

**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA COM
PROTOCOLO DEDICADO NO ESTADIAMENTO
LOCORREGIONAL NO CÂNCER DE MAMA**

VINICIUS CARDONA FELIPE

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt

Co-Orientador: Dra. Paula Nicole Barbosa Pinto

São Paulo

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

F315t Felipe, Vinicius Cardona
Tomografia computadorizada com protocolo dedicado no estadiamento locorregional no câncer de mama / Vinicius Cardona Felipe - São Paulo; 2023.
30p.
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/diagnóstico por imagem/Breast Neoplasms/diagnostic imaging. 2. Estadiamento de Neoplasias/Neoplasm Staging. 3. Tomografia/Tomography. 4. Imageamento por Ressonância Magnética/Magnetic Resonance Imaging

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

Nome: Vinicius Cardona Felipe

Título: Tomografia computadorizada com protocolo dedicado no estadiamento locorregional no câncer de mama

Aprovado em 20/01/2023

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt

Coorientação: Dra. Paula Nicole Vieira Pinto Barbosa

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. César Cabello dos Santos

Instituição: UNICAMP – Universidade de Campinas

Membro da banca: Dr. Eduardo Carvalho Pessoa

Instituição: UNESP – Universidade Estadual Paulista

Membro da banca: Dra. Fabiana Baroni Alves Makdissi

Instituição: A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Dra. Luciana Graziano

Instituição: A.C.Camargo Cancer Center

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar meu agradecimento para meu amigo e orientador Almir Bitencourt, que sempre me ajudou, me incentivou e muito me estimulou a continuar nessa trajetória da pesquisa. Agradeço também aos meus pais Rogério e Sandra que sempre me apoiaram nas minhas escolhas, inclusive devo a ele a ideia inicial que gerou o trabalho. Além disso agradeço também à minha esposa Juliana que está sempre me ajudando e que continuamente me encoraja a aprender algo novo.

RESUMO

Felipe VC. **Tomografia computadorizada com protocolo dedicado no estadiamento locorregional no câncer de mama.** [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

INTRODUÇÃO: As técnicas de detecção precoce no câncer de mama tem se desenvolvido nos últimos anos. A ressonância magnética (RM) das mamas é considerada o melhor método de imagem para estadiamento locorregional do câncer de mama atualmente, no entanto, por ser um exame extremamente sensível, aumenta o número de achados falso positivos, conseqüentemente aumentado o número de biópsias desnecessárias. Um exame pouco estudado, porém com resultados promissores, é a tomografia computadorizada (TC) de tórax com protocolo dedicado para avaliação da mama em decúbito ventral, com técnicas de subtração. Comparando-se à RM, as vantagens da TC incluem principalmente o menor tempo de exame e capacidade de identificar metástases à distância no mesmo exame de avaliação locorregional. **OBJETIVO:** O presente estudo tem como objetivo avaliar a possibilidade do uso de tomografia computadorizada para avaliação locorregional no estadiamento do câncer de mama, comparando-se à ressonância magnética mamas e com resultado anatomo-patológico final (padrão-ouro). **METODOLOGIA:** Estudo prospectivo unicêntrico, no qual foram analisadas as tomografias computadorizadas de estadiamento, comparando-se com à RM, nas pacientes que já iriam realizar tomografias para estadiamento à distância e ressonância magnética para avaliação locoregional. A amostra foi coletada por conveniência, em um hospital oncológico, coletados de pacientes que realizaram o exame tomográfico entre setembro de 2019 e setembro de 2021. Os seguintes dados dos pacientes foram extraídos por entrevista e do sistema de informações radiológicas do hospital: altura, peso, idade, ciclo menstrual, imagens tomográficas e de ressonância magnética e o diagnóstico histopatológico da biópsia. Foram incluídas pacientes que realizaram tomografia computadorizada para estadiamento a distância no câncer de mama e ressonância magnética de mamas para avaliação locoregional, conforme protocolo da instituição. O coeficiente de Kappa (k) foi utilizado para avaliar a concordância entre os achados da RM e TC. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados que tiverem probabilidade de erro tipo I menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$). Para avaliar associação entre as dimensões do tumor na TC, RM e patologia, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r) ou de Spearman (rho), conforme indicação.

RESULTADOS: Foram realizadas 111 tomografia com protocolo dedicado para o estadiamento do câncer de mama, com pacientes com idade média de 48,7 anos, cujo subtipo mais comum foi o carcinoma ductal do tipo não especial (82,9%), enquanto o subtipo molecular mais comum foi de Luminais (A, B e indeterminados) (71,7%). A TC e a RM demonstraram uma ótima concordância entre os achados de imagem, sendo a lesão principal caracterizada em 99,1% dos casos, e a extensão tumoral média foi de 4,2 cm na TC e 4,3 cm na RM, demonstrando inclusive uma boa concordância com a patologia em casos que foram para a cirurgia sem quimioterapia neoadjuvante (Kappa de 0,537 (0.106) para a TC com a patologia e de 0,618 (0.098) para a RM), porém sem diferença estatística entre os métodos. A TC apresentou uma melhor concordância com a patologia nos casos de linfonodos axilares, principalmente nos níveis II e III (Kappa de 0,482 (0,111) para a TC e 0,246 (0.115) para a RM), nesse caso com significância estatística. **CONCLUSÃO:** A tomografia com protocolo dedicado para estadiamento locoregional em pacientes com câncer de mama é viável e mostra concordância substancial com achados da RM das mamas e com resultado anatomo-patológico.

Descritores: Neoplasias da Mama/diagnóstico por imagem. Estadiamento de Neoplasias. Tomografia. Imageamento por Ressonância Magnética

ABSTRACT

Felipe VC. [Computed tomography with dedicated protocol for locoregional staging in breast cancer]. [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

INTRODUCTION: Techniques for early detection of breast cancer have been developed in recent years. Magnetic resonance imaging (MRI) of the breasts is currently considered the best imaging method for locoregional staging of breast cancer, however, as it is an extremely sensitive test, it increases the number of false positive findings, consequently increasing the number of unnecessary biopsies. A little-studied test, but with promising results, is chest computed tomography (CT) with a dedicated protocol for breast evaluation in the prone position, with subtraction techniques. Comparing to MRI, the advantages of CT mainly include the shorter examination time and the ability to identify distant metastases in the same locoregional evaluation examination. **OBJECTIVE:** This study aims to evaluate the possibility of using computed tomography for locoregional evaluation in the staging of breast cancer, comparing it to magnetic resonance imaging of the breasts and with the final anatomopathological result (gold standard). **METHODOLOGY:** Prospective single-center study, in which staging computed tomography scans were analyzed, comparing them with MRI, in patients who were already going to undergo tomographies for distant staging and magnetic resonance imaging for locoregional evaluation. The sample was collected for convenience, in an oncology hospital, collected from patients who underwent the CT scan between September 2019 and September 2021. The following patient data were extracted by interview and from the hospital's radiological information system: height, weight, age, menstrual cycle, tomographic and magnetic resonance images and the histopathological diagnosis of the biopsy. Patients who underwent computed tomography for distant staging of breast cancer and magnetic resonance imaging of the breasts for locoregional evaluation, according to the institution's protocol, were included. The Kappa coefficient (k) was used to assess the agreement between MRI and CT findings. Results with a probability of type I error less than or equal to 5% ($p \leq 0.05$) were considered statistically significant. To assess the association between tumor dimensions on CT, MRI and pathology, the Pearson (r) or Spearman (rho) correlation coefficient was used, as indicated. **RESULTS:** 111 CT scans were performed with a dedicated protocol for breast cancer staging, with patients with a mean age of 48.7 years,

whose most common subtype was ductal carcinoma of the non-special type (82.9%), while the subtype The most common molecular type was Luminals (A, B and indeterminate) (71.7%). CT and MRI showed excellent agreement between imaging findings, with the main lesion being characterized in 99.1% of cases, and the mean tumor extension was 4.2 cm on CT and 4.3 cm on MRI, demonstrating including good concordance with pathology in cases that underwent surgery without neoadjuvant chemotherapy (Kappa of 0.537 (0.106) for CT with pathology and 0.618 (0.098) for MRI), but with no statistical difference between methods. CT showed better agreement with the pathology in cases of axillary lymph nodes, mainly at levels II and III (Kappa of 0.482 (0.111) for CT and 0.246 (0.115) for MRI), in this case with statistical significance. **CONCLUSION:** Tomography with a dedicated protocol for locoregional staging in patients with breast cancer is feasible and shows substantial agreement with MRI findings of the breasts and with the anatomopathological result.

Key-words: Breast Neoplasms/diagnostic imaging. Neoplasm Staging. Tomography. Magnetic Resonance Imaging

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Dispositivo confeccionado para realização da TC em decúbito ventral com as mamas pendentes	9
Figura 2	Paciente com carcinoma mamário invasivo multicêntrico em mama esquerda...	9
Figura 3	Densidade da lesão pré e pós-contraste	10
Figura 4	Total de pacientes incluídas	13
Figura 5	Paciente realizou TC para estadiamento de câncer na mama direita	18
Figura 6	Paciente com carcinoma lobular invasivo multicêntrico na mama esquerda.....	18
Figura 7	Gráficos de Bland-Altman para comparação das diferenças entre os tamanhos dos tumores na TCMD ou RM e patologia em pacientes com câncer de mama .	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Achados histopatológicos dos tumores na biópsia percutânea ao diagnóstico (n=111)	14
Tabela 2	Achados de imagem na RM de mama e TCMD em pacientes com câncer de mama (n = 111)	17
Tabela 3	Comparação entre o tamanho avaliado por RM de mama e TCMD com patologia	20
Tabela 4	Comparação do número de linfonodos suspeitos (LN) na RM de mama e TCMD e número de LN metastático na patologia	20

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BI-RADS®	Breast Imaging Data and Report System
CAP	Completo Areolo-Papilar
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MMG	Mamografia
NST	Carcinoma tipo não especial
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET-CT	<i>Positron Emission Tomography – Computed Tomography</i>
RM	Ressonância magnética
SBM	Sociedade Brasileira de Mastologia
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCMD	Tomografia Computadorizada com Múltiplos Detectores
U.H.	Unidades Housfield
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	5
2.1	Objetivo Pprimário	5
2.2	Objeticos Secundários	5
3	MATERIAIS E MÉTODOS	6
3.1	Desenho do Estudo	6
3.2	Aspectos Éticos.....	6
3.3	População do Estudo.....	6
3.4	Critérios de Inclusão	7
3.5	Critérios de Exclusão	7
3.6	Metodologia	7
3.7	Variáveis do estudo.....	11
3.8	Análise Estatística.....	12
4	RESULTADOS	13
4.1	Descrição da Amostra (Dados Clínicos e Patologia).....	13
4.2	Achados de Imagem na RM das Mamas	15
4.3	Achados de Imagem da TCMD e Correlação com RM.....	15
4.4	Correlação da TCMD e RM com Anatomopatológico da Peça Cirúrgica	19
5	DISCUSSÃO	22
6	CONCLUSÃO.....	25
7	REFERÊNCIAS.....	26

ANEXOS

Anexo 1 Publicação do artigo na revista *Diagnostics* 2020

Anexo 2 Publicação na revista *Journal of Computed Assisted Tomography* 2022

APÊNDICES

Apêndice 1 Ficha de Coleta de Dados

Apêndice 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo, excluindo os de pele do tipo não melanoma, respondendo por cerca de 66.280 casos novos por ano (Ministério da Saúde 2021) e responsável por 17.825 mortes ao ano (Sistema de Informações sobre Mortalidade-DATASUS 2021), com estimativa para 2023 de cerca de 73.610 casos novos (Ministério da Saúde 2022). O câncer de mama também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença (Ministério da Saúde 2022).

