

**O ESTUDO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
COM DIFUSÃO NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA
À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE PARA
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

NARA PACHECO PEREIRA DE ANDRADE

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Doutora
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Andrade, Nara Pacheco Pereira

O estudo da ressonância magnética com difusão na avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama / Nara Pacheco Pereira de Andrade - São Paulo, 2018.

88p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Almir Galvão Vieira Bitencourt

Descritores: 1. Neoplasias da Mama/Breast Neoplasms. 2. Terapia Neoadjuvante/Neoadjuvant Therapy. 3. Imagem de Difusão por Ressonância Magnética/Diffusion Magnetic Resonance Imaging

DEDICATÓRIA

Aos meus pais (Anete e Pereira), que me forneceram todo o suporte necessário para minha formação acadêmica e profissional;

À minha irmã (Lícia Pacheco Luna), que sempre me incentivou a seguir na área científica durante todo o meu percurso acadêmico;

Ao meu marido (Thomaz), por todo o amor e carinho por mim ofertados, assim como todo o suporte e compreensão nos momentos de ausência e pelas noites mal dormidas;

Aos meus dois filhos (Bernardo e Davi), por me darem estímulo para ser o melhor exemplo de mãe e médica:

Meus sinceros agradecimentos.

AGRADECIMENTOS

Ao amigo Dr. David Yousem, que me forneceu ensinamentos valiosos na área de pesquisa científica durante o estágio no Hospital Johns Hopkins (Baltimore, EUA);

À Carla Curi, enfermeira de pesquisa do setor de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center, pelo cuidado em ajudar a recrutar as pacientes, agendar os exames e aplicar os termos de consentimento livre e esclarecido das pacientes incluídas no estudo;

À toda equipe de radiologistas e técnicos de radiologia do Departamento de Imagem da Mama do A.C.Camargo Cancer Center, por toda a assistência e ensinamentos prestados;

Ao meu orientador Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt, pela paciência e confiança a mim depositadas durante todo este percurso;

À Dra. Cynthia Aparecida Bueno de Toledo, pela colaboração nesta pesquisa;

Aos médicos do Departamento de Mastologia, pela assistência prestada durante o recrutamento das pacientes;

Às pacientes, que concordaram em participar deste estudo;

Serei eternamente grata.

RESUMO

Andrade NPP. **O estudo da ressonância magnética com difusão na avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama.** São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A Ressonância Magnética (RM) tem se mostrado eficaz na avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante (QTN) para câncer de mama. A avaliação através do realce dinâmico do contraste (DCE) é a ferramenta mais utilizada na RM para este propósito, porém a aplicação das imagens ponderadas em difusão (DWI) tem recebido especial interesse na atualidade. As sequências em difusão avaliam a mobilidade de moléculas de água no tecido, através do valor do coeficiente aparente de difusão (ADC). Desta forma, após o início de um tratamento quimioterápico, a redução do número de células no leito tumoral é estimada através do aumento do ADC nos exames de RM subsequentes, auxiliando na avaliação de resposta.

Objetivo: avaliar o uso da RM-DWI na predição precoce de resposta patológica em pacientes com tumores de mama submetidos ao tratamento com quimioterapia neoadjuvante. **Pacientes e métodos:** Estudo prospectivo e unicêntrico, em que foram incluídas 62 pacientes com diagnóstico de câncer de mama, elegíveis para quimioterapia neoadjuvante, admitidas no departamento de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center, no período de janeiro de 2015 a julho de 2016, após aprovação do projeto no comitê de ética em pesquisa e consentimento informado e esclarecido assinado pelas pacientes incluídas no projeto. As pacientes incluídas neste estudo realizaram três exames de RM: um antes (RM1), um após o primeiro ciclo (RM2) e outro após o último ciclo (RM3) de quimioterapia. As taxas de resposta obtidas pela RM foram avaliadas, considerando a resposta patológica como padrão-ouro. **Resultados:** A idade das 62 pacientes variou de 27 a 65 anos, com mediana de 45,5 anos. O tamanho tumoral variou de

15 mm a 92 mm, com mediana de 40 mm. Houve predomínio do carcinoma invasivo do tipo não especial (85,5%). Vinte e dois (35,5%) tumores eram triplo negativos, 10 (16,1%) eram superexpressores de HER-2 e 30 (48%) eram subtipo Luminal B. Vinte e quatro (38,7%) tumores apresentaram resposta patológica completa (pCR). A variação do ADC (Δ ADC) entre RM1 e RM2 foi mais elevada para o grupo pCR, com a mediana do Δ ADC de 49% para o grupo pCR e 13% para o grupo não-pCR. Utilizando um ponto de corte de 25% para variação mínima do valor do ADC entre RM1 e RM2, o método apresentou sensibilidade de 83%, especificidade de 84%, VPP de 77%, VPN de 89% e acurácia de 84%. Não houve variação significativa das maiores dimensões tumorais entre a RM1 e RM2. **Conclusão:** A variação do ADC após o primeiro ciclo de QTN em pacientes com câncer de mama localmente avançado correlacionou-se bem com a taxa de resposta patológica tumoral. Houve um significativo aumento do ADC precedendo a redução da dimensão tumoral. O método é capaz de discriminar com boa acurácia, logo após o primeiro ciclo, respondedoras de não respondedoras ao tratamento, quando há uma variação mínima de 25% do seu valor.

SUMMARY

Andrade NPP. **[Early prediction of pathological response using MR diffusion weighted imaging in patients with breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy]**. São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

INTRODUCTION: Magnetic Resonance Imaging (MRI) has been shown to be effective in evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy (NCT) for breast cancer. Dynamic contrast enhancement (DCE) evaluation is the most used tool in MRI for this purpose, but the application of diffusion weighted images (DWI) has received special interest in the present time. The diffusion sequences evaluate the mobility of water molecules in the tissue, through the value of the apparent diffusion coefficient (ADC). Thus, after the introduction of a chemotherapeutic treatment, the reduction of the number of cells in the tumor bed is estimated by increasing the ADC in the subsequent MR exams, aiding in the evaluation of response. **PURPOSE:** to evaluate the use of MR-DWI in the early prediction of pathological response in patients with breast tumors submitted to treatment with neoadjuvant chemotherapy. **PATIENTS AND METHODS:** A prospective and unicentric study was carried out in which 62 patients undergoing NCT admitted in the department of Mastology, were enrolled in the diagnosis of breast cancer, from January 2015 to July 2016. The patients included in this study performed three MR imagings: one before (MR1), one after the first cycle (MR2) and another after the last cycle (MR3) of chemotherapy. The response rates obtained by MR imaging were evaluated, considering the pathological response as gold standard. **RESULTS:** The 62 patients ranged from 27 to 65 years, with a median age of 45.5 years. The tumor size ranged from 15 to 92 mm, with a median of 40 mm. There was a predominance of invasive carcinoma of no special type (85.5%). Twenty-two (35.5%) tumors were triple negative, 10 (16.1%) were HER-2 overexpression and 30 (48%) were luminal B. Twenty-

four (38.7%) tumors presented complete pathological response (pCR). The percent ADC value increase between MR1 and MR2 was higher for the pCR group, with the median ADC of 49% for the pCR group and 13% for the non-pCR group. Using a cut-off point of 25% for minimum increase of the ADC value between MR1 and MR2, the method had a sensitivity of 83%, specificity of 84%, VPP of 77%, NPV of 89% and accuracy of 84% in early prediction of responder to nonresponder to NQT. **CONCLUSION:** The ADC variation after the first cycle of NQT in patients with locally advanced breast cancer correlated well with the rate of tumor pathological response. There was a significant increase of the ADC value preceding the reduction of the tumor dimension measured with DCE MR images. DWI is able to discriminate with a good accuracy, shortly after the first cycle, non-responder from responders to treatment when there is a minimum variation of 25% of its value.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Critérios para interpretação do HER-2	15
Figura 2	Cortes histológicos da peça cirúrgica após quimioterapia neoadjuvante para o tratamento de câncer de mama	24
Figura 3	Número (n) de pacientes incluídas e excluídas no estudo.....	29
Figura 4	A mediana do percentual do aumento (em %) do valor do ADC da RM1 para RM2 é maior para os tumores com resposta patológica completa (pCR) em relação aos que não responderam completamente ao tratamento.....	35
Figura 5	A mediana da variação (em %) das dimensões tumorais mensuradas em DCE da RM1 para RM2 não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,457$)	35
Figura 6	Correlação entre a variação do ADC das duas primeiras RM e os valores de RCB.....	39
Figura 7	Correlação entre a variação das dimensões tumorais avaliadas após contraste endovenoso entre as duas primeiras RM e os valores de RCB.....	39
Figura 8	Curva ROC para a variação percentual do ADC entre a primeira e a segunda Ressonância Magnética.....	41

Figura 9	Curva ROC para variação percentual do ADC e dimensões tumorais (mensuradas por DCE) entre o primeiro e o segundo exames de ressonância magnética.....	42
Figura 10	Curva ROC para detecção de resposta patológica completa através do percentual de variação das dimensões tumorais entre o primeiro e o último exames de ressonância magnética, utilizando-se o método DCE.....	44
Figura 11	Imunofenótipo versus resposta patológica.....	46
Figura 12	Variação percentual do ADC entre a RM1 e RM2 em relação ao imunofenótipo tumoral.....	46
Figura 13	A média do valor do ADC na coexistência ou não do tumor com linfonodomegalia axilar na RM1 ($p=0,04$)	52
Figura 14	Representação por imagem de tumor com resposta por imagem completa (carcinoma ductal invasivo tipo não especial do subtipo molecular triplo negativo	54
Figura 15	Avaliação por difusão e DCE de um tumor com pCR pós-mastectomia.....	56
Figura 16	Representação por imagem de tumor com resposta por imagem parcial (carcinoma ductal invasivo tipo não especial do subtipo molecular luminal B.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Exemplo de critérios de classificação de grau histológico	14
Tabela 2	Classificação imunofenotípica dos carcinomas mamários.....	16
Tabela 3	Aspectos gerais da população.....	32
Tabela 4	Valor absoluto da média do ADC em cada RM, a variação da diferença (em %) entre os valores da média do ADC após o primeiro ciclo e a correspondência com a resposta patológica.....	37
Tabela 5	Descritores da mediana e desvio padrão entre os grupos para o valor do percentual de variação do ADC entre RM1 e RM2.....	38
Tabela 6	Diferença entre a média do valor absoluto do ADC pré-tratamento e após primeiro ciclo do tratamento entre os grupos pCR e não-pCR.....	40
Tabela 7	Correlação entre o percentual da variação do ADC (Δ ADC %) e resposta patológica completa, considerando RCB como padrão ouro (RCB 0 = pCR e RCB I, II e III = não pCR)	41
Tabela 8	Correlação entre o resultado da RM pós-contraste endovenoso após quimioterapia neoadjuvante e considerando RCB como padrão-ouro (RCB 0 = pCR e RCB I, II e III = não pCR)	43

Tabela 9	Correlação entre o resultado da RM na sequência de difusão após quimioterapia neoadjuvante e considerando RCB como padrão ouro (RCB 0 = pCR e RCB I, II e III = não pCR).....	45
Tabela 10	Características tumorais e média do ADC na RM pré-tratamento (RM1).....	48
Tabela 11	Média do ADC nos grupos dos tumores com resposta patológica completa (PCR) e não resposta patológica completa (não-PCR) de acordo com cada subtipo molecular	49
Tabela 12	Percentual da variação entre os valores do ADC e do maior diâmetro tumoral nos grupos com resposta patológica completa (pCR) e não resposta patológica completa (não-pCR) de acordo com cada subgrupo tumoral.....	50
Tabela 13	A avaliação da variação do ADC (Δ ADC) entre as duas primeiras RM em prever resposta patológica completa para cada imunofenótipo do câncer de mama, utilizando-se como ponto de corte Δ ADC > 25%	51
Tabela 14	A média dos valores do ADC em cada RM em correlação com o comprometimento de linfonodos na peça cirúrgica.....	53
Tabela 15	Resumo dos estudos citados que compararam a difusão (ADC) com dimensões tumorais em ciclos precoces durante quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama	64

LISTA DE ABREVIACOES

ΔADC	Variação entre os valores de ADC
ADC	do inglês, <i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
ASSET	do inglês, <i>Array Spatial Sensitivity Encoding Technique</i>
b₁	Menor valor de gradiente de difusão
b₂	Maior valor de gradiente de difusão
BI-RADS®	do inglês, <i>Breast Imaging Data and Report System</i>
DCE	Realce Dinâmico de Contraste
DE	Doença estável
Delta ADC	Variação entre os valores de ADC
DP	Doença Progressiva
DWI	Difusão na Ressonância Magnética
não-pCR	Ausência de resposta patológica completa
pCR	Resposta patológica completa
PET-FDG/TC	Tomografia por Emissão de Psitrns com F-2-Fluoro-2-deoxy-D-Glicose
QTN	Quimioterapia neoadjuvante
iRC	Resposta por Imagem Completa
RCB	do inglês, <i>Residual Cancer Burden</i>
RM	Ressonância Magnética
ROI	Região de Interesse
iRP	Resposta por Imagem Parcial
STIR	do inglês, <i>Short Inversion Time Inversion Recovery</i>
ΔTAM	variação do maior diâmetro tumoral
TE	Tempo de Eco
TR	Tempo de Repetição
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVO	9
2.1	Objetivo Primário	9
2.2	Objetivos Secundários.....	9
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
3.1	Desenho do Estudo	10
3.2	Aspectos Éticos	10
3.3	População do Estudo.....	10
3.4	Critérios de Inclusão	11
3.5	Critérios de Exclusão	11
3.6	Metodologia	12
3.7	Avaliação Anatomopatológica Inicial	13
3.8	Quimioterapia Neoadjuvante	16
3.9	Aquisição das Imagens.....	17
3.10	Avaliações Radiológica e Clínica ao Tratamento Quimioterápico.....	19
3.11	Tratamento Cirúrgico	21
3.12	Avaliação Anatomopatológica Final.....	22
3.13	Análise Estatística.....	25
4	RESULTADOS	28
4.1	Pacientes	28
4.2	Aspectos Gerais das Pacientes.....	29
4.3	ADC como Preditor de Resposta Precoce - Avaliação de RM1 e RM2 ..	34
4.4	Avaliação de Resposta por Imagem Pós-Tratamento (RM1 e RM3)	43
4.5	Marcadores Tumorais e ADC	45
4.6	Linfonodos Axilares e ADC do Tumor Primário	51
4.7	Casos Ilustrativos	53

5	DISCUSSÃO.....	58
5.1	Predição de Resposta Precoce à Quimioterapia Neoadjuvante e Difusão (Avaliação de RM1 e RM2)	58
5.2	Predição de Resposta do Final do Tratamento Neoadjuvante utilizando DCE e Difusão (Avaliação De RM1 e RM3).....	65
5.3	Marcadores Moleculares Tumorais e Difusão	67
5.4	Fatores que podem Influenciar na Difusão	68
5.5	Outros aspectos Prognósticos Tumorais e a Difusão.....	72
5.6	Limitações do Estudo.....	73
5.7	Relevância Clínica	75
6	CONCLUSÃO	77
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

ANEXOS

Anexo 1 Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP

Anexo2 Artigo submetido

APÊNDICES

Apêndice 1 Ficha de Coleta de dados

Apêndice 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1 INTRODUÇÃO

A Ressonância Magnética (RM) de mamas é uma ferramenta diagnóstica importante para a caracterização do carcinoma mamário. Aplicações da RM de mamas incluem a avaliação da extensão do tumor homolateral, rastreamento para lesões contralaterais na mama de pacientes que foram recentemente diagnosticadas com câncer de mama, rastreamento de mulheres assintomáticas de alto risco para câncer de mama e avaliação de pacientes com adenopatia axilar metastática com tumor primário oculto (STOMPER et al. 1999; MARQUES et al. 2011).

Dentre os diferentes métodos de imagem utilizados para avaliação de tumores mamários, a RM tem se mostrado superior em relação à ultrassonografia e mamografia na determinação do tamanho e características morfológicas tumorais (GRUBER et al. 2013). Além disso, a utilização de RM com realce dinâmico de contraste (DCE) é uma importante modalidade para o diagnóstico de cânceres com alta sensibilidade, mas especificidade variável (YANG et al. 2014). O DCE é um método de imagem relacionado à fisiologia da microcirculação tumoral, o qual tem se correlacionado bem com os diversos tipos histológicos tumorais, e pode representar imagens anatômicas da microcirculação em resolução espacial excelente (TAYLOR et al. 1999; SANTAMARÍA et al. 2013).

Os avanços nas técnicas de RM nos últimos anos têm auxiliado no progresso da acurácia diagnóstica e novos métodos continuam a ser

realizados a fim de explorar ao máximo esta ferramenta (RUNGE 2013). A aplicação das imagens ponderadas em difusão (DWI), como avaliação funcional do exame em RM, tem recebido especial interesse na atualidade e pode ser uma ferramenta útil para avaliar medida dos carcinomas sem necessitar do uso de contraste (DURUR-SUBASI et al. 2014).

A DWI mede a mobilidade das moléculas de água no tecido, proporcionando informação em relação à celularidade e integridade das membranas celulares (LUO et al. 2013). Ela foi originalmente implementada para diagnóstico do infarto cerebral agudo, mas seu uso tem aumentado substancialmente para avaliação de sítios extracranianos como abdome, pelve e mama (KOH et al. 2006; MARTINCICH et al. 2012; HAN et al. 2014).

A imagem em DWI se baseia em descrever a capacidade de difusão das moléculas de água em um determinado voxel (um dado pontual em um gride regular tridimensional), utilizando gradientes de difusão que são sensíveis à movimentação das moléculas de água (PARTRIDGE e MCDONALD 2013). Utiliza-se a sequência ponderada em T2, onde são adicionados dois gradientes sensíveis ao movimento da água extracelular, que são posicionados entre os pulsos de 90 e 180 graus, e então o de 180 graus. Devido à utilização de dois gradientes com diferença temporal na mesma aquisição, há a diferenciação dos tecidos normais, os quais tem movimento da água extracelular livre, em comparação com os tecidos com restrição à difusão, em que há redução do espaço extracelular. A leitura do gradiente será realizada em dois tempos, que identificará mudança de

posição das moléculas livres de água extracelular em lugares diferentes (BRANDÃO et al. 2013).

A sequência DWI gera dois conjuntos de imagens: a ponderada em T2 sem gradiente de difusão (S_0); e a imagem ponderada em difusão obtida com gradiente de difusão (S_D), que reflete a mobilidade da água. Como as imagens ponderadas em difusão são provenientes de T2 que foram sensibilizadas para difusão, a informação diagnóstica pode ser mascarada pelo sinal longo T2 exterior (artefato chamado '*T2 shine through*'). Desta forma, o mapa de ADC foi criado para habilitar a quantificação da difusão sem o artefato de T2. Uma área de restrição à difusão é hiperintensa quando ponderada em difusão e hipointensa quando utilizado o mapa de ADC.

O valor de ADC é obtido quando se traça a região de interesse (ROI) na lesão, o qual é calculado com a seguinte equação:

$$ADC = [\ln(S_0/S_D)]/b_2-b_1$$

Onde b_1 é o valor mínimo de b (ex. 0 sec/mm^2), b_2 é o valor máximo de b (ex. 750 sec/mm^2) e S_0 e S_D são as intensidades de sinais obtidas pelo ROI em diferentes gradientes, nos quais o tempo de repetição (TR) e tempo de eco (TE) permanecem constantes. Quanto maior a força do gradiente de difusão (valor b), menor será o impacto do efeito T2 no mapa de ADC (PARTRIDGE e MCDONALD 2013).

Há estudos na literatura indicando que os valores de ADC são maiores para lesões mamárias benignas e menores para lesões malignas, pois devido à alta celularidade intrínseca dos tumores malignos, há maior

limitação do movimento das moléculas de água no tecido, reduzindo, por conseguinte, o valor do ADC (CAI et al. 2014; KUL et al. 2014).

A mesma linha de raciocínio se faz para avaliação de resposta terapêutica de neoplasias malignas aos agentes quimioterápicos (HARBECK et al. 2013). Estudos recentes sugerem que a DWI pode aumentar a acurácia diagnóstica do exame de RM convencional, o que pode auxiliar na avaliação dos efeitos da resposta ao tratamento quimioterápico pré-operatório das lesões tumorais (LEHMAN 2012; CHEN e SU 2013). Após o tratamento com quimioterapia neoadjuvante (QTN), é esperado que ocorra redução da celularidade (KUMAR et al. 2014), com consequente aumento do valor de ADC, devido à maior mobilização das moléculas de água no tecido. RAJAN et al. (2004) foram os patologistas pioneiros em investigar a celularidade dos carcinomas mamários em resposta à QTN, observando que a celularidade do leito tumoral reduziu significativamente e que as mudanças locais variaram de acordo com os tipos de agentes quimioterápicos e subtipos tumorais.

MARTINCICH et al. (2012) ressaltaram a importância do valor de ADC ao correlacioná-lo aos biomarcadores de câncer de mama. Neste estudo, o mapa de ADC contribuiu na caracterização dos diferentes tipos tumorais de acordo com seus subtipos imuno-histoquímicos, o que pôde contribuir para fatores prognósticos e preditivos histológicos. Como exemplo, um dos tumores que responderam muito bem à quimioterapia neoadjuvante, o HER-2 puramente positivo, possuiu valor de ADC diferente dos demais

subtipos que eram piores respondedores da QTN, como o Luminal A (MARTINCICH et al. 2012).

A presença de receptores hormonais [(incluindo receptor de estrógeno (RE) e progesterona (RP)] também afeta a resposta à QTN e, conseqüentemente, a acurácia da RM em predizer resposta patológica. Na maioria dos casos, tumores com receptores negativos são mais agressivos e respondem melhor à quimioterapia. Tem-se mostrado que a RM é mais acurada em tumores triplo negativos (hormônio negativo e HER-2 negativo/alta replicação celular) ou receptores hormonais negativos/HER-2 positivo, e menos acurada para tumores do subtipo luminal (receptores hormonais positivos/HER-2 negativo) (MCGUIRE et al. 2011; MARCOS DE PAZ et al. 2012; DE LOS SANTOS et al. 2013). Por outro lado, outro estudo constatou que, em pacientes que receberam terapia sistêmica neoadjuvante para câncer de mama invasivo, o subtipo molecular e o regime sistêmico administrado não influenciou significativamente na sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da RM em predizer resposta patológica (DE LOS SANTOS et al. 2011).

Outros estudos também ressaltaram a importância de se aprofundar na técnica de DWI para avaliação de carcinomas mamários para uso em pacientes com contraindicação para uso do contraste endovenoso, onde há a vantagem de não se utilizar contraste endovenoso, tornando o exame com curto tempo de aquisição e de pós processamento de imagem, além de promover parâmetros funcionais quantitativos reais (BALTZER et al. 2010; YABUUCHI et al. 2010).

A QTN é administrada em pacientes com tumores localmente invasivos e tem como alvo obter progresso tanto em técnicas conservadoras como no controle sistêmico da doença. A QTN permite avaliar a resposta tumoral *in vivo* e adaptar o tratamento individual com base no grau de resposta. Deste modo, a avaliação do câncer residual após a QTN é essencial na determinação do prognóstico e manejo clínico/cirúrgico apropriado do paciente (CHEN e SU 2013).

Alguns estudos com DWI têm sido realizados com o objetivo de predição precoce de resposta tumoral em pacientes submetidos à QTN, porém os conflitos na metodologia em relação aos diferentes parâmetros técnicos utilizados, métodos variados em estimar tamanho tumoral, múltiplas regiões de interesse demarcadas na área do tumor para quantificar o ADC e variação temporal na realização do exame, além da insuficiente quantidade de casos estudados, limitam o amplo uso da DWI em pacientes submetidos a QTN para câncer de mama (SHARMA et al. 2009; BELLI et al. 2011; HAHN et al. 2014; IWASA et al. 2014). Alguns destes trabalhos publicados têm demonstrado que o valor do ADC nas lesões tumorais antes do começo da QTN é útil para predizer a resposta tumoral aos agentes quimioterápicos (PICKLES et al. 2006; SHARMA et al. 2009; MURATA et al. 2010; PARK et al. 2010; ATUEGWU et al. 2011; BELLI et al. 2011; SHIN et al. 2012; FUJIMOTO et al. 2013; IWASA et al. 2014). O aumento na média do ADC após o primeiro ou segundo ciclo da QTN foi constatada mais precocemente do que a redução no diâmetro tumoral (FUJIMOTO et al. 2013).

Tratando-se de carcinomas mamários, a estimativa de resposta à quimioterapia neoadjuvante está relacionada à sobrevida dos pacientes (BONADONNA et al. 1998; CHOLLET et al. 2002). A resposta clínica é categorizada em resposta completa, resposta parcial, ausência de resposta e progressão da doença, baseada em achados clínicos palpáveis e métodos de imagem (CHEN e SU 2013). Já a resposta patológica é analisada por diversos parâmetros em diferentes graduações, baseada primariamente no tamanho da lesão residual, presença de componente ductal *in situ* e envolvimento linfonodal (FISHER et al. 1997; OGSTON et al. 2003; SYMMANS et al. 2007; KUROSUMI et al. 2008).

A importância de se analisar precocemente a resposta à QTN se deve ao fato de nem sempre as pacientes responderem bem ao tratamento. Caso a paciente não responda da maneira esperada a certo regime de agentes quimioterápicos, o oncologista pode trocar as drogas, não apenas para evitar toxicidade e complicações inerentes à mesma, mas também para permitir que um novo regime possa ser mais eficaz, se abordado precocemente. Com um regime terapêutico mais eficaz, até mesmo tumores avançados localmente podem ser tratados para atingirem uma resposta patológica completa ou uma doença minimamente residual (ANDRADE et al. 2013; CHEN e SU 2013). ANDRADE et al. (2013) realizaram um estudo no qual concluíram que a tomografia por emissão de pósitrons com F-2-Fluoro-2-deoxy-D-Glicose (PET-FDG/TC) foi um exame eficaz para prever a resposta patológica precoce após o segundo ciclo de quimioterapia neoadjuvante e com potencial para identificar subgrupos de pacientes não

respondedoras, no qual um tratamento não efetivo poderia ser evitado. Da mesma forma, a RM de mamas também pode ser utilizada para este fim, com o intuito de se estimar se um tratamento está ou não sendo eficaz no manejo clínico do carcinoma mamário. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar o uso da DWI na predição de resposta patológica em pacientes com tumores de mama submetidos ao tratamento com quimioterapia neoadjuvante. Esta informação pode auxiliar precocemente na decisão clínica sobre a continuação do regime quimioterápico e planejamento cirúrgico após tratamento neoadjuvante, levando em consideração a sobrevida da paciente e evitando recidiva tumoral pós-cirúrgica.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo deste estudo é avaliar o uso da DWI na predição precoce de resposta patológica completa em pacientes com tumores de mama submetidos ao tratamento com quimioterapia neoadjuvante.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Comparar os achados da RM pós-contraste endovenoso (DCE) e com sequência em difusão (DWI) na avaliação de resposta tumoral por imagem ao regime quimioterápico.
- Correlacionar os achados da sequência em difusão da RM com achados histológicos e imuno-histoquímicos relacionados à agressividade do tumor e prognóstico.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

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

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente, sob o registro de número 1973/14, e iniciado no mês de janeiro de 2015. (Anexo 1)

Todas as participantes do estudo concordaram e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1).

