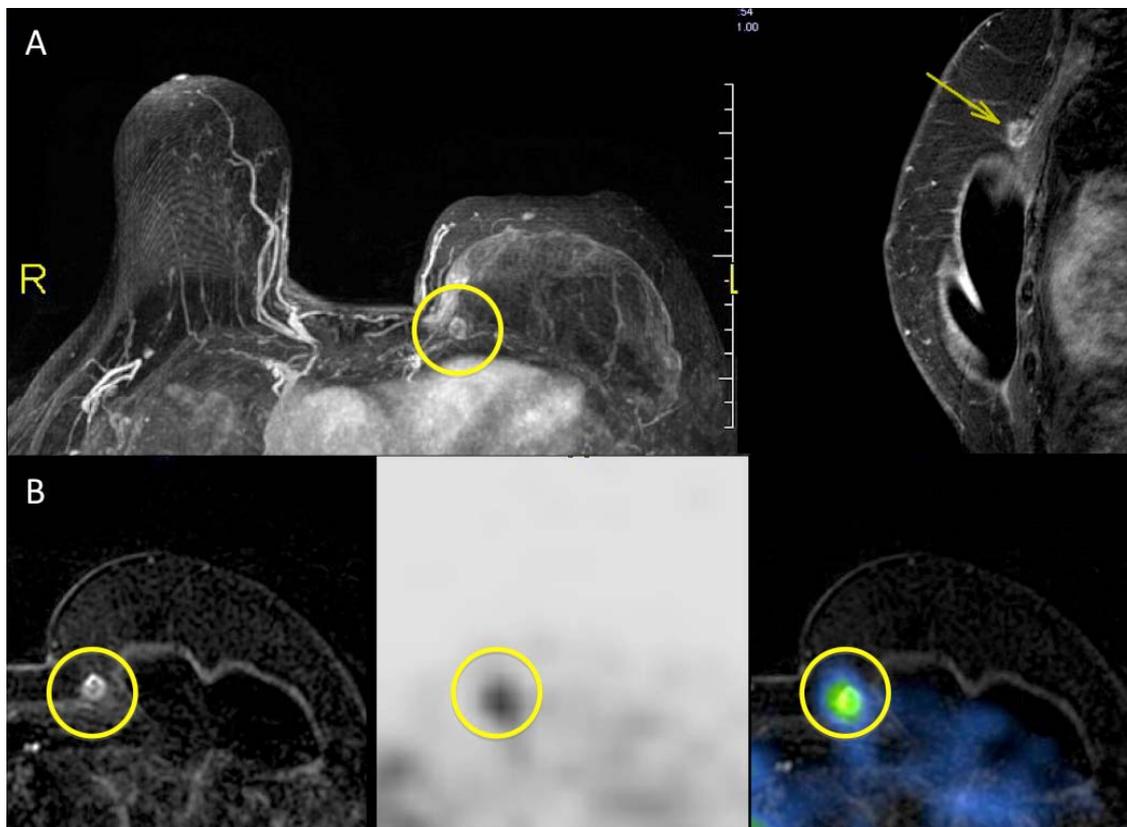


Figura 9 - Paciente de 77 anos com história de mastectomia esquerda por Doença de Paget apresentou nódulo na mama reconstruída em ultrassonografia de acompanhamento. A) RM evidenciando nódulo irregular com realce periférico no quadrante supero-medial da mama esquerda, junto à prótese. B) Fusão das imagens de RM e PET demonstrando aumento da concentração de ^{18}F -FDG na topografia do nódulo (SUV máximo: 1,7). O resultado histológico foi processo inflamatório crônico linfoplasmocitário abscedido (resultado falso-positivo).

4.7 ACHADOS ADICIONAIS DO PET-CT

Não foram evidenciadas áreas de concentração anômala de ^{18}F -FDG em linfonodos na região axilar ou em outras partes do corpo nas pacientes que não tiveram diagnóstico histológico de câncer de mama (n=10).

Foi evidenciada concentração anômala de ^{18}F -FDG em linfonodos na região axilar em 23 das 50 pacientes com diagnóstico histológico de câncer de mama (46,0%). Destas, oito pacientes não haviam apresentado alterações em linfonodos axilares nos exames de imagem convencional, incluindo a RM. Duas pacientes haviam apresentado linfonodomegalias axilares na RM, sem concentração anômala do ^{18}F -FDG nas imagens de fusão PET-RM.

Nove das 50 pacientes com diagnóstico histológico de câncer de mama (18,0%) demonstraram concentração anômala do ^{18}F -FDG em outras regiões do corpo (Tabela 15). Em quatro pacientes as áreas de concentração anômala do ^{18}F -FDG correspondiam a lesões benignas confirmadas por punção/biópsia ou acompanhamento com exames de imagem e em cinco pacientes correspondiam a lesões metastáticas, das quais duas apresentaram lesões não identificadas nos exames de imagem convencionais (cintilografia óssea e TC de tórax, abdome e pelve).

Tabela 15 - Áreas de concentração anômala de ^{18}F -FDG identificadas em outras partes do corpo nas 60 pacientes com lesões mamárias incluídas no estudo.