Esse câncer não é comum antes dos 35 anos e a sua incidência cresce progressivamente acima desta idade, especialmente após os 50 anos. Estima-se que a possibilidade da população geral de desenvolver câncer de mama é de aproximadamente 12% ao longo da vida e essas estimativas demonstram um aumento da sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Muitos fatores contribuem por esse aumento, como consequência da mudança de estilos de vida, principalmente com menor taxa de gravidez e/ou gravidez em idades mais avançadas (Ministério da Saúde 2022).

Diversos fatores estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver a doença, tais como: idade (acima de 50 anos), fatores endócrinos (estímulo do estrogênio), história reprodutiva, fatores comportamentais (bebidas alcoólicas, obesidade e exposição a radiação ionizante), ambientais e fatores genéticos e hereditários (mutações genômicas, principalmente BRCA 1 e 2) (Sung et al. 2021).

O câncer de mama pode ser percebido apenas em fases mais tardias pelas pacientes, sendo a principal manifestação da doença um nódulo palpável, geralmente indolor. Outros sinais e sintomas são: pele da mama avermelhada, retraída ou em “casca de laranja”, alterações na papila, linfonodomegalias axilares ou cervicais e descarga papilar. Esses sinais e sintomas devem sempre ser investigados, porém podem estar relacionados a doenças benignas e estão presentes geralmente quando a doença está mais avançada. Quando a doença é diagnosticada no início, o tratamento tem maior potencial, portanto é essencial que a doença seja diagnosticada no princípio, o que torna o exame de rastreamento uma ferramenta essencial para esse fim (Ministério da Saúde 2021).

O rastreamento do câncer de mama torna-se muito importante pelo fato de detectar o câncer precocemente e melhorar tanto a resposta ao tratamento quanto a sobrevida final da paciente. Para um exame ser considerado como de rastreamento na detecção precoce do câncer

é preciso que tenha impacto na redução da mortalidade específica, no qual, até os dias de hoje, o único método bem estabelecido é a mamografia (Sung e Dershaw 2013).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a recomendação da mamografia é que seja feito uma vez a cada dois anos em mulheres de 50 a 69 anos, sendo a rotina adotada na maior parte dos países que implantaram o rastreamento do câncer de mama e tiveram impacto na redução da mortalidade por essa doença (Rosenberg et al. 1998). No Brasil, a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomendam a mamografia anual para as mulheres a partir dos 40 anos, levando-se em conta que ao excluir a população entre 40 e 49 anos, exclui-se também uma taxa importante dos casos de cânceres de mama, responsável por cerca de 15-20% dos casos. Para pacientes abaixo de 30 anos não é recomendado o uso de mamografia, podendo ser implementado a ultrassonografia (US) e, se maior de 25 anos, a ressonância magnética (D'Orsi et al. 2013).

A ultrassonografia é considerada um método complementar à mamografia, apresentando sensibilidade de 98%, especificidade de 68% e 99% de valor preditivo negativo para lesões nodulares quando se utiliza a classificação para as lesões nodulares baseado no modelo dos critérios de margem, forma, orientação, ecogenicidade e transmissão acústica (Cho et al. 2008), auxiliando a MMG principalmente nos casos de mamas heterogeneamente densas ou extremamente densas, em que a MMG apresenta uma sensibilidade reduzida em torno de 38% a 50% (Sung e Dershaw 2013), podendo aumentar essa sensibilidade em 7% dessas pacientes (Berg et al. 2008). Além disso, é um método mais barato, que não utiliza radiação e é mais tolerável pelas pacientes.

Pacientes com o risco elevado para câncer de mama podem se beneficiar também de outros métodos para o rastreamento, como a ressonância magnética (RM) e podem ser incluídos em outras faixas etárias e em intervalos mais curtos de um ano (Ministério da Saúde 2021). A ressonância magnética não é recomendada como forma de rastreamento populacional, porém pode ser indicada como forma de rastreamento para pacientes de alto risco, que incluem história familiar com pelo menos dois parentes consanguíneos de primeiro grau ou homem com câncer de mama, mutação do BRCA 1, BRCA 2 ou alguma síndrome genética, história de radiação prévia entre 10 e 30 anos de idade, ou ainda risco calculado maior que 20% de câncer de mama durante a vida (American Cancer Society-ACS 2021).

O prognóstico do câncer de mama depende da extensão da doença (estadiamento), assim como das características biológicas do tumor. O estadiamento do câncer de mama atualmente

é baseado no TNM e leva basicamente consideração três fatores: tamanho do tumor (T), comprometimento linfonodal (N) e presença de metástase a distância (M) (Giuliano et al. 2018), onde, unindo essas informações, é classificado em quatro graus e isso que irá definir a conduta de tratamento da paciente. O TNM é obtido através do exame físico e exames de imagem, que incluem mamografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética das mamas, cintilografia óssea e tomografia por emissão de pósitrons (Hortobagyi et al. 2017). Geralmente, exames de mamografia e ultrassonografia são solicitados para todos os pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasivos. Exames mais complexos como tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve e ressonância magnética de mamas são feitas para estadiamento a distância de pacientes com câncer de mama com estadiamento IIB ou superior, sendo de suma importância no Brasil, onde em um trabalho recentemente publicado, cerca de 30% das pacientes de São Paulo encontram-se com tumores estadio III e 10% em estadio IV e possuem essa indicação de estadiamento a distância (de Almeida et al. 2022). No caso de exames de medicina nuclear, a cintilografia óssea também é solicitada para todos os subtipos moleculares de câncer de mama e o PET-CT (*positron emission tomography*) apenas como complemento em casos selecionados.

A RM das mamas é considerada o melhor método de imagem para estadiamento locorregional do câncer de mama, auxiliando no planejamento terapêutico destas pacientes. No entanto, como todo exame, a RM não é uma ferramenta perfeita. Embora seja geralmente considerada mais sensível para detecção de câncer de mama do que a mamografia, pode não detectar alguns tipos de câncer que seriam detectados pela mamografia, principalmente os que se apresentam como microcalcificações. Além disso, por sua alta sensibilidade, aumenta-se o número de achados falso positivos, conseqüentemente aumentando o número de biópsias desnecessárias. É por isso que a RM de mama é recomendada somente em combinação com outros exames, como mamografia ou ultrassonografia (Kuroki-Suzuki et al. 2007; breast cancer.org 2022).

A tomografia computadorizada (TC) de tórax realizada para estadiamento sistêmico em pacientes com câncer de mama geralmente não é utilizada para estadiamento locorregional, por se considerar que a TC tem baixa acurácia para caracterização de lesões mamárias. Esta baixa acurácia está relacionada à posição do estudo (decúbito dorsal) e à menor resolução de contraste de partes moles, quando comparado à RM. No entanto, o uso de protocolos dedicados para avaliação da mama em exames de TC tem demonstrado resultados promissores (Chang et al. 1980; Uematsu et al. 1997; Boone et al. 2006; Moyle et al. 2010; O'Connell et al. 2014).

Lin et al. (2016) avaliaram as diferenças entre lesões mamárias benignas e malignas nas tomografias de tórax, com uma avaliação inicial que lesões mamárias eram identificadas em cerca de 1% de todas as tomografias de tórax, chegando a uma conclusão que lesões malignas realçavam mais que lesões benignas com alguns pontos de corte de densidade (14 U.H. benigna vs. 46 U.H. maligna), além disso, o segundo fator de malignidade identificado foi a margem (Akashi-Tanaka et al. 1998).

Kuroki-Suzuki et al. (2010) que avaliou a densidade do realce de fundo antes e após a administração do meio de contraste, e concluem que a melhor fase para a identificação de nódulos mamários é a fase de 80 segundos após a infusão do contraste. Comparado-se à RM, as vantagens da TC incluem menor tempo de exame (30 minutos na RM e 5 minutos na TC), capacidade de identificar metástases à distância no mesmo exame de avaliação locorregional (por exemplo: linfonodos, fígado, pulmão e osso) e menor custo (Okamura et al. 2016).

Na nossa prática, já utilizávamos a tomografia para avaliação da mama para comparação com exames externos em pacientes com o diagnóstico, além de casos que haviam indicação de biópsia em lesões não nodulares visualizadas na RM em que a biópsia por esse método não estava disponível, percebendo que na maioria das vezes a lesão principal e as lesões adicionais malignas eram visualizadas na TC. Unindo ainda ideias de TC com *dual energy* e técnicas de subtração do contraste para a avaliação das mamas, com ideias de aparelhos dedicados para a avaliação da mama por tomografia, como o *cone bean* (Uhlig et al. 2019), decidimos realizar um protocolo habitual de estadiamento para avaliação locorregional, porém com a paciente em decúbito ventral.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar o uso da TC com protocolo dedicado para estadiamento locoregional em pacientes com câncer de mama, comparando seu resultado com achados da RM das mamas e com resultado anatomo-patológico final (padrão-ouro).