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes do sexo feminino com diagnóstico de carcinoma mamário invasivo com indicação clínica elegíveis para quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia que realizaram três RM com sequência em difusão no Departamento de Radiologia do A.C.Camargo Cancer Center. Foram alocadas 62 pacientes no período de janeiro de 2015 a julho de 2016,

mediante aceitação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

- ✓ Paciente do sexo feminino;
- ✓ Portadora de diagnóstico histológico de câncer de mama;
- ✓ Ser submetida à QTN com realização de RM antes da terapia;
- ✓ Concordância em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas as pacientes que apresentaram um dos seguintes critérios:

- ✓ Gestantes.
- ✓ Pacientes que não realizaram alguma das três RM (uma antes, outra após o primeiro ciclo e outra ao final da QTN) na instituição.
- ✓ Pacientes que não realizaram todo o tratamento na instituição.

3.6 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo prospectivo realizado de janeiro de 2015 a julho de 2016, no qual as pacientes foram convidadas a participarem por uma médica do Departamento de Radiologia ou pela enfermeira de pesquisa do Departamento de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center. Foi procedido com a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, mediante explicação dos exames a serem realizados e esclarecimento das dúvidas.

O diagnóstico histopatológico de câncer de mama foi confirmado através de biópsia percutânea com agulha grossa (14G) antes do início do tratamento.

Foram realizados três exames de ressonância magnética para cada paciente, conforme abaixo:

- 1º) Após o diagnóstico histopatológico e antes do início da quimioterapia neoadjuvante (QTN), para estadiamento e obtenção das medidas de base do tumor (área com realce pós-contraste precoce).
- 2º) Após o primeiro e antes do segundo ciclo de QTN;
- 3º) Após o último ciclo de QTN e antes da cirurgia.

Após a QTN, todas as pacientes foram submetidas a cirurgia oncológica apropriada, com retirada do tumor e linfadenectomia axilar, conforme conduta adotada pelo Departamento de Mastologia da instituição.

Uma ficha de coleta de dados padrão (Apêndice 2) foi preenchida para todas as pacientes incluídas no estudo, onde foram compreendidos os

dados demográficos, história pessoal e familiar de câncer de mama, exame físico, dados da mamografia, US e RM, resultado histológico e imuno-histoquímico da biópsia.

Para as pacientes incluídas no estudo, foram avaliadas as imagens da RM de mamas por três radiologistas, com o propósito de caracterizar adequadamente as lesões, de acordo com suas características morfológicas e dinâmicas. O comportamento de cada lesão nas sequências em difusão e o cálculo do valor do ADC foi avaliado pela pesquisadora principal do estudo. Os achados da sequência em difusão foram correlacionados com os achados histológicos e imuno-histoquímicos.

3.7 AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA INICIAL

Todas as pacientes foram submetidas ao diagnóstico através de biópsia percutânea por agulha grossa realizada no A.C.Camargo Cancer Center ou em outro laboratório. Os casos externos foram revisados pelos médicos do Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center para confirmação diagnóstica, tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, índice mitótico, invasão vascular sanguínea (IVS), invasão vascular linfática (IVL) e invasão perineural (IPN), assim como para a análise e interpretação das lâminas de imuno-histoquímica.

A classificação histológica é baseada no sistema de graduação de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) modificado por Elston e Ellis (Nottingham), baseando-se na somatória dos escores dos parâmetros na neoplasia, de 1 a

3, e somando o total, variando de 3 a 9 (ELSTON e ELLIS 2002) (ver Tabela 1):

- a) número mitoses na dependência do campo de grande aumento.
- b) quantidade de túbulos;
- c) grau nuclear.

Tabela 1 - Exemplo de critérios de classificação de grau histológico.

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

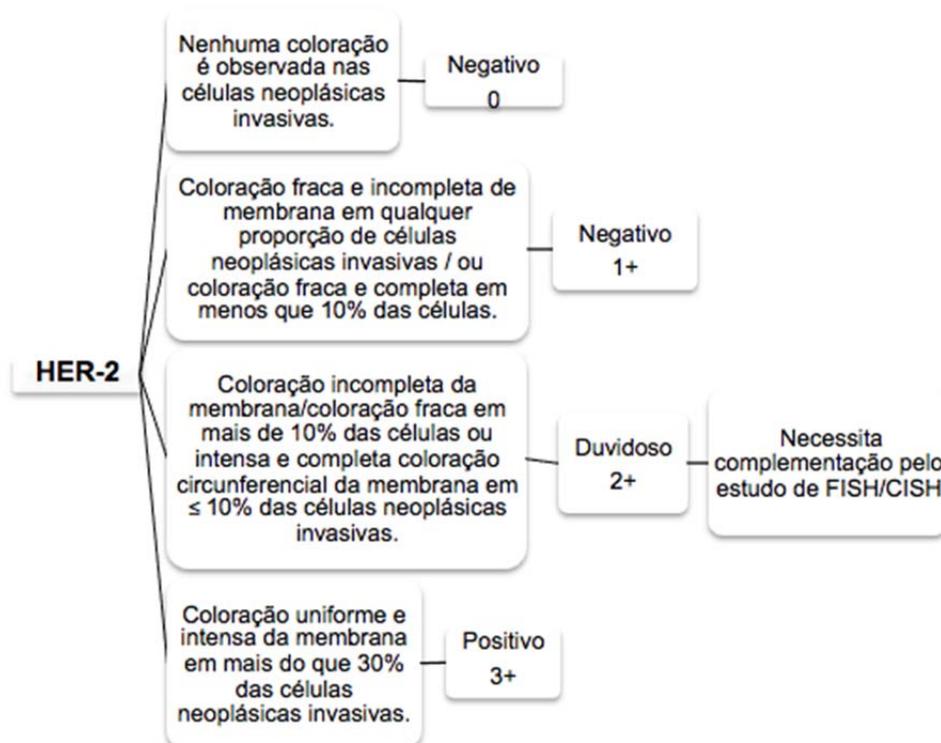
Fonte: ELSTON e ELLIS (2002).

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

A análise imuno-histoquímica é realizada posteriormente com a pesquisa dos seguintes marcadores, utilizando-se o método HPR polimérico livre de biotina:

- a) Receptor de estrógeno
- b) Receptor de progesterona
- c) Ki-67
- d) HER-2; segundo recomendação do Colégio Americano de Patologia e Sociedade Americana de Oncologia Clínica (WOLFF et al. 2013;

RAKHA et al. 2014) (ver Figura 1), ou seja, HER-2 é dado como positivo (ou superexpresso), se imuno-histoquímica for 3+ ou 2+ com hibridização in situ mostrando amplificação gênica.



Legenda: FISH: do inglês, Fluorescence In Situ Hybridization; CISH: do inglês, Chromogenic In Situ Hybridization.

Fonte: WOLFF et al. (2013) e RAKHA et al. (2014)

Figura 1 - Critérios para interpretação do HER-2.

A classificação a qual as pacientes são interpretadas de acordo com seus imunofenótipos são demonstradas na Tabela 2 (PARISE e CAGGIANO 2014; SUN et al. 2014):

Tabela 2 - Classificação imunofenotípica dos carcinomas mamários

Imunofenótipo	Luminal A	Luminal B - Ki-67 elevado	Luminal B - RP elevado	Luminal B - HER	HER 2 enriquecido	Triplo negativo
RE	+	+	+	+	-	-
RP	>20%	+	<20%	+	-	-
HER2	-	-	-	+	+	-
Ki-67	<20%	≥20%	X	X	X	X

Legenda: RE = receptor de estrógeno; RP = receptor de progesterona, X = independe deste marcador.

Fonte: BUSTREO et al. (2016)

3.8 QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

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

- a) AC - Adriamicina 60mg/m² + Ciclofosfamida 600mg/m², a cada 3 semanas por quatro ciclos;
- b) AC-T - Adriamicina 60mg/m² + Ciclofosfamida 600mg/m², seguidos de Docetaxel 75mg/m² ou Paclitaxel 80mg/m² semanalmente, por doze semanas;
- c) AC-TH - Adriamicina 60mg/m² + Ciclofosfamida 600mg/m², seguidos de Docetaxel 75mg/m² ou Paclitaxel 80mg/m² semanalmente, por doze semanas + Trastuzumab (primeira dose 8mg/kg seguido por 6mg/kg);
- d) FEC - TH - Fluorouracil 500 mg/m², Epirubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 600mg/m², seguidos de Docetaxel 75mg/m² + Trastuzumab (primeira dose 8mg/kg seguido de 6mg/kg);

- e) TCH - Docetaxel 75mg/kg + Carboplatina AUC 6 + Trastuzumab (primeira dose 8mg/kg seguido por 6mg/kg).

3.9 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

Foram realizados três exames de RM para cada paciente, nos seguintes períodos do regime quimioterápico neoadjuvante:

- ✓ RM1: antes do início da quimioterapia para medir as características e dimensões de base da lesão tumoral;
- ✓ RM2: após o primeiro ciclo e antes do segundo ciclo de quimioterapia;
- ✓ RM3: após o último ciclo e antes da cirurgia oncológica.

As imagens da RM foram obtidas com a paciente em decúbito ventral em aparelhos de 1,5T (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, Estados Unidos e Achieva, Philips Healthcare, Best, Holanda) usando bobina específica de mama. Cada exame consistiu em imagens realizadas antes e após a utilização de contraste endovenoso, iniciando-se com um “*scout view*” que permitiu localizar a distribuição espacial do tecido mamário e a partir do qual foram planejadas as demais sequências. Foram realizadas as seguintes sequências:

- a) pré-contraste gradiente-eco em T1, tridimensional (3D), no plano axial, com parâmetros 4.3/1.4; *flip angle*, 12°; *field of view*, 320 × 320; matriz, 307 × 512; *signal average*, 1; cortes de 2,5 mm de espessura;
- b) pré-contraste, T2/STIR (TR/TE, 4,500/97; matriz, 384 × 512), no plano sagital, de ambas as mamas, com cortes de 4 mm de espessura;

- c) exame dinâmico: cinco sequências em gradiente-eco em T1, 3D, no plano axial, com supressão de gordura sem intervalo de tempo entre elas. O contraste utilizado foi o Gadolínio (gadopentato dimeglumine; Gd-DTPA), na dose de 0,2mL/kg, com velocidade infusão de 3 ml/segundo, seguido de injeção “em bolo” de 20 ml de solução salina. A primeira imagem foi obtida antes da injeção do contraste, a segunda após 20 segundos da injeção do contraste, e as demais em sequencia nos minutos seguintes. A partir das imagens dinâmicas foram obtidas imagens pós-processamento realizadas após o fim do exame, subtraindo-se a imagem antes do contraste das imagens após o contraste, com a finalidade de aumentar a visualização das estruturas que realçam, entre as quais as áreas de realce a serem analisadas. Realces suspeitos são aqueles que captam precocemente o contraste, já os não suspeitos, como área de fibrose, por exemplo, não captam contraste ou o mesmo é captado em sequências de aquisição tardias.
- d) pós-contraste, gradiente-eco em T1, 3D, no plano sagital, de ambas as mamas, com cortes de 1 mm de espessura e saturação de gordura.

A difusão foi realizada antes da fase dinâmica pós-contraste usando sequência ASSET echo-planar imaging (EPI) no plano axial, (4,000/94; com matriz, 192 × 192; *signal average*, 3; espessura de corte, 3 mm; distance factor, 20%). A sensibilização dos gradientes de difusão foi aplicada em duas direções ortogonais com os valores de b_0 e 750 s/mm².

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

3.10 AVALIAÇÕES POR IMAGEM E CLÍNICA AO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Todas as medidas foram anotadas em milímetros (mm) e tiveram o primeiro exame antes do início da quimioterapia neoadjuvante como medidas de base para o tumor primário.

As lesões evidenciadas na RM foram avaliadas quanto às suas características morfológicas e cinéticas do realce após administração do contraste, segundo os critérios estabelecidos pelo *Breast Imaging Reporting and Data System MRI* (BI-RADS®) (D'ORSI et al. 2013)

Cada tumor foi categorizado como do tipo nódulo ou do tipo realce não nodular a partir do DCE no exame de base. De acordo com o BI-RADS® um nódulo é definido como uma lesão ocupando um espaço tri-dimensional com margens definidas. O tipo realce não nodular é definido como uma lesão sem formação nodular.

Foram analisadas duas sequências em difusão, uma com $b_1 = 0 \text{ sec/mm}^2$ e outra com $b_2 = 750 \text{ sec/mm}^2$. A restrição à difusão foi analisada nas sequências com $b_2 = 750 \text{ sec/mm}^2$, e a lesão foi considerada com restrição à difusão se apresentasse alto sinal nesta aquisição. Ambas as sequências em difusão foram utilizadas na *Workstation* da GE® para

reconstruir as imagens com mapa de ADC através de um *software* apropriado. Para fins de cálculo do ADC, um ROI (*Region of Interest*) foi manualmente desenhado englobando a área intratumoral de mais baixo sinal, após correlacionar com as imagens pós-contraste e em difusão, para verificar as margens tumorais. Foram excluídas as áreas de necrose ou císticas intratumorais.

Para cada exame de RM, as pacientes foram submetidas ao mesmo protocolo. Em relação às lesões nodulares, as 3 medidas obtidas foram relacionadas às maiores dimensões nos três eixos (longitudinal, sagital e coronal). No caso de tumores do tipo realce não nodular, as margens foram difíceis de delimitar e a medida foi feita pelos maiores diâmetros na imagem pós-contraste.

O padrão de resposta ao tratamento na RM foi classificado de acordo com o RECIST (EISENHAUER et al. 2009) em:

- ✓ Resposta por imagem completa (iRC): ausência de lesão residual macroscópica;
- ✓ Resposta por imagem parcial (iRP): paciente na qual a percentagem da redução do volume tumoral é de pelo menos 30%;
- ✓ Doença estável (DE): não apresenta modificação significativa das dimensões da lesão (redução inferior a 30% ou aumento inferior a 20%);
- ✓ Doença progressiva (DP): aumento de 20% do diâmetro da lesão principal ou aparecimento de novas lesões.

A avaliação de resposta através do exame físico foi definida pela

variação dos diâmetros máximos entre as aferições encontradas nos prontuários médicos e as pacientes foram classificadas em:

- 1 Respondedoras
 - a. Resposta clínica completa - ausência de tumor palpável na mama e axila.
 - b. Resposta clínica parcial - redução de 50% ou mais no produto dos dois maiores diâmetros do tumor
- 2 Não respondedoras
 - a. Doença clinicamente estável - redução menor que 50% ou aumento inferior a 25% da variação dos diâmetros do tumor
 - b. Progressão clínica de doença - aumento de 25% na variação das aferições dos maiores diâmetros do tumor em relação às medidas prévias ou aparecimento de novas lesões na mama, na pele, na axila ou progressão do edema tumoral ou surgimento de metástase sistêmica.

3.11 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Todas as pacientes foram submetidas ao tratamento cirúrgico oncológico mediante realização de cirurgia mamária e axilar após o último ciclo de quimioterapia neoadjuvante, conforme conduta adotada pelo Departamento de Mastologia da Instituição.

O tipo de cirurgia do tumor primário (mastectomia ou cirurgia conservadora) foi avaliada de acordo com cada caso específico baseado no

grau de resposta ao tratamento neoadjuvante, levando-se em consideração o desejo da paciente de acordo com as opções discutidas.

3.12 AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA FINAL

O material proveniente da ressecção cirúrgica oncológica foi estudado e o grau de resposta foi avaliado de acordo com as variáveis anatomopatológicas:

- 1) Tipo do tumor
- 2) Tamanho tumoral
- 3) Grau histológico
- 4) Grau nuclear
- 5) Índice mitótico
- 6) Invasão vascular sanguínea
- 7) Invasão vascular linfática
- 8) Invasão perineural
- 9) Determinação do grau de resposta patológica:
 - a) Resposta patológica completa (pCR): ausência completa de tumor residual na mama e axila (ypT0 ypN0), independente da presença de carcinoma ductal *in situ*;
 - b) Não resposta patológica completa (não-pCR): doença invasiva residual na mama e axila (ypT1-T4 e ypN1-N3).

Foram coletadas quatro variáveis baseadas na dimensão primária do leito tumoral, na fração de celularidade do componente invasivo, na

dimensão da maior metástase e número de linfonodos axilares acometidos (SYMMANS et al. 2007). Os dados obtidos foram inseridos diretamente no site do MD Anderson Cancer Center (*Residual Cancer Burden Calculator*): <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>, o qual fornece automaticamente o cálculo de uma variável contínua: a RCB (*Residual Cancer Burden*), sendo classificada em:

- a) RCB-0 = resposta patológica completa (pCR);
- b) RCB-I = doença residual mínima;
- c) RCB-II = doença residual moderada;
- d) RCB-III = doença residual extensa.

É importante ressaltar que o *CDIS* é estudado no protocolo e seu valor, em percentual, é incluído no cálculo matemático do RCB. Sua presença, todavia, não acompanhada de componente invasivo, significa resposta patológica completa (pCR), mesmo que haja 100% de componente *in situ* na neoplasia residual.

O protocolo tem como vantagem discriminar 3 subtipos de doença residual, os quais estão diretamente relacionados ao prognóstico da doença e à sobrevida da paciente. Por exemplo, pacientes com mínima doença residual (RCB-I) têm o prognóstico aproximado, estimado em 5 anos, daquelas pacientes com pCR (RCB-0), independente do tipo de tratamento quimioterápico administrado ou se aplicada terapia hormonal. Ver Figura 2.

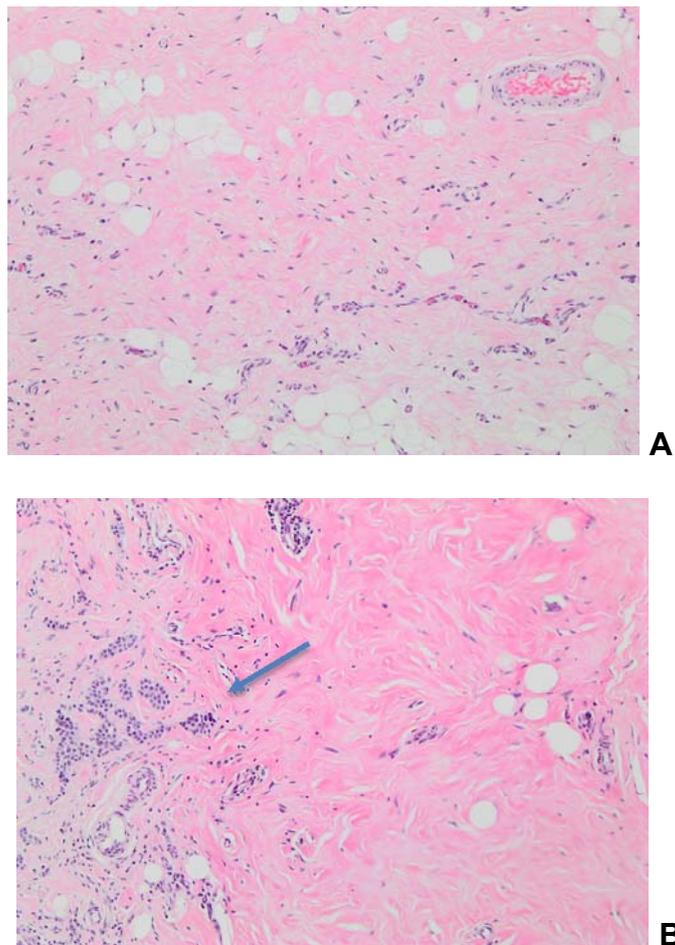


Figura 2 - Cortes histológicos da peça cirúrgica após quimioterapia neoadjuvante para o tratamento de câncer de mama. A) Área de parênquima mamário com pCR, demonstrando ausência de células tumorais e presença de extensa fibrose com fibroblastos jovens e neoformação vascular. (RCB-0); B) Parênquima mamário com neoplasia residual presente no lado esquerdo (seta), adjacente à área de fibrose hialina do lado direito da fotografia (RCB-III). Hematoxilina e Eosina (HE) (aumento de 10x).

3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As taxas de respostas obtidas pela RM e pelo exame anatomopatológico da peça cirúrgica foram correlacionadas e avaliadas através do programa *SPSS for Windows* versão 20.0. Computou-se sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia da DWI e DCE para detecção de tumor residual durante e após o tratamento de QTN, considerando a resposta patológica completa como padrão-ouro. A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para determinar valor de corte para o percentual de aumento do ADC (Δ ADC) que melhor classificou os tumores como respondedores ao tratamento (pCR - resposta patológica completa). Um valor de p menor do que 0,05 foi considerado indicador de diferença estatística.

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

O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para analisar os valores do ADC e tamanhos tumorais entre dois grupos. O teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis foi empregado para avaliar os valores de ADC e tamanhos tumorais quando três grupos foram analisados. O coeficiente de correlação Spearman (r) foi utilizado para correlacionar os valores absolutos

do ADC com os valores absolutos do RCB, variáveis ordinais, de acordo com os seguintes critérios:

- ✓ 0: sem correlação;
- ✓ < 0,25: correlação fraca;
- ✓ 0,25-0,50: correlação regular;
- ✓ 0,50 - 0,75: correlação moderada;
- ✓ > 0,75: correlação forte;
- ✓ 1: correlação perfeita.

Foram calculadas as variações entre os valores de ADC obtidos dos exames de ressonância magnética: $\Delta\text{ADC}_{\text{RM1RM2}}$ (variação entre os valores de ADC obtidos na RM1 e RM2) e o $\Delta\text{ADC}_{\text{RM1RM3}}$ (diferença entre os valores de ADC obtidos em RM1 e RM3), a partir da seguinte fórmula:

$$\Delta\text{ADC} = (\text{ADC}_{\text{pos}} - \text{ADC}_{\text{pre}}) / \text{ADC}_{\text{pre}} \times 100$$

Também foram calculadas as variações entre as maiores dimensões tumorais medidas em sequencias DCE nos 3 exames realizados, conforme a seguinte fórmula:

$$\Delta\text{TAM} = (\text{TAM}_{\text{pre}} - \text{TAM}_{\text{pos}}) / \text{TAM}_{\text{pre}} \times 100$$

* TAM = maior dimensão tumoral delimitada após o uso do contraste endovenoso.

Comparamos as taxas de respostas ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante. Os dados da RM foram comparados com os achados de RCB da peça cirúrgica (padrão-ouro), considerando dois grupos: RCB 0 como

resposta patológica completa (grupo pCR) e RCB I, II e III como ausência de resposta patológica completa (grupo não-pCR), da seguinte forma:

- 1) A resposta por imagem tardia foi avaliada observando a presença ou não de realce anômalo pós-contraste endovenoso (DCE) na topografia de lesão prévia na última RM realizada (RM3). Caso ainda apresentasse lesão, a variação do tamanho em relação à RM1 foi avaliada para estabelecer o tipo de resposta por imagem. Também analisamos a resposta por imagem tardia pela presença de restrição à difusão e valor do ADC na última RM realizada.
- 2) A resposta por imagem precoce foi estimada com as variações citadas acima referentes ao tamanho da lesão (Δ TAM) e ADC (Δ ADC) entre a RM1 e a RM2.

4 RESULTADOS

4.1 PACIENTES

Cento e vinte e três pacientes foram admitidas no Departamento de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center (São Paulo - SP, Brasil) e elegíveis para o tratamento de quimioterapia neoadjuvante entre janeiro de 2015 e julho de 2016. Destas, 61 (49%) foram excluídas do estudo: 10 não realizaram a primeira RM no Departamento de Radiologia do A.C.Camargo Cancer Center, 4 foram diagnosticadas com metástase a distância, 8 realizariam acompanhamento quimioterápico em outra cidade/instituição, 5 demonstraram ansiedade com a doença e não consentiram em participar do projeto, e 34 não compareceram no dia agendado para o exame. Sessenta e duas (51%) pacientes participaram do estudo completo de forma prospectiva, com termo de consentimento livre e esclarecido assinado, onde realizaram as três RM (RM1, RM2 e RM3) e foram submetidas à cirurgia, com o conseqüente resultado anatomopatológico da peça cirúrgica. Ver Figura 3.

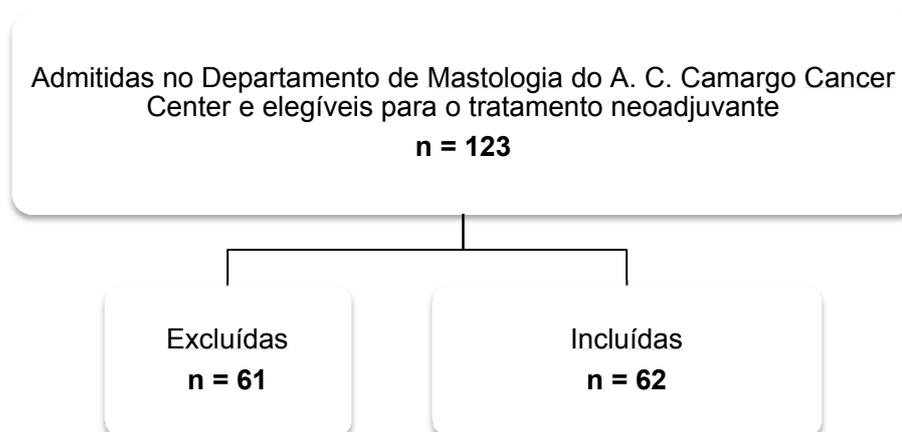


Figura 3 - Número (n) de pacientes incluídas e excluídas no estudo.