N	Áreas de metabolismo anormal	SUV máximo	Exames convencionais	Seguimento
1	Lobos tireoidianos	2,3	Não tinha exames prévios da tireoide.	Realizada PAAF de nódulos tireoidianos com citologia negativa para malignidade.
2	Linfonodo cervical	3,7	Não tinha exames prévios da região cervical.	Benigna, confirmada por PAAF (linfonodo reacional).
3	Lesão óssea na cabeça umeral	1,1	Não demonstraram lesão.	RM sugeriu lesão condróide, sem alteração nos exames de seguimento, considerada benigna.
4	Lesão intra-luminal no cólon	7,4	Não demonstraram lesão.	Benigna, confirmada por biópsia (adenoma vilo-tubular com baixo grau de displasia).
5	Lesões hepáticas	4,2	Identificada na TC de abdome.	Confirmadas como malignas com biópsia percutânea.
6	Lesão óssea na calota craniana	7,9	Identificada em cintilografia óssea.	Considerada maligna de acordo com outros exames de imagem.
7	Lesões ósseas	4,3	Identificadas na TC.	Consideradas malignas após biópsia.
8	Múltiplas lesões ósseas e linfonodos na cadeia torácica interna e paratraqueal	4,7	Lesões ósseas identificadas na TC e cintilografia óssea. Linfonodos não identificados nos exames convencionais (incluindo TC de tórax).	Consideradas malignas após biópsia / PAAF.
9	Linfonodo mediastinal com dimensões normais e lesão óssea no esterno	9,1	Lesões não identificadas nos exames convencionais (incluindo TC de tórax).	Consideradas malignas após biópsia.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, desenvolvemos com sucesso um dispositivo que permite a aquisição das imagens do PET com a paciente em decúbito ventral e as mamas pendentes. Este dispositivo, pioneiro no país no momento do início do trabalho (2009), foi confeccionado utilizando como molde a bobina utilizada para RM de mamas, o que permitiu a realização dos dois métodos na mesma posição, possibilitando a fusão de suas imagens em um sistema semi-automático. A correspondência de todas as áreas de metabolismo anormal identificadas no PET-CT com as lesões previamente descritas na RM confirma o sucesso da fusão das imagens em todos os casos incluídos no trabalho.

Desde 1999, quando YUTANI et al. descreveram pela primeira vez a utilização do PET em decúbito ventral, vários autores demonstraram as vantagens deste posicionamento na avaliação de lesões mamárias. O PET-CT na posição prona aumenta a detecção do câncer de mama devido ao maior contraste entre os tecidos tumoral e não-tumoral e aos maiores valores de SUV apresentados pelos tumores mamários nesta forma de aquisição, quando comparado ao PET realizado na posição supina, aumentando a confiança dos observadores na avaliação das áreas de metabolismo anormal (YUTANI et al. 1999; MOY et al. 2007b; KAIDA et al. 2008).

A fusão das imagens de RM com as imagens funcionais de medicina nuclear já havia sido sugerida por outros autores. DUARTE et al. (2007) desenvolveram um estudo piloto para avaliar a fusão das imagens da RM com a cintilografia mamária com ^{99m}Tc -sestamibi realizada em decúbito ventral com as mamas pendentes. Neste estudo, os autores demonstraram que a técnica de fusão é viável e que seus resultados pareciam ser superiores aos da RM isolada. No entanto, devido à maior resolução espacial, sensibilidade e especificidade, o PET com ^{18}F -FDG tem sido mais estudado que a cintilografia mamária.

Nossa casuística foi composta propositalmente por uma amostra heterogênea de lesões mamárias identificadas na RM, com diâmetro, padrão de realce e curva dinâmica, e diagnóstico histológico variados, permitindo análise do comportamento de diversos tipos de lesão no PET. Conforme esperado, as lesões identificadas na RM com diâmetro maior, contornos irregulares ou espiculados, curva dinâmica tipos II ou III e presença de achados adicionais tiveram mais resultados positivos no PET e maior percentual de malignidade na histologia. É importante ressaltar que todas as lesões com curva dinâmica tipo III ou com algum achado adicional na RM foram confirmadas como malignas na patologia.

Em relação ao grau de suspeita de malignidade das lesões na RM, das seis lesões provavelmente benignas (BIRADS 3) apenas uma era maligna. Todas as lesões com diagnóstico prévio (BIRADS 6) foram confirmadas como malignas após ressecção cirúrgica ou nova biópsia e das 17 lesões provavelmente malignas (BIRADS 5), apenas uma era benigna.

Como esperado, a maior divergência de diagnóstico se deu nas lesões suspeitas (BIRADS 4), das quais cerca de 40% foram benignas e cerca de 60% malignas. É neste subgrupo específico que a adição das informações metabólicas do PET poderia ser mais útil no manejo das pacientes, evitando a realização de procedimentos invasivos desnecessários. Observamos que as lesões suspeitas com metabolismo aumentado no PET apresentaram maior percentual de malignidade (80%) que as lesões sem alteração do metabolismo glicolítico (33%) e que este resultado teve significância estatística. No entanto, o número de resultados falso-negativos (15%) ainda não nos permite prescindir do estudo histológico nas lesões mamárias suspeitas na RM que não apresentem concentração aumentada de ^{18}F -FDG.

Apenas dois outros trabalhos na literatura avaliaram o potencial uso diagnóstico da fusão das imagens da RM e do PET na posição prona para caracterização de lesões mamárias primárias. MOY et al. (2010) avaliaram a fusão das imagens de PET e RM em 90 lesões identificadas em 36 pacientes e demonstraram que a fusão aumenta a probabilidade de correspondência entre uma lesão com realce na RM e uma área de metabolismo anormal no PET, mesmo nas lesões em que há apenas um discreto aumento na concentração de ^{18}F -FDG em relação à concentração fisiológica normal do parênquima. Estes autores encontraram um aumento estatisticamente significativo no VPP de 77% na RM para 98% na fusão PET-RM e na especificidade de 53% para 97%. No entanto, foram

encontrados oito resultados falso-negativos neste trabalho, dois quais seis tinham diâmetro inferior a 10 mm (MOY et al. 2010).