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a densidade dos nódulos mamários na TC pré e pós-contraste e correlacionar com outros artigos científicos;
- Avaliar achados adicionais existentes na tomografia computadorizada e comparar com a RM de mamas;
- Avaliar os linfonodos axilares suspeitos na tomografia computadorizada e comparar com a RM das mamas e com o resultado anatomo-patológico final.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

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

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

Esse projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center / Fundação Antônio Prudente (ref do projeto de pesquisa: 2621/18.), sendo iniciado apenas após a aprovação.

Todas as pacientes que participaram do estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)– Apêndice 1.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Estudo prospectivo, onde foram inseridas no protocolo pacientes com carcinoma mamário com indicação para estadiamento com TC de tórax com contraste e RM das mamas, conforme protocolo da instituição ou a critério do médico assistente, no período de setembro de 2019 a setembro de 2021, sem qualquer ônus para a paciente.

Protocolo da instituição para realização de RM das mamas:

- ✓ Candidatos a quimioterapia neoadjuvante;
- ✓ Carcinoma lobular invasivo;
- ✓ Pacientes com alto risco;
- ✓ Pacientes que apresentem discordância entre o tamanho da lesão no exame físico, mamografia e ultrassonografia, com possível impacto na decisão terapêutica;
- ✓ Suspeita de doença multifocal, multicêntrica ou contralateral;
- ✓ Doença de Paget;
- ✓ Candidatos a radioterapia intraoperatória (considerar em pacientes com mamas densas).

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ✓ Pacientes do sexo feminino, com diagnóstico de carcinoma mamário confirmado histologicamente;
- ✓ Pacientes com indicação de TC de tórax e RM de mamas para estadiamento, conforme protocolo da instituição;
- ✓ Pacientes que concordarem em participar do estudo mediante assinatura do TCLE.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- ✓ Pacientes que tinham contraindicação ao uso do contraste iodado na TC;
- ✓ Pacientes que não realizaram RM das mamas na instituição;
- ✓ Pacientes que não realizaram tratamento completo na instituição.

3.6 METODOLOGIA

Foram incluídas no estudo todas os pacientes com indicação de RM de mamas e TC de tórax com contraste para estadiamento locorregional e a distância. O TCLE foi aplicado antes da tomografia e todas as informações e dúvidas foram devidamente sanadas antes do início do exame.

As TCs foram realizadas com protocolo específico, em aparelho com multidetectores (Toshiba Prime Aquilon 160; Toshiba), com detector de 0,5 mm x 80, com 160 cortes a cada rotação, 4 cm de cobertura de 0,5 mm, rotação 0,35 segundos, antes e após administração contraste iodado (Optiray 320: ioversol 68% com 678 mg de ioversol por mL, injetando-se 1 a 2 mL por quilograma de peso). Os exames foram realizados com a paciente em decúbito ventral e com as mamas pendentes, propiciando completa visualização do parênquima mamário, com um dispositivo especialmente confeccionado que reproduz o formato da bobina utilizada nos exames de RM das mamas (Figura 1), já utilizado nos exames de PET-CT dedicado para mamas na instituição desde 2010 (Bitencourt et al. 2014). A aquisição das imagens do tórax, incluindo as mamas, foi iniciada cerca de 90 segundos após a administração do meio de contraste, conjuntamente com a fase portal do abdome, sendo o tempo estimado do exame de cerca de cinco minutos no total (com avaliação completa do tórax e abdome, com fases pré-contraste, arterial, portal e equilíbrio). Foram também 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 áreas de realce no parênquima mamário (Figura 2).

O exame de tomografia e de ressonância foram realizados no mesmo dia ou em dias próximos, sendo que o intervalo entre os exames não ultrapassou uma semana. Além disso todas essas pacientes estavam virgem de tratamento neoadjuvante, iniciando o tratamento, quando indicado, somente após a realização desses exames.

As imagens da tomografia foram avaliadas sempre por um mesmo radiologista do departamento, especialista em imagem mamária, com 10 anos de experiência, que tem acesso aos dados clínicos e exames convencionais (mamografia e ultrassonografia), porém sem acesso às imagens da RM das mamas. Para caracterização das lesões identificadas na TC foram utilizados os mesmos descritores utilizados para RM das mamas, conforme léxico BI-RADS® (Breast Imaging Data and Report System) (D'Orsi et al. 2013). Foram avaliados na TC a forma de apresentação (lesão nodular e/ou não nodular), extensão do tumor primário, presença de lesões multifocais, multicêntricas e na mama contralateral, além do estadiamento linfonodal. A densidade média do tumor em unidades Hounsfield (U.H.) no tumor principal foi calculada em imagens pré e pós-contraste, usando uma região de interesse (ROI) redonda ou oval bidimensional, desenhada manualmente, cobrindo a maior parte da lesão, evitando parênquima fibroglandular, tecido adiposo e áreas necróticas (Figura 3). O realce da lesão foi considerado definido como a diferença entre a densidade tumoral pós e pré-contraste.

Após essa análise das imagens da TC, outro radiologista fez a comparação com achados da RM, a fim de comparar a sensibilidade e a especificidade dos métodos, utilizando como padrão ouro o resultado anatomopatológico final.



Figura 1 - Dispositivo confeccionado para realização da TC em decúbito ventral com as mamas pendentes.

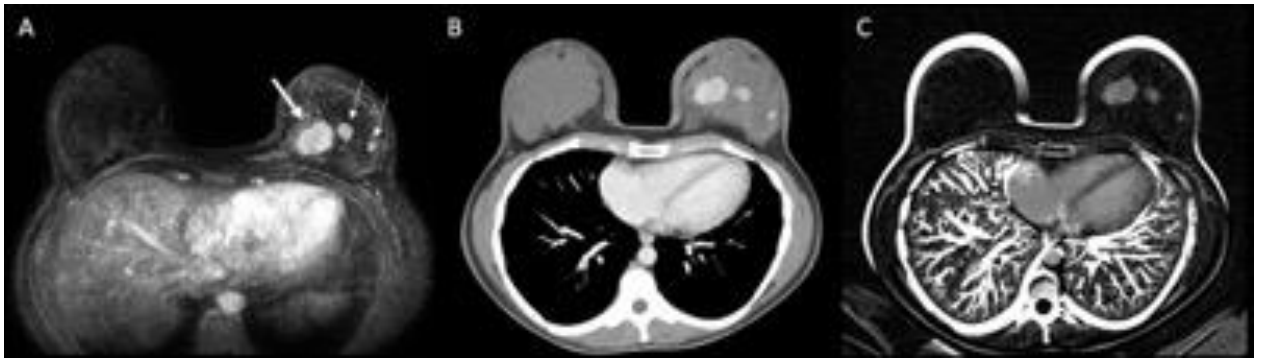


Figura 2 - Paciente com carcinoma mamário invasivo multicêntrico em mama esquerda. A RM de mama (A) identificou o tumor principal (seta grossa) e duas lesões adicionais na mesma mama (setas finas), também identificadas na TCMD ((B): pós-contraste; (C): subtração).

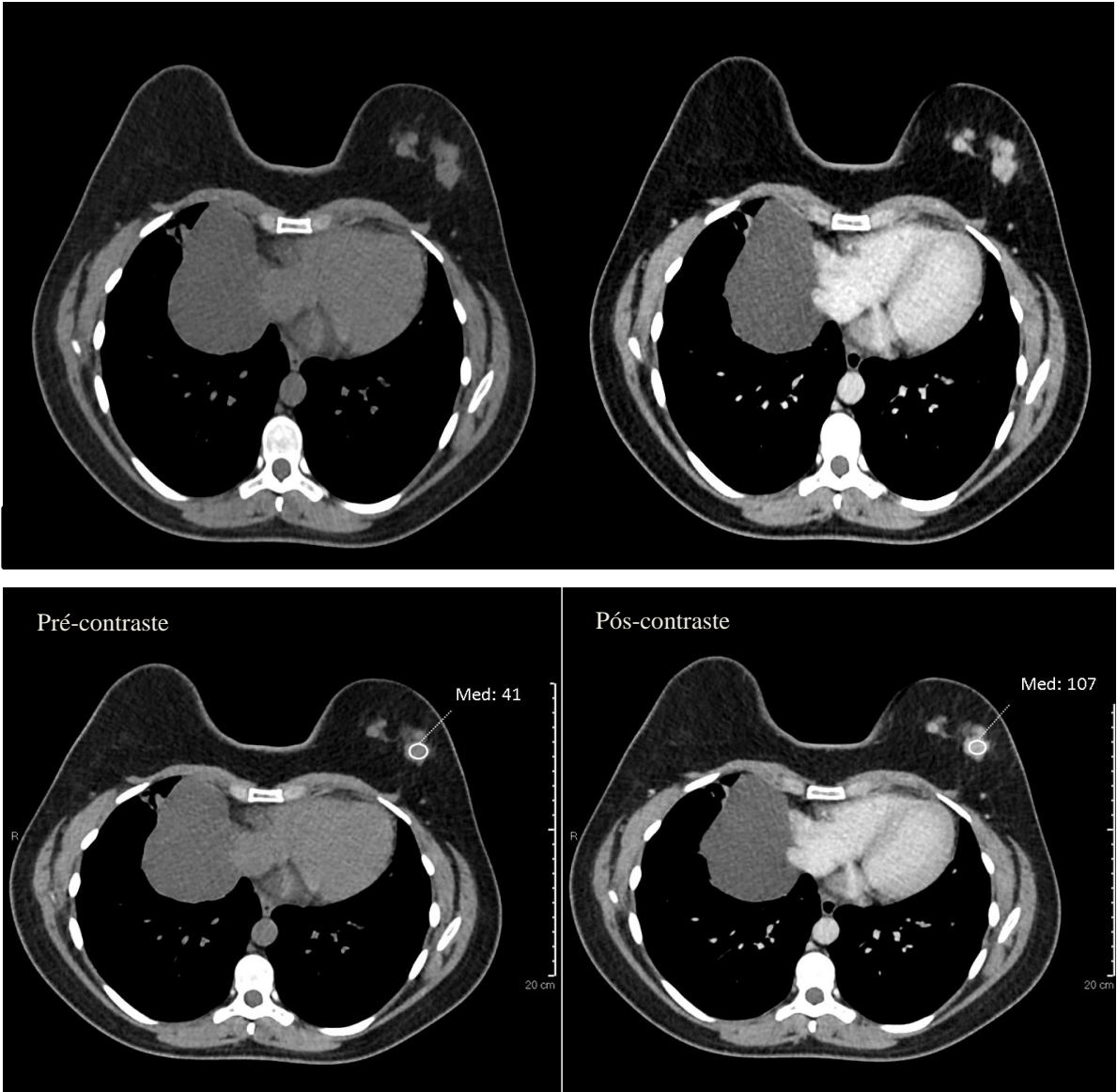


Figura 3 - Densidade da lesão pré e pós-contraste.