4.2 ASPECTOS GERAIS DAS PACIENTES

A mediana da idade entre as pacientes foi 45,5 anos, variando de 27 a 65 anos. A mediana do tempo entre o primeiro ciclo de quimioterapia neoadjuvante e a RM2 foi 16 dias, e a mediana dos dias entre a RM2 e o segundo ciclo de quimioterapia neoadjuvante foi 2,8 dias. O maior diâmetro do tumor, no ato do diagnóstico, foi 38,5 mm (mediana), descrito pela RM, variando de 15 a 92 mm; e 40,0 mm (mediana), mensurado pela palpação do exame físico, variando de 0 a 90 mm.

Em relação às características anatomopatológicas dos tumores neoplásicos, houve predomínio do carcinoma mamário invasor tipo não especial (n= 48; 78%), 8 casos (13%) representavam carcinoma lobular invasivo, dois casos (3,0%) correspondiam ao carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimal, dois casos (3,0%) correspondiam ao carcinoma invasivo micropapilar e dois casos eram carcinomas metaplásicos com

diferenciação escamosa. Apenas os graus histológicos II e III estavam presentes na amostra (46,8% e 53,2%, respectivamente).

O receptor de estrógeno (RE) foi positivo para 48,4% (n= 30) dos tumores, o receptor de progesterona (RP) para 45,2% (n=28). O HER-2 foi expresso em 27,4% (n= 17), dentre os quais estava enriquecido em 16% (n=10) dos tumores.

Referente aos imunofenótipos, não tivemos amostragem de tumores Luminais A. Tumores triplo negativos representaram 35,5% da amostra (22/62); HER-2 enriquecidos, 16,1% (10/62); Luminal B-Ki 67 elevado, 37,1% (23/62) e Luminal B-HER2, 11,3% (7/62). A seguir, os cálculos realizados conjugaram no mesmo grupo “Luminal B” tanto os tumores Luminal B-Ki67 elevado quanto os Luminal B-HER-2.

Em relação aos esquemas de quimioterapia neoadjuvante empregados, o esquema AC-T foi utilizado em 42 pacientes (67%), o esquema AC-TH em 16 pacientes (25,8%), e esquemas adaptados como o AC-T+ Carboplatina em 2 pacientes (3,2%) e Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel em 1 paciente (1,6%).

A resposta clínica completa foi observada em 39 pacientes (62,9%), resposta clínica parcial foi avaliada em 24,2% (n=15), doença clinicamente estável em 7 pacientes (11,3%) e foi observada progressão da doença em 1 paciente (1,6%).

Tanto a taxa de resposta por imagem completa, como a taxa de resposta por imagem parcial foram observadas em 26 pacientes (41,9%) ao

final do tratamento. Dez pacientes (16%) tiveram doença radiologicamente estável.

Em relação à técnica cirúrgica aplicada, a maioria das pacientes (n=35; 56,5%) foi submetida a mastectomia e 27 (43,5%) pacientes foram submetidas a cirurgia conservadora.

Vinte e quatro tumores (38,7%) apresentaram resposta patológica completa (pCR) e 38 casos (61,3%) não apresentaram resposta patológica completa (não-pCR).

A Tabela 3 sintetiza os aspectos gerais referentes à população do estudo, conforme fatores prognósticos tumorais e tratamento cirúrgico realizado. Observa-se que, dos tumores que obtiveram resposta patológica completa, 58% era imunofenótipo triplo negativo, 25% superexpressor de HER-2 e 17% positivo para os receptores hormonais (luminal B). Enquanto, dos tumores não responsivos ao tratamento, a maioria foi luminal B (68%), seguido dos triplo negativos (21%) e do superexpressor de HER-2 (11%).

Tabela 3 - Aspectos gerais da população.

PACIENTE No	IDADE (ANOS)	ER	PR	HER2	GRAU	KI-67	DIMENSÃO TUMORAL	RESPOSTA PATOLÓGICA	CIRURGIA
1	54	-	-	+	2	70	41	pCR	Conservadora
2	32	+	+	-	3	90	92	pCR	Mastectomia
3	47	-	-	-	3	70	40	pCR	Conservadora
4	30	-	-	-	3	90	15	pCR	Mastectomia
5	58	+	+	-	2	40	99	pCR	Mastectomia
6	44	-	-	-	3	95	36	pCR	Conservadora
7	35	-	-	-	3	60	17	pCR	Mastectomia
8	52	-	-	-	2	25	18	pCR	Mastectomia
9	34	-	-	-	3	60	53	pCR	Mastectomia
10	30	-	-	-	3	100	43	pCR	Mastectomia
11	36	-	-	-	3	95	34	pCR	Conservadora
12	39	-	-	-	2	70	74	pCR	Mastectomia
13	53	-	-	+	2	20	57	pCR	Mastectomia
14	54	+	-	+	3	70	90	pCR	Mastectomia
15	47	-	-	-	2	90	35	pCR	Conservadora
16	52	+	-	-	3	50	31	pCR	Mastectomia
17	40	-	-	+	3	80	44	pCR	Mastectomia
18	32	-	-	-	3	90	31	pCR	Mastectomia
19	37	-	-	-	3	70	30	pCR	Conservadora
20	58	-	-	+	2	30	48	pCR	Mastectomia
21	39	+	+	-	3	80	33	pCR	Conservadora
22	27	-	-	-	3	70	27	pCR	Conservadora
23	43	-	-	+	2	60	17	pCR	Mastectomia
24	58	-	-	-	3	95	29	pCR	Conservadora
25	47	+	+	-	2	50	70	não-pCR	Mastectomia
26	51	+	+	-	2	30	84	não-pCR	Mastectomia
27	60	+	+	+	2	40	50	não-pCR	Mastectomia
28	44	+	+	-	2	40	57	não-pCR	Conservadora
29	44	+	+	-	3	70	29	não-pCR	Mastectomia
30	64	+	+	-	2	60	72	não-pCR	Mastectomia

Cont/ Tabela 3

PACIENTE No	IDADE (ANOS)	ER	PR	HER2	GRAU	KI-67	DIMENSÃO TUMORAL	RESPOSTA PATOLÓGICA	CIRURGIA
31	52	-	-	+	3	80	26	não-pCR	Conservadora
33	37	+	+	-	3	90	39	não-pCR	Mastectomia
34	38	+	+	-	3	80	43	não-pCR	Mastectomia
35	46	+	+	+	3	50	22	não-pCR	Conservadora
36	65	-	-	+	3	90	47	não-pCR	Conservadora
37	46	-	-	-	2	30	39	não-pCR	Conservadora
38	54	+	+	+	3	60	42	não-pCR	Mastectomia
39	45	+	+	-	2	30	25	não-pCR	Mastectomia
40	56	+	+	-	2	40	50	não-pCR	Mastectomia
41	41	-	-	-	3	90	36	não-pCR	Conservadora
42	57	-	-	+	2	40	34	não-pCR	Mastectomia
43	48	-	-	-	3	95	47	não-pCR	Mastectomia
44	37	+	+	-	2	25	30	não-pCR	Conservadora
45	56	-	-	-	3	70	30	não-pCR	Conservadora
46	48	+	+	+	2	80	28	não-pCR	Mastectomia
47	61	+	+	-	2	40	28	não-pCR	Mastectomia
48	49	+	+	-	2	80	50	não-pCR	Conservadora
49	46	-	-	-	3	90	43	não-pCR	Conservadora
50	40	+	+	-	2	40	73	não-pCR	Mastectomia
51	41	+	+	-	2	25	50	não-pCR	Conservadora
52	32	+	+	+	3	40	24	não-pCR	Mastectomia
53	30	+	+	-	2	90	73	não-pCR	Mastectomia
54	48	-	-	-	3	95	27	não-pCR	Conservadora
55	55	-	-	+	2	80	36	não-pCR	Conservadora
56	43	+	+	-	3	60	39	não-pCR	Conservadora
57	36	+	+	-	2	30	27	não-pCR	Conservadora
58	33	+	+	-	3	90	31	não-pCR	Mastectomia
59	47	+	+	-	3	30	26	não-pCR	Mastectomia
60	46	-	-	-	3	80	38	não-pCR	Mastectomia
61	43	+	+	+	2	80	80	não-pCR	Mastectomia
62	41	-	-	+	2	20	60	não-pCR	Mastectomia

Legenda: ER = receptor de estrógeno, PR = receptor de progesterona, Grau = grau do tumor; Dimensão tumoral = dimensão microscópica do tumor após excisão cirúrgica; pCR = resposta patológica completa.

4.3 ADC COMO PREDITOR DE RESPOSTA PRECOCE - AVALIAÇÃO DE RM1 E RM2

A Tabela 4 representa os valores da média do ADC entre as pacientes e os respectivos padrões de resposta patológica. Pode-se notar que o percentual do aumento do ADC de RM1 para RM2 foi maior para os tumores que obtiveram resposta patológica completa após cirurgia (pCR = $44,6 \pm 2,3\%$ versus não-pCR = $7,5 \pm 6,7\%$, $p < 0,001$) (Figura 4), o que fortalece a nossa hipótese de que o aumento do ADC após o primeiro ciclo de quimioterapia neoadjuvante pode ser capaz de predizer resposta precoce ao tratamento. A Figura 5 mostra a variação das dimensões tumorais entre os dois primeiros exames, mostrando-se não significativa (pCR= $4,5 \pm 3,3\%$ versus não-pCR= $3,3 \pm 1,7\%$, $p = 0,457$). O percentual da variação do ADC entre RM1 e RM2 e o respectivo poder estatístico estão demonstrados na Tabela 5.

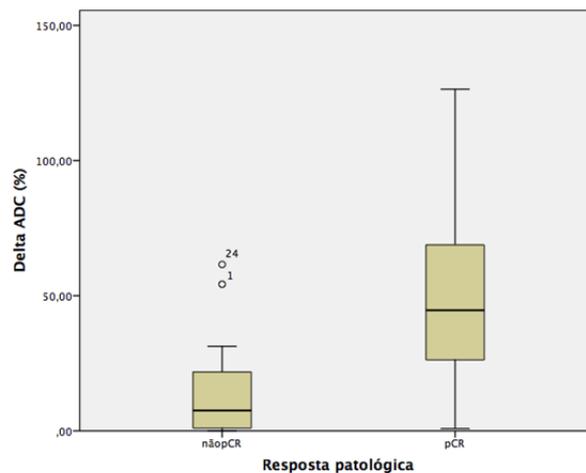


Figura 4 - A mediana do percentual do aumento (em %) do valor do ADC da RM1 para RM2 é maior para os tumores com resposta patológica completa (pCR) em relação aos que não responderam completamente ao tratamento (não-pCR) ($p < 0,001$). *Outliers* em dois casos de não respondedoras no gráfico representam: 1) $\Delta ADC = 54,24\%$ foi um caso onde foi detectada lesão residual não-intramamária após a cirurgia, um linfonodo axilar foi positivo, resultando em uma classificação não-pCR. 2) $\Delta ADC = 61,56\%$ foi um caso em que houve um efeito inflamatório substancial após o primeiro ciclo de QTN, resultando em alta intensidade de sinal T2, aumento no valor de ADC e aumento do realce mamário pós-contraste endovenoso, apesar de ser não-pCR após o tratamento. Ambos os casos eram lesões morfológicas do tipo não-nodular. **Legenda:** Delta ADC%: Variação do valor do ADC, em porcentagem, entre RM1 e RM2. ADC: do inglês, Apparent Diffusion Coefficient.

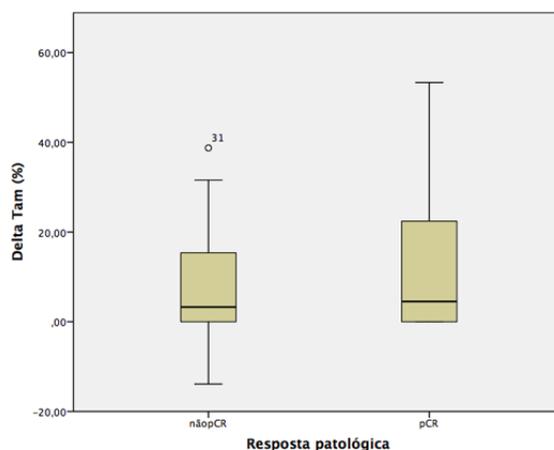


Figura 5 - A mediana da variação (em %) das dimensões tumorais mensuradas em DCE da RM1 para RM2 não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,457$). O *outlier* representa um tumor com morfologia não nodular que sofreu fragmentação após o primeiro ciclo de QTN, resultando em focos esparsos na topografia do leito tumoral na RM2. **Legenda:** Delta TAM%: Variação do tamanho dos tumores, em porcentagem, entre RM1 e RM2.

Ao utilizar o teste estatístico de Spearman, observamos uma correlação moderada no Δ ADC entre RM1 e RM2 e o valor absoluto do RCB, com $r = -0,553$; $p < 0,001$. A mesma correlação não foi estatisticamente significativa quando analisamos a variação das dimensões tumorais pós-contraste endovenoso de RM1 para RM2 ($r = -0,052$; $p = 0,690$). Ao avaliarmos o gráfico de dispersão (Figura 6), percebemos a correlação inversa entre a variação do ADC e o valor do RCB, pois quanto maior o percentual da variação do valor do ADC, menor o valor do RCB (RCB = 0 é resposta patológica completa, $RCB \geq 1,0$ = não resposta patológica completa).

Quando avaliamos a Figura 7, percebemos que há um grande número de dimensões tumorais estáveis (igual a 0) entre as duas primeiras RM, tanto para RCB igual a 0, quanto para $RCB \geq 1$, inferindo que as dimensões tumorais não se alteram de forma significativa após o primeiro ciclo de quimioterapia neoadjuvante.

Tabela 4 - Valor absoluto da média do ADC em cada RM, a variação da diferença (em %) entre os valores da média do ADC após o primeiro ciclo e a correspondência com a resposta patológica.

PACIENTE No	RESPOSTA PATOLÓGICA	RM 1 ADC (média x10 ⁻³)	RM 2 ADC (média x10 ⁻³)	% ΔADC RM1-RM2 (média)
1	pCR	0,809	0,917	13%
2	pCR	0,596	0,965	61%
3	pCR	0,911	1,47	61%
4	pCR	0,662	1,16	75%
5	pCR	0,751	0,948	26%
6	pCR	0,773	1,75	126%
7	pCR	0,448	0,86	91%
8	pCR	1,17	1,70	45%
9	pCR	0,835	0,842	0,8%
10	pCR	0,866	1,10	27%
11	pCR	1,33	1,35	0,01%
12	pCR	1,07	1,54	44%
13	pCR	1,14	1,15	0,8%
14	pCR	1,03	1,41	37%
15	pCR	0,738	0,931	26%
16	pCR	0,842	1,53	82%
17	pCR	0,651	1,05	62%
18	pCR	0,775	1,24	60%
19	pCR	0,790	1,47	86%
20	pCR	0,780	1,20	54%
21	pCR	0,789	1,00	42%
22	pCR	0,639	0,913	42%
23	pCR	0,843	1,70	101%
24	pCR	0,739	0,933	26%
25	não-pCR	0,794	0,982	23%
26	não-pCR	0,894	0,902	0,9%
27	não-pCR	0,483	0,745	54%
28	não-pCR	0,968	0,998	3,0%
29	não-pCR	0,893	1,05	18%
30	não-pCR	0,931	0,966	3,7%
31	não-pCR	0,838	1,10	31%
32	não-pCR	0,652	0,847	30%
33	não-pCR	0,718	1,16	61%
34	não-pCR	0,844	0,879	4,1%
35	não-pCR	0,821	0,909	10%
36	não-pCR	0,758	0,796	5%
37	não-pCR	0,620	0,755	21%
38	não-pCR	0,756	0,885	17%
39	não-pCR	0,873	0,880	0,8%
40	não-pCR	1,28	1,50	17%
41	não-pCR	0,955	0,955	0%
42	não-pCR	0,792	0,990	25%
43	não-pCR	1,39	1,39	0%
44	não-pCR	0,949	0,950	0,1%
45	não-pCR	0,779	1,00	28%
46	não-pCR	1,030	1,09	0,9%
47	não-pCR	0,806	0,987	22%
48	não-pCR	0,821	0,995	21%
49	não-pCR	0,907	0,995	9,7%
50	não-pCR	1,09	1,10	2,5%

Cont/ Tabela 4

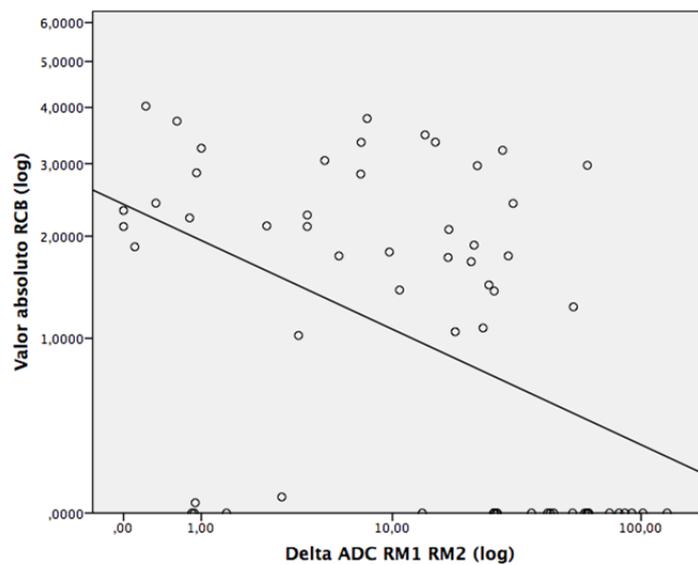
PACIENTE No	RESPOSTA PATOLÓGICA	RM 1 ADC (média x10 ⁻³)	RM 2 ADC (média x10 ⁻³)	% ΔADC RM1-RM2 (média)
51	não-pCR	0,772	0,804	4,1%
52	não-pCR	0,899	0,902	0,3%
53	não-pCR	0,699	0,706	1,0%
54	não-pCR	0,739	0,933	26%
55	não-pCR	0,988	1,06	7,3%
56	não-pCR	0,900	0,970	7,7%
57	não-pCR	0,620	0,705	13%
58	não-pCR	0,910	0,912	0,2%
59	não-pCR	0,780	0,898	15%
60	não-pCR	0,655	0,659	0,6%
61	não-pCR	0,780	0,898	15%
62	não-pCR	0,847	0,909	7%

Legenda: pCR = resposta patológica completa; não-pCR: ausência de resposta patológica completa; ADC: do inglês, *Apparent Diffusion Coefficient*.

Tabela 5 - Descritores da mediana e desvio padrão entre os grupos para o valor do percentual de variação do ADC (ΔADC%) entre RM1 e RM2. Testes estatísticos Mann-Whitney com valor de *p* estatisticamente significativo (*p*< 0,001).

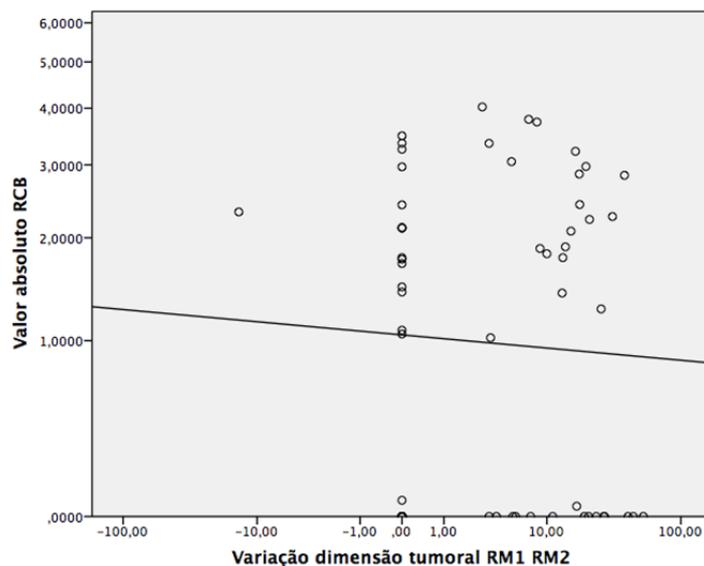
ΔADC %									
Descritores									Mann-Whitney
	N	Mediana	Desvio padrão	Erro padrão	95% Intervalo de confiança para a média		Mín	Máx	Sig.
					limite inferior	limite superior			
pCR	24	44,6	14,6	2,3	3,9	17,1	0	61,5	
Não-pCR	38	7,54	33,2	6,7	26,7	61,9	0,84	126	
Total	62	19,72	29,2	3,8	9,2	26,2	0	126	<0,001

Legenda: pCR: resposta patológica completa; não-pCR: não resposta patológica completa; ADC: do inglês, *Apparent Diffusion Coefficient*.



Legenda: RCB: do inglês, *Residual Cancer Burden*. ADC: do inglês, *Apparent Diffusion Coefficient*.

Figura 6 - Correlação entre a variação do ADC das duas primeiras RM e os valores de RCB.



Legenda: RCB: do inglês, *Residual Cancer Burden*.

Figura 7 - Correlação entre a variação das dimensões tumorais avaliadas após contraste endovenoso entre as duas primeiras RM e os valores de RCB.

O valor absoluto do ADC pré-tratamento (RM1) não foi estatisticamente significativo para diferenciar os tumores que responderiam completamente ou não à quimioterapia neoadjuvante (Mann-Whitney, $p=0,882$), porém o mesmo não foi observado no valor absoluto da média do ADC do exame realizado após o primeiro ciclo de quimioterapia. Os valores do ADC na RM2 foram estatisticamente maiores para os que iriam responder completamente ao final do tratamento (Mann-Whitney, $p<0,001$), com média do ADC igual a $1,2 \times 10^{-3}$ na RM2 para o grupo que respondeu completamente e $0,954 \times 10^{-3}$ para os que não responderiam ao final do estudo. Ver Tabela 6.

Tabela 6 - Diferença entre a média do valor absoluto do ADC pré-tratamento (RM1) e após primeiro ciclo (RM2) do tratamento entre os grupos pCR e não-pCR.

	Resposta Patológica	N	Média do ADC ($\times 10^{-3}$)	Mann-Whitney test
ADC RM1	pCR	24	0,832	$p=0,882$
	não-pCR	38	0,853	
ADC RM 2	pCR	24	1,214	$P<0,001$
	não-pCR	38	0,954	

Legenda: pCR: resposta patológica completa; não-pCR: não resposta patológica completa; ADC: do inglês, *Apparent Diffusion Coefficient*.

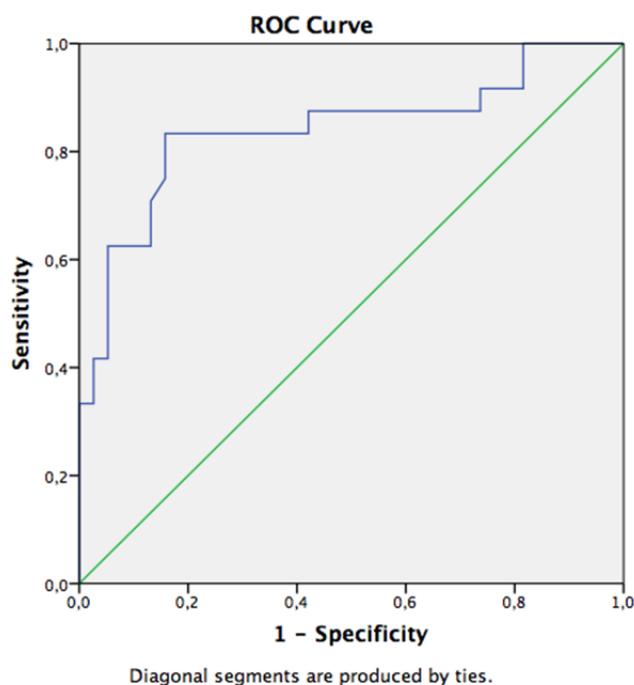
Após análise dos dados, utilizamos a curva ROC para avaliação da acurácia em diferenciar respondedoras das não respondedoras ao final da terapia na predição de resposta precoce, em relação ao percentual de aumento do ADC entre RM1 e RM2. O teste apresentou área sob a curva de 0,840 (figura 8), tornando-se um método diagnóstico satisfatório para esta finalidade ($p<0,001$). Com sensibilidade de 83% e especificidade de 84%, valor preditivo positivo de 77%, valor preditivo negativo de 89% e 6 casos de

falso-positivos, o melhor ponto de corte foi o equivalente a um aumento de, no mínimo, 25% do valor do ADC entre a primeira e a segunda ressonância magnética para prever resposta patológica completa após o início do primeiro ciclo da quimioterapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama. Ver Tabela 7.

Tabela 7 - Correlação entre o percentual da variação do ADC ($\Delta\text{ADC}\%$) e resposta patológica completa, considerando RCB como padrão ouro (RCB 0 = pCR e RCB I, II e III = não pCR).

Padrão-ouro			
$\Delta\text{ADC}\%$	Ausência de doença invasiva (RCB 0)	Presença de doença invasiva (RCB I, II e III)	Total
≥ 25	20 (77%)	6 (23%)	26 (100%)
< 25	4 (11%)	32 (89%)	36 (100%)
Total	24 (39%)	38 (61%)	62 (100%)

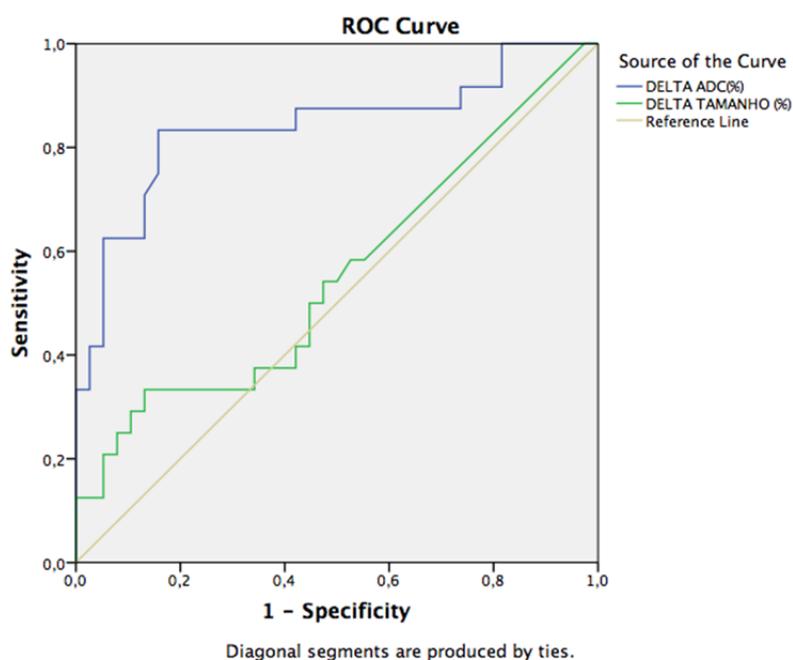
Legenda: RCB, do inglês, *Residual Cancer Burden*. Nota: A porcentagem refere-se à proporção dos valores pela linha.