Em oposição aos resultados encontrados por MOY et al. (2010), HEUSNER et al. (2011) concluíram que a fusão PET-RM é capaz de aumentar apenas discretamente a especificidade da RM. Neste trabalho os autores avaliaram 58 lesões mamárias em 27 pacientes com câncer de mama e encontraram uma sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de respectivamente 93%, 60%, 87%, 75% e 85% para RM e de 88%, 73%, 90%, 69% e 92% para a fusão PET-RM.

No presente estudo, não foi possível calcular a especificidade da RM porque todas as lesões incluídas tinham algum grau de suspeita na RM. Utilizando como referência os valores de especificidade da RM descritos na literatura (em torno de 70%), a fusão PET-RM apresentou especificidade discretamente superior à RM na nossa casuística, considerando todas as lesões incluídas. No entanto, observamos que há um aumento mais significativo da especificidade nas lesões nodulares quando comparado às áreas de realce não-nodular, principalmente naquelas com diâmetro ≥ 10 mm.

A principal limitação do PET encontrada no nosso trabalho foi a resolução espacial do método com os equipamentos disponíveis atualmente no mercado. Nesta casuística, houve 6 resultados falso-negativos, dos quais três tinham diâmetro inferior a 10 mm e o maior tinha diâmetro de 15 mm. Diversos autores já haviam demonstrado a menor sensibilidade do PET para lesões menores que 10 mm (KUMAR et al. 2006; IMBRIACO et al. 2008;

MOY et al. 2010). KUMAR et al. (2006), por exemplo, correlacionaram fatores clínicos e patológicos associados aos resultados do PET nas lesões mamárias e encontraram que tumores pequenos (≤ 10 mm) e de baixo grau são forte preditores de resultados falso-negativos.

Alguns autores já tentaram definir um ponto de corte do valor de SUV máximo para diferenciar lesões benignas e malignas na mama (ADLER et al. 1993, CHAE et al. 2012). No entanto, a maioria dos trabalhos comprovou que considerando qualquer ponto de corte, muitos diagnósticos seriam perdidos devido aos baixos valores de SUV apresentados por alguns tipos de carcinomas mamários, principalmente aqueles de baixo grau (KUMAR et al. 2005; MAVI et al. 2006; KAIDA et al. 2008). Deste modo, a maioria dos trabalhos atuais considera que todas as lesões com concentração de ^{18}F -FDG superior ao parênquima normal devem ser consideradas suspeitas. Nestes casos, é fundamental a correlação com exames de imagem convencionais, dados clínicos e, se necessário, estudo histológico para afastar possíveis resultados falso-positivos, que podem estar relacionados a processos inflamatórios agudos ou crônicos, lactação, lesões benignas (alterações fibrocísticas, fibroadenomas, etc), granulomas de silicone, necrose gordurosa e alterações pós-operatórias/actínicas (ADEJOLU et al. 2012). No nosso estudo, houveram quatro resultados falso-positivos na fusão PET-RM, sendo dois casos de alterações fibrocísticas, um fibroadenoma e um processo inflamatório crônico.

Assim como demonstrado por outros autores, foi confirmado neste estudo que o PET tem o potencial de identificar tumores de mama mais

agressivos e suas implicações prognósticas, podendo ser uma ferramenta útil para prever as características biológicas do tumor antes do tratamento. Os fatores histológicos que foram associados a valores mais altos de SUV máximo nas lesões malignas foram tipo histológico, grau histológico, imunofenótipo, índice mitótico e expressão de ki-67. Em relação ao tipo histológico, os CDI apresentaram valores de SUV superiores à combinação dos outros carcinomas encontrados na nossa amostra (CDIS, CLI, carcinoma mucinoso e doença de Paget).

Em relação ao imunofenótipo, é importante ressaltar que todos os tumores com receptores hormonais negativos (subtipos Her-2 e triplo-negativo) apresentaram concentração anômala de ^{18}F -FDG no PET-CT. Estes resultados estão de acordo com outros trabalhos presentes na literatura (MAVI et al. 2007; BASU et al. 2008; UEDA et al. 2008). Os tumores menos diferenciados, sem receptores hormonais, são mais agressivos e tem um metabolismo da glicose mais acelerado para suprir a demanda de crescimento rápido. BASU et al. (2008) observaram uma sensibilidade de 100% do PET nos cânceres de mama do subtipo “triplo-negativo” e maior concentração de ^{18}F -FDG neste subtipo quando comparado aos subtipos com receptores hormonais positivos. Estes autores sugeriram que o PET pode ser um importante marcador da atividade tumoral e reposta ao tratamento nestes tumores.

UEDA et al. (2008) examinaram 152 pacientes com câncer de mama e, em análise multivariada, encontraram que o tamanho do tumor invasivo, grau nuclear e negatividade para receptor de estrógeno estavam associados

a maiores valores de SUV. MAVI et al. (2007) também demonstraram que os tumores de mama com receptores negativos para estrógeno tem valores de SUV máximo significativamente superiores aos tumores com receptores positivos. Neste mesmo trabalho, os autores encontraram 25 tumores maiores que 05 mm na peça cirúrgica que não apresentaram concentração aumentada de ^{18}F -FDG e todos tinham receptores hormonais positivos. Na nossa casuística também observamos que todos os resultados falso-negativos na fusão PET-RM eram tumores que expressavam receptores hormonais (subtipos luminal A e luminal B).

Além de identificar os tumores mais agressivos, o PET-CT é superior aos métodos de imagem convencionais na detecção de metástases à distância em pacientes com diagnóstico de câncer de mama, especialmente nos tumores que apresentam maiores valores de SUV no tumor primário. Enquanto os exames convencionais (radiografia do tórax, ultrassonografia do abdome e cintilografia óssea) detectam 3,4% a 3,9% de lesões metastáticas à distância, o PET-CT detecta cerca de 9,2% (CERMIK et al. 2008). No nosso trabalho foram identificadas lesões à distância em 05 de 50 pacientes com diagnóstico histológico de câncer de mama (10%), dos quais dois apresentaram lesões que não haviam sido diagnosticadas por outros exames de imagem, incluindo tomografias de tórax e abdome. No entanto, em quatro pacientes foram identificadas lesões à distância que necessitaram investigação adicional e comprovaram ser alterações benignas, retardando o tratamento adequado nestes casos.