Para o resultado anatomopatológico final foram considerados dados histológicos e imunohistoquímicos obtidos a partir dos relatórios do Departamento de Anatomia Patológica da instituição, considerando tanto os dados das biópsias percutâneas, como da peça cirúrgica. Os seguintes parâmetros morfológicos e imuno-histoquímicos foram observados: tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, índice mitótico, receptores hormonais para estrógeno e progesterona, e expressão de Her-2 e Ki-67. De acordo com o perfil imuno-histoquímico, os carcinomas mamários foram classificados em quatro subtipos moleculares: luminal A (receptor positivo para estrógeno e/ou progesterona, com Ki67 <15%); luminal B (receptor positivo para estrógeno e/ou progesterona, com Ki67 >20% ou receptor de progesterona <20% ou Her-2 superexpresso); luminal indeterminado (receptor positivo para estrógeno e/ou progesterona, com Ki67 15-20%) Her-2 (receptores hormonais negativos e Her-2 superexpresso); e triplo-negativo (receptores hormonais e Her-2 negativos).

3.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO

- Nome
- RGH
- Idade
- Dados histológicos e imunohistoquímicos do tumor primário (tipo histológico, subtipo molecular, marcadores tumorais, grau histológico, grau nuclear, número de mitoses)
- Localização do tumor primário (lateralidade e quadrante)
- Avaliação da TC e RM:
 - ✓ Padrão de realce da mama
 - ✓ Tipo de Lesão
 - ✓ Se nódulo: forma e margens
 - ✓ Se realce não nodular: distribuição e padrão de impregnação
 - ✓ Presença de lesão adicional (multifocal, multicêntrica e contralateral)
 - ✓ Padrão de realce na RM
 - ✓ Densidade Pré e Pós-contraste na TC
 - ✓ Invasão do complexo areolo-papilar (CAP), pele e parede torácica
 - ✓ Linfonodos suspeitos
 - ✓ Tamanho do tumor primário (maior eixo)
 - ✓ Extensão da doença (total)

- ✓ Estadiamento T e N
- Avaliação histológica final:
 - ✓ Tipo de cirurgia
 - ✓ Tamanho do tumor invasivo na peça cirúrgica
 - ✓ Presença de CDIS associado
 - ✓ Avaliação de lesões adicionais (não avaliada, confirmada como benigna ou maligna)
 - ✓ Número de linfonodos comprometidos na cirurgia
 - ✓ Estadiamento T e N
 - ✓ Realização de QT neoadjuvante e Resposta patológica (RCB)

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados para análise estatística através do programa SPSS versão 20.0. Na análise descritiva as variáveis foram apresentadas por meio de frequências absoluta e relativa (variáveis qualitativas) ou por meio das principais medidas resumo (variáveis quantitativas), como média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo. O coeficiente de Kappa (k) foi utilizado para avaliar a concordância entre os achados da RM e TC, considerando pouca concordância para valores de $K = 0,01-0,20$, concordância justa para $k = 0,21-0,40$, moderada para $k = 0,41-0,60$, substancial para $K = 0,61-0,80$, e quase perfeita para $k = 0,81-0,99$. Diferenças no tamanho e extensão do tumor de até 10 mm entre RM e TC foram consideradas concordantes, enquanto diferenças maiores que 10 mm foram considerados discordantes. Gráficos de Bland-Altman e coeficiente de correlação intraclassa (ICC) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram usados para avaliar a concordância na extensão do tumor entre RM, TC e patologia, quando disponível. Valores de ICC inferiores a 0,5, entre 0,5 e 0,75, entre 0,75 e 0,9 e acima de 0,90 foram considerados como concordância ruim, moderado, bom e excelente, respectivamente. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados que tiverem probabilidade de erro tipo I menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA (DADOS CLÍNICOS E PATOLOGIA)

Foram realizadas 200 tomografias computadorizadas de tórax com contraste para estadiamento de câncer de mama no período de setembro de 2019 e setembro de 2021, dos quais 89 casos foram excluídos, sendo 79 casos por não terem realizado ressonância magnética das mamas, 9 por não terem realizado o tratamento na instituição e em 1 por ter ido à óbito, totalizando 111 casos finais incluídos (Figura 4).

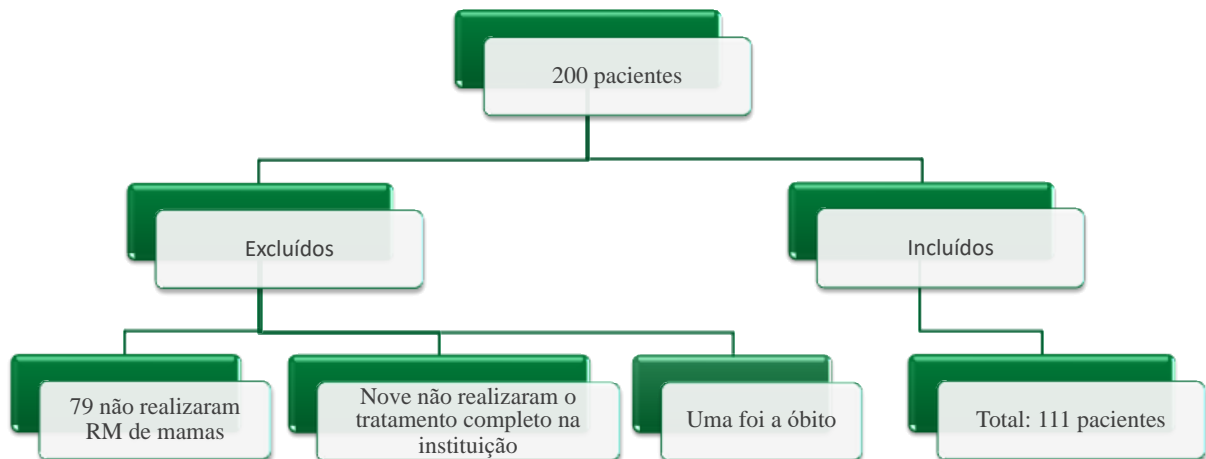


Figura 4 - Total de pacientes incluídas.

A idade média foi de 48,7 anos (mediana: 46 anos; desvio padrão: 12,1 anos; intervalo: 23-78 anos). A maioria dos tumores encontrava-se na mama direita (n= 59; 53,2%), sendo a localização mais comum o quadrante superolateral (n=61; 55,0%), seguido do quadrante inferolateral (n=38; 34,2%), quadrante superomedial (n=31; 27,9%), quadrante inferomedial (n=22; 19,8%) e região central (n=19; 17,1%). O tipo histológico mais comum foi carcinoma mamário invasivo sem tipo especial (NST) (n = 92; 82,9%), sendo que a maioria dos tumores eram grau histológico III (n = 56; 52,3%) e grau nuclear III (n = 78; 70,9%). Os outros 19 foram dos tipos histológicos especiais, dos quais 11 (10%) foram carcinoma lobular invasivo (CLI), dois metaplásicos (1,8%), dois mucinosos (1,8%), dois CDIs (1,8%), um Phyllodes maligno

(0,9%) e um com diferenciação aprócina (0,9%). Em relação aos subtipos moleculares, 76 (71,7%) dos tumores foram classificados como luminais (A, B ou indeterminado), 23 (21,7%) como triplo-negativos e 7 (6,6%) com superexpressão de HER2. A Tabela 1 descreve os achados histopatológicos dos tumores na biópsia percutânea ao diagnóstico.

Em relação ao tratamento, 57 (51,4%) dos pacientes fizeram quimioterapia neoadjuvante e 102 (91,9%) realizaram tratamento cirúrgico, sendo 61 submetidos a mastectomia (40 mastectomia total e 21 adenomastectomia) e 41 a cirurgia conservadora. Em nove casos as pacientes foram consideradas metastáticas, portanto, foi optado pela não realização da cirurgia.

Tabela 1 - Achados histopatológicos dos tumores na biópsia percutânea ao diagnóstico (n=111)

Achado histopatológico	Resultado
Tipo histológico (n=111)	
- Sem tipo especial (NST)	92 (82,9%)
- Tipos Especiais	19 (17,1%)
Imunofenótipo (n=106)	
- Luminal A	9 (8,5%)
- Luminal B	61 (57,5%)
- Luminal indeterminado	6 (5,7%)
- Triplo negativo	23 (21,7%)
- HER2	7 (6,6%)
Expressão de HER2 (n=110)	
- Negativo (0/1+)	84 (76,4%)
- Positivo (2+ com ISH amplificado)	5 (4,5%)
- Positivo (3+)	21 (19,1%)
Grau histológico (n=107)	
- I	11 (10,3%)
- II	40 (37,4%)
- III	56 (52,3%)
Grau nuclear (n=110)	
- I	1 (0,9%)
- II	31 (28,2%)
- III	78 (70,9%)
Número de mitoses em 10 campos de grande aumento (n=108)- média ± desvio-padrão (intervalo)	11,9 ± 14,2 (0-92)
Ki67% (n=108) - média ± desvio-padrão (intervalo)	41,2 ± 28,3 (0-95)

4.2 ACHADOS DE IMAGEM NA RM DAS MAMAS

O padrão de realce de fundo do parênquima mamário na RM foi mínimo em 20 pacientes (18,0%), discreto em 72 (64,9%), moderado em 13 (11,7%) e acentuado em 6 (5,4%). A maioria das lesões se apresentou como nódulo (n=86; 78,2%), sendo 22 (20,0%) caracterizadas como áreas de realce não nodular e 2 (1,8%) como nódulo associado a área de realce não nodular. Dos nódulos (n=86), 6 (7,0%) apresentavam margens circunscritas e 80 (93,0%) não circunscritas. Dos realces não nodulares (n=22), a distribuição foi segmentar em 14 (63,3%), focal em 4 (18,2%), regional em 2 (9,1%) e difusa em 2 (9,1%).

A RM identificou tumor multifocal em 44 pacientes (40,0%) e multicêntrico em 31 (28,2%). A extensão média do tumor na RM foi de 4,3 cm (mediana: 3,8 cm; desvio padrão: 2,7 cm; intervalo: 0,8-12,2 cm). Foi observada invasão do complexo areolopapilar em 10 casos (9,0%), invasão cutânea em 12 (10,9%) e invasão da parede torácica em 1 (0,9%). Linfonodos intramamários e axilares suspeitos na RM foram caracterizados em 55 (50,5%) casos. Dos pacientes com linfonodos axilares suspeitos, todos tinham comprometimento do nível I e 9 (8,1%) do nível II e/ou III.