Legenda: ADC: do inglês, *Apparent Diffusion Coefficient*.

Figura 8 - Curva ROC para a variação percentual do ADC entre a primeira e a segunda Ressonância Magnética. A área sob a curva foi: 0,840 ($p < 0,001$).

Também foram comparadas as acurácias do DCE e DWI em prever precocemente resposta patológica completa através do percentual da redução das dimensões do tumor e aumento do ADC, respectivamente, entre a RM1 e RM2. Na Figura 9, pode-se notar que o Δ ADC confere maior área sob a curva, portanto, maior poder de discriminação em relação à variação das dimensões tumorais para prever resposta patológica completa. Também não constatamos diferença estatística na variação das dimensões tumorais entre os dois primeiros exames de RM e o desfecho de resposta patológica (teste de Mann-Whitney; $p=0,474$), não sendo este, pois, um parâmetro útil para prever resposta patológica precoce.



Legenda: Delta ADC, em porcentagem, variação do ADC entre RM1 e RM2; Delta TAMANHO: variação, em porcentagem, da maior dimensão tumoral entre RM1 e RM2; ADC: do inglês, *Apparent Diffusion Coefficient*. A área sob a curva foi 0,840 ($p<0,001$) e 0,554, ($p=0,474$) respectivamente.

Figura 9 - Curva ROC para variação percentual do ADC e dimensões tumorais (mensuradas por DCE) entre o primeiro e o segundo exames de ressonância magnética.

4.4 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA POR IMAGEM PÓS-TRATAMENTO (RM1 E RM3)

A variação das dimensões tumorais entre a RM1 e a RM3 foi de $[92 \pm 18,6]\%$ para o grupo pCR e $[53 \pm 31,2]\%$ para o grupo não-pCR. O exame de DCE-RM após o tratamento presumiu resposta patológica completa com sensibilidade de 83%, especificidade de 84%, valor preditivo positivo de 77%, valor preditivo negativo de 89% e acurácia de 84%, achados estes semelhantes aos dados da variação do percentual do ADC no início da terapia. Ver Tabela 8. O teste apresentou área sob a curva de 0,856 ($p < 0,001$). Ver Figura 10.

Tabela 8 - Correlação entre o resultado da RM pós-contraste endovenoso após quimioterapia neoadjuvante e considerando RCB como padrão-ouro (RCB 0 = pCR e RCB I, II e III = não pCR).

Padrão-ouro			
RM3	Ausência de doença invasiva (RCB 0)	Presença de doença invasiva (RCB I, II e III)	Total
iRC	20 (77%)	6 (23%)	26 (100%)
Não-iRC	4 (11%)	32 (89%)	36 (100%)
Total	24 (39%)	38 (61%)	62 (100%)

Legenda: iRC = resposta por imagem completa, não-iRC = não resposta por imagem completa, RCB, do inglês, *Residual Cancer Burden*. Nota: A porcentagem refere-se à proporção dos valores pela linha.

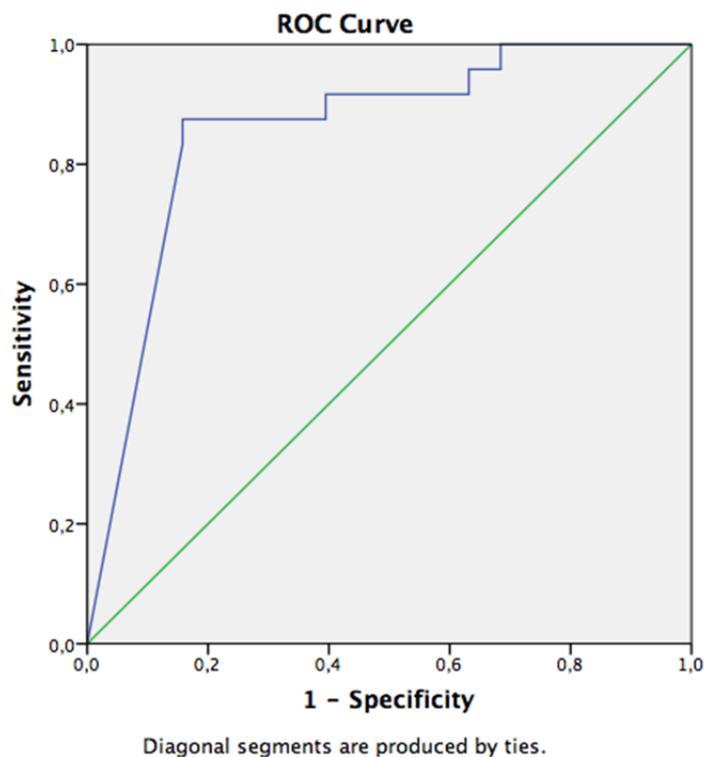


Figura 10 - Curva ROC para detecção de resposta patológica completa através do percentual de variação das dimensões tumorais entre o primeiro e o último exames de ressonância magnética, utilizando-se o método DCE. A área sob a curva foi 0,856 ($p < 0,001$).

Ao considerar a resposta por imagem pela RM avaliando apenas a presença ou não de restrição à difusão na topografia do leito tumoral ao final do tratamento (RM3), constatamos sensibilidade do método em 79%, especificidade de 89%, valor preditivo positivo de 82%, valor preditivo negativo de 87% e acurácia em 85% em detectar resposta patológica completa. Nota-se que houve menor taxa de falso positivo (grupo de pacientes em que o exame está alterado, mas que a avaliação histopatológica não demonstrou doença residual) quando avaliamos restrição à difusão após o tratamento. Ver Tabela 9.

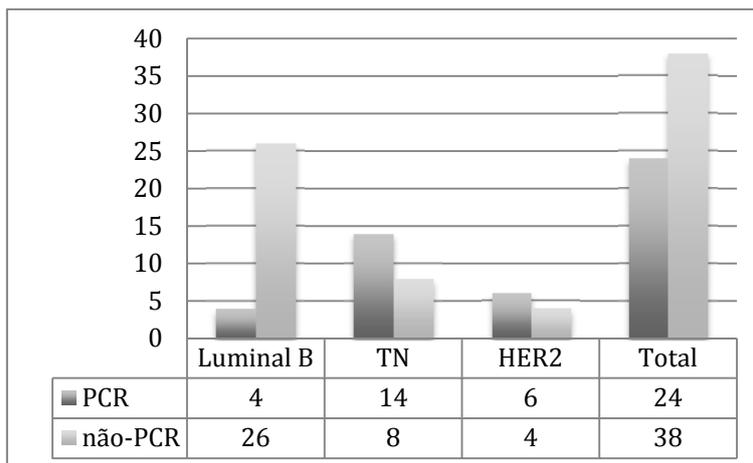
Tabela 9 - Correlação entre o resultado da RM na sequência de difusão após quimioterapia neoadjuvante e considerando RCB como padrão ouro (RCB 0 = pCR e RCB I, II e III = não pCR).

RM3	Padrão-ouro		Total
	Ausência de doença invasiva (RCB 0)	Presença de doença invasiva (RCB I, II e III)	
Sem restrição à difusão	19 (82%)	4 (17%)	23 (100%)
Com restrição à difusão	5 (14%)	34 (87%)	39 (100%)
Total	24 (39%)	38 (62%)	62 (100%)

Legenda: RCB, do inglês, *Residual Cancer Burden*. Nota: A porcentagem refere-se à proporção dos valores pela linha.

4.5 MARCADORES TUMORAIS E ADC

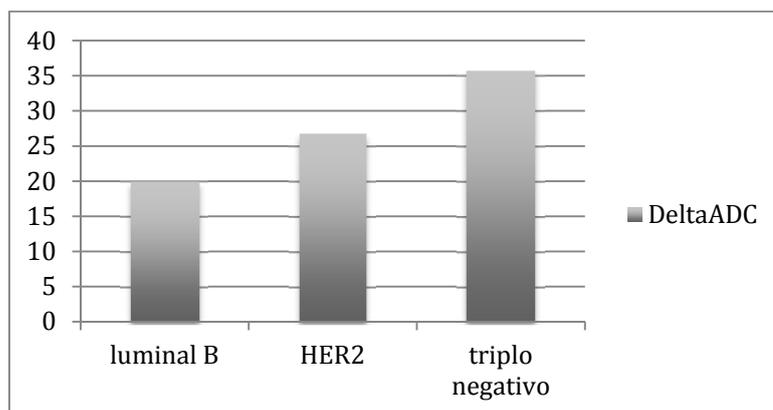
Dos 62 tumores, 48% correspondia a luminal B, 36% a triplo negativo e 16% era superexpressor de HER-2. Os tumores triplo negativos apresentaram maior índice de resposta patológica completa, seguido do tumor HER-2 e luminal B (58%, 25% e 16,7%, respectivamente). O contrário equivale ao luminal B, em que a maioria (68,4%) não respondeu ao tratamento (teste Mann-Whitney, $p < 0,001$) (ver Figura 11).



Legenda: TN = triplo negativo. Número de pacientes com tumores de mama e respectivos imunofenótipos em relação à resposta patológica completa (pCR) e não resposta patológica completa (não-pCR).

Figura 11 - Imunofenótipo versus resposta patológica.

O gráfico da Figura 12 mostra o Δ ADC entre os dois primeiros exames realizados, demonstrando que foi maior para o triplo negativo, seguido do HER-2 e luminal B (37%, 28% e 19%, respectivamente).



Legenda: DeltaADC: variação do ADC entre RM1 e RM2; ADC: do inglês, *Apparent Diffusion Coefficient*

Figura 12 - Variação percentual do ADC entre a RM1 e RM2 em relação ao imunofenótipo tumoral.

Não houve diferença estatística nas médias do ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/s) pré-tratamento entre os subtipos triplo negativo ($0,917 \times 10^{-3}$ mm²/s), superexpressor de HER-2 ($0,834 \times 10^{-3}$ mm²/s) e luminal B ($0,795 \times 10^{-3}$ mm²/s) (Kruskal Wallis; $p=0,122$), porém foi observada diferença estatística quando comparados apenas os tumores luminal B e triplo negativo (Mann-Whitney; $p=0,045$). Também foi observada diferença na média do valor do ADC entre os subtipos após o primeiro ciclo do tratamento (na RM2): $1,210$ mm²/s, $1,057$ mm²/s e $0,930$ mm²/s, respectivamente (Kruskal-Wallis, $p=0,003$).

Não observamos diferença significativa entre os valores do ADC pré-tratamento relativos ao grau histológico, subtipos histológicos e índice mitótico (ver Tabela 10). A presença de receptores de progesterona (RP) e estrogênio (RE) contribuiu para o ADC mais baixo nas ressonâncias pré-tratamento (Mann-Whitney; $p=0,02$). A presença de receptor HER-2 não influenciou no valor do ADC.

Tabela 10 - Características tumorais e média do ADC na RM pré-tratamento (RM1).

ADC RM1 ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)		
<i>Subtipo histológico</i>		
Carcinoma Ductal Invasivo	0,849 (0,483-1,330)	<i>p</i> =0,147
Carcinoma Lobular Invasivo	0,749 (0,448-0,988)	
Outro	1,073 (0,756-1,390)	
<i>Grau Histológico (SBC)</i>		
Grau II	0,884 (0,483-1,390)	<i>p</i> =0,106
Grau III	0,809 (0,448-1,330)	
<i>Receptor de Estrogênio</i>		
Positivo	0,789 (0,483-1,090)	<i>p</i> =0,02
Negativo	0,897 (0,448-1,390)	
<i>Receptor de Progesterona</i>		
Positivo	0,782 (0,483-1,090)	<i>p</i> =0,02
Negativo	0,896 (0,448-1,390)	
<i>Receptor HER-2</i>		
Positivo	0,823 (0,651-1,140)	<i>p</i> =0,75
Negativo	0,851 (0,448-1,390)	
<i>Índice mitótico</i>		
0-10	0,870 (0,483-1,390)	<i>p</i> =0,323
>10	0,819 (0,448-1,330)	
<i>Subtipo Imuno-histoquímico</i>		
Luminal B	0,795 (0,483-1,090)	<i>p</i> =0,122
Tripla Negativo	0,917 (0,448-1,390)	
HER-2 hiperexpresso	0,834 (0,651-1,140)	

Legenda: ADC: do inglês, *Apparent Diffusion Coefficient*.

Foram analisados dois grupos de tumores em relação aos subtipos imuno-histoquímicos: um com resposta patológica completa (pCR) e um com ausência de resposta completa ao tratamento (não-pCR); sendo feita análise da média do ADC nas três RM realizadas e o percentual da diferença do ADC entre os exames, conforme mostrado na Tabela 11.

Não houve diferença estatística nas médias do ADC pré-tratamento entre os grupos pCR ($0,832 \pm 0,198 \times 10^{-3}$ mm²/s) e não-pCR ($0,853 \pm 0,171 \times 10^{-3}$ mm²/s; Mann-Whitney, *p*=0,378).

Tabela 11 - Média do ADC nos grupos dos tumores com resposta patológica completa (PCR) e não resposta patológica completa (não-PCR) de acordo com cada subtipo molecular.

	Média ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)					
	pCR RM1	não-pCR RM1	pCR RM2	não-pCR RM2	pCR RM3	não-pCR RM3
Triplo Negativo	0,857(0,448- 1,33)	1,022 (0,739- 1,39)	1,282 (0,842- 1,75)	1,086 (0,888- 1,5)	0,277 (0-1,2)	1,398 (1,05- 1,73)
<i>Sig</i>	$p=0,07$		$p=0,14$		$p=0,01$	
Luminal B	0,755(0,596- 1,035)	0,802 (0,596- 1,035)	1,061 (0,913- 1,418)	0,920 (0,913- 1,418)	0,802 (0-2,31)	1,266 (0- 2,31)
<i>Sig</i>	$p=0,33$		$p=0,40$		$p=0,26$	
HER2	0,826 (0,651- 1,14)	0,847 (0,772- 0,949)	1,115 (0,917- 1,7)	0,904 (0,804- 0,982)	0,785 (0-1,74)	1,662 (1,01- 2,2)
<i>Sig</i>	$p=0,52$		$p=0,09$		$p=0,24$	

O valor do p mostrado é relativo à diferença estatística pelo teste Mann-Whitney entre os grupos pCR e não-pCR com os respectivos subtipos imuno-histoquímicos e ADC de cada exame.

Após análise realizada com teste de Kruskal-Wallis, apenas em tumores triplo negativos pudemos observar diferença estatística na média do ADC da RM pós-tratamento (RM3) entre os que responderam completamente e os que não responderam ao tratamento ($0,277 \times 10^{-3}$ mm²/s e $1,398 \times 10^{-3}$ mm²/s, respectivamente; Mann-Whitney $p=0,01$).

Apesar de, no geral, os valores da média do ADC entre os subtipos moleculares tumorais não apresentarem diferença estatística no exame antes, durante e após o tratamento, observamos diferença no percentual da variação do ADC entre os dois primeiros exames, tanto no triplo negativo quanto no luminal B. De modo semelhante, o triplo negativo e o luminal B também apresentaram diferença significativa do Δ ADC% entre a RM1 e RM3. A diferença da média do ADC do subtipo HER-2 não apresentou alteração significativa em nenhum dos exames (ver Tabela 12).

Tabela 12 - Percentual da variação entre os valores do ADC e do maior diâmetro tumoral nos grupos com resposta patológica completa (pCR) e não resposta patológica completa (não-pCR) de acordo com cada subgrupo tumoral.

	pCR	não-pCR	pCR	não-pCR	pCR	não-pCR	pCR	não-pCR
	Δ ADC RM1RM2	Δ ADC RM1RM2	Δ ADC RM1RM3	Δ ADC RM1RM3	Δ Tam RM1RM2	Δ Tam RM1RM2	Δ Tam RM1RM3	Δ Tam RM1RM3
Triplo Negativo	53%	7%	54%	7%	16%	6%	95%	65%
<i>Sig</i>	$p=0,002$		$P=0,002$		$p=0,27$		$P<0,001$	
Luminal B	42%	16%	42%	16%	12%	8%	90%	53%
<i>Sig</i>	$p=0,009$		$p=0,009$		$p=0,47$		$p=0,04$	
Superexpressor de HER-2	43%	7%	24%	7%	7%	7,5%	88%	28%
<i>Sig</i>	$p=0,055$		$p=0,201$		$p=1,00$		$p=0,016$	

Legenda: Δ ADC RM1RM2 = diferença do ADC entre os dois primeiros exames; Δ ADC RM1RM3 = variação do ADC entre o primeiro e o terceiro exame. Δ Tam RM1RM2 = variação do maior diâmetro do tumor entre o primeiro e segundo exame. Δ Tam RM1RM3 = variação do maior diâmetro do tumor entre o primeiro e terceiro exame. O valor do p mostrado é relativo à diferença estatística pelo teste Kruskal-Wallis entre os grupos pCR e não-pCR com os respectivos subtipos moleculares e Δ ADC/tamanho do tumor de cada exame.

Ao contrário do que se observou no aumento relativo do ADC no subgrupo triplo negativo entre a RM1 e RM2, não foi demonstrada, em nenhum subgrupo molecular tumoral, redução significativa do percentual das dimensões tumorais nestes dois exames, quando comparados os grupos pCR e não-pCR (ver Tabela 12).

Podemos observar que todos os imunofenótipos apresentaram redução significativa das dimensões da RM1 para a RM3, e que os tumores que apresentaram pCR obtiveram maior redução em relação ao grupo que não respondeu.

Avaliamos o ponto de corte já estabelecido neste estudo de variação mínima do ADC de 25% entre as duas primeiras RM de acordo com cada

imunofenótipo. Analisando a Tabela 13, observamos que, em um aumento mínimo de 25% do ADC, as taxas de falso positivo e valor preditivo positivo para os tumores superexpressores de HER-2 e triplo negativo foram 0 e 100% e 1 e 92%, respectivamente, ou seja, quando houve um aumento de 25% do ADC entre a RM1 e a RM2, o método foi capaz de prever resposta patológica completa na peça cirúrgica para estes imunofenótipos.

Tabela 13 - A avaliação da variação do ADC (Δ ADC) entre as duas primeiras RM em prever resposta patológica completa para cada imunofenótipo do câncer de mama, utilizando-se como ponto de corte Δ ADC \geq 25%.

Δ ADC RM1 RM2 (ponto de corte \geq 25%)	N	Acurácia	Sens	Espec	VPP	VPN	VP	FP	FN	VN
Global	62	84%	83%	84%	77%	89%	20	6	4	32
Triplo Negativo	22	86%	86%	87%	92%	78%	12	1	2	7
Luminal B	30	83%	100%	81%	44%	100%	4	5	0	21
Superexpressor de HER-2	10	80%	67%	100%	100%	67%	4	0	2	4

Legenda: N: número global de pacientes.; Sens: Sensibilidade; Espec: Especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; VP: verdadeiro positivo; FP: falso positivo.

4.6 LINFONODOS AXILARES E ADC DO TUMOR PRIMÁRIO

Um comparativo entre o valor do ADC e a presença de linfonodos não habituais axilares visualizados na RM1 demonstrou que os tumores que coexistiam com linfonodos axilares atípicos na RM apresentaram valor do ADC significativamente menor do que na ausência deles ($0,816 \pm 0,178 \times 10^{-3}$ mm²/s versus $0,904 \pm 0,173 \times 10^{-3}$ mm²/s, respectivamente, Mann-Whitney;

$p=0,04$) (ver Figura 13). O mesmo teste não apresentou diferença estatística nos valores do ADC na RM2 ($0,819\pm 0,206 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ versus $1,12\pm 0,330 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectivamente, Mann-Whitey; $p=0,387$).

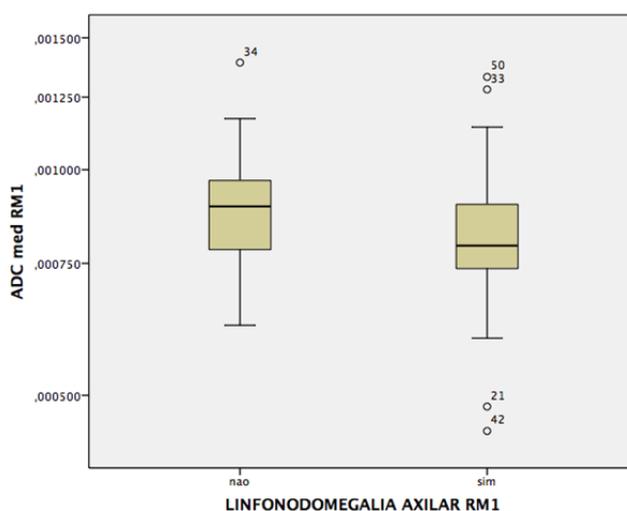


Figura 13 - A média do valor do ADC na coexistência ou não do tumor com linfonodomegalia axilar na RM1 ($p=0,04$).

Ao correlacionar a existência de linfonodos comprometidos na peça cirúrgica com os valores do ADC, constatamos que os valores do ADC no sítio tumoral primário eram menores em todas as RM adquiridas quando haviam linfonodos com células tumorais residuais pós-quimioterapia, porém a diferença somente foi estatisticamente significativa na RM2 (ver Tabela 14).

Tabela 14 - A média dos valores do ADC em cada RM em correlação com o comprometimento de linfonodos na peça cirúrgica. Teste de Mann-Whitney.

Linfonodos comprometidos	Média ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)				
	RM1	RM2	RM3	ΔRM1RM2	ΔRM1RM3
NÃO	0,864 (0,448-1,09)	1,10 (0,755-1,75)	1,52 (0,683-0,231)	31%	28%
SIM	0,794(0,483-1,09)	0,914 (0,659-1,16)	1,29 (1,21-2,15)	16,7%	16,7%
<i>Sig</i>	$p=0,237$	$p=0,019$	$p=0,251$	$p=0,151$	$p=0,113$

Legenda: ΔRM1RM2 : Variação da média do ADC (em %) entre RM1 e RM2; ΔRM1RM3 : Variação da média do ADC (em %) entre RM1 e RM3.

4.7 CASOS ILUSTRATIVOS

A Figura 14 representa uma paciente que obteve respostas radiológica e patológica completas, demonstrando aspectos multiparamétricos da RM: sequencia em DWI (Figura 14A), o padrão de realce pós-contraste e aspecto morfológico da lesão inicial (Figura 14B e 14C), mapa de ADC na RM1 (Figura 14D) e na RM2 (Figura 14E), e a resposta por imagem completa evidenciada na Figura 14F, sem evidência de lesão e com a presença de artefato de suscetibilidade magnética do clipe metálico na topografia do leito tumoral. O imunofenótipo tumoral neste caso foi carcinoma ductal invasivo (tipo não especial) triplo negativo e o ADC aumentou 75,2% da primeira para a segunda RM.

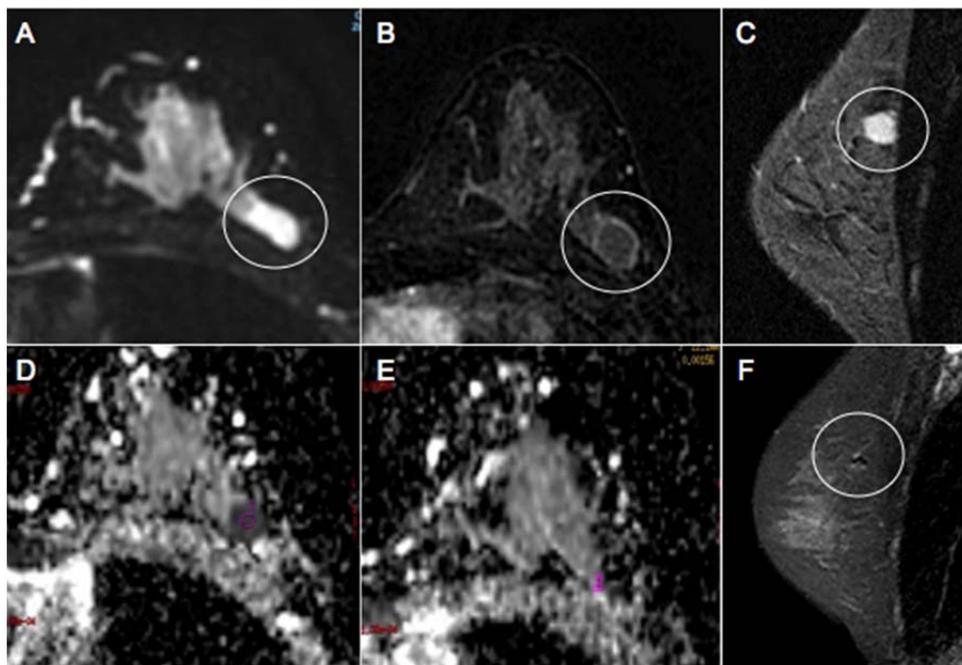


Figura 14 - Representação por imagem de tumor com resposta por imagem completa (carcinoma ductal invasivo tipo não especial do subtipo molecular triplo negativo. A) Axial em DWI, evidenciando lesão oval e circunscrita com alto sinal, demonstrando restrição à difusão. B) Axial da primeira subtração T1 pós-contraste, evidenciando realce periférico. C) Sagital em T2 com saturação de gordura. D) Mapa de ADC na RM1, com ROI sobre a lesão, média do ADC = $0,662 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. E) Mapa de ADC na RM2, com ROI sobre a lesão, que já obteve uma boa resposta após primeiro ciclo de QTN, média do ADC = $1,16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. F) Sagital T2 com saturação de gordura, notando-se reposta radiológica completa, onde há evidencia apenas do clipe metálico na topografia do leito tumoral.

A Figura 15 corresponde a um caso com resposta patológica completa após mastectomia, evidenciando-se aumento significativo do ADC após 1º ciclo de QTN ($\Delta\text{ADC}\% = 54\%$) e estabilidade de seus aspectos morfológicos entre RM1 e RM2 (DCE). Ao final do tratamento, foi evidenciado foco com realce pós-contraste (DCE) e com restrição à difusão na topografia do leito tumoral (DWI), sendo caracterizado como resposta por imagem parcial. O diagnóstico histopatológico foi de resposta patológica completa, apresentando áreas de achados benignos (micropapilomas intraductais, hiperplasia ductal usual e microcalcificações intraductais) na peça cirúrgica. Como o valor do ADC foi equivalente a $1,40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ na RM3, pode-se inferir que este foco pode corresponder a uma das lesões benignas citadas na peça cirúrgica. Há autores que consideram valores de ADC entre $1,35 \times 10^{-3}$ a $1,66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ preditivos de benignidade (IACCONI 2010; MARTINCICH et al. 2012).