A avaliação de metástase linfonodal para a região axilar com o PET-CT ainda é um tema controverso na literatura. Apesar da alta especificidade na identificação de linfonodos acometidos, a sensibilidade do PET-CT assim como dos outros métodos de imagem é baixa, de modo que a pesquisa do linfonodo sentinela no intra-operatório ainda é o método de escolha, principalmente para pesquisa de micrometástases. Neste trabalho foram identificados linfonodos acometidos em 46% das pacientes com câncer de mama no PET-CT, dos quais cerca de 35% não haviam sido detectados nos outros métodos de imagem, incluindo a RM.

Vários métodos vem sendo desenvolvidos no sentido de melhorar os resultados atuais do PET-CT com ^{18}F -FDG no diagnóstico das lesões mamárias. Alguns trabalhos, por exemplo, demonstraram que a aquisição das imagens do PET em dois momentos (dual-time PET) aumenta a especificidade do método, já que os tumores malignos tendem a apresentar aumento na concentração do ^{18}F -FDG com o passar do tempo, enquanto o tecido mamário normal e as alterações benignas tendem a manter ou diminuir a concentração de ^{18}F -FDG (KUMAR et al. 2005; MAVI et al. 2006; IMBRIACO et al. 2008). Num trabalho de KUMAR et al. (2005), de 39 carcinomas mamários, 33 tiveram aumento e 06 não tiveram alteração ou apresentaram redução dos valores de SUV com o passar do tempo, enquanto de 18 lesões benignas, 03 demonstraram aumento e 15 não tiveram alteração ou apresentaram redução. Potenciais limitações do dual-time PET são a o maior tempo de exame, que poderia prejudicar a rotina do serviço, e a maior exposição à radiação da TC.

Nos últimos anos foi desenvolvido um aparelho específico para a obtenção de imagens PET com ^{18}F -FDG dedicado apenas para as mamas, em que são adquiridas imagens tridimensionais sob leve compressão, nas mesmas incidências realizadas no exame de mamografia. Este novo exame, denominado PEM (Mamografia por Emissão de Pósitrons), tem como principais vantagens em relação ao PET-CT: elevada resolução espacial, sendo capaz de identificar lesões de até 02 mm; correlação com as imagens da mamografia e; possibilidade de guiar biópsia percutâneas (ZAIDI e THOMPSON 2009; TAFRESHI et al. 2010). Este método tem demonstrado elevada acurácia diagnóstica para lesões mamárias primárias, incluindo os carcinomas in situ, com sensibilidade e especificidade de até 91% e 93%, respectivamente (BERG et al. 2006; NARAYANAN et al. 2011). PEM também tem demonstrado ser útil na avaliação pré-cirúrgica de tumores mamários, com resultados semelhantes à RM (TAFRA et al. 2005; SCHILLING et al. 2011).

Recentemente um grupo de pesquisadores vem desenvolvendo também um equipamento de PET-RM dedicado às mamas, que também permite a realização de um exame de PET de alta resolução espacial, assim como o PEM, além da combinação com as informações morfológicas e funcionais da RM em um mesmo exame. (RAVINDRANATH et al. 2012) Este aparelho ainda encontra-se em fases de testes, sem previsão de comercialização.

Além do aumento da resolução espacial, novos marcadores mais específicos para o câncer de mama vêm sendo desenvolvidos para superar

os resultados do PET com ^{18}F -FDG, que é um marcador pouco específico. Dentre estes novos marcadores, destacam-se o ^{18}F -16-alfa-17-beta-fluoroestradiol e o ^{68}Ga -trastuzumab, que podem retratar de forma não invasiva a expressão tumoral de receptores para estrógeno e Her-2, respectivamente, com potencial para auxiliar no planejamento terapêutico e avaliação de resposta (PINKER et al. 2011).

Além dos avanços na tecnologia dos exames de PET, novas técnicas da RM podem também fornecer informações funcionais adicionais aos dados morfológicos e dinâmicos já realizados de rotina. Dentre estas, destaca-se a sequência com imagens ponderadas em difusão. A sequência em difusão demonstra a diferença de movimentação das moléculas de água nos tecidos, que está relacionada principalmente à celularidade do tecido e integridade das membranas celulares. A alta proliferação celular nos tumores malignos causa aumento da densidade celular, criando mais barreiras para a difusão das moléculas de água e resultando em imagens de hipsinal na sequência em difusão. Ao contrário, nos tumores benignos a densidade celular é menor e o espaço extracelular maior, promovendo menor restrição à difusão das moléculas de água (IACCONI 2010; PEREIRA et al. 2011). Devido a estas características, a sequência em difusão parece ser uma ferramenta útil para diferenciação entre lesões benignas e malignas (PEREIRA et al. 2009; PARTRIDGE et al. 2009; CHEN et al. 2010; YABUUCHI et al. 2011).