4.3 ACHADOS DE IMAGEM DA TCMD E CORRELAÇÃO COM RM

A lesão principal foi identificada na TC em todos os casos, com excessão de um (0,9%), em que a lesão se apresentava como uma área de realce não nodular muito tênue na RM. A Tabela 2 resume os achados de imagem nas duas modalidades e a concordância entre elas. Na TC, o câncer se apresentou como nódulo em 84 casos (76,4%), sendo a maioria não circunscritos (n=70;83,3%), como realce não nodular em 20 (18,2%), como ambas as formas em seis (5,5%).

A extensão média do tumor na TC foi de 4,2 cm (mediana: 3,4 cm; desvio padrão: 2,7 cm; intervalo: 1,2–13,0 cm), com uma boa concordância com a RM (ICC: 0,680; IC 95%: 0,621–0,739; p <0,001). Em comparação com a RM, a TCMD superestimou a extensão do tumor em três casos (2,7%) e subestimou a extensão do tumor em 12 casos (10,9%). A multicentricidade não foi caracterizada pela TC e RM em 78 pacientes (70,9%), foi caracterizada em ambos os métodos em 31 pacientes (28,2%) (Figura 5) e apenas na TC em um caso (0,9%).

Em 37 pacientes (33,3%) a RM identificou lesões adicionais suspeitas, das quais 32 realizaram a biópsia (cinco casos foram considerados que não havia a necessidade de serem

biopsiadas por não mudar a conduta terapêutica). Dessas 32 lesões biopsiadas, 22 (67,7%) resultados foram benignos e 10 (32,3%) malignos. A TC identificou apenas 13 lesões adicionais suspeitas, todas também caracterizadas na RM, das quais 4 (30,8%) eram benignas e 9 (69,2%) malignas. Em 19 casos a TC não identificou ou considerou benignas as lesões adicionais descritas na RM, das quais somente uma teve resultado maligno, correspondendo a CLI multifocal, que é o mesmo caso em que a TC não demonstrou a lesão principal (Figura 6).

Quanto aos linfonodos suspeitos, a RM identificou 55 casos de linfonodos suspeitos na axila (46 casos somente no nível I e 9 casos nos níveis II e/ou III), sendo que o número de linfonodos suspeitos era menor que três em 39 dessas pacientes e maior ou igual a três em 16 delas. Enquanto isso, a TC identificou 58 casos de linfonodos suspeitos na axila (38 casos somente no nível I e 20 casos nos níveis II e/ou III), sendo que o número de linfonodos suspeitos era menor que três em 35 dessas pacientes e maiores ou igual a três em 23 delas. Em 8 casos (5,4%), havia linfonodos axilares suspeitos na tomografia, que não foram identificados na RM (todos foram confirmados como malignos após biópsia).

Tabela 2 - Achados de imagem na RM de mama e TCMD em pacientes com câncer de mama (n = 111)

Achados de imagem	RM	TCMD	Kappa	SE	p
Tipo de lesão					
- Nódulo	86 (78,2%)	84 (76,4%)	0,845	0,061	<0,001
- Realce não nodular ou ambos	24 (21,8%)	26 (23,6%)			
Extensão tumoral					
- ≤ 2 cm (T1)	28 (25,5%)	32 (29,1%)	0,680	0,059	<0,001
- 2.1-5.0 cm (T2)	46 (41,8%)	49 (44,5%)			
- > 5 cm (T3)	36 (32,7%)	29 (26,4%)			
Lesões adicionais suspeitas					
- Não ou considerado benigna	74 (66,7%)	97 (87,4%)	0,352	0,088	<0,001
- Sim	37 (33,3%)	14 (12,6%)			
Multifocalidade	44 (40,0%)	46 (41,8%)	0,887	0,045	<0,001
Multicentricidade	31 (28,2%)	32 (29,1%)	0,978	0,022	<0,001
Invasão da papila	10 (9,1%)	9 (8,2%)	0,942	0,057	<0,001
Invasão da pele	12 (10,9%)	14 (12,7%)	0,739	0,101	<0,001
Linfonodos axilares suspeitos	55 (50,5%)	58 (52,3%)	0,766	0,061	<0,001
Linfonodos axilares suspeitos					
- Nível I	46 (41,4%)	38 (34,2%)	0,671	0,060	<0,001
- Níveis II e/ou III	9 (8,1%)	20 (18,0%)			
Número de linfonodos suspeitos					
- < 3	39 (35,1%)	35 (31,5%)	0,636	0,062	<0,001
- ≥ 3	16 (14,4%)	23 (20,7%)			

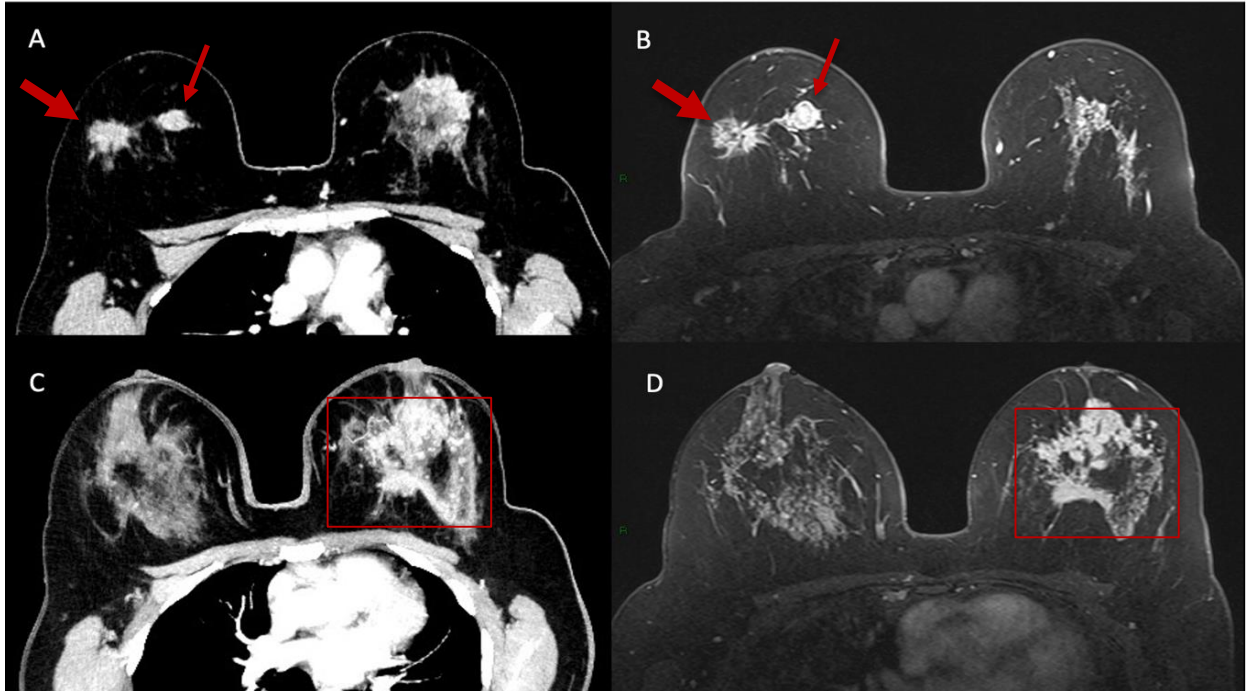


Figura 5 - Paciente realizou TC para estadiamento de câncer na mama direita (seta grossa em A [TC] e B [RM]), demonstrando uma lesão adicional adjacente na mesma mama (seta fina em A [TC] e B [RM]). Além disso, caracterizou uma extensa área de realce na mama esquerda (quadrado) na TC (C) e na RM (D), com bastante semelhança em relação as características de realce e extensão.

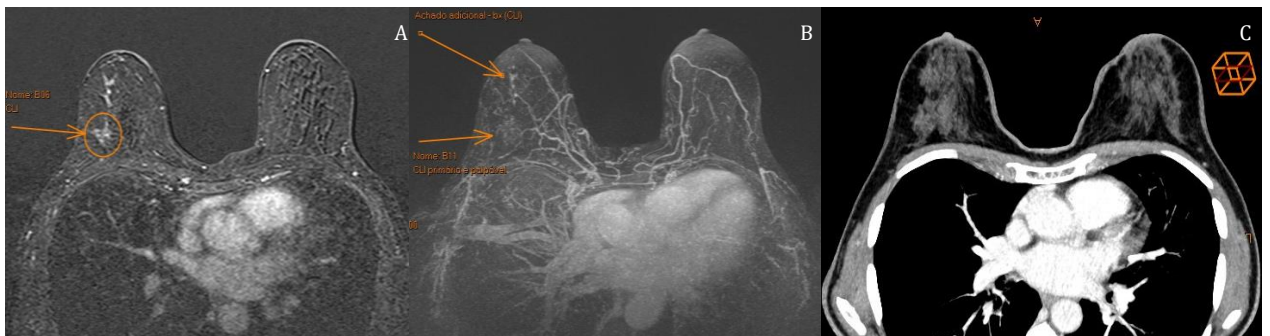


Figura 6 - Paciente com carcinoma lobular invasivo multicêntrico na mama direita. A RM de mama (A e B) identificou o tumor principal (seta em A) e uma lesão adicional na mesma mama (seta anterior em B), não identificadas na TCMD pós-contraste (C).

A densidade dos tumores antes e após administração do contraste foi realizada em 78 pacientes. A densidade média do tumor índice na TC foi de 37 U.H. (mediana: 36 U.H.; DP: 12 U.H.; intervalo: 20–106 U.H.) em imagens pré-contraste e 85 U.H. (mediana: 84 U.H.; DP: 20 U.H.; intervalo: 38–165 U.H.) em imagens pós-contraste. O realce médio foi 50 U.H. (mediana: 54 U.H.; DP: 17 U.H.; intervalo: 20-109 U.H.) (Figura 3).