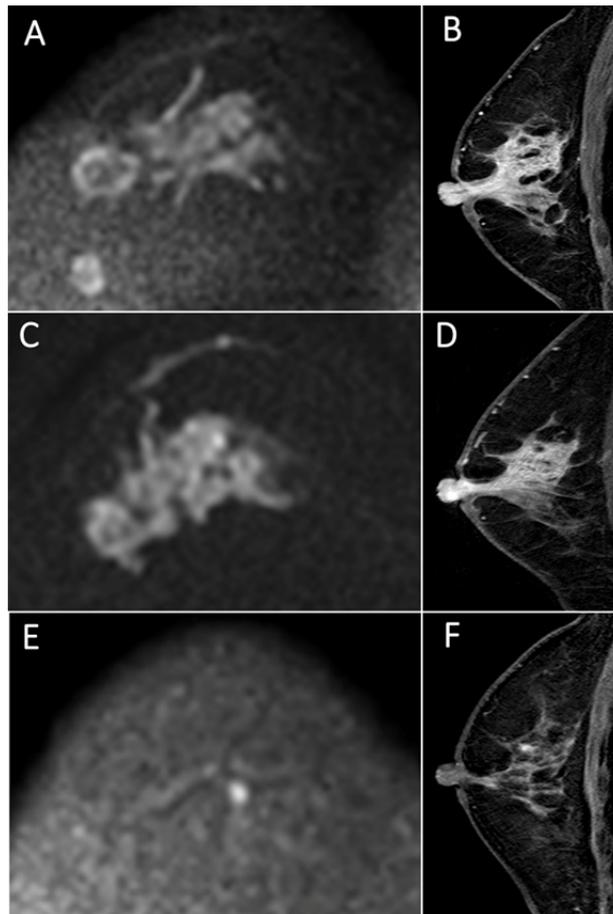


Figura 15 - Avaliação por difusão e DCE de um tumor com pCR pós-mastectomia (carcinoma ductal invasivo subtipo molecular superexpressor de HER-2), evidenciando aumento de 54% do valor do ADC entre RM1 e RM2 (verdadeiro positivo), não sendo caracterizada alteração do maior diâmetro tumoral precocemente (falso negativo). Evidenciou foco de realce pós-contraste endovenoso e com restrição à difusão na RM3 (ambos métodos falso negativos neste ponto). A, C e E) Imagens em difusão com $b=750 \text{ s}^2/\text{mm}$; B, D e F) T1 pós-contraste sagital. A) RM1: Extensa área com alto sinal, denotando restrição à difusão ($\text{ADC} = 0,780 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); B) RM1: Extensa área de realce não nodular (maior diâmetro = 48 mm); C) RM2: Permanência da área de restrição à difusão, porém com valor de ADC aumentado ($1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); D) RM2: Estabilidade do maior diâmetro tumoral (48 mm); E) Foco com alto sinal no leito tumoral, denotando restrição à difusão ($\text{ADC} = 1,40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); F) Foco de realce pós-contraste endovenoso na topografia do leito tumoral.

A Figura 16 representa um tumor com resposta parcial ao tratamento neoadjuvante, evidenciando aumento percentual do ADC entre as duas primeiras RM de apenas 10,7%. Trata-se de um carcinoma invasivo luminal B com componente ductal *in situ* associado.

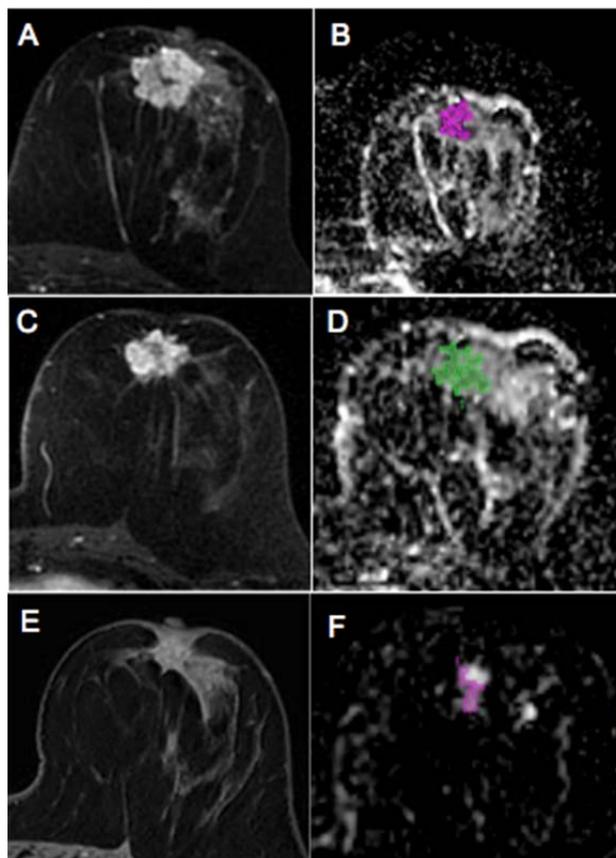


Figura 16 - Representação por imagem de tumor com resposta parcial (carcinoma ductal invasivo tipo não especial do subtipo molecular luminal B. A) Axial T1 pós-contraste em RM1: nódulo irregular com realce heterogêneo. B) Mapa de ADC, com ROI demarcando a lesão com $ADC = 0,821 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$. C) Axial T1 pós-contraste em RM2, a lesão não se alterou de tamanho. D) Mapa de ADC = $0,909 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$. E) Axial T1 pós-contraste na RM3 evidenciando distorção arquitetural na topografia tumoral e discreto realce pós-contraste. F) Mapa de ADC = $1,30 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$.

5 DISCUSSÃO

5.1 PREDIÇÃO DE RESPOSTA PRECOCE À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE E DIFUSÃO (AVALIAÇÃO DE RM1 E RM2)

Independentemente da heterogeneidade das neoplasias mamárias, as imagens adquiridas em difusão na RM são notáveis pela sua capacidade em caracterizar e avaliar resposta do câncer de mama ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante (PARK et al. 2010; JENSEN et al. 2011; SHIN et al. 2012). A difusão, a qual é quantificada pelos valores do ADC, aponta a mobilidade das moléculas de água no tecido tumoral, propiciando indiretamente a celularidade, o microambiente tecidual e a integridade das membranas celulares da lesão (PADHANI et al. 2014).

Para avaliação precoce do tratamento neoadjuvante, há estudos publicados com monitoramento utilizando-se a RM após o primeiro, segundo ou quarto ciclos do tratamento (ver tabela 15). A avaliação após o primeiro ciclo de quimioterapia traz maior benefício para ponderar o tratamento, pois, caso o mesmo não tenha boa resposta desde o início, a troca da terapia alvo para drogas de segunda linha poderá ser efetivada mais precocemente e implicar em menos efeitos colaterais desnecessários à paciente, devido à alta toxicidade dos agentes quimioterápicos, ou até mesmo antecipar cirurgia para as não respondedoras. Desta forma, o prognóstico e a

sobrevida dos pacientes podem ser preditos desde o início da terapia (SHARMA et al. 2009).

Realizou-se uma análise da variação do valor do ADC dos tumores após o primeiro ciclo de QTN para estabelecer a acurácia do exame em poder predizer precocemente se a neoplasia responderá ou não ao final do tratamento. Um dos motivos que nos levaram a estudar a DWI na RM logo após o primeiro ciclo foi o fato de ser um parâmetro funcional sensível à celularidade intratumoral. ARCHER et al. (2003) utilizaram a core biópsia para avaliar resposta à QTN 24 horas após o início, em 108 pacientes que foram tratadas com doxorubicina, e observaram tão logo uma variação celular intratumoral, com correlação positiva entre a proliferação celular e o valor do Ki-67. O Ki-67 médio caiu de 28,5% para 17,6% após 24h, e esta queda foi maior para tumores grau 3 e com receptor positivo para estrogênio (ARCHER et al. 2003).

Constatamos que a variação do ADC entre RM1 e RM2 foi mais elevada para os tumores que responderam completamente ao tratamento, com a mediana do Δ ADC de 49% para o grupo pCR e 13% para o grupo não-pCR. Com uma variação mínima (ponto de corte) de 25% do valor do ADC entre as duas primeiras RM, o exame apresentou sensibilidade de 83%, especificidade de 84%, valor preditivo positivo de 77%, valor preditivo negativo de 89%, acurácia de 84% e 6 casos falso-positivos para predizer os tumores com resposta patológica completa. Ainda considerando os dois primeiros exames de RM e comparando os métodos de avaliação entre a medida tumoral (mensurada nas sequências DCE) e a DWI, ao contrário do

que observamos na variação expressiva do ADC nas sequencias de difusão, não constatamos variação significativa precoce das dimensões tumorais.

Dos 62 casos analisados neste estudo, encontrou-se 24 (38,7%) tumores com resposta patológica completa e 38 (61,3%) sem resposta patológica completa, utilizando-se do protocolo de avaliação após quimioterapia proposto por SYMMANS et al. (2007). Nosso índice de pCR foi maior em relação a outros estudos realizados (PARK et al. 2010; SHIN et al. 2012; FUJIMOTO et al. 2013; RICHARD et al. 2013; HAHN et al. 2014), os quais detectaram taxa de resposta patológica completa equivalente a 24,4%, 20%, 14%, 33% e 20%, respectivamente. Um dos motivos que pode justificar este nosso maior índice de pCR é a seleção dos pacientes para QTN, como a não inclusão de tumores luminal A na nossa casuística. Estes tumores apresentam pior resposta ao tratamento e poderiam elevar a taxa de não-pCR da nossa instituição.

Um estudo que avaliou, retrospectivamente, valores do ADC com 164 casos de câncer antes e após dois ciclos de quimioterapia neoadjuvante, apresentou 51,2% casos de resposta completa e 48,8% sem resposta completa (HU et al. 2017). Eles constataram que, após dois ciclos de tratamento, a média do diâmetro dos tumores respondedores foi significativamente menor do que dos não respondedores. Nosso estudo não detectou diferença significativa entre as dimensões tumorais após o primeiro ciclo.

HU et al. (2017) não encontraram diferença estatística na média do valor absoluto do ADC pré-tratamento entre os dois grupos de resposta

patológica; e os seus valores (pCR = $[0,85 \pm 0,16] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e não-pCR = $[0,84 \pm 0,21] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) foram semelhantes aos nossos resultados. Em contradição, SHIN et al. (2012) relataram que o valor do ADC pré-tratamento foi o único parâmetro da RM significativo em diferenciar pCR de não-pCR ($[0,83 \pm 0,05] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ versus $[0,97 \pm 0,14] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, respectivamente).

Assim como nos nossos achados após o primeiro ciclo, o estudo de HU et al. (2017) detectou que a média do valor do ADC após o segundo ciclo de tratamento foi estatisticamente maior do que no primeiro exame, bem como os tumores que iriam responder completamente ao final do tratamento também possuíam ADC mais elevado neste segundo exame (pCR = $[1,17 \pm 0,37] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e não-pCR = $[1,01 \pm 0,28] \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Ao contrario do que observamos nos nossos resultados, estes autores constataram correlação entre a variação do ADC e o tamanho tumoral após o segundo ciclo. Dado que detectamos a alteração do ADC logo após o primeiro ciclo, sem, todavia, constatar variação do diâmetro máximo da lesão, consideramos que a alteração funcional do tumor precede alterações morfológicas.

Estudo que avaliou RM antes e após o primeiro, o segundo e o terceiro ciclo de QT neoadjuvante, utilizando-se do método de difusão, teve uma casuística de 16 tumores, com 25% deles apresentando resposta patológica completa (RAMÍREZ-GALVÁN et al. 2018). Eles também constataram tanto um aumento global do valor absoluto do ADC, como um maior aumento percentual da sua variação para o grupo dos respondedores

logo após o primeiro ciclo de QT, porém os testes diagnósticos para sensibilidade, especificidade e acurácia do exame somente se mostraram significativos após o segundo ciclo, o que pode ser atribuído ao reduzido número de casos comparado ao nosso.

Já foram publicados na literatura alguns estudos semelhantes ao nosso que avaliaram a difusão e o valor do ADC após o primeiro ciclo (PICKLES et al. 2006; SHARMA et al. 2009; JENSEN et al. 2011; KAWAMURA et al. 2011; WILMES et al. 2013; IWASA et al. 2014). Todos estes autores constataram que a variação ADC entre os dois primeiros exames foi boa preditora para resposta precoce ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante do câncer de mama, porém nem sempre os resultados foram estatisticamente significativos, provavelmente devido ao reduzido número de casos avaliados (10, 56, 14, 11, 9 e 24, respectivamente). O resumo de cada estudo encontra-se na Tabela 15.

IWASA et al. (2014) foram os primeiros a publicarem que o aumento do valor do ADC ocorre antes da redução das dimensões tumorais em quimioterapia neoadjuvante. Eles descreveram que, das variáveis extraídas da RM e da ultrassonografia, apenas a variação do ADC apresentou correlação com a taxa de resposta patológica, com maior aumento da variação naqueles tumores que responderam completamente ao final do estudo.

YU et al. (2007) concluíram que a melhor ferramenta para prever resposta precoce à quimioterapia neoadjuvante após o primeiro ciclo é a mudança nas dimensões tumorais. JENSEN et al. (2011) descreveram que o

maior diâmetro mensurado pelo DCE reduziu e o valor do ADC aumentou significativamente após o primeiro ciclo. Em seu estudo com 14 casos de câncer de mama, foi observado que ambos os parâmetros avaliados na RM (DCE e ADC) se alteraram mais precocemente do que a alteração do tamanho tumoral mensurado no exame físico, o qual somente se modificou após três ou quatro ciclos de tratamento. Contudo, analisando seus resultados (variação da maior dimensão tumoral: pCR= 13±9% versus não-pCR= 5±7, $p = 0,29$), concluímos que, semelhante aos nossos achados (pCR= 12±16,3% versus não-pCR= 7±10,7%, $p = 0,457$), a alteração precoce das dimensões tumorais não foi análise estatisticamente significativa (JENSEN et al. 2011).

SHARMA et al. (2009), através de um estudo prospectivo com 56 pacientes ao avaliar a difusão na resposta à quimioterapia neoadjuvante antes e após o primeiro, segundo e/ou terceiro ciclos de tratamento, determinaram curva ROC correlacionando ADC com resposta clínica. Não obtiveram análise de testes diagnósticos após o primeiro ciclo devido a poucos exames realizados neste ponto ($n=3$). Após o segundo ciclo, demonstraram média do aumento na variação do ADC de 14% para resposta clínica completa e 4,3% para ausência de resposta clínica completa. Alterações no volume e tamanho tumoral não foram estatisticamente significativas após o primeiro ciclo. O ponto de corte da variação do ADC foi 15,6% após segundo ciclo (sensibilidade de 81% e especificidade de 88%) e 23,8% após terceiro ciclo (sensibilidade 79% e especificidade de 79%) para o exame prever resposta clínica completa

(SHARMA et al. 2009). Em nosso estudo, além de demonstrarmos ponto de corte (25%) mais elevado para diferenciar os respondedores logo após o primeiro ciclo, utilizamos um método considerado padrão-ouro para avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante; a resposta patológica, e não a resposta clínica.

Tabela 15 - Resumo dos estudos citados que compararam a difusão (ADC) com dimensões tumorais em ciclos precoces durante quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama.

Estudo	Ano	N	Desenho	Ciclos de QTN	Resultados relevantes
Ramirez-Galvan <i>et al.</i>	2018	16	Prospectivo	Pré, 1,2,3	Valor do ADC e Δ ADC maior após 1 ciclo, porém estatisticamente significativo apenas após 2 ciclos
HU <i>et al.</i>	2017	164	Retrospectivo	Pré, 2	O maior diâmetro tumoral foi menor e o ADC foi maior após 2 ciclos
IWASA <i>et al.</i>	2014	24	Prospectivo	Pré, 1	Valor do ADC foi melhor preditor de resposta do que a medida pela ultrassonografia.
WILMES <i>et al.</i>	2013	9	Prospectivo	Pré, 1, Término	ADC como bom preditor de resposta patológica completa
JENSEN <i>et al.</i>	2011	14	Prospectivo	Pré, 1	Diâmetro tumoral reduziu e o ADC aumentou após 1 ciclo. Alteração precoce das dimensões tumorais não foi estatisticamente significativa.
KAWAMURA <i>et al.</i>	2011	11	Prospectivo	Pré, 1, Término	ADC após 1 ciclo foi bom preditor de resposta para nódulos, porém não para realces não nodulares.
SHARMA <i>et al.</i>	2009	56	Prospectivo	Pré, 1, 2 e 3	ADC mostrou diferença após 2 ciclos, enquanto alterações morfológicas não foram evidentes após 2 ciclos. Dados pós 1 ciclo foram insuficientes para análise (n=3).
PICKLES <i>et al.</i>	2006	10	Prospectivo	Pré, 1,2	O ADC aumentou após 1 ciclo e alterações morfológicas só foram percebidas após 2 ciclos.

5.2 PREDIÇÃO DE RESPOSTA AO FINAL DO TRATAMENTO NEOADJUVANTE UTILIZANDO DCE E DIFUSÃO (AVALIAÇÃO DE RM1 E RM3)

Já está bem estabelecida na literatura e na prática médica a avaliação das lesões pela ressonância magnética através da mensuração dos tumores após o uso do contraste endovenoso (CHEN e SU 2013). No quesito avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante, é rotina avaliar o realce pós-contraste da lesão (DCE) solicitando duas RM mamárias, uma antes e outra após o tratamento aplicado (CHEN e SU 2013). Enquanto a difusão reflete a densidade e microestrutura celular, o DCE avalia a vascularização tecidual (LEHMAN 2012).

Com valores idênticos ao estudo da RM com difusão após o primeiro ciclo de QTN, constatamos sensibilidade de 83%, especificidade de 84%, valor preditivo positivo de 77%, valor preditivo negativo de 88% e acurácia de 84%, com 6 casos de falso-positivos para predizer resposta patológica completa pós-tratamento neoadjuvante, através das dimensões tumorais nas sequencias DCE entre o primeiro e o último exame de RM. Contudo, sabe-se que o método pode ser limitante devido à ação anti-angiogênica dos agentes quimioterápicos da classe dos taxanos, levando a uma redução do realce pós-contraste endovenoso e subestimação de neoplasia residual (CHEN et al. 2014).

Ao avaliar a variação do ADC entre a RM1 e RM3, observamos sensibilidade do método de 79%, especificidade de 89%, valor preditivo

positivo de 82%, valor preditivo negativo de 87% e acurácia de 85%. Fatores que podem contribuir para esta relativa baixa sensibilidade é a inflamação causada pela resposta, cicatrização, esclerose periférica, necrose, lesões múltiplas esparsas, edema perilesional e presença de carcinoma ductal *in situ* (GU et al. 2017). Outros autores relataram menor especificidade (58.7%) da variação do ADC pós-tratamento (ou seja, menor capacidade de detecção de resposta patológica incompleta), e atribuíram a dificuldade de delimitação das lesões em difusão após a QTN devido à fragmentação tumoral (BUFI et al. 2014).

HAHN et al. (2014), através de estudo retrospectivo com 78 pacientes, demonstraram resposta patológica completa em 24,4% dos casos, com sensibilidade de 91,4%, especificidade de 45%, acurácia de 79,5%, VPP de 82,8% e VPN de 64,3% do exame com DCE para detecção de tumor residual pós-tratamento. Em relação à avaliação por DWI somente, eles encontraram maior sensibilidade (91,4%), menor especificidade (65%) e acurácia semelhante (84,6%) do exame em detectar tumor residual com restrição à difusão pós-tratamento. Eles detectaram que, quando o estudo DCE é somado ao estudo com DWI, o exame apresentou ainda maior sensibilidade (94,8%), acurácia (91%), VPP (93,2%) e VPN (84,2%), mesmo que a sensibilidade e o VPN não apresentassem alteração estatisticamente significativa entre os métodos.

WOODHAMS et al. (2010), demonstraram maior sensibilidade (97%) e especificidade (93%) da DWI em detectar tumores residuais pós-tratamento do que o DCE (93% e 56%, respectivamente). Concluíram que a

difusão é uma ferramenta útil para detectar tumores residuais, porém pode superestimar o volume tumoral devido ao conjunto de áreas com câncer residual circundados por hemorragia, o que pode ser distinguido com a ajuda de sequencias T1 pré-contraste endovenoso (que detectam áreas com conteúdo hiperprotéico ou hemático). Uma grande limitação deste estudo prévio foi que, dos 70 casos estudados, apenas 8 tiveram resposta patológica completa. Completaram que, assim como nos nossos resultados, as acurácias entre a DWI e o DCE foram semelhantes para detectar tumores residuais (96% e 89%, respectivamente), e sugeriram que a DWI pode ser utilizada em casos de pacientes que não pudessem utilizar contraste endovenoso, como mulheres com disfunção renal (WOODHAMS et al. 2010).

5.3 MARCADORES MOLECULARES TUMORAIS E DIFUSÃO

Estratificando os tumores por imunofenótipo, 30 (48%) eram luminal B, 22 (36%) triplo negativos e 10 (16%) eram superexpressores para a proteína HER-2. A resposta patológica completa foi predominante nos tumores triplo negativos (58%), seguido dos tumores superexpressores de HER-2 (25%) e luminal B (16%). Diante dos tumores triplo negativos e luminal B, notamos que o ADC pré-tratamento foi significativamente menor para os tumores luminal B (média de $0,795 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) e maior para triplo negativo (média de $0,917 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Não foi estatisticamente significativo o poder de predizer resposta patológica completa avaliando apenas os

valores absolutos do ADC pré-tratamento entre os subtipos em todas as RM, porém a variação do ADC entre os dois primeiros exames foi estatisticamente maior para triplo negativo e luminal B, quando os mesmos responderam completamente ao final do tratamento quimioterápico.

PARK et al. (2010), ao longo de um estudo prospectivo com 34 casos, em que compararam a difusão com o PET-CT para avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante, observaram que os tumores com baixo ADC na RM1 responderam melhor ao tratamento quimioterápico. Apesar de os nossos valores do ADC antes do tratamento também serem mais baixos para os bons respondedores, especialmente quando estratificamos por imunofenótipos, esta análise não foi estatisticamente significativa entre os subgrupos.

RICHARD et al. (2013), através de um estudo retrospectivo com 118 pacientes com câncer de mama, observaram que o subtipo triplo negativo para o grupo dos não respondedores apresentou ADC pré-tratamento significativamente maior do que o grupo dos que apresentaram resposta patológica completa. Apesar de encontrarmos resultado semelhante, nossa casuística não foi estatisticamente significativa.

5.4 FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR NA DIFUSÃO

O valor do ADC pré-tratamento não foi capaz de prever resposta patológica, pois não encontramos diferença estatística entre os grupos de respondedores e não-respondedores, o que está em concordância com

outros estudos publicados previamente (WOODHAMS et al. 2010; FANGBERGET et al. 2011).

MARDOR et al. (2004), por meio de um estudo prospectivo com 20 lesões cerebrais para avaliar a difusão durante tratamento radioterápico, descreveram correlação entre baixo ADC pré-tratamento, resultando em maior redução do volume tumoral em resposta à radioterapia. Os autores inferiram que baixo ADC pré-tratamento representa alta viabilidade celular, e o alto ADC representa necrose, por conseguinte, uma alta taxa de hipóxia das células tumorais, resultando em baixa resposta à radioterapia (MARDOR et al. 2004).

Observamos nos nossos resultados, que, em tumores triplo negativos e luminal B, os valores do ADC pré-tratamento do grupo não-pCR foi maior do que o pCR, e praticamente indiferentes para o HER-2, porém os resultados não foram estatisticamente significativos. Uma hipótese viável para essa correlação é a de que, em áreas com ADC elevado observadas em tecido com necrose, sendo sujeitas a hipóxia e acidose devido a uma perfusão intratumoral reduzida, possa resultar em pouca oferta de agentes quimioterápicos, reduzindo a resposta ao tratamento (IACCONI et al. 2010).

Em relação ao valor do ADC pós-tratamento, HEIN et al. (2003) relataram, através do acompanhamento de tratamento com quimiorradiação em tumores coloretiais, que fatores relacionados à perda da necrose, ingurgitamento celular e/ou fibrose ou mais alterações induzidas pela terapia possam contribuir para o menor valor do ADC nos tumores que respondem bem ao tratamento (HEIN et al. 2003). Este fato justifica os nossos achados

para os tumores triplo negativos que apresentaram significativo baixo ADC na topografia do leito tumoral ao final do tratamento quando apresentaram resposta patológica completa. Outros fatores que também possam contribuir para esta hipótese é a remoção de células tumorais mortas, perda de água no tecido e redução da perfusão na topografia, ocasionando em redução da intensidade de sinal em nas imagens em b_2 (PADHANI et al. 2014).

Em uma meta-análise de 15 estudos com 1081 pacientes avaliando RM antes e após quatro ciclos de tratamento, CHU et al. (2017) concluíram que a difusão foi superior ao uso do contraste endovenoso para identificar resposta patológica completa para quimioterapia neoadjuvante, não obstante a limitação do método devido à heterogeneidade dos estudos analisados (CHU et al. 2017).

Um dos fatores de heterogeneidade dos estudos a que CHU et al. (2017) se referiram se deve à técnica utilizada. Não houve conformidade em relação ao valor de b_2 atribuído, o qual teve uma variação de 500 a 1000 sec/mm^2 . Nós utilizamos o valor de b_2 igual a 750 sec/mm^2 em todos os exames. Trata-se de um valor intermediário, pois quando há um menor de b_2 , há maior influencia da perfusão na lesão, a qual é maior em tumores malignos devido à angiogênese. Por outro lado, quanto maior o valor do b_2 , pior se torna a razão sinal-ruído, com distorção da imagem devido a um TE longo (PARTRIDGE e MCDONALD 2013). Utilizamos como base no nosso protocolo um estudo que comparou quatro valores de b_2 , variando de 250 a 1000 sec/mm^2 para diferenciar lesões benignas de malignas, resultando em melhor combinação entre especificidade e sensibilidade (92,3% e 96,2%,

respectivamente) para o valor de b_2 igual a 750 sec/mm^2 (PEREIRA et al. 2009).

Outros fatores que influenciaram na diversidade da metodologia aplicada entre os estudos publicados sobre o tema envolvem o esquema terapêutico utilizado, o tempo de aquisição das imagens em relação aos ciclos quimioterápicos, população de estudo, padrão-ouro para avaliação de resposta ao tratamento e variáveis com seus pontos de corte analisadas, como variação, razão ou diferença absoluta do valor do ADC entre os exames adquiridos.