Até o momento a maioria dos trabalhos avaliou a combinação das informações metabólicas do PET apenas com as informações morfológicas

e dinâmicas da RM. A introdução nesta análise dos dados funcionais fornecidos pelas novas sequências de RM, especialmente a difusão, pode fornecer mais subsídios na avaliação das lesões mamárias. PINKER-DOMENIG et al. (2012) estão conduzindo um trabalho neste sentido e seus resultados iniciais foram recentemente apresentados em congresso. Segundo os dados apresentados, 106 lesões mamárias foram avaliadas com PET-RM, incluindo a análise da difusão, sendo observada uma sensibilidade de 100%, especificidade de 80% (contra especificidade de 68% da RM isolada) e acurácia de 95%, evitando a realização de biópsias desnecessárias em 80% das lesões benignas, sem perder nenhum caso de câncer. Estes resultados iniciais confirmam o potencial da avaliação multiparamétrica com PET-RM no diagnóstico diferencial das lesões mamárias, que deve ser objeto de estudos futuros para confirmar estes achados.

Os resultados do presente trabalho devem ser considerados no contexto de algumas limitações. Pelo fato de ter incluído apenas lesões com algum grau de suspeição na RM, não foi possível calcular a especificidade deste método na nossa população e avaliar o exato valor adicional da fusão PET-RM. Além disso, devido à heterogeneidade da amostra, a análise de algumas variáveis foi prejudicada pelo pequeno número de pacientes em certos subgrupos. Em algumas pacientes o PET-CT foi realizado após a biópsia percutânea (lesões BIRADS 6) e o processo inflamatório secundário ao procedimento pode ter interferido nos valores de SUV. Nestes casos, com o objetivo de atenuar esta interferência, o PET-CT foi realizado no

mínimo 15 dias após o procedimento. Por fim, apesar de termos usado um dispositivo de posicionamento no PET com o mesmo modelo da bobina utilizada na RM de mamas, não é possível evitar que as estruturas de mama possam estar em uma posição ligeiramente diferente em ambos os exames. Para minimizar possíveis incompatibilidades, realizamos um alinhamento ajustado manualmente, utilizando pontos de referência identificáveis tanto nas imagens do PET-CT como nas imagens da RM, conforme descrito na metodologia. Pode-se esperar que este problema da fusão estática seja reduzido ou até mesmo eliminado com o advento dos equipamentos híbridos de PET-RM.

É importante enfatizar que o diagnóstico final deve ser sempre baseado na combinação das informações morfológicas e dinâmicas da RM com a concentração de ^{18}F -FDG no PET, assim como dados clínicos e dos exames de imagem convencionais (mamografia e US), e que todos os casos que apresentarem discordância entre os achados da RM e do PET devem ser submetidos a estudo histológico. Acreditamos que este método tem potencial para auxiliar de forma mais efetiva no manejo das lesões mamárias num futuro próximo, com a incorporação de equipamentos de PET-RM que permitam a aquisição simultânea dos dois métodos, a melhora da resolução espacial dos aparelhos de PET, introdução de novos radiofármacos e correlação com informações funcionais da RM.

6 CONCLUSÕES

- 1) Foi confeccionado com sucesso um dispositivo para aquisição das imagens do PET com a paciente em decúbito ventral e as mamas pendentes. Este dispositivo tornou viável a fusão das imagens do PET e da RM num sistema semi-automático, possibilitando adequada correlação das lesões identificadas na RM com as áreas de metabolismo anormal identificadas no PET, mesmo aquelas com aumento apenas discreto na concentração de ^{18}F -FDG. Na avaliação do potencial uso diagnóstico da fusão PET-RM, observou-se boa acurácia deste método na diferenciação entre lesões mamárias benignas e malignas, principalmente nas lesões nodulares com diâmetro ≥ 10 mm.
- 2) O PET-CT com ^{18}F -FDG teve boa correlação com os achados sugestivos de malignidade na RM e permitiu a identificação dos carcinomas mamários mais agressivos na histologia. Houve associação estatisticamente significativa entre os valores de SUV máximo e importantes fatores histológicos e imunohistoquímicos relacionados à agressividade e prognóstico dos carcinomas mamários.

- 3) Como achados adicionais, o PET-CT com ^{18}F -FDG identificou disseminação para linfonodos axilares em 46% dos pacientes com diagnóstico de câncer de mama, dos quais 35% não haviam sido detectados nos exames convencionais, e metástases à distância em 10% dos pacientes, dos quais 40% apresentaram lesões não identificadas em outros métodos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACR] American College of Radiology. **Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)**. 1993. Available from: <URL:http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/BIRADS/MRI> [2012 ago 01].

Adejolu M, Huo L, Rohren E, Santiago L, Yang WT. False-positive lesions mimicking breast cancer on FDG PET and PET/CT. **Am J Roentgenol** 2012; 198:W304-14.

Adler LP, Crowe JP, al-Kaisi NK, Sunshine JL. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. **Radiology** 1993; 187:743-50.

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

Avril N, Adler LP. F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging for primary breast cancer and loco-regional staging. **Radiol Clin N Am** 2007; 45:645-57.

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

Basu S, Chen W, Tchou J, 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; 112:995-1000.

Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, et al. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression (“positron emission mammography”) is highly accurate in depicting primary breast cancer. **Breast J** 2006; 12:309-23.

Brix G, Henze M, Knopp MV, et al. Comparison of pharmacokinetic MRI and [18F] fluorodeoxyglucose PET in the diagnosis of breast cancer: initial experience. **Eur Radiol** 2001; 11:2058-70.

Buck AK, Schirrmester H, Mattfeldt T, Reske SN. Biological characterization of breast cancer by means of PET. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2004; 31(Suppl 1):S80-7.

Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. **Ann Intern Med** 2003; 138:168-75.

[CBR] Colégio Brasileiro de Radiologia. **BI-RADS: sistema de laudos e registro de dados de imagem da mama**. São Paulo: Colégio Brasileiro de Radiologia; 2005.

Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2008; 35:475-83.

Chae EY, Cha JH, Kim HH, 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; 53:530-5.

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

Crippa F, Seregni E, Agresti R, et al. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. **Eur J Nucl Med** 1998; 25:1429-34.