Nove pacientes apresentaram achados adicionais na tomografia:

1. um com nódulos pulmonares suspeitos e uma lesão esternal (lesão óssea também caracterizada na ressonância magnética de mama) e a paciente foi tratada como metastática pela captação no PET-CT dessas regiões);
2. um com uma lesão óssea lítica no esterno (não caracterizado na ressonância magnética de mama) que foi biopsiada e confirmado o diagnóstico de metástase de origem mamária;
3. um com lesões ósseas líticas difusas (não caracterizadas na ressonância magnética de mama) que uma delas foi biopsiada e confirmado o diagnóstico de metástase;
4. um com uma área de realce não nodular subcutâneo pre-esternal (caracterizada também na RM e suspeita) que foi biopsiada com um resultado de papiloma sem atipias;
5. um com linfonodos supraclaviculares suspeitos e lesões hepáticas (não caracterizado pela RM) que não foram biopsiados porém foram tratados como metástases pelas características das imagens e pela captação no PET-CT;
6. um cisto pericárdico (que foi caracterizado pela ressonância magnética de mamas);
7. um caso com linfonodos supraclaviculares, mediastinais e cadeia torácica interna (RM visualizou apenas os da cadeia torácica interna) com punção com agulha fina (PAAF) positiva para infiltração por carcinoma de origem mamária;
8. um com linfonodos supraclavicular globoso e inespecífico (que não foi caracterizado pela RM), porém essa paciente não fez seguimento no hospital;
9. um caso de linfonodo suspeito na axila contralateral ao carcinoma primário (que foi visualizado na RM de mama) e com PAAF positiva para metástase.

4.4 CORRELAÇÃO DA TCMD E RM COM ANATOMOPATOLÓGICO DA PEÇA CIRÚRGICA

54 pacientes foram submetidas à cirurgia antes do tratamento sistêmico e tiveram o resultado anatomopatológico (padrão-ouro) em relação à RM de mama e a TCMD. O tamanho do tumor na TCMD e na RM foi comparado com o tamanho do tumor na patologia através dos gráficos de Bland-Altman (Figura 7). A Tabela 3 demonstra que a RM teve uma concordância melhor com o estadiamento T na patologia (ICC: 0,618; IC de 95%: 0,520–0,716; $p < 0,001$)

do que TCMD (ICC: 0,537; IC 95%: 0,431–0,643; $p < 0,001$), porém sem significância estatística.

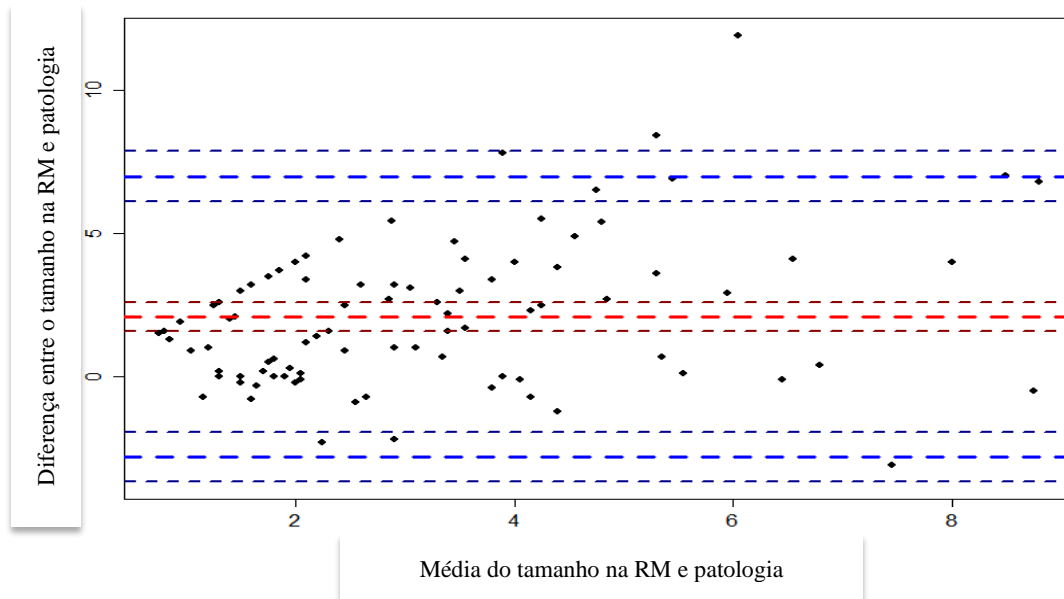
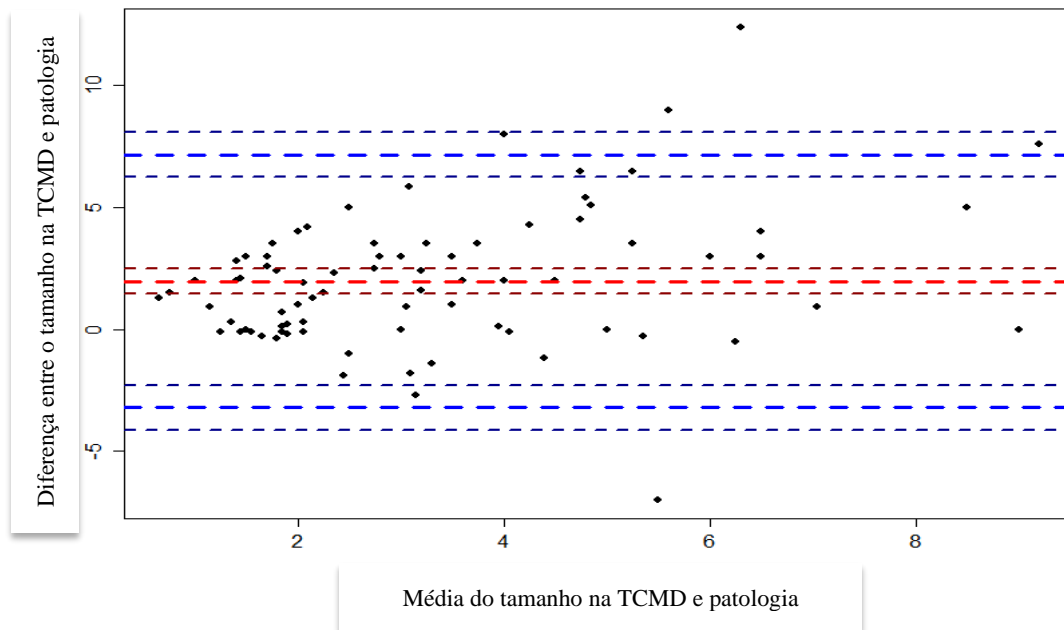
Vinte casos apresentavam linfonodos axilares metastáticos na patologia, dos quais 13 tinham linfonodos suspeitos na TCMD (ICC: 0,482; IC de 95%: 0,371–0,593; $p < 0,001$) e 10 tinham linfonodos suspeitos na RM ((ICC: 0,246; IC de 95%: 0,131–0,361; $p < 0,001$). A TCMD mostrou uma melhor concordância com a patologia do que a RM em relação ao número de linfonodos metastáticos (Tabela 4), com significância estatística.

Tabela 3 - Comparação entre o tamanho avaliado por RM de mama e TCMD com patologia.

Tamanho na RM e TC	Tamanho no anatomopatológico			Kappa (SE)	P
	T1	T2	T3		
RM					
- T1 (≤ 2.0 cm)	20 (83,3%)	4 (16,7%)	0 (0,0%)	0.618 (0.098)	<0.001
- T2 (2.1-5.0 cm)	6 (23,1%)	18 (69,2%)	2 (7,7%)		
- T3 (> 5 cm)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (100%)		
TC					
- T1 (≤ 2.0 cm)	21 (75,0%)	6 (21,4%)	1 (3,6%)	0.537 (0.106)	<0.001
- T2 (2.1-5.0 cm)	5 (22,7%)	15 (68,2%)	2 (9,1%)		
- T3 (> 5 cm)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100%)		

Tabela 4 - Comparação do número de linfonodos suspeitos (LN) na RM de mama e TCMD e número de LN metastático na patologia.

Número de linfonodos suspeitos na RM e na TC	Número de linfonodos metastáticos no anatomopatológico (AP)			Kappa (SE)	P
	0	1-2	>2		
RM					
- 0	28 (73,7%)	8 (21,1%)	2 (5,3%)	0,246 (0.115)	0.021
- 1-2	6 (50,0%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)		
- >2	0 (9,5%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)		
TC					
- 0	30 (81,1%)	6 (16,2%)	1 (2,7%)	0.482 (0.111)	<0.001
- 1-2	3 (25,0%)	7 (58,3%)	2 (16,7%)		
- >2	1 (20,0%)	1 (20,0%)	3 (60,0%)		



Concordância	DM	DM 95% IC	LI	LI 95%	LS	LS 95%IC
TCMD vs Patologia	1.971	(1.438;2.504)	-3.212	(-4.135;-2.288)	7.155	(6.231;8.078)
RM vs Patologia	2.103	(1.603;2.603)	-2.783	(-3.648;-1.917)	6.990	(6.124;7.855)

DM: diferença média; IC: intervalo de confiança; LI: limite inferior; LS: limite superior

Figura 7 - Gráficos de Bland-Altman para comparação das diferenças entre os tamanhos dos tumores na TCMD ou RM e patologia em pacientes com câncer de mama. A linha vermelha representa as diferenças médias com IC de 95% (linhas vermelhas escuras), as linhas azuis representam os limites de concordância (limites superior e inferior) com IC de 95% (linhas azuis escuras) e cada ponto representa um caso incluído.

5 DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram que a TCMD com protocolo dedicado para a avaliação da mama pode ser usada para estadiamento à distância e locorregional em pacientes com câncer de mama. As características da TCMD mostraram boa concordância com a RM de mamas, que é considerada o método de imagem mais acurado para o estadiamento locorregional do câncer de mama pré-operatório. Além disso, a TCMD mostrou maior número de linfonodos axilares suspeitos do que a RM, principalmente nos níveis II e III, e menor número de biópsias benignas adicionais. Nos pacientes que tinham informações de patologia cirúrgica disponíveis (sem quimioterapia neoadjuvante), a TCMD e a RM mostraram concordância semelhante com a patologia para o estadiamento T, além disso, a TCMD mostrou melhor concordância no número de linfonodos metastáticos.

Atualmente, a TCMD tem um papel limitado no manejo do câncer de mama. Este método não é recomendado para rastreamento ou diagnóstico de câncer de mama devido à maior dose de radiação e menor acurácia diagnóstica em comparação com os métodos convencionais de imagem da mama (mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética). No entanto, a TCMD de tórax já é realizada para estadiamento à distância em muitas pacientes com câncer de mama, e um protocolo dedicado para avaliação de mama pode fornecer informações adicionais para estadiamento locorregional e planejamento do tratamento, por exemplo, extensão do tumor e status de linfonodo axilar, com tempo de exame semelhante, mesma dose de radiação e de contraste. De fato, a TCMD pode até superar algumas das limitações percebidas da RM de mama, como avaliação linfonodal e lesões adicionais falso-positivas.