O aumento do valor do ADC é maior durante quimioterapia com agentes citotóxicos e radiação, através da morte celular, por meio de um número de mecanismos conhecidos (apoptose, necrose, catástrofe mitótica, autofagia e senescência), que levam à necrose tumoral com componentes inflamatórios (RICCI e ZONG 2006). O valor do ADC está diretamente relacionado à perfusão do microambiente do tumor, pois quanto maior a perfusão, maior o valor do ADC (CHOI et al. 2012). Segundo dados coletados em uma meta-análise, o valor do ADC tem correlação moderada com celularidade em tumores mamários (SUROV et al. 2017). Para tumores malignos, o efeito desta alta celularidade supera os efeitos opostos do aumento da perfusão (devido à angiogênese), acarretando em valores menores de ADC. Por isso observamos um aumento do valor do ADC após o primeiro ciclo de tratamento durante a utilização de drogas citotóxicas no combate ao câncer de mama.

Alguns estudos têm demonstrado que os receptores de estrogênio afetam o valor do ADC devido à inibição dos sinais angiogênicos, indução da redução da perfusão e alta celularidade (KIM et al. 2009; CHOI et al. 2012). Com a redução da angiogênese, há redução da perfusão local, o que afeta o ADC para um valor mais reduzido. Isso explicaria, por conseguinte, o porquê de o ADC em tumores luminais B apresentarem ADC menor do que nos tumores triplo negativos, conforme analisado nos nossos dados.

5.5 OUTROS ASPECTOS PROGNÓSTICOS TUMORAIS E A DIFUSÃO

A presença de metástase em linfonodo axilar é um dos principais fatores prognósticos para pacientes com câncer de mama, com taxa de sobrevida em 5 anos de 86% em pacientes livres de metástase, comparado a 50% em pacientes com axilas comprometidas (MCCARTAN e GEMIGNANI 2016). No presente estudo, os tumores com linfonodos não habituais concomitantes na RM apresentaram menores valores de ADC quando comparados à ausência de linfonodos atípicos. Estes achados estão concordantes com outros estudos publicados (RAZEK et al. 2010; PARK et al. 2016).

Também achamos relevante comparar a existência ou não de linfonodos axilares comprometidos por neoplasia na peça cirúrgica, e correlacionar com o ADC em todas as RM. Constatamos que o ADC teve valor mais reduzido em todos os tumores que resultaram em linfonodos

patologicamente positivos, assim como houve uma maior variação do ADC entre os exames deste grupo, porém com resultado estatisticamente significativo apenas para os valores do ADC na RM2. Desta forma, analisar o ADC em tumores com comprometimento linfonodal logo após o primeiro ciclo de quimioterapia neoadjuvante pode ser um subsídio a mais para prever resposta patológica e contribuir para a detecção de metástase axilar para a abordagem cirúrgica.

Quando analisamos outros efeitos prognósticos do tumor, como tamanho e grau tumoral, os valores do ADC não foram estatisticamente significativos para a finalidade de prever sua biologia, contribuir para a seleção do tratamento e adicionar elementos para o prognóstico de resposta ao tratamento quimioterápico. Estes achados estão em concordância com outros estudos realizados (KIM et al. 2009; DURANDO et al. 2016).

5.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Há algumas limitações aqui presentes que necessitam ser citadas:

- ✓ A diversidade do tratamento quimioterápico, o que tornou desafiadora a tomada de conclusões específicas sobre os efeitos biológicos de cada droga sobre as alterações no valor do ADC.
- ✓ Reduzido número de pacientes devido à dificuldade de marcação do segundo exame tão precocemente após o primeiro ciclo de quimioterapia. Isso nos limitou em obter dados suficientes para diferir

taxas de resposta ao tratamento entre os diferentes subtipos moleculares.

- ✓ Na nossa instituição, é utilizado o protocolo de Symmans para avaliação de resposta patológica ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante. Por definição, o carcinoma ductal *in situ* pode estar presente em resposta patológica completa, o que pode causar discordância entre imagem e patologia. Obtivemos, contudo, apenas dois casos com pCR associados à presença de tumor *in situ*, sendo um deles detectado nas sequências de DWI e DCE no último exame de RM.
- ✓ Apesar de todos os exames terem sido realizados no mesmo serviço e com o mesmo protocolo, há dois aparelhos de fabricantes diferentes no setor de Radiologia, o que pode contribuir para heterogeneidade na qualidade das imagens em difusão.
- ✓ Definimos um ROI intratumoral como a região com maior probabilidade da presença do tumor. Desenhos manuais podem representar certa subjetividade. Todavia, a vantagem, em comparação com estudos que utilizam um ROI geométrico estável, é a menor possibilidade de subestimar a lesão por captar áreas císticas e com necrose.

5.7 RELEVÂNCIA CLÍNICA

A quimioterapia neoadjuvante é um tratamento padrão com o propósito de melhorar o resultado cirúrgico para pacientes com câncer de mama localmente avançado e não operáveis, assim como para melhorar a taxa de cirurgias conservadoras em tumores operáveis e proporcionar um possível tratamento precoce para micrometástases. É de fundamental importância obter parâmetros factíveis para acompanhar a evolução do tratamento e ter conhecimento se a terapia está progredindo conforme esperado. O método da difusão e seu parâmetro funcional métrico, o ADC, são altamente sensíveis às mudanças do microambiente durante o uso de drogas citotóxicas. A sua vantagem se deve ao fato de ser um método não invasivo, não requerer agentes de contrastes exógenos, não utilizar radiação ionizante e as aquisições poderem ser obtidas em um período relativamente curto, podendo ser facilmente incorporado à rotina de avaliação clínica. Apesar de a combinação de múltiplas drogas e da variabilidade genética dos tumores durante o curso do tratamento serem grandes desafios para padronizar o comportamento do ADC como biomarcador preditor de resposta, nosso estudo demonstrou que ele tem uma finalidade promissora para este propósito, especialmente quando realizado após o primeiro ciclo de quimioterapia. Desta forma, um tratamento mais individualizado pode ser abordado precocemente, a fim de obter maiores índices de resposta completa ao final da terapia.

Para maiores evidências destes resultados, são necessários futuros estudos multicêntricos prospectivos com maiores populações e subgrupos refinados de acordo com os subtipos moleculares tumorais.

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que a variação do ADC após o primeiro ciclo de QTN em pacientes com câncer de mama localmente invasivo correlacionou-se bem com a taxa de resposta patológica completa ao final do tratamento. O cálculo do ADC pelo método da difusão é uma ferramenta útil em discriminar respondedores de não respondedores, quando há uma variação mínima de 25% do seu valor entre os dois primeiros exames. A acurácia da difusão após o primeiro ciclo foi igual à acurácia do DCE pós-tratamento em prever resposta patológica completa.

Houve um significativo aumento do ADC precedendo a redução da dimensão tumoral (no seu maior diâmetro). O aumento do ADC após o primeiro ciclo foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$), enquanto a redução do maior diâmetro tumoral não o foi ($p = 0,475$). Estes resultados mostram o potencial da difusão em avaliar resposta ao tratamento mais precocemente em relação às medidas do tumor após o uso do contraste endovenoso.

A sensibilidade, a especificidade e a acurácia da RM pós-tratamento foram semelhantes utilizando-se os dois métodos, DCE e DWI, em caracterizar resposta por imagem e correlacionar com resposta patológica ao final do tratamento quimioterápico. Os valores do ADC pré-tratamento correlacionam-se com alguns fatores prognósticos do câncer de mama, como expressão de receptores hormonais e comprometimento de linfonodos axilares, porém nenhum resultado significativo foi detectado relativo ao comportamento do ADC ao estratificar os imunofenótipos e o poder de prever resposta ao tratamento.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andrade WP, Lima ENP, Osório CABT, et al. Can FDG-PET/CT predict early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? **Eur J Surg Oncol** 2013; 39:1358-63.

Archer CD, Parton M, Smith IE, et al. Early changes in apoptosis and proliferation following primary chemotherapy for breast cancer. **Br J Cancer** 2003; 89:1035-41.

Atuegwu NC, Arlinghaus LR, Li X, et al. Integration of diffusion-weighted MRI data and a simple mathematical model to predict breast tumor cellularity during neoadjuvant chemotherapy. **Magn Reson Med** 2011; 66:1689-96.

Baltzer PAT, Benndorf M, Dietzel M, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Sensitivity and specificity of unenhanced MR mammography (DWI combined with T2-weighted TSE imaging, ueMRM) for the differentiation of mass lesions. **Eur Radiol** 2010; 20:1101-10.

Belli P, Costantini M, Ierardi C, et al. Diffusion-weighted imaging in evaluating the response to neoadjuvant breast cancer treatment. **Breast J** 2011; 17:610-9.

Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. **J Clin Oncol** 1998; 16:93-100.

Brandão AC, Lehman CD, Partridge SC. Breast Magnetic Resonance Imaging. Diffusion-Weighted Imaging. **Magn Reson Imaging Clin N Am** 2013; 21:321-36.

Bufi E, Belli P, Di Matteo M, et al. Effect of breast cancer phenotype on diagnostic performance of MRI in the prediction to response to neoadjuvant treatment. **Eur J Radiol** 2014; 83:1631-8.

Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016; 157:363–371.

Cai H, Peng Y, Ou C, Chen M, Li L. Diagnosis of breast masses from dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR: A machine learning approach. **PLoS One** 2014; 9:e87387.

Chen J-H, Bahri S, Mehta RS, et al. Impact of factors affecting the residual tumor size diagnosed by MRI following neoadjuvant chemotherapy in comparison to pathology. **J Surg Oncol** 2014; 109:158-67.

Chen J-H, Su M-Y. Clinical application of magnetic resonance imaging in management of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. **Biomed Res Int** 2013; 2013:348167.

Choi SY, Chang YW, Park HJ, Kim HJ, Hong SS, Seo DY. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. **Br J Radiol** 2012; 85:e474-e9.

Chollet P, Amat S, Cure H, et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. **Br J Cancer** 2002; 86:1041-6.

Chu W, Jin W, Liu D, et al. Diffusion-weighted imaging in identifying breast cancer pathological response to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. **Oncotarget** 2017; 9:7088-100.

D'Orsi C, Sickles E, Mendelson E, Morris E. **ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System**. New York: American College of Radiology, 2013.

De Los Santos J, Bernreuter W, Keene K, et al. Accuracy of breast magnetic resonance imaging in predicting pathologic response in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. **Clin Breast Cancer** 2011; 11:312-9.

De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer: Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. **Cancer** 2013; 119:1776-83.

Durando M, Gennaro L, Cho GY, et al. Quantitative apparent diffusion coefficient measurement obtained by 3.0 Tesla MRI as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness in breast cancer. **Eur J Radiol** 2016; 85:1651-8.

Durur-Subasi I, Durur-Karakaya A, Karaman A, et al. Value of MRI sequences for prediction of invasive breast carcinoma size. **J Med Imaging Radiat Oncol** 2014; 58:565-8.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). **Eur J Cancer** 2009; 45:228-47.

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

Fangberget A, Nilsen LB, Hole KH, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer-response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging. **Eur Radiol** 2011; 21:1188-99.

Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. **J Clin Oncol** 1997; 15:2483-93.

Fujimoto H, Kazama T, Nagashima T, et al. Diffusion-weighted imaging reflects pathological therapeutic response and relapse in breast cancer. **Breast Cancer** 2013; 21:724-31.

Gruber IV, Rueckert M, Kagan KO, et al. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. **BMC Cancer** 2013; 13:328.

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

Hahn SY, Ko EY, Han B-K, Shin JH, Ko ES. Role of diffusion-weighted imaging as an adjunct to contrast-enhanced breast MRI in evaluating residual breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. **Eur J Radiol** 2014; 83:283-8.

Han X, Dong Y, Xiu J-J, et al. Diffusion-Weighted Imaging for the Left Hepatic Lobe has Higher Diagnostic Accuracy for Malignant Focal Liver Lesions. **Asian Pacific J Cancer Prev APJCP** 2014; 15:6155-60.

Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. **St. Gallen 2013: Brief preliminary summary of the consensus discussion Breast Care**. 2013. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3683952/>>. [2018 abr 29]

Hein PA, Kremser C, Judmaier W, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. **Eur J Radiol** 2003; 45:214-22.

Hu X-Y, Li Y, Jin G-Q, Lai S-L, Huang X-Y, Su D-K. Diffusion-weighted MR imaging in prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. **Oncotarget** 2017; 8:79642-9.

Iacconi C, Giannelli M, Marini C, et al. The role of mean diffusivity (MD) as a predictive index of the response to chemotherapy in locally advanced breast cancer: a preliminary study. **Eur Radiol** 2010; 20:303-8.

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

Iwasa H, Kubota K, Hamada N, Nogami M, Nishioka A. Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using diffusion-weighted imaging and gray-scale ultrasonography. **Oncol Rep** 2014; 31:1555-60.

Jensen LR, Garzon B, Heldahl MG, Bathen TF, Lundgren S, Gribbestad IS. Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in evaluation of early treatment effects during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. **J Magn Reson imaging JMRI** 2011; 34:1099-9.

Kawamura M, Satake H, Ishigaki S, Nishio A, Sawaki M, Naganawa S. Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer using MRI. **Nagoya J Med Sci** 2011; 73:147-56.

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

Koh DM, Scurr E, Collins DJ, et al. Colorectal hepatic metastases: Quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. **Eur Radiol** 2006; 16:1898-905.

Kuhl S, Eyuboglu I, Cansu A, Alhan E. Diagnostic efficacy of the Diffusion weighted imaging in the characterization of different types of breast lesions. **J Magn Reson Imaging** 2014; 40:1158-64.

Kumar S, Badhe BA, Krishnan KM, Sagili H. Study of tumour cellularity in locally advanced breast carcinoma on neo-adjuvant chemotherapy. **J Clin Diagnostic Res** 2014; 8:FC09-13.

Kurosumi M, Akashi-Tanaka S, Akiyama F, et al. Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer (2007 version). **Breast Cancer** 2008; 15:5-7.

Lehman CD. Diffusion weighted imaging (DWI) of the breast: Ready for clinical practice? **Eur J Radiol** 2012; 81:S80-1.

Luo Y, Yu J, Chen D, Xu Z, Zeng H. The actions of diffusion weighted imaging (DWI) and dynamic contrast enhanced MRI in differentiating breast tumors [abstract]. **Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi** 2013; 30:1219-23.

Marcos de Paz LM, Tejerina Bernal A, Arranz Merino ML, Calvo de Juan V. Breast MR imaging changes after neoadjuvant chemotherapy: correlation with molecular subtypes. **Radiologia** 2012; 54:442-8.

Mardor Y, Roth Y, Ochershvilli A, et al. Pretreatment prediction of brain tumors' response to radiation therapy using high b-value diffusion-weighted MRI. **Neoplasia** 2004; 6:136-42.

Marques EF, Medeiros MLL DE, Souza JA DE, Mendonça MC, Bitencourt AGV, Chojniak R. Indications for breast magnetic resonance imaging in an oncology reference center. **Radiol Bras** 2011; 44:363-6.

Martincich L, Deantoni V, Bertotto I, et al. Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. **Eur Radiol** 2012; 22:1519-28.

McCartan D, Gemignani ML. Current management of the axilla. **Clin Obstet Gynecol** 2016; 59:743-55.

McGuire KP, Toro-Burguete J, Dang H, et al. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: does tumor biology affect accuracy? **Ann Surg Oncol** 2011; 18:3149-54.

Murata Y, Kubota K, Hamada N, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for assessment after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, based on morphological concepts. **Oncol Lett** 2010; 1:293-8.

Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. **Breast** 2003; 12:320-7.

Padhani AR, Makris A, Gall P, Collins DJ, Tunariu N, De Bono JS. Therapy monitoring of skeletal metastases with whole-body diffusion MRI. **J Magn Reson Imaging** 2014; 39:1049-78.

Parise CA, Caggiano V. Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 subtypes and a surrogate classification according to tumor grade and immunohistochemical biomarkers. **J Cancer Epidemiol** 2014; 2014:469251.

Park EK, Cho KR, Seo BK, Woo OH, Cho SB, Bae JW. Additional value of diffusion-weighted imaging to evaluate prognostic factors of breast cancer: correlation with the apparent diffusion coefficient. **Iran J Radiol** 2016; 13:e33133.

Park SH, Moon WK, Cho N, et al. Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. **Radiology** 2010; 257:56-63.

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

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

Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. **Magn Reson Imaging** 2006; 24:843-7.

Rajan R, Poniecka A, Smith TL, et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. **Cancer** 2004; 100:1365-73.

Rakha EA, Starczynski J, Lee AHS, Ellis IO. The updated ASCO/CAP guideline recommendations for HER2 testing in the management of invasive breast cancer: a critical review of their implications for routine practice. **Histopathology** 2014; 64:609-15.

Ramírez-Galván YA, Cardona-Huerta S, Elizondo-Riojas G, Álvarez-Villalobos NA. Apparent diffusion coefficient value to evaluate tumor response after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. **Acad Radiol** 2018; 25:179-87.

Razek AAKA, Gaballa G, Denewer A, Nada N. Invasive ductal carcinoma: Correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors. **NMR Biomed** 2010; 23:619-23.

Ricci MS, Zong W-X. Chemotherapeutic approaches for targeting cell death pathways. **Oncologist** 2006; 11:342-57.

Richard R, Thomassin I, Chapellier M, et al. Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. **Eur Radiol** 2013; 23:2420-31.

Runge VM. Current technological advances in magnetic resonance with critical impact for clinical diagnosis and therapy. **Invest Radiol** 2013; 48:869-77.

Santamaría G, Velasco M, Farrús B, Caparrós FX, Fernández PL. Dynamic contrast-enhanced MRI reveals the extent and the microvascular pattern of breast ductal carcinoma in situ. **Breast J** 2013; 19:402-10.

Sharma U, Danishad KKA, Seenu V, Jagannathan NR. Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. **NMR Biomed** 2009; 22:104-13.

Shin HJ, Baek H-M, Ahn J-H, et al. Prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using diffusion-weighted imaging and MRS. **NMR Biomed** 2012; 25:1349-59.

Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, Klippenstein DL. Breast MRI in the evaluation of patients with occult primary breast carcinoma. **Breast** 1999; 5:230-4.

Sun Y, Nie G, Wei Z, Lv Z, Liu X, Wang H. Luminal breast cancer classification according to proliferative indices: Clinicopathological characteristics and short-term survival analysis. **Med Oncol** 2014; 31:55.

Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis. **Oncotarget** 2017; 8:59492-9.

Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. **J Clin Oncol** 2007; 25:4414-22.

Taylor JS, Tofts PS, Port R, et al. MR imaging of tumor microcirculation: promise for the new millennium. **J Magn Reson imaging JMRI** 1999; 10:903-7.

Wilmes LJ, McLaughlin RL, Newitt DC, et al. High-resolution diffusion-weighted imaging for monitoring breast cancer treatment response. **Acad Radiol** 2013; 20:581-9.

Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. **J Clin Oncol** 2013; 31:3997-4013.

Woodhams R, Kakita S, Hata H, et al. Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: diffusion-weighted imaging--comparison with contrast-enhanced MR imaging and pathologic findings. **Radiology** 2010; 254:357-66.

Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, et al. Non-mass-like enhancement on contrast-enhanced breast MR imaging: lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. **Eur J Radiol** 2010; 75:e126-32.

Yang Q, Li L, Zhang J, Shao G, Zhang C, Zheng B. Computer-aided diagnosis of breast DCE-MRI images using bilateral asymmetry of contrast enhancement between two breasts. **J Digit Imaging** 2014; 27:152-60.

Anexo 1 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 23 de outubro de 2014.

**Ao
Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt.**

Aluna: Nara Pacheco Pereira (Doutorado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1973/14

"O estudo da ressonância magnética com difusão na avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 21/10/2014, aprovaram a realização do projeto (datado de 06 de outubro de 2014), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Versão 1.0 – outubro/2014) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Participantes de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis Pela Obtenção do TCLE;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Mastologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Imagem;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Imagem;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

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

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1



Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Patients with Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy Provides Early Prediction of Pathological Response – A Prospective Study.

Journal:	<i>Radiology</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Research
Manuscript Categorization Terms:	Adults < 1. SUBJECT MATTER, MR-Diffusion Weighted Imaging < 2. MODALITIES/TECHNIQUES, MR-Imaging < 2. MODALITIES/TECHNIQUES, Breast < 4. AREAS/SYSTEMS

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3 **Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Patients with Breast Cancer**
4 **Following Neoadjuvant Chemotherapy Provides Early Prediction of Pathological**
5 **Response – A Prospective Study.**
6
7
8
9

10 **Manuscript Type:** Original research
11
12
13

14 **Summary Statement:**
15

16 - Diffusion-weighted MR imaging can help to early predict complete pathological
17 response in breast carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy with a sensitivity
18 of 83% and specificity of 84% if the ADC value increases at least 25% after first cycle
19 of treatment.
20
21
22
23
24
25

26 **Implications for Patient Care:**
27

28 - Diffusion-weighted MR imaging can contribute to predict breast cancer
29 response to neoadjuvant chemotherapy after the first cycle of treatment.
30
31 - A new chemotherapeutical regimen before surgery can be more effective,
32 avoiding toxicity and complications, if approached earlier.
33
34
35
36
37

38 **List of abbreviations:**
39

40 ADC Apparent diffusion coefficient
41
42 DCE Dynamic contrast-enhanced
43
44 DW-MRI Diffusion-weighted magnetic resonance imaging
45
46 ER Estrogen receptor
47
48 HER Human epidermal growth factor receptor
49
50 LABC Locally advanced breast cancer
51
52 MRI Magnetic resonance imaging
53
54 NCT Neoadjuvant chemotherapy
55
56 NST No special type
57
58
59
60

1		
2		
3	pCR	Complete pathological response
4		
5	PR	Progesterone receptor
6		
7	RCB	Residual Cancer Burden
8		
9	RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
10		
11	ROC	Receiver operating characteristic
12		
13	ROI	Region of interest
14		
15	TE	Echo time
16		
17	TR	Repetition time
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		

ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate the capacity of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) to provide an early prediction of pathological response in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy (NCT). **MATERIALS AND METHODS:** This prospective unicentric study evaluated 62 patients who underwent NCT between January 2015 and July 2016. MRI was performed prior to the start of treatment (MR1), after the first NCT cycle (MR2), and upon completion of NCT (MR3). Pathological response was used as the gold standard. **RESULTS:** Patients' median age was 45.5 years and the median tumor size was 40 mm. Most of the cases (85.5%) involved no special type invasive carcinoma. According to molecular subtype, 22 (35.5%) tumors were triple-negative, 10 (16.1%) tumors overexpressed human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and 30 (48%) tumors were luminal B. Twenty-four (38.7%) tumors presented complete pathological response (pCR). The percent increase in apparent diffusion coefficient (ADC) value between MR1 and MR2 was higher in the pCR group. When the minimum increase in ADC between MR1 and MR2 was set at 25%, sensitivity was 83%, specificity was 84%, positive predictive value was 77%, negative predictive value was 89%, and accuracy was 84% for an early prediction of pathological response to NCT. Meanwhile, there were no significant variations in major tumor dimensions between MR1 and MR2. **CONCLUSION:** A higher ADC after the first cycle of NCT correlated well with pathological response for our cohort at the end of treatment, and it preceded a reduction in tumor dimensions according to conventional MRI.

INTRODUCTION

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) measures the mobility of water molecules in tissues, thereby providing information regarding the cellularity and integrity of cell membranes (1). In some cases, DWI has been shown to increase the diagnostic accuracy of conventional MR imaging and facilitate assessments of tumor response to preoperative chemotherapy (2,3). Neoadjuvant chemotherapy (NCT) has been associated with a decrease in cellularity (4) and an increase in apparent diffusion coefficient (ADC) value.

DW-MRI allows tumor response to be evaluated *in vivo* in a non-invasive manner and it can improve individual treatments according to the degree of response observed. An evaluation of residual cancer after NCT is essential for determining a patient's prognosis and appropriate clinical/surgical management (2). Previously, DWI has been evaluated for its ability to provide an early prediction of tumor response in patients who undergo NCT (5). However, direct comparisons among these studies to confirm the ability of DWI to reliably provide tumor predictions have been hindered by: methodological conflicts regarding technical parameters used, the variety of methods available for estimating tumor size, the use of multiple regions of interest in a tumor to quantify ADC and temporal variation, and an insufficient number of cases studied. These limitations have also prevented widespread application of DWI for patients undergoing NCT for breast cancer (6–14).

Therefore, the aim of this study was to prospectively evaluate the use of DW-MRI for obtaining an early prediction of pathological response in patients with locally advanced breast cancer (LABC) before, during, and after NCT.

MATERIALS AND METHODS

Patient selection

This institutional board-approved prospective study evaluated 123 patients with invasive breast cancer confirmed with pathology. These patients underwent

1
2
3 neoadjuvant chemotherapy between January 2015 and July 2016 at a single institution.

4 The inclusion criteria for this study were: female patients with a histological diagnosis
5 of breast cancer; submission to NCT with magnetic resonance imaging (MRI)
6 performed before, during, and after treatment; not currently pregnant; all treatments
7 would be completed at the same institution; and a signed informed consent. Patients
8 were excluded if they had undergone MRI or any treatment at another institution.

9
10
11
12
13
14 Sixty-one patients (49%) were excluded because they did not undergo their first MRI at
15 our institution (n = 10), they received a diagnosis of distant metastasis (n = 4), they
16 underwent chemotherapy follow-up at another institution (n = 8), they did not consent
17 to participate (n = 5), or they did not show up for a scheduled exam. Therefore, a total
18 of 62 (51%) patients were included in this study (mean age: 45.5 y; range: 27–65 y). All
19 of these patients had breast cancer diagnosed by core needle biopsy. The histologic
20 findings of the 62 lesions prior to NCT were no special type (NST) invasive carcinomas
21 (n = 53), invasive lobular carcinoma (n = 7), and other special types (n = 2). Thirty
22 (48.4%) tumors were positive for estrogen receptor (ER) expression, 28 (45.2%)
23 tumors were positive for progesterone receptor (PR) expression, and 17 tumors
24 (27.4%) were human epidermal growth factor receptor (HER)-2-positive neoplasms.
25 Regarding molecular subtypes, 35.5% (22/62) of the tumors were triple-negative,
26 16.1% (10/62) were HER-2 enriched, 37.1% (23/62) were luminal B–Ki-67, and 11.3%
27 (7/62) were luminal B-HER2. For our statistical analyses, the latter two groups of
28 tumors were combined in the same "Luminal B" group.