Domingues RC, Carneiro MP, Lopes FC, Domingues RC, da Fonseca LM, Gasparetto EL. Whole-body MRI and FDG PET fused images for evaluation of patients with cancer. **Am J Roentgenol** 2009; 192:1012-20.

Duarte GM, Cabello C, Torresan RZ, et al. Fusion of magnetic resonance and scintimammography images for breast cancer evaluation: a pilot study. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:2903-10.

Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. **JAMA** 2005; 293:1245-56.

Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. **Am J Roentgenol** 2004; 183:479-86.

Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. **J Nucl Med** 2008; 49(Suppl):S24-42.

Goerres GW, Michel SC, Fehr MK, et al. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. **Eur Radiol** 2003; 13:1635-44.

Hall FM, Storella JM, Silverstone DZ, Wyshak G. Nonpalpable breast lesions: recommendations for biopsy based on suspicion of carcinoma at mammography. **Radiology** 1988; 167:353-8.

Harms SE. Technical report of the international working group on breast MRI. **J Magn Reson Imaging** 1999; 10:979.

Heusner TA, Hahn S, Jonkmanns C, et al. Diagnostic accuracy of fused positron emission tomography/magnetic resonance mammography: initial results. **Br J Radiol** 2011; 84:126-35.

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

Iagaru A, Masamed R, Keesara S, Conti PS. Breast MRI and 18F FDG PET/CT in the management of breast cancer. **Ann Nucl Med** 2007; 21:33-8.

Imbriaco M, Caprio MG, Limite G, et al. Dual-time-point 18F-FDG PET/CT versus dynamic breast MRI of suspicious breast lesions. **Am J Roentgenol** 2008; 191:1323-30.

Kaida H, Ishibashi M, Fujii T, et al. Improved detection of breast cancer on FDG-PET cancer screening using breast positioning device. **Ann Nucl Med** 2008; 22:95-101.

Kumar R, Loving VA, Chauhan A, Zhuang H, Mitchell S, Alavi A. Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with (18)F-FDG PET. **J Nucl Med** 2005; 46:1819-24.

Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2006; 98:267-74.

Kumar R, Lal N, Alavi A. 18F-FDG PET in detecting primary breast cancer. **J Nucl Med** 2007; 48:1751.

Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. **Am J Roentgenol** 1998; 171:35-40.

Lim HS, Yoon W, Chung TW, et al. FDG PET/CT for the detection and evaluation of breast diseases: usefulness and limitations. **Radiographics** 2007; 27(Suppl 1):S197-213.

Lima ENP. **Aplicação das imagens de fusão PET/CT não dedicado com 18f-F-DG como método de avaliação das lesões pulmonares em pacientes oncológicos**. São Paulo; 2005. [Tese de Doutorado-Fundação Antonio Prudente].

Mavi A, Urhan M, Yu JQ, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes. **J Nucl Med** 2006; 47:1440-6.

Mavi A, Cermik TF, Urhan M, 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; 48:1266-72.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Controle do câncer de mama - documento de consenso**. Rio de Janeiro: INCA; 2004.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas/2012 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

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

Moy L, Noz ME, Maguire GQ Jr, et al. Prone mammoPET acquisition improves the ability to fuse MRI and PET breast scans. **Clin Nucl Med** 2007a; 32:194-8.

Moy L, Ponzio F, Noz ME, et al. Improving specificity of breast MRI using prone PET and fused MRI and PET 3D volume datasets. **J Nucl Med** 2007b; 48:528-37.

Moy L, Noz ME, Maguire GQ Jr, et al. Role of fusion of prone FDG-PET and magnetic resonance imaging of the breasts in the evaluation of breast cancer. **Breast J** 2010; 16:369-76.

Narayanan D, Madsen K, Kalinyak JE, Berg WA. Interpretation of positron emission mammography: feature analysis and rates of malignancy. **Am J Roentgenol** 2011; 196:956-70.

Newman LA, Sabel M. Advances in breast cancer detection and management. **Med Clin North Am** 2003; 87:997-1028.

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

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

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

Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, Mali WP, Moons KG, Peeters PH. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. **Radiology** 2008; 246:116-24.

Pichler BJ, Wehrl HF, Kolb A, Judenhofer MS. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging: the next generation of multimodality imaging? **Semin Nucl Med** 2008; 38:199-208.

Pinker K, Bogner W, Gruber S, et al. Molecular imaging in breast cancer - potential future aspects. **Breast Care (Basel)** 2011; 6:110-9.

Pinker-Domenig K, Bickel H, Bogner W, et al. Hybrid PET-MRI of the breast: A promising tool for the characterization of breast tumors [abstract]. **J Clin Oncol** 2012; 30(Suppl):A10570. [Presented at 2012 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2012 June 01-05; Chicago, EUA].

Ravindranath B, Huang PJ, Junnarkar S, et al. Quantitative clinical evaluation of a simultaneous PET/ MRI breast imaging system. **J Nucl Med** 2012; 53(Suppl 1):1217.

Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. **Radiographics** 2007; 27(Suppl 1):S215-29.

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

Schilling K, Narayanan D, Kalinyak JE, et al. Positron emission mammography in breast cancer presurgical planning: comparisons with magnetic resonance imaging. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2011; 38:23-36.

Semple SI, Gilbert FJ, Redpath TW, et al. The relationship between vascular and metabolic characteristics of primary breast tumours. **Eur Radiol** 2004; 14:2038-45.

Stadnik TW, Everaert H, Makkat S, Sacré R, Lamote J, Bourgain C. Breast imaging. Preoperative breast cancer staging: comparison of USPIO-enhanced MR imaging and 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) imaging for axillary lymph node staging--initial findings. **Eur Radiol** 2006; 16:2153-60.