Nos casos de países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, em que a RM não é tão acessível, a tomografia ganha ainda mais importância. Com um custo menor, uma facilidade para a realização de exames, além de uma otimização do exame (estadiamento locorregional e a distância em um mesmo exame), pode ser uma ferramenta de grande importância. Portanto no Brasil, a TC pode ser de grande valia, já que a RM não está muito acessível e, um estudo em São Paulo, sobre o estadiamento das pacientes com câncer de mama, cerca de 30% encontram-se em estágios III (de Almeida et al. 2022).

Estudos anteriores também demonstraram que o tamanho do tumor nas imagens de TCMD tem boa correlação com o tamanho patológico do tumor, fornecendo informações

adequadas para a determinação de margens cirúrgicas adequadas (Inoue et al. 2005). No entanto, existem preocupações sobre a capacidade da TCMD de identificar o componente intraductal de um câncer de mama. Enquanto alguns autores demonstraram que a TCMD é eficaz na detecção de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), principalmente os tipos mais agressivos, outros autores demonstraram que a TCMD apresenta menor sensibilidade do que a RM (Nakahara et al. 2002; Shimauchi et al. 2006; Kimijima et al. 2013). Igarashi et al. (2005) comenta que nos casos de carcinoma *in situ* da nossa amostra, os casos visualizados na RM e na TCMD tiveram boa correlação, porém foram poucos casos para podermos afirmar essa correlação.

Ao contrário do nosso protocolo, estudos anteriores realizaram TCMD em decúbito dorsal e sugeriram que poderia ser uma vantagem sobre a RM por permitir uma melhor simulação cirúrgica. Optamos por realizar os exames em decúbito ventral, pois melhora a avaliação do parênquima mamário e permite uma melhor correlação com a RM, além do fato de os cirurgiões mamários de nossa instituição já estarem acostumados a planejar cirurgias com RM de mama na posição prona. Além disso, criamos ainda um suporte similar ao utilizado em biópsias na RM para realizar as biópsias das áreas de realce que não são encontradas no *second look* ultrassonográfico, já que as biópsias por RM são mais custosas e muitas vezes inacessíveis por ter um material para o procedimento muito específico.

Recentemente, a TC de dupla energia também foi proposta para o estadiamento locorregional do câncer de mama. Volterrani et al. (2020) avaliaram 31 pacientes com câncer de mama e descobriram que a TC de dupla energia teve uma boa correlação com a análise patológica do tamanho do tumor e distribuição do câncer (unifocal, multifocal ou multicêntrico); no entanto, não houve comparação com a RM nesse estudo. Em nossa experiência inicial, a TC de dupla energia requer um pouco mais de dose de radiação e não forneceu informações adicionais, razão pela qual preferimos realizar o protocolo habitual.

A taxa de câncer de mama observada em nossa amostra foi semelhante à de estudos anteriores, e essa informação pode ser útil para caracterizar lesões adicionais encontradas na TCMD. Lin et al. (2016) avaliaram 97 pacientes com 102 lesões mamárias e encontraram os pontos de corte ideais para diferenciar lesões malignas de benignas foram 32 U.H. nas imagens pré-contraste (sensibilidade, 72%; especificidade, 71%; acurácia, 72%), 57 U.H. nas imagens pós-contraste (sensibilidade, 72%; especificidade, 71%; precisão, 72%), imagens aprimoradas com contraste (sensibilidade, 100%; especificidade, 83%; precisão, 89%) e realce de 33 U.H. entre imagens pré e pós-contraste (sensibilidade, 83%; especificidade, 95%; precisão, 93%), resultados semelhantes ao encontrados na nossa amostra (Anexo 2).

Nossos dados demonstraram que a TCMD demonstra mais linfonodos suspeitos do que a RM, especialmente nos níveis axilares II e III. Esses achados podem ser explicados pela capacidade limitada de obter uma visualização completa da axila na RM de mama sem protocolo axilar dedicado (Inoue et al. 2003; Marino et al. 2020). Estudos anteriores também demonstraram uma alta precisão da TCMD na previsão de metástases axilares no câncer de mama (Ogasawara et al. 2008; Nasu et al. 2010). Recentemente, Chen et al. (2019) avaliaram 148 pacientes com câncer de mama e descobriram que os preditores mais importantes de metástase linfonodal axilar na TCMD foram espessura cortical > 3 mm e hilo não gorduroso. Nesse estudo, a sensibilidade e especificidade da TCMD para a previsão de metástases linfonodais axilares com base na análise combinada-variada foi de 85,3% e 87,4%, respectivamente. A TCMD também pode ser usada para distinguir metástase linfonodal axilar após a quimioterapia neoadjuvante; no entanto, a possibilidade de micrometástases linfonodais falso-negativas é maior, especialmente em pacientes com doença linfonodal positiva na TCMD pré-tratamento (Cheung et al. 2006).

Os resultados deste estudo devem ser considerados no contexto de suas limitações. Pacientes com tumores menores não foram incluídos neste estudo, pois não realizam rotineiramente TC de tórax de estadiamento em nossa instituição; assim, o tamanho médio do tumor de nossa amostra foi maior do que a população geral de pacientes com câncer de mama. Usamos 10 mm como valor de corte para determinar a concordância entre TCMD e RM com base em estudos anteriores por Rominger et al. (2016) e Haraldsdóttir et al. (2017) e potencial relevância clínica; no entanto, esse valor é arbitrário e não há um valor de corte padronizado para determinar a concordância do tamanho do tumor entre os diferentes métodos. Como a maioria das pacientes com câncer de mama em estágio II ou III agora são submetidas à quimioterapia neoadjuvante, não é possível ter uma comparação adequada da extensão do tumor ou do número de linfonodos afetados com a patologia (padrão-ouro) nesses casos. Apesar disso, a técnica aqui apresentada apresentou resultados semelhantes entre a TCMD e a RM para o estadiamento locorregional do câncer de mama. Esse método pode ser potencialmente útil quando a RM de mama estiver contraindicada ou indisponível, permitindo estadiamento locorregional e sistêmico com um único exame, reduzindo custos e melhorando a logística para essas pacientes.

6 CONCLUSÃO

A TCMD com protocolo dedicado para estadiamento locoregional em pacientes com câncer de mama é viável e mostra concordância substancial com achados da RM das mamas e com resultado anatomo-patológico.

6 REFERÊNCIAS

Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Miyakawa K, Uchiyama N, Tsuda H. Diagnostic value of contrast-enhanced computed tomography for diagnosing the intraductal component of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998 May;49(1):79-86.

American Cancer Society-ACS. Breast cancer risk and prevention. Last Revised: December 16, 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html>. [2022 jun 12]

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA.* 2008 May 14;299(18):2151-63.

Bitencourt AG, Lima EN, Chojniak R, Marques EF, de Souza JA, Graziano L, et al. Correlation between PET/CT results and histological and immunohistochemical findings in breast carcinomas. *Radiol Bras.* 2014 Mar-Apr;47(2):67-73.

Boone JM, Kwan AL, Yang K, Burkett GW, Lindfors KK, Nelson TR. Computed tomography for imaging the breast. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2006 Apr;11(2):103-11.

Breast cancer.org. Breast MRI for diagnosis and monitoring. Last updated on July 27, 2022. Disponível em: <https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/mri/diagnosis>. [2022 out 22]

Chang CH, Sibala JL, Fritz SL, Dwyer SJ 3rd, Templeton AW, Lin F, et al. Computed tomography in detection and diagnosis of breast cancer. *Cancer.* 1980 Aug 15;46(4 Suppl):939-46.

Chen CF, Zhang YL, Cai ZL, Sun SM, Lu XF, Lin HY, et al. Predictive value of preoperative multidetector-row computed tomography for axillary lymph nodes metastasis in patients with breast cancer. *Front Oncol.* 2019 Jan 8;8:666.

Cheung YC, Chen SC, Hsieh IC, Lo YF, Tsai HP, Hsueh S, et al. Multidetector computed tomography assessment on tumor size and nodal status in patients with locally advanced breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Dec;32(10):1186-90.

Cho N, Moon WK, Park JS, Cha JH, Jang M, Seong MH. Nonpalpable breast masses: evaluation by US elastography. *Korean J Radiol*. 2008 Mar-Apr;9(2):111-8.

de Almeida RJ, de Moraes Luizaga CT, Eluf-Neto J, de Carvalho Nunes HR, Pessoa EC, Murta-Nascimento C. Impact of educational level and travel burden on breast cancer stage at diagnosis in the state of Sao Paulo, Brazil. *Sci Rep*. 2022 May 19;12(1):8357.

D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al. *ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.

Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the *AJCC Cancer Staging Manual: breast Cancer*. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jul;25(7):1783-85.

Haraldsdóttir KH, Jónsson Þ, Halldórsdóttir AB, Tranberg KG, Ásgeirsson KS. Tumor size of invasive breast cancer on magnetic resonance imaging and conventional imaging (mammogram/ultrasound): comparison with pathological size and clinical implications. *Scand J Surg*. 2017 Mar;106(1):68-73.

Hortobagyi GH, Connolly JL, D'Orsi CJ et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Chicago: Springer; 2017. Breast; p.589-628.

Igarashi T, Tozaki M, Fukuda K. [Evaluation of the extent of ductal carcinoma in situ: comparison of MDCT and high-spatial-resolution MR imaging]. [abstract] *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 2005 Oct;65(4):387-92. Japanese.

Inoue M, Sano T, Watai R, Ashikaga R, Ueda K, Watatani M, et al. Dynamic multidetector CT of breast tumors: diagnostic features and comparison with conventional techniques. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Sep;181(3):679-86.

Inoue T, Tamaki Y, Hamada S, Yamamoto S, Sato Y, Tamura S, et al. Usefulness of three-dimensional multidetector-row CT images for preoperative evaluation of tumor extension in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Jan;89(2):119-25.

Kimijima I, Yoshida K, Tamura R, Moriya T. Effectiveness of multi-detector row computed tomography in detection of the presence and extent of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer.* 2013 Jan;20(1):26-33.