29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
After diagnosis, the patients underwent NCT followed by surgery. The NCT regimen
consisted of four cycles of anthracycline and cyclophosphamide at intervals of 3–4
weeks followed by four cycles of weekly paclitaxel (AC-T) (n = 37). Trastuzumab was
added to this regimen in the 16 cases with HER-2 overexpression. Other treatments
were performed on a case-by-case basis, such as the addition of carboplatin to AC-T
(n = 2) and the addition of pertuzumab to trastuzumab and docetaxel (n = 1).

1
2
3 Each patient underwent MRI prior to NCT (MR1), after the first cycle of treatment and
4 before the second cycle of treatment (MR2), and after completing NCT (MR3). A final
5 pathologic examination was also conducted following the last cycle of chemotherapy
6 after surgical excision was performed. Tumor ADC and size were monitored with DW-
7 MRI and dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI, respectively. These data were
8 compared with postoperative histopathologic data.
9
10
11
12
13
14
15

16 **MR Imaging**

17
18 Breast MRI was performed with a 1.5T MR imaging system (GE Medical Systems,
19 Milwaukee, WI, USA and Achieva, Philips Healthcare, Best, Netherlands) with a
20 dedicated breast coil. Patients were in a prone position to obtain images before and
21 after administration of gadopentetate dimeglumine (Bayer Health Care
22 Pharmaceuticals, Osaka, Japan) at an infusion rate of 3 mL/s. DW images of both
23 breasts were acquired in the transverse plane. A spin-echo, single-shot echo planar
24 imaging sequence with diffusion-sensitizing gradients applied in the orthogonal
25 directions was used. DW imaging also included two b-values, 0 s/mm² and 750 s/mm²,
26 with the latter recommended in previous studies (15). After DWI, five three-dimensional
27 (3D), T1-weighted gradient-echo sequences with fat suppression were obtained in the
28 axial plane. The first image was obtained prior to the administration of contrast reagent
29 and the last sequence consisted of post-contrast images.
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

42 Three radiologists evaluated the DCE-MR images that were obtained at each of three
43 exams (MR1-3). The radiologists were blinded to patient clinical information, tumor
44 biological characteristics (such as histological grade and hormone receptor status), and
45 NCT response. The longest diameter of the lesions was measured from the DCE-MR
46 images and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines were
47 used to classify patients as responders or non-responders (16).
48
49
50
51
52
53

54 One radiologist evaluated the DW images, and was blinded to all clinical and tumor
55 information. For each patient, their primary tumor was initially identified in first-minute
56
57
58
59
60

1
2
3 post-contrast fat-sat T1-weighted images with pre- and post-contrast subtraction.
4
5 Afterwards, these DW images were correlated with contrast images and ADC maps. To
6
7 detect residual disease on DW images after NCT, regions with signals greater than that
8
9 of healthy breast parenchyma were considered to be positive. After identifying
10
11 hypointense tumor regions in the ADC map, a region of interest (ROI) was manually
12
13 drawn on the lesion. This ROI avoided normal fibroglandular parenchyma, adipose
14
15 tissue, and necrotic areas.

16
17 ADC values were calculated according to the following equation and a linear
18
19 regression model: $ADC = [\ln(S_0/S_D)]/b_1 - b_0$, where b_1 is the minimum value of b (0
20
21 sec/mm^2), b_2 is the maximum value of b ($750 \text{ sec}/\text{mm}^2$), and S_0 and S_D are the signal
22
23 strengths obtained for the ROI in different gradients in which the repetition time (TR)
24
25 and the echo time (TE) remain constant. Mean ADC values for each ROI and for each
26
27 tumor were calculated. Percent variation in ADC ($\Delta\text{ADC}\%$) was calculated as follows:

28
29 $ADC\% = [(ADC_{\text{post}} - ADC_{\text{pre}}) / ADC_{\text{pre}}] \times 100$, where ADC_{pre} and ADC_{post} represent pre-
30
31 and post-treatment ADC values. ADC values were analyzed by using an ADC map
32
33 Workstation (Advantage Workstation, version 4.2, GE Healthcare).

34 35 36 **Histopathologic Analysis**

37
38 The majority of patients in our cohort ($n = 35, 56.5\%$) underwent mastectomy, while 27
39
40 patients (43.5%) underwent conservative surgery. Pathologic responses were defined
41
42 as complete pathological response (pCR) [with residual tumor completely absent in the
43
44 breast and axilla ($ypT0$ and $pN0$), independent of the presence of ductal carcinoma *in*
45
46 *situ*] and an absence of complete pathological response (non-pCR) [with residual
47
48 invasive disease observed in the breast and axilla ($ypT1-T4$ and $ypN1-N3$)]. Histologic
49
50 grade, ER and PR status, and HER-2 expression were obtained from histopathologic
51
52 reports of core needle biopsies that were performed before chemotherapy. The
53
54 molecular subtypes of the tumors included: Luminal A (ER-positive, Ki-67 < 20%, and
55
56 HER-2-negative), Luminal B (ER-positive with either Ki-67 ≥ 20 or HER-2-positive),
57
58

1
2
3 HER-2 enriched (ER-negative and HER-2-positive), and triple-negative (ER-negative,
4
5 HER-2-negative, and PR-negative).

6
7 Pathological responses were evaluated according to the Residual Cancer Burden
8
9 (RCB) protocol (17). Briefly, for each surgical specimen, four variables were evaluated:
10
11 the primary dimension of the tumor bed, the cellularity fraction of the invasive
12
13 component, the dimension of the largest metastasis, and the number of axillary lymph
14
15 nodes involved. These data were entered into the RCB calculator of the MD Anderson
16
17 Cancer Center website ([https://www.mdanderson.org/for-physicians/clinical-tools-
18
19 resources/clinical-calculators/residual-cancer-burden.html](https://www.mdanderson.org/for-physicians/clinical-tools-resources/clinical-calculators/residual-cancer-burden.html)) which automatically
20
21 calculates a value as follows: a) RCB-0 = pCR; b) RCB-I = minimal residual disease; c)
22
23 RCB-II = moderate residual disease; or d) RCB-III = extensive residual disease.
24
25

26 27 **Statistical Analysis**

28
29 Response rates obtained from DWI/DCE MR imaging and pathological response of
30
31 surgical specimens were correlated and evaluated with SPSS for Windows (version
32
33 20.0). Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value
34
35 (NPV), and accuracy of DCE and DWI for tumor dimensions were calculated. ADC
36
37 variation at MR1-3 was examined, with pathological response used as a gold standard.
38
39 A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the cutoff value
40
41 for ADC variation that best classified the tumors as pCR or non-pCR. The best cutoff
42
43 value was defined as that which provided the highest average sensitivity and specificity
44
45 values. *P*-values less than 0.05 were considered to indicate significant differences. The
46
47 non-parametric Mann-Whitney test was used to analyze ADC values and changes in
48
49 tumor size between groups, while the non-parametric Kruskal-Wallis test was used to
50
51 assess ADC values and changes in tumor size among three or more groups. The
52
53 Spearman correlation coefficient (*r*) was used to correlate absolute ADC values with
54
55 histopathological response values.
56
57
58
59
60

RESULTS

Pretreatment ADC Values

Table 1 lists the histopathological characteristics and pretreatment ADC values for the cases examined. After NCT, 24 tumors (38.7%) presented pCR. These tumors included triple-negative tumors (58%), HER-2 tumors (25%), and luminal B tumors (16.7%). The mean pretreatment ADC values did not significantly differ among the triple-negative ($0.917 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), HER-2 overexpressing ($0.834 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), and luminal B ($0.795 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) tumors ($p = 0.122$). However, a statistically significant difference was observed between ADC values of the luminal B and triple-negative tumors ($p = 0.003$). There was no statistically significant difference between the pretreatment ADC values in relation to histological grade and molecular subtypes. However, expression of progesterone and estrogen receptors did contribute to a lower ADC in MR1 ($p = 0.02$), while expression of HER-2 had no affect on ADC. There was also no statistically significant difference between the mean pretreatment ADC values of the pCR ($0.832 \pm 0.198 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) and non-pCR ($0.853 \pm 0.171 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) groups ($p = 0.882$).

Evaluation of ADC for Treatment Response

Table 2 lists the mean ADC values for MR1 and MR2. The mean ADC value for the pCR group at MR2 was significantly higher than the mean ADC value at MR1 ($p < 0.001$). Table 2 also shows the $\Delta\text{ADC}\%$ increase and $\Delta\text{Size}\%$ decrease between MR1 and MR2. In Figure 1, box plot graphs of ADC values and size variations between MR1 and MR2 are presented. The mean $\Delta\text{ADC}\%$ increase for the pCR group was significantly greater than that for the non-pCR group ($p < 0.001$). Meanwhile, there was no statistically significant difference in the variations in tumor dimensions between MR1 and MR2 ($p = 0.457$).

1
2
3 There was a statistically significant difference in $\Delta\text{ADC}\%$ between MR1 and MR2 for
4 the triple-negative and luminal B cases. The triple-negative cases also showed a
5 significant increase in ADC values between MR1 and MR3. In contrast, the ADC
6 values of the HER-2 subtype cases did not exhibit a statistically significant difference in
7 any of the exams, while the luminal B cases only showed a significant variation
8 between MR1 and MR2 (Table 3).
9

10
11 Scatter plots of $\Delta\text{ADC}\%$ in MR1 and MR2 and absolute RCB values did show a
12 moderate correlation between these data ($r = 0.553$; $p < 0.001$) (Figure 2). However,
13 there was no statistically significant correlation between the difference in tumor size
14 from MR1 to MR2 ($r = -0.052$; $p = 0.690$).
15

16
17 A ROC curve analysis showed that the best $\Delta\text{ADC}\%$ cutoff value for predicting pCR
18 was 25%, and the area under the ROC curve was 0.840 (95% confidence interval:
19 0.728, $p = 0.953$). This cutoff value yielded a sensitivity value of 83%, a specificity
20 value of 84%, a PPV of 77%, and a NPV of 89% for the use of DW-MRI. In addition, six
21 false-positive cases were identified with this cutoff value (Figure 3). Figure 4 presents a
22 true positive case of DWI evaluating NCT that resulted in non-pCR post-mastectomy.
23

24
25 A ROC curve analysis also showed that DCE did not detect a statistically significant
26 decrease in tumor size to predict pCR after the first cycle of treatment (Mann-Whitney
27 test; $p = 0.474$). The area under this ROC curve was 0.554 (95% confidence interval:
28 0.402, $p = 0.706$) (Fig. 3). Figure 5 presents a true positive case of an early prediction
29 of pCR according to DWI, yet this case was considered false-negative according to
30 DCE images obtained at MR1 and MR2.
31
32
33
34

35 **DISCUSSION**

36
37 To our knowledge, this is the first study to evaluate the responses of more than 40
38 patients to neoadjuvant chemotherapy alone after the first cycle of treatment with MR-
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

1
2
3 DWI. We decided to investigate this application of DW-MRI based on its ability to
4 detect intratumoral cellularity, which represents a functional parameter.

5
6 We observed that the variation in ADC between MR1 and MR2 was greater among the
7 tumors that responded completely to treatment. Moreover, when the increase in ADC
8 value was at least 25% between the first two MR exams, this method had a sensitivity
9 of 83% and a specificity of 84% for an early prediction of pCR after NCT, although
10 there were six cases that were identified as false-positives.

11
12 Some studies have evaluated ADC values from DW-MRI after one cycle of NCT
13 (6,13,14,18–20), and all of them found that the variations in ADC between the first two
14 tests were good predictors of an early response to NCT for breast cancer. However,
15 the results were not always statistically significant, probably due to the small number of
16 cases that were evaluated in each study (24, 14, 11, 10, 56, and 9 cases, respectively).
17 Iwasa et al. were the first to report that an increase in ADC precedes a reduction in
18 tumor dimensions in NCT by comparing DW-MRI with ultrasound findings and
19 correlating these results with complete response to therapy (6). Jensen et al. (20) also
20 reported a significant increase in ADC values after a first cycle of treatment. In the
21 latter study, the MR imaging parameters, DCE and ADC, were found to be altered
22 earlier than changes in tumor size that were measured by physical examination.
23 However, only ADC had a statistically significant result (18).

24
25 Previously, in a meta-analysis that evaluated 15 studies which used MRI to assess
26 tumors before and after four cycles of NCT, DWI was found to be superior to DCE in
27 predicting complete response (5). Moreover, in a study by Hu et al. (24), both ADC and
28 tumor size values were found to differ in the pCR group after a second cycle of NCT. In
29 the present study, significant variations in ADC values were detected, while no
30 significant variation in tumor dimension was observed from the DCE images that were
31 collected in parallel. Based on these results, we hypothesize that functional variances
32 in tumors precede morphological alterations.
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 Park et al. reported that tumors with lower ADC values prior to treatment respond
4 better to NCT (25). Correspondingly, in a study conducted by Richard et al., triple-
5 negative tumors in a non-responders group exhibited significantly higher pretreatment
6 ADC values (23,24). In the present study, ADC values prior to treatment did not predict
7 pathological response, and this is in agreement with other studies (23,24). Moreover,
8 when other prognostic pretreatment factors were examined, including tumor size,
9 histological type, and degree of malignancy, the ADC values were not statistically
10 significant for the purpose of predicting tumor biology, nor did they contribute to
11 treatment selection or prognosis of response to NCT. These findings are also in
12 agreement with other studies (25,26).

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22 There were limitations associated with the present study. First, specific conclusions
23 regarding the biological effects of each treatment drug could not be evaluated based
24 on changes in ADC value due to the heterogeneity of the chemotherapy treatments
25 that were administered in our cohort. Second, there were fewer patients to examine
26 due to difficulties in scheduling a second exam so early after the first cycle of
27 chemotherapy. Third, the Symmans protocol was used to evaluate pathological
28 response to NCT, and ductal carcinoma *in situ* could be present in cases of pCR (17).
29 Thus, disagreements could arise between imaging and pathology. However, there
30 were only two cases that achieved pCR that were associated with the presence of
31 ductal carcinoma *in situ*. Finally, intratumoral ROIs were defined as regions most likely
32 to contain a tumor, and this reduced the possibility of underestimating the ADCs of the
33 lesions by discarding cystic areas and regions of necrosis.

34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46 It is important to obtain feasible parameters to monitor NCT in breast cancer patients.
47 DW-MRI and its functional parameter, ADC, are highly sensitive to changes in the
48 cellular microenvironment in response to cytotoxic drugs. Moreover, a key advantage
49 of DW-MRI is that it is a non-invasive method, it does not require contrast or ionizing
50 radiation, image acquisition is achieved within a relatively short period of time, and it
51 can be easily incorporated into routine clinical evaluations. The use of multiple drugs
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 and the genetic variability of tumors remain major challenges in the standardization of
4 ADC as a predictor of tumor response. However, the results of the present study
5 demonstrate that DW-MRI represents a promising method for this purpose, especially
6 when it is performed after the first cycle of chemotherapy. As a result, greater
7 individualization of patient treatments can be achieved earlier, and this can potentially
8 lead to higher rates of complete response at the end of therapy.
9
10
11
12
13

14 In conclusion, a significant increase in Δ ADC% was observed prior to detection of a
15 reduction in tumor diameter for breast cancer lesions examined by DW-MRI after one
16 cycle of NCT. Furthermore, the increase in ADC after the first cycle of treatment was
17 statistically significant, whereas reduction in the longest tumor diameter was not. Taken
18 together, these results demonstrate the potential for DW-MRI to provide an earlier
19 prediction of treatment response compared to evaluations of changes in tumor size.
20
21
22
23
24
25
26
27

28 **Acknowledgments:** None.
29
30
31

32 REFERENCES

- 33
34 1. Luo Y, Yu J, Chen D, Xu Z, Zeng H. [The actions of diffusion weighted imaging
35 (DWI) and dynamic contrast enhanced MRI in differentiating breast tumors]. Sheng Wu
36 Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. 2013;30(6):1219-1223.
37
38 2. Chen J-H, Su M-Y. Clinical application of magnetic resonance imaging in
39 management of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. BioMed
40 Res Int 2013;2013:348167. doi: 10.1155/2013/348167
41
42 3. Lehman CD. Diffusion weighted imaging (DWI) of the breast: ready for clinical
43 practice? Eur J Radiol 2012;81Suppl 1:S80-S81. doi: 10.1016/S0720-048X(12)70032-
44 3
45
46 4. Kumar S, Badhe BA, Krishnan KM, Sagili H. Study of tumour cellularity in locally
47 advanced breast carcinoma on neo-adjuvant chemotherapy. J Clin Diagn Res JCDR
48 2014;8(4):FC09-FC13. doi: 10.7860/JCDR/2014/7594.4283
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 5. Chu W, Jin W, Liu D, et al. Diffusion-weighted imaging in identifying breast cancer
4 pathological response to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Oncotarget*
5 2017;9(6):7088–7100. doi: 10.18632/oncotarget.23195.
6
7
- 8 6. Iwasa H, Kubota K, Hamada N, Nogami M, Nishioka A. Early prediction of
9 response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using diffusion-
10 weighted imaging and gray-scale ultrasonography. *Oncol Rep* 2014;31(4):1555–1560.
11
12 doi: 10.3892/or.2014.3025
13
14
- 15 7. Fujimoto H, Kazama T, Nagashima T, et al. Diffusion-weighted imaging reflects
16 pathological therapeutic response and relapse in breast cancer. *Breast Cancer*
17 2014;21(6):724-731. doi: 10.1007/s12282-013-0449-3
18
19
- 20 8. Shin HJ, Baek H-M, Ahn J-H, et al. Prediction of pathologic response to
21 neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using diffusion-weighted
22 imaging and MRS. *NMR Biomed* 2012;25(12):1349–1359. doi: 10.1002/nbm.2807
23
24
- 25 9. Atuegwu NC, Arlinghaus LR, Li X, et al. Integration of diffusion-weighted MRI data
26 and a simple mathematical model to predict breast tumor cellularity during neoadjuvant
27 chemotherapy. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*
28 2011;66(6):1689–1696. doi: 10.1002/mrm.23203
29
30
- 31 10. Belli P, Costantini M, Ierardi C, et al. Diffusion-weighted imaging in evaluating the
32 response to neoadjuvant breast cancer treatment. *Breast J* 2011;17(6):610–619. doi:
33 10.1111/j.1524-4741.2011.01160.x
34
35
- 36 11. Park SH, Moon WK, Cho N, et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging
37 and FDG PET/CT to predict pathological complete response to neoadjuvant
38 chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2012;22(1):18–25.
39
40
- 41 12. Murata Y, Kubota K, Hamada N, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance
42 imaging for assessment after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, based on
43 morphological concepts. *Oncol Lett* 2010;1(2):293–298. doi: 10.1007/s00330-011-
44 2236-x
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 13. Sharma U, Danishad KKA, Seenu V, Jagannathan NR. Longitudinal study of the
4
5 assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with
6
7 locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed*
8
9 2009;22(1):104–113. doi: 10.1002/nbm.1245
- 10
11 14. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size
12
13 reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging*
14
15 2006;24(7):843–847. doi: 10.1016/j.mri.2005.11.005
- 16
17 15. Pereira FPA, Martins G, Figueiredo E, et al. Assessment of breast lesions with
18
19 diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol*
20
21 2009;193(4):1030–1035. doi: 10.2214/AJR.09.2522
- 22
23 16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in
24
25 solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-
26
27 247 doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
- 28
29 17. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast
30
31 cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*
32
33 2007;25(28):4414–4422. doi: 10.1200/JCO.2007.10.6823
- 34
35 18. Jensen LR, Garzon B, Heldahl MG, Bathen TF, Lundgren S, Gribbestad IS.
36
37 Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in evaluation of early
38
39 treatment effects during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Magn*
40
41 *Reson Imaging JMRI* 2011;34(5):1099–1109. doi: 10.1002/jmri.22726
- 42
43 19. Kawamura M, Satake H, Ishigaki S, Nishio A, Sawaki M, Naganawa S. Early
44
45 prediction of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast
46
47 cancer using MRI. *Nagoya J Med Sci* 2011;73(3–4):147–156.
- 48
49 20. Wilmes LJ, McLaughlin RL, Newitt DC, et al. High-resolution diffusion-weighted
50
51 imaging for monitoring breast cancer treatment response. *Acad Radiol*
52
53 2013;20(5):581–589. doi: 10.1016/j.acra.2013.01.009

- 1
2
3 21. Richard R, Thomassin I, Chapellier M, et al. Diffusion-weighted MRI in
4 pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with
5 breast cancer. *Eur Radiol* 2013;23(9):2420–2431. doi: 10.1007/s00330-013-2850-x
6
7
8 22. Park SH, Moon WK, Cho N, et al. Diffusion-weighted MR imaging: pretreatment
9 prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer.
10 *Radiology* 2010;257(1):56–63. doi: 10.1148/radiol.10092021
11
12
13 23. Fangberget A, Nilsen LB, Hole KH, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast
14 cancer-response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic
15 contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol.* 2011;21(6):1188–
16 1199. doi: 10.1007/s00330-010-2020-3
17
18
19 24. Woodhams R, Kakita S, Hata H, et al. Identification of residual breast carcinoma
20 following neoadjuvant chemotherapy: diffusion-weighted imaging--comparison with
21 contrast-enhanced MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 2010;254(2):357–
22 366. doi: 10.1148/radiol.2542090405.
23
24
25 25. Durando M, Gennaro L, Cho GY, et al. Quantitative apparent diffusion coefficient
26 measurement obtained by 3.0Tesla MRI as a potential noninvasive marker of tumor
27 aggressiveness in breast cancer. *Eur J Radiol* 2016;85(9):1651–1658.
28 doi: 10.1016/j.ejrad.2016.06.019
29
30
31 26. Kim SH, Cha ES, Kim HS, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer:
32 correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *J Magn*
33 *Reson Imaging JMRI.* 2009;30(3):615–620. doi: 10.1002/jmri.21884
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1. Histological characteristics and ADC values evaluated prior to NCT.

Histological Results	ADC MR1 average ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)				
	Overall mean ADC (95% CI)	Sig ¹	pCR (n = 24)	non-pCR (n = 38)	Sig ²
<i>Tumor histology</i>		<i>P = 0.15</i>			
Invasive ductal carcinoma	0.849 (0.483–1.330)		0.854 (0.596–1.330)	0.845 (0.483–1.280)	<i>P = 0.601</i>
Invasive lobular carcinoma	0.749 (0.448–0.988)		0.593 (0.448–0.738)	0.811(0.699–0.988)	<i>P = 0.190</i>
Others	1.073 (0.756–1.390)		–	1.07 (0.756–1.390)	–
<i>Histologic grade (SBC)</i>		<i>P = 0.10</i>			
II	0.884 (0.483–1.390)		0.925 (0.751–1.170)	0.870 (0.483–1.39)	<i>P = 0.518</i>
III	0.809 (0.448–1.330)		0.786 (0.448–1.330)	0.831 (0.620–1.030)	<i>P = 0.191</i>
<i>Estrogen receptor</i>		<i>P = 0.02</i>			
Positive	0.789 (0.483–1.090)		0.751 (0.596–0.103)	0.796 (0.483–1.090)	<i>P = 0.275</i>
Negative	0.897 (0.448–1.390)		0.853 (0.448–1.330)	0.961 (0.739–1.39)	<i>P = 0.071</i>
<i>Progesterone receptor</i>		<i>P = 0.02</i>			

	Positive	0.782 (0.483–1.090)	0.663 (0.596–0.751)	0.796 (0.483–1.090)	$P = 0.051$
	Negative	0.896 (0.448–1.390)	0.857 (0.448–1.330)	0.961 (0.739–1.39)	$P = 0.082$
	<i>HER-2</i>		$P = 0.75$		
	Positive	0.823 (0.651–1.140)	0.831 (0.655–0.988)	0.826 (0.651–1.140)	$P = 0.733$
	Negative	0.851 (0.448–1.390)	0.862 (0.483–1.390)	0.834 (0.448–1.330)	$P = 0.451$
	<i>Tumor phenotype</i>		$P = 0.12$		
	Luminal B	0.795 (0.483–1.090)	0.755 (0.596–1.035)	0.802 (0.483–1.090)	$P = 0.359$
	Triple-negative	0.917 (0.448–1.390)	0.857 (0.448–1.330)	1.02 (0.739–1.390)	$P = 0.070$
Not	HER-2	0.834 (0.651–1.140)	0.826 (0.651–1.140)	0.847 (0.772–0.949)	$P = 0.522$

e:

Sig¹ refers to statistical significance between the categories in the left column; Sig² refers to statistical significance between the pCR and non-pCR groups in the same line.

Statistical significance determined with Mann-Whitney test, $P = 0.05$.

ADC: apparent diffusion coefficient; NCT: neoadjuvant chemotherapy; MR1: MR exam prior to treatment; CI: confidence interval; pCR: complete pathological response; non-pCR: an absence of complete pathological response.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 2. Δ ADC determined from ADC values at MR1 and MR2 versus Δ Size are presented as mean \pm standard error.

Pathological response	ADC MR 1 (x 10⁻³)	ADC MR 2 (x 10⁻³)	ΔADC (%)	ΔSize (%)
pCR	0.832 \pm 0.044	1.214 \pm 0.0599	44.36 \pm 6.7	14 \pm 16.3
Non-pCR	0.853 \pm 0.027	0.954 \pm 0.0267	7.54 \pm 2.3	7 \pm 10.7
<i>Sig</i> *	P = 0.882	P < 0.001	P < 0.001	P = 0.457

*: According to Mann-Whitney test

Table 3. Percentage increase in ADC and percentage decrease in tumor size for pCR and non-pCR groups and according to tumor subgroup.

Subgroup	pCR	non-pCR	pCR	non-pCR	pCR	non-pCR	pCR	non-pCR
	Δ ADC				Δ Size*			
	RM1RM2	RM1RM2	RM1RM3	RM1RM3	RM1RM2	RM1RM2	Δ RM1RM3	RM1RM3
Triple-negative	53%	7%	54%	7%	16%	6%	95%	65%
Sig	$P = 0.002$		$P = 0.002$		$P = 0.27$		$P < 0.001$	
Luminal B	42%	16%	42%	16%	12%	8%	90%	53%
Sig	$P = 0.009$		$P = 0.009$		$P = 0.47$		$P = 0.04$	
HER2 overexpression	43%	7%	24%	7%	7%	7,5%	88%	28%
Sig	$P = 0.055$		$P = 0.201$		$P = 1.00$		$P = 0.016$	

*: Measurements obtained from DCE-MRI. RM1: prior to first cycle of treatment; RM2: after first cycle of treatment; RM3: after final cycle of treatment. Sig: According to the Kruskal-Wallis test.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: (A,B) Box and whisker plots of variations in (A) ADC values and (B) tumor size before and after the first cycle of treatment (MR1 vs. MR2). The horizontal line within each box represents the median value. In (A), the outliers represent two non-responder cases: 1) $\Delta\text{ADC} = 54.24\%$, a non-intramammary lesion remained after surgery, yet an axillar lymph node was positive, thereby resulting in a non-pCR classification; 2) $\Delta\text{ADC} = 61.56\%$, a substantial inflammatory effect was observed after the first cycle of NCT, and this resulted in high T2 signal intensity, an increase in ADC value, and an increase in breast enhancement, despite the absence of a complete pathological response after treatment. The morphology of both cases indicated non-mass enhancement lesions. In (B), the outlier represents a non-mass enhancement tumor that was fragmented and showed scattered areas throughout the tumor burden in MR2.