Tafra L, Cheng Z, Uddo J, et al. Pilot clinical trial of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission mammography in the surgical management of breast cancer. **Am J Surg** 2005; 190:628-32.

Tafreshi NK, Kumar V, Morse DL, Gatenby RA. Molecular and functional imaging of breast cancer. **Cancer Control** 2010; 17:143-55.

Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, 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; 38:250-8.

Walter C, Scheidhauer K, Scharl A, et al. Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions. **Eur Radiol** 2003; 13:1651-6.

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

Yang W, Dempsey PJ. Diagnostic breast ultrasound: current status and future directions. **Radiol Clin N Am** 2007; 45:845-61.

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; 173:1337-9.

Zaidi H, Thompson C. Evolution and developments in instrumentation for positron emission mammography. **PET Clin** 2009; 4:317-27.

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos – Resolução N. 196/96 e resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde)

PROJETO: FUSÃO DAS IMAGENS DE PET-CT COM ¹⁸F-FDG E RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA NO DIAGNÓSTICO DE LESÕES MAMÁRIAS PRIMÁRIAS.

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO PACIENTE:

Sexo: () masculino () feminino

Data de nascimento: ___/___/_____

Documento de identidade n.: _____

Endereço:

Número: _____ Complemento: _____ CEP: _____

Cidade: _____ Estado: _____

TEL: _____ CEL: _____

RESPONSÁVEL:

OBJETIVOS DO ESTUDO

Você foi convidado a participar deste estudo por ter apresentado uma alteração mamária na Ressonância Magnética, com indicação de biópsia. Existe um exame de imagem moderno, denominado PET-CT (Tomografia por Emissão de Pósitrons – Tomografia Computadorizada), que vem demonstrando ser muito útil em pacientes com suspeita de neoplasias de vários órgãos. O PET-CT é um exame capaz de identificar alterações no metabolismo da glicose nos tecidos e órgãos do

corpo e identificar áreas com maior chance de malignidade. Ainda não se sabe com certeza se esse exame pode ajudar na avaliação de pacientes com lesões mamárias. O objetivo deste estudo é avaliar o potencial de uso diagnóstico do PET-CT, associado à Ressonância Magnética, no diagnóstico de lesões mamárias.

A sua participação no estudo não implicará em nenhum custo para você ou convênios.

PROCEDIMENTOS

Após a assinatura deste termo de consentimento (autorizando sua participação no estudo), você será encaminhado para a realização do exame de PET-CT antes de realizar a biópsia da mama. Este exame será marcado o mais breve possível de forma a não interferir na programação da biópsia.

No dia da realização do exame, em jejum, você receberá a administração venosa de um material específico e encomendado previamente que é denominado ^{18}F -FDG e produzido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), que é uma autarquia do Governo do Estado de São Paulo, gerenciada técnica, administrativa e financeiramente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e associado para fins de ensino de pós-graduação à Universidade de São Paulo (USP). O ^{18}F -FDG é uma molécula de glicose modificada, marcada com flúor radioativo, que não apresenta efeitos colaterais significativos. Este material é utilizado regularmente no setor de Medicina Nuclear deste hospital para a realização deste exame sem maiores complicações. Antes da injeção venosa do ^{18}F -FDG você terá a glicemia verificada através de um exame denominado hemoglicoteste que utiliza punção capilar digital para certificar-se de que a glicemia encontra-se em níveis menores do que 200 mg/dl, pois acima destes valores a qualidade do exame pode estar prejudicada.

Você deverá dispor de pelo menos 3 horas do seu dia para a realização do exame previamente marcado, pois deverá permanecer cerca de 30 minutos em repouso antes da injeção do ^{18}F -FDG, aguardar cerca de 90 minutos para iniciar o exame após a injeção do ^{18}F -FDG e cerca de 40 a 50 minutos para a obtenção das imagens do exame e a verificação da sua qualidade técnica. Ressalta-se, porém, que este período poderá ser estendido se houver atraso no horário de entrega do material à instituição e há orientação rotineira no agendamento deste exame no setor aos pacientes que realizam este tipo de exame para que não assumam compromissos com horários previstos neste dia.

BENEFÍCIOS

Os resultados obtidos nos exames de PET-CT serão correlacionados com os outros exames de imagem realizados, incluindo a Ressonância Magnética. Os resultados do estudo poderão beneficiar todas as pacientes com lesões mamárias, podendo, no futuro, ser capaz de evitar a realização de biópsias desnecessárias em casos que o PET-CT possa garantir que a lesão seja benigna, ou ajudar o planejamento terapêutico nos casos em que o PET-CT possa garantir que a lesão seja maligna.

RISCOS

Os riscos previstos são aqueles envolvidos com a sensação de dor que poderá ocorrer quando for realizada a punção capilar digital com agulha de insulina para a verificação da glicemia e na punção venosa com escalpe para a injeção do ^{18}F -FDG. Há, ainda, o risco de extravasamento dérmico do material injetado venosamente, mas, que caso ocorra, não implicará em nenhuma lesão de órgão e, também, o risco de possível infecção após as punções citadas, mas que são minimizadas com assepsia adequada. Não há risco de reação alérgica ao ^{18}F -FDG.

CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade das suas informações será mantida. Apenas as pessoas envolvidas diretamente nesse estudo poderão verificar as informações se necessário. Seu nome e informações pessoais não serão incluídos em nenhum outro estudo de pesquisa.

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicar o tratamento.

A identidade dos pacientes será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e da Comissão de Ética terão acesso aos registros.

Qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima no telefone 2189-5000 ramal 1198. Se o pesquisador principal não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital A C Camargo – SP, pelo telefone 2189-5020.