Figure 2: (A, B) Scatter plots show correlations between absolute RCB values after treatment and ADC (A) and variations in tumor size (B) between MR 1 and MR2 for 62 patients. The trend lines in each panel represent the least-squares fit for the data. (A) A moderate inverse correlation is observed between the RCB and ADC values ($\rho = -0.553$). (B) A weak correlation is observed between the RCB and size variation values ($\rho = -0.052$). There were many lesions that were stable in size that had multiple RCB values.

Figure 3: ROC curves for using ADC (blue line) or DCE (green line) as predictors of early response in 62 patients with invasive breast cancer. The best percent ADC increase cutoff value for differentiating responders from non-responders after the first cycle of NCT was 25%, and the area under the ROC curve was 0.840 (95% confidence interval: 0.728, 0.953). The latter had a greater area under the curve compared with

1
2
3 tumor size, thereby indicating that DW-MRI is a more effective method for predicting
4
5 early NCT response than evaluating tumor size with DCE-MRI.
6
7

8
9 **Figure 4:** A 33-year-old female with a diagnosis of invasive breast carcinoma Luminal
10 B who presented non-pCR post-mastectomy. A-B) Diffusion-weighted images acquired
11 at MR1 ($ADC = 0.847 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$) (A) and MR2 ($ADC = 0.909 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$) (B), with
12 a b-value = 750 s/mm^2 . High signal intensity was observed in areas of the tumor in
13 axial sections. C) T1 post-contrast images obtained after subtracting the pre-contrast
14 images showed a non-mass enhancement area was observed in the tumor site. D)
15 Hematoxylin and eosin staining of a histological section of a surgical specimen after
16 mastectomy and NCT. An area containing residual and viable neoplastic cells is
17 observed on the right, while central fibrosis and dense lymphocytic infiltrate (RCB-III)
18 are present on the left (10x magnification).
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30
31 **Figure 5:** Images obtained from a 58-year-old female diagnosed with LABC HER-2
32 breast cancer who presented pCR after mastectomy. The $\Delta ADC\%$ increase between
33 MR1 and MR2 was 54% (true positive to early prediction of NCT). No size variation
34 (false negative at this point) was observed after the first cycle of treatment. Because of
35 its high restriction signal in diffusion, the patient was diagnosed with partial radiological
36 response by DCE and DWI at MR3 (both false negative at this point). A) Axial DWI at
37 MR1 shows an extensive area with high signal intensity, denoting diffusion restriction.
38 B) Axial DWI at MR2 shows high signal intensity at the same site as shown in (A). C)
39 Axial DWI at MR3 shows a significant reduction in the area of diffusion restriction and
40 high signal intensity at the tumor site. D) Hematoxylin and eosin staining of a
41 histological section of the mastectomy product after NCT. Residual disease is absent,
42 while stromal fibrosis and vascular neof ormation are observed, compatible with
43 response to treatment (10x magnification).
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

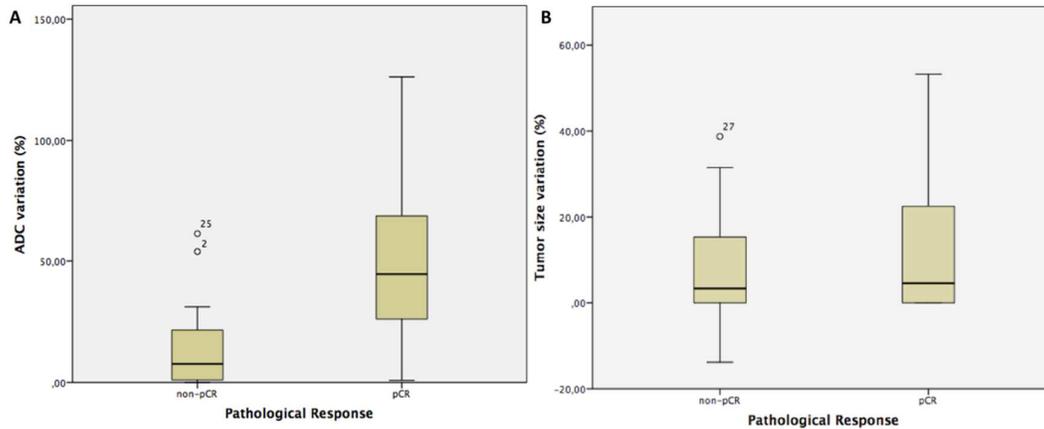


Figure 1: (A,B) Box and whisker plots of variations in (A) ADC values and (B) tumor size before and after the first cycle of treatment (MR1 vs. MR2). The horizontal line within each box represents the median value. In (A), the outliers represent two non-responder cases: 1) $\Delta\text{ADC} = 54.24\%$, a non-intramammary lesion remained after surgery, yet an axillar lymph node was positive, thereby resulting in a non-pCR classification; 2) $\Delta\text{ADC} = 61.56\%$, a substantial inflammatory effect was observed after the first cycle of NCT, and this resulted in high T2 signal intensity, an increase in ADC value, and an increase in breast enhancement, despite the absence of a complete pathological response after treatment. The morphology of both cases indicated non-mass enhancement lesions. In (B), the outlier represents a non-mass enhancement tumor that was fragmented and showed scattered areas throughout the tumor burden in MR2.

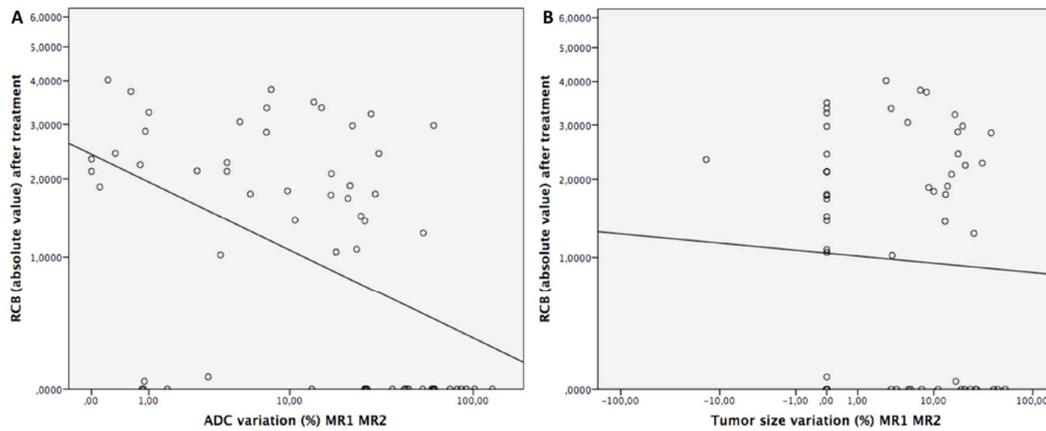


Figure 2: (A, B) Scatter plots show correlations between absolute RCB values after treatment and ADC (A) and variations in tumor size (B) between MR 1 and MR2 for 62 patients. The trend lines in each panel represent the least-squares fit for the data. (A) A moderate inverse correlation is observed between the RCB and ADC values ($\rho = -0.553$). (B) A weak correlation is observed between the RCB and size variation values ($\rho = -0.052$). There were many lesions that were stable in size that had multiple RCB values.

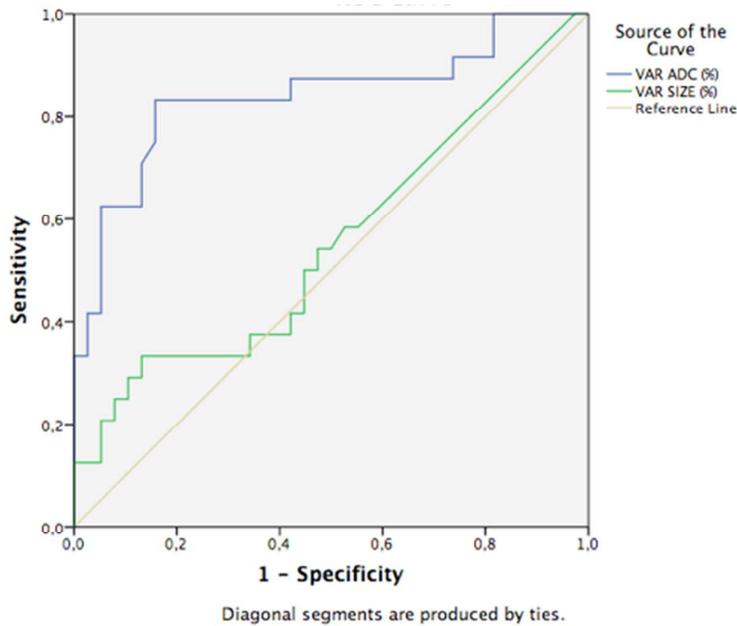


Figure 3: ROC curves for using ADC (blue line) or DCE (green line) as predictors of early response in 62 patients with invasive breast cancer. The best percent ADC increase cutoff value for differentiating responders from non-responders after the first cycle of NCT was 25%, and the area under the ROC curve was 0.840 (95% confidence interval: 0.728, 0.953). The latter had a greater area under the curve compared with tumor size, thereby indicating that DW-MRI is a more effective method for predicting early NCT response than evaluating tumor size with DCE-MRI.

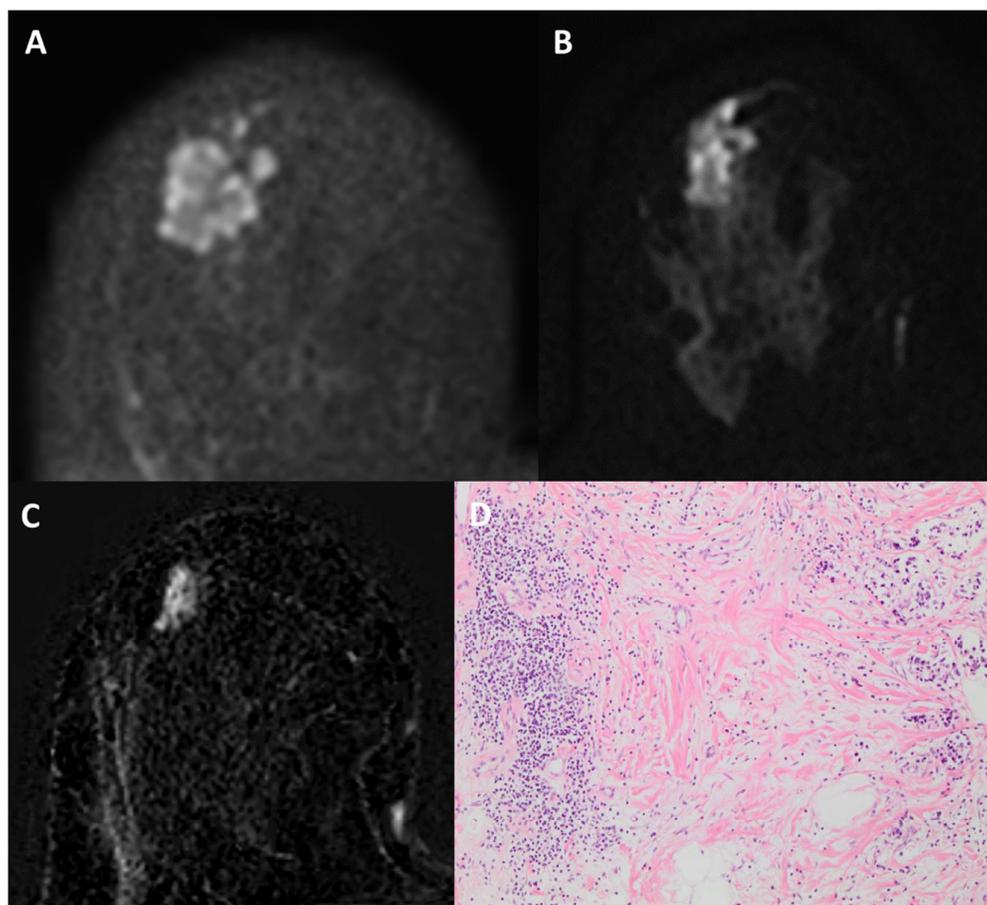


Figure 4: A 33-year-old female with a diagnosis of invasive breast carcinoma Luminal B who presented non-pCR post-mastectomy. A-B) Diffusion-weighted images acquired at MR1 ($ADC = 0.847 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$) (A) and MR2 ($ADC = 0.909 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$) (B), with a b-value = 750 s/mm^2 . High signal intensity was observed in areas of the tumor in axial sections. C) T1 post-contrast images obtained after subtracting the pre-contrast images showed a non-mass enhancement area was observed in the tumor site. D) Hematoxylin and eosin staining of a histological section of a surgical specimen after mastectomy and NCT. An area containing residual and viable neoplastic cells is observed on the right, while central fibrosis and dense lymphocytic infiltrate (RCB-III) are present on the left (10x magnification).

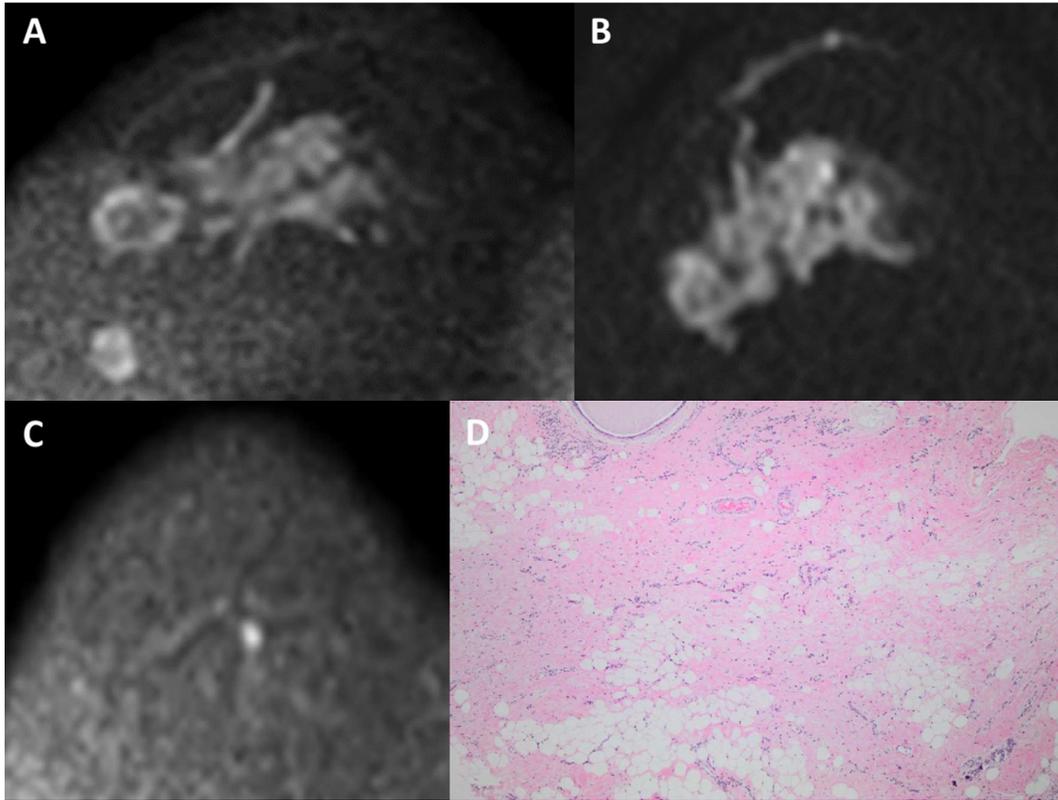


Figure 5: Images obtained from a 58-year-old female diagnosed with LABC HER-2 breast cancer who presented pCR after mastectomy. The Δ ADC% increase between MR1 and MR2 was 54% (true positive to early prediction of NCT). No size variation (false negative at this point) was observed after the first cycle of treatment. Because of its high restriction signal in diffusion, the patient was diagnosed with partial radiological response by DCE and DWI at MR3 (both false negative at this point). A) Axial DWI at MR1 shows an extensive area with high signal intensity, denoting diffusion restriction. B) Axial DWI at MR2 shows high signal intensity at the same site as shown in (A). C) Axial DWI at MR3 shows a significant reduction in the area of diffusion restriction and high signal intensity at the tumor site. D) Hematoxylin and eosin staining of a histological section of the mastectomy product after NCT. Residual disease is absent, while stromal fibrosis and vascular neoformation are observed, compatible with response to treatment (10x magnification).

Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos - Resolução N. 466/12 e resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde)

PROJETO: O Estudo Da Ressonância Magnética Com Difusão Na Avaliação Da Resposta À Quimioterapia Neoadjuvante Para Pacientes Com Câncer De Mama

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO PARTICIPANTE: _____

Sexo: () masculino () feminino Data de nascimento: ____/____/____

Documento de identidade n.: _____

Endereço: _____

Número: _____ Complemento: _____ CEP: _____

Cidade: _____ Estado: _____

TEL: _____ CEL: _____

RESPONSÁVEL: _____

OBJETIVOS DO ESTUDO

Você foi convidada a participar deste estudo por apresentar indicação clínica para realizar quimioterapia neoadjuvante para carcinoma de mama. Neste trabalho, além dos exames de Ressonância Magnética antes e após o tratamento de quimioterapia neoadjuvante, conforme protocolo estabelecido na instituição, você terá a possibilidade de realizar um exame adicional de Ressonância Magnética. Este exame tem como objetivo avaliar se a lesão tumoral a qual está sendo tratada irá responder precocemente após o primeiro ciclo e imediatamente antes do segundo ciclo de quimioterapia neoadjuvante. Este novo protocolo irá beneficiar de modo que, se o tumor não apresentar boa resposta no início do tratamento avaliado pelo exame, alterações no planejamento dos consequentes ciclos quimioterápicos poderão ser feitas a fim de evitar toxicidade e complicações inerentes à droga.

O objetivo deste estudo é avaliar o uso da Difusão, a qual é uma sequência específica da Ressonância Magnética que mede a capacidade de movimentação das moléculas de água na lesão estudada, na predição de resposta patológica em pacientes com tumores de mama submetidas ao tratamento com quimioterapia neoadjuvante. A sua participação no estudo implicará um custo adicional para você ou seu convênio, por se tratar de um

novo exame de Ressonância Magnética com o uso de contraste endovenoso.

PROCEDIMENTOS

As pacientes com carcinoma mamário e indicação inicial de mastectomia, com consequente introdução de tratamento quimioterápico pré-cirúrgico, com o propósito de reavaliação para cirurgia conservadora após o tratamento, admitidas no Departamento de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center, serão indicadas a participar do estudo. Após assinar este termo de consentimento (autorizando sua participação no estudo), você realizará um segundo exame de Ressonância Magnética com contraste endovenoso após o primeiro ciclo e imediatamente antes do segundo ciclo de quimioterapia neoadjuvante. A ressonância magnética é um exame de imagem preciso e com uma grande vantagem por não empregar radiação, como o raio X, a tomografia e a mamografia. Por possuir um alto campo magnético para aquisição de imagens, requer cuidados especiais para a sua realização, como a retirada de objetos metálicos (moedas, chaves, brincos, anéis, piercings, grampos de cabelo, etc.). É necessário que a paciente esteja em jejum de 4 horas. O procedimento pode durar cerca de 30 minutos, a paciente é posicionada em decúbito ventral na mesa do equipamento e o técnico coloca uma bobina de radiofrequência nas mamas. A mesa a seguir desliza para dentro do aparelho e a paciente permanece imóvel durante o exame. A paciente ouve ruídos durante o exame no momento em que as imagens estão sendo adquiridas. Será necessária a injeção de contraste endovenoso durante o procedimento.

BENEFÍCIOS

Os resultados obtidos nos exames de ressonância magnética serão correlacionados com o resultado histopatológico pós cirúrgico. Os resultados do estudo poderão beneficiar todas as pacientes que serão submetidas a quimioterapia neoadjuvante de tumores mamários podendo, no futuro, predizer precocemente a resposta à terapia e ser capaz de auxiliar na conduta clínica para possíveis mudanças no regime quimioterápico, evitando os efeitos colaterais desnecessários inerentes à droga.

RISCOS

A Ressonância Magnética em si é um exame seguro, porém é possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos (secundários à injeção de contraste endovenoso): discreta dor, queimação, inchaço e sangramento/hematoma no local da injeção. Reações alérgicas aos agentes de contraste, embora incomuns, incluem coceira/urticária, dificuldade para engolir e/ou respirar. O hospital dispõe de condições para que eventuais reações possam ser prontamente tratadas.

CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade das suas informações será mantida. A identidade dos participantes será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e da Comissão de Ética terão acesso aos registros.

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.

Qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com os Drs. Nara Pacheco ou Almir Bitencourt, no telefone 2189-5000 ramal 1179. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente - Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020. De segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.

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 participante ou responsável/representante local

Assinatura do pesquisador ou representante
Dúvidas e/ou informações entre em contato com:
CEP do AC Camargo Cancer Center
E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br

Telefone: 2189-5000 ramais 2069 ou 5020.

Apêndice 2 - Ficha de Coleta de dados

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS			
Nome:			
RGH:			
Idade:			
História Família de Cancer de Mama: (0) Não (1) Sim (9) Não encontrado Parentesco: _____			
Carcinoma de mama prévio: (0) Não (1) Sim (9) Não encontrado			

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PRÉ QTN		Data:
Tipo da lesão:	(1) Nódulo (2) Realce não nodular (3) Focos: (4) Outro: _____	
Mama:	(1) Direita (2) Esquerda	
Localização:	(1) QSL (2) QIL (3) QIM (4) QSM (5) JQQSS (6) JQQLL (7) JQQII (8) JQQMM (9) RRA (10) Outro	
Nódulo:	<ul style="list-style-type: none"> • Forma: (1) Ovóide (2) Redondo (3) Lobulado (4) Irregular (9) NSA • Contornos: (1) Regulares (2) Irregulares (3) Espiculados (9) NSA, • Tamanho: _____ mm (9) NSA • Realce nodular: (1) Homogêneo (2) Heterogêneo (3) Periférico (9) NSA • Curva Dinâmica: (1) IA (2) IB (3) II (4) III (9) NSA 	
ACR BI-RADS:	(0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (9) Sem ACR BI-RADSS	
Realce não nodular:	<ul style="list-style-type: none"> • Distribuição: (1) Área focal (2) Linear (3) Segmentar (4) Regional (5) Múltiplas regiões (6) Difuso (9) NSA • Padrão de realce interno: (1) Homogêneo (2) Heterogêneo (3) Clumped (4) Clustered rings (9) NSA 	
Linfonomegalia axilar:	(0) Não (1) Sim Tamanho (menor eixo): _____ mm	
Difusão:	<ul style="list-style-type: none"> • Restrição: (1) Sim (2) Não • ADC: _____ 	

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PÓS PRIMEIRO CICLO DE QTN		Data:	Dias em relação ao início do tratamento:
Tipo da lesão:	(1) Nódulo (2) Realce não nodular (3) Focos (4) Outro: _____		
Nódulo:	<ul style="list-style-type: none"> • Forma: (1) Ovóide (2) Redondo (3) Irregular (9) NSA • Contornos: (1) Regulares (2) Irregulares (3) Espiculados (9) NSA • Tamanho: _____ mm (9) NSA • Realce nodular: (1) Homogêneo (2) Heterogêneo (3) Periférico (9) NSA 		

<ul style="list-style-type: none"> • Curva Dinâmica: (1) IA (2) IB (3) II (4) III (9) NSA
Realce não nodular: <ul style="list-style-type: none"> • Distribuição: (1) Área focal (2) Linear (3) Segmentar (4) Regional (5) Múltiplas regiões (6) Difuso (9) NSA • Tamanho: _____ mm • Padrão de realce interno: (1) Homogêneo (2) Heterogêneo (3) Clumped (4) <i>Clustered rings</i> (9) NSA
ACR BI-RADS: (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (9) Sem ACR BI-RADSS
Linfonomegalia axilar: (0) Não (1) Sim Tamanho (menor eixo): _____ mm
Difusão: <ul style="list-style-type: none"> • Restrição: (1) Sim (2) Não • ADC: _____ • Tamanho: _____ mm
Resposta por Imagem: <ul style="list-style-type: none"> ○ Redução % (maior eixo): _____ ○ Classificação: (1) Completa (2) Parcial (3) Sem resposta (4) Doença progressiva
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PÓS QTN
Data: _____ Dias em relação ao início do tratamento: _____
Tipo da lesão: (1) Nódulo (2) Realce não nodular (3) Focos (4) Outro: _____
Nódulo: <ul style="list-style-type: none"> • Forma: (1) Ovóide (2) Redondo (3) Irregular (9) NSA • Contornos: (1) Regulares (2) Irregulares (3) Espiculados (9) NSA • Tamanho: _____ mm (9) NSA • Realce nodular: (1) Homogêneo (2) Heterogêneo (3) Periférico (9) NSA • Curva Dinâmica: (1) IA (2) IB (3) II (4) III (9) NSA
Realce não nodular: <ul style="list-style-type: none"> • Distribuição: (1) Área focal (2) Linear (3) Segmentar (4) Regional (5) Múltiplas regiões (6) Difuso (9) NSA • Tamanho: _____ mm (9) NSA • Padrão de realce interno: (1) Homogêneo (2) Heterogêneo (3) <i>Clumped</i> (4) <i>Clustered rings</i> (9) NSA
ACR BI-RADS: (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (9) Sem ACR BI-RADSS
Linfonomegalia axilar: (0) Não (1) Sim Tamanho (menor eixo): _____ mm
Difusão: <ul style="list-style-type: none"> • Restrição: (1) Sim (2) Não • ADC: _____ • Tamanho: _____ mm
Resposta por Imagem: <ul style="list-style-type: none"> • Redução % (maior eixo): _____ % • Classificação: (1) Completa (2) Parcial (3) Sem resposta (4) Doença progressiva