DECLARAÇÃO

Declaro que fui esclarecido: sobre os procedimentos, riscos e benefícios sobre este estudo; que tenho liberdade em retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento; que não haverá remuneração financeira para este estudo; a minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial. Concordo em participar deste estudo.

São Paulo, ____ de _____ de ____.

Assinatura do paciente ou responsável/representante local

Assinatura do pesquisador ou representante

Anexo 2 - Ficha de Coleta de Dados

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	
Nome: _____	RGH: _____
Sexo: (1) Feminino (2) Masculino	Idade (anos): _____
Data de Nascimento: ____/____/____	
Historia Familiar Ca Mama: (0) Não (1) Sim (9) Não encontrado	
Parentesco: _____	
CA de mama prévio: (0) Não (1) Sim (9) Não encontrado Tipo: _____	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	
Data: ____/____/____	
Número da Lesão: _____ / Total de Lesões: _____	
Tipo de Lesão: (1) Nódulo (2) Realce não nodular (3) Outro _____	
Mama: (1) Direita (2) Esquerda	
Localização: (1) QSL (2) QIL (3) QIM (4) QSM (5) JQQSS (6) JQQLL (7) JQQII (8) JQQMM (9) Retroareolar (10) Outro _____	
SE NÓDULO: Forma: (1) Ovóide (2) Redondo (3) Lobulado (4) Irregular (8) NSA	
Contornos: (1) Regulares (2) Irregulares (3) Espiculados (8) NSA	
Tamanho (mm): _____ (8) NSA	
Realce do Nódulo: (1) Homogêneo (2) Heterogêneo (3) Realce periférico (8) NSA	
Curva Dinâmica: (1) IA (2) IB (3) II (4) III (9) Não tem (8) NSA	
REALCE NÃO-NODULAR: Distribuição: (1) Área Focal (2) Linear (3) Ductal (4) Segmentar (5) Regional (6) Múltiplas regiões (7) Difuso (8) NSA	
Padrão Interno: (1) Homogêneo (2) Heterogêneo (3) Puntiforme (4) Outro: _____ (8) NSA	
DIFUSÃO: Restrição: (1) Sim (2) Não ADC: _____ Tamanho (mm): _____	
ACHADOS ASSOCIADOS Espessamento / Retração / Invasão da Pele: (0) Não (1) Sim	
Invasão do CAP: (0) Não (1) Sim Invasão da Parede Torácica: (0) Não (1) Sim	
Linfonomegalia Axilar: (0) Não (1) Sim Tamanho (menor eixo): _____mm	
BIRADS RM: (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (9) Sem BIRADS	
EXAME CLÍNICO	
Data: ____/____/____	
Tipo de Lesão: (1) Lesão Palpável (2) Lesão Não-Palpável	
Alterações na Pele: (0) Não (1) Sim (9) Não informado Tipo: _____	
Descarga Papilar: (0) Não (1) Sim (9) Não informado Tipo: _____	

MAMOGRAFIA Data: ___/___/___
Tipo de Lesão: (0) Lesão Não Caracterizada (1) Nódulo (2) Grupamento de Microcalcificações (3) Assimetria Focal (4) Distorção Arquitetural (5) Outro: _____ (8) NSA - DESCRIÇÃO: _____ Linfonomegalia Axilar: (0) Não (1) Sim (8) NSA Tamanho (menor eixo): _____mm BIRADS MAMOGRAFIA: (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (8) NSA (9) Sem BIRADS
ULTRA-SONOGRAFIA Data: ___/___/___
ULTRA-SONOGRAFIA: (0) Lesão Não Caracterizada (1) Nódulo (2) Distorção Arquitetural (3) Outro: _____ (8) NSA DESCRIÇÃO: _____ BIRADS US: (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (8) NSA (9) Sem BIRADS
PET-TC Data: ___/___/___
Tempo entre injeção e imagem (min): _____ Peso (kg): _____ Dose: _____ Avaliação Subjetiva: (1) Positivo (2) Negativo SUV Máximo: _____ Linfonomegalia Axilar: (1) Positivo (2) Negativo (8) NSA SUV Máximo: _____ Outras áreas: (0) Não (1) Sim Local: _____ SUV Máximo: _____ Confirmação: (1) Lesão Benigna (2) Lesão Maligna (8) NSA (9) Não encontrado
AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA Data: ___/___/___
BIÓPSIA: (1) PAAF (2) Core-Biópsia (3) Mamotomia (4) Outro: _____ (8) NSA Guiada por: (1) Mamografia (2) US (3) Outro: _____ (8) NSA CIRURGIA: (1) Ressecção segmentar (2) Quadrantectomia (3) Mastectomia/Adeno (8) NSA Tamanho da Lesão (só para cirurgia): _____mm (8) NSA Resultado: (1) Benigno sem atipias (2) Benigno com atipias (3) Maligno SE BENIGNO: () Fibroadenoma () Tumor filóides benigno () Papiloma () Hiperplasia () Adenose simples () Adenose esclerosante () Cicatriz Radial () Fibrose estromal () Outro. Especificar: _____ SE MALIGNO: () CDI () CDIS () CLI () CLIS () Tumor filóides maligno () Carcinoma Invasivo – Tipo Especial: _____ Grau de Malignidade: Histológico : (1) (2) (3) / Nuclear: (1) (2) (3) INVASÃO: Vascular: (0) Não (1) Sim Perineural: (0) Não (1) Sim Linfática: (0) Não (1) Sim Linfonodos: No Retirados: _____ No Comprometidos: _____ N° Mitoses/campo: _____ IMUNOHISTOQUÍMICA: () RE ___% () RP ___% () Her-2 ___% () citoqueratinas () p53 () p63 () Ki-67 ___% () Caderina-E Imunofenótipo: () Luminal A () Luminal B () Her-2 () Triplo-Negativo