Kuroki-Suzuki S, Kuroki Y, Nasu K, Nawano S, Moriyama N, Okazaki M. Detecting breast cancer with non-contrast MR imaging: combining diffusion-weighted and STIR imaging. *Magn Reson Med Sci.* 2007;6(1):21-7.

Kuroki-Suzuki S, Kuroki Y, Ishikawa T, Takeo H, Moriyama N. Diagnosis of breast cancer with multidetector computed tomography: analysis of optimal delay time after contrast media injection. *Clin Imaging.* 2010 Jan-Feb;34(1):14-9.

Lin YP, Hsu HH, Ko KH, Chu CM, Chou YC, Chang WC, et al. Differentiation of malignant and benign incidental breast lesions detected by chest multidetector-row computed tomography: added value of quantitative enhancement analysis. *PLoS One.* 2016 Apr 29;11(4):e0154569.

Marino MA, Avendano D, Zapata P, Riedl CC, Pinker K. Lymph node imaging in patients with primary breast cancer: concurrent diagnostic tools. *Oncologist.* 2020 Feb;25(2):e231-e242.

Minitério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2022: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022.

Moyle P, Sonoda L, Britton P, Sinnatamby R. Incidental breast lesions detected on CT: what is their significance? *Br J Radiol.* 2010 Mar;83(987):233-40.

Nakahara H, Namba K, Wakamatsu H, Watanabe R, Furusawa H, Shirouzu M, et al. Extension of breast cancer: comparison of CT and MRI. *Radiat Med.* 2002 Jan-Feb;20(1):17-23.

Nasu Y, Shikishima H, Miyasaka Y, Nakakubo Y, Ichinokawa K, Kaneko T. A study of the assessment of axillary lymph nodes before surgery for breast cancer using multidetector-row computed tomography. *Surg Today*. 2010 Nov;40(11):1023-6.

O'Connell AM, Karellas A, Vedantham S. The potential role of dedicated 3D breast CT as a diagnostic tool: review and early clinical examples. *Breast J*. 2014 Nov-Dec;20(6):592-605.

Ogasawara Y, Doihara H, Shiraiwa M, Ishihara S. Multidetector-row computed tomography for the preoperative evaluation of axillary nodal status in patients with breast cancer. *Surg Today*. 2008;38(2):104-8.

Okamura Y, Yoshizawa N, Yamaguchi M, Kashiwakura I. Application of dual-energy computed tomography for breast cancer diagnosis. *Int J Med Physics, Clin Engineering Radiat Oncol* 2016, 5(4):288-97.

Rominger M, Berg D, Frauenfelder T, Ramaswamy A, Timmesfeld N. Which factors influence MRI-pathology concordance of tumour size measurements in breast cancer? *Eur Radiol*. 2016 May;26(5):1457-65.

Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogenreplacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183.134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology*. 1998 Nov;209(2):511-8.

Shimauchi A, Yamada T, Sato A, Takase K, Usami S, Ishida T, et al. Comparison of MDCT and MRI for evaluating the intraductal component of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Aug;187(2):322-9.

Sistema de informação sobre mortalidade-DATASUS. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php?area=0402>. [2021 maio 18]

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.

Sung JS, Dershaw DD. Breast magnetic resonance imaging for screening high-risk women. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013 Aug;21(3):509-17.

Uematsu T, Shiina M, Kobayashi S, Shimizu K, Sano M, Makino H, et al. [Helical CT of the breast: detection of intraductal spread and multicentricity of breast cancer] [abstract]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1997 Feb;57(3):85-8. Japanese.


Uhlig J, Uhlig A, Biggemann L, Fischer U, Lotz J, Wienbeck S. Diagnostic accuracy of cone-beam breast computed tomography: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019 Mar;29(3):1194-1202.

Volterrani L, Gentili F, Fausto A, Pelini V, Megha T, Sardanelli F, et al. Dual-Energy CT for Locoregional Staging of Breast Cancer: Preliminary Results. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar;214(3):707-714.



Article

Multidetector Computed Tomography with Dedicated Protocol for Breast Cancer Locoregional Staging: Feasibility Study

Vinicius C. Felipe ¹, Luciana Graziano ¹, Paula N. V. P. Barbosa ¹, Vinicius F. Calsavara ²  and Almir G. V. Bitencourt ^{1,*}

¹ Department of Imaging, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo 01509-010, Brazil; vinicius.felipe@accamargo.org.br (V.C.F.); luciana.graziano@accamargo.org.br (L.G.); paula.pinto@accamargo.org.br (P.N.V.P.B.)

² Department of Epidemiology and Statistics, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo 01509-010, Brazil; vinicius.calsavara@accamargo.org.br

* Correspondence: almir.bitencourt@accamargo.org.br

Received: 5 June 2020; Accepted: 29 June 2020; Published: 14 July 2020



Abstract: Background: The aim of this study was to demonstrate the feasibility of performing multidetector computed tomography (MDCT) with a dedicated protocol for locoregional staging in breast cancer patients. Methods: This prospective single-center study included newly diagnosed breast cancer patients submitted to contrast-enhanced chest MDCT and breast magnetic resonance imaging (MRI). MDCT was performed in prone position and using subtraction techniques. Fleiss' Kappa coefficient (K) and intraclass correlation coefficient (ICC) were used to assess agreement between MRI, MDCT, and pathology, when available. Results: Thirty-three patients were included (mean age: 47 years). Breast MRI and MDCT showed at least substantial agreement for evaluation of tumor extension ($k = 0.674$), presence of multifocality ($k = 0.669$), multicentricity ($k = 0.857$), nipple invasion ($k = 1.000$), skin invasion ($k = 0.872$), and suspicious level I axillary lymph nodes ($k = 0.613$). MDCT showed higher number of suspicious axillary lymph nodes than MRI, especially on levels II and III. Both methods had similar correlation with tumor size (MRI ICC: 0.807; $p = 0.008$ vs. MDCT ICC: 0.750; $p = 0.020$) and T staging ($k = 0.699$) on pathology. Conclusions: MDCT with dedicated breast protocol is feasible and showed substantial agreement with MRI features in stage II or III breast cancer patients. This method could potentially allow one-step locoregional and systemic staging, reducing costs and improving logistics for these patients.

Keywords: breast neoplasms; neoplasm staging; computed tomography; magnetic resonance imaging

1. Introduction

Prognosis of breast cancer depends on the extent of the disease (staging) and biological characteristics of the tumor [1]. Currently, the basic evaluation for locoregional staging of breast cancer patients includes clinical examination, mammography, and ultrasound [2]. Breast magnetic resonance imaging (MRI) has been increasingly used, as it has proven to be superior to conventional imaging methods in assessing tumor extent and identifying additional lesions [3,4]. MRI is able to identify additional tumor foci in 20% of patients on the same breast and 5.5% on the contralateral breast, modifying treatment in up to one third of patients with breast cancer [5]. However, the widespread implementation of this method is limited by its high cost, long exam time, low availability in some regions, and perceived low specificity [6]. Despite more accurate staging with MRI, guidelines differ widely in their recommendations for the performance of pretreatment breast MRI for all newly diagnosed breast cancer patients [3,7].

According to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, breast cancer patients classified as stage II or higher should be considered to have diagnostic chest computed tomography (CT) performed, with contrast as part of the staging for distant metastasis [8]. Despite having a high spatial resolution, multidetector CT (MDCT) is considered to have a low accuracy in characterizing breast lesions, which is related to the lower soft tissue contrast resolution when compared to MRI. However, contrast resolution of x-ray imaging for breast evaluation is well-known based on mammography and digital breast tomosynthesis (DBT). The main difference between DBT and CT is that the first is a limited-angle tomographic technique, while the second is a 360° angle technique, providing full three-dimensional capability. Recently, dedicated CT devices developed for breast assessment, using technologies such as “cone-beam” and “phase-contrast”, have shown promising results [9,10]. Moreover, the use of iodinated contrast media on contrast-enhanced mammography (CEM), which are the same media used on CT, has proven to be as effective as the paramagnetic contrast used on MRI to characterize tumor vascularity. However, few studies have evaluated the performance of conventional MDCT devices in the evaluation of breast lesions [11–18]. Compared to MRI, the advantages of CT include lower cost and shorter exam time, in addition to the ability to identify distant metastases in the same exam.

For a proper evaluation of the breast parenchyma in MDCT, we proposed to use a dedicated protocol, to be performed in prone position, similar to breast MRI, in addition to using subtraction techniques, which allow improvement of the contrast resolution between breast cancer and normal tissues, without significant increase in examination time or radiation dose. The aim of this study was to demonstrate the feasibility of MDCT with a dedicated protocol for locoregional staging in breast cancer patients, in comparison to breast MRI and histopathological results.

2. Materials and Methods

2.1. Patient Selection

This prospective unicentric study included newly diagnosed breast cancer patients submitted to contrast enhanced MDCT for systemic staging and breast magnetic resonance imaging (MRI) for locoregional staging between March 2019 and March 2020, according to the institution’s protocol. Included patients were submitted to chest CT using a dedicated protocol for breast evaluation, and the results were compared to breast MRI and histopathological results. Patients with any contraindications to iodine contrast or MRI were excluded. The study protocol was approved by the institutional ethics review board (approval code 2621/18, approved on 22 January 2019), and all patients gave written informed consent before inclusion.

2.2. Histopathologic Analysis

In all patients, breast cancer was diagnosed by percutaneous core needle biopsy. Expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) were obtained from immunohistochemical (IHC) analysis from pretreatment needle biopsies, according to the 2018 ASCO/CAP guidelines [19,20]. All pathologic results from outside biopsies were reviewed at our institution. Tumors were classified based on IHC results in one of the following molecular subtypes: Luminal (ER/PR-positive; HER2-negative or positive); HER2 overexpressing (ER/PR-negative and HER2-positive); and triple-negative (ER/PR-negative and HER2-negative).

2.3. Imaging Acquisition

MDCT was performed with a specific protocol dedicated to breast evaluation, in prone position, using a specially made device (Figure 1), which reproduces the breast MRI coil. Exams were performed on a 160-slice MDCT scanner (Canon Aquilion Prime 160; Canon Medical Systems, Otawara, Japan), with a 0.5 mm slice thickness, before and after administration of 1–2 mL of the nonionic contrast material ioversol (Optiray 320; Mallinckrodt Medical Inc., St. Louis, MI, USA) per kilogram of body

weight intravenously with a semiautomated power injector at a rate of 4 mL/s. The acquisition of chest images was performed 80–90 s after the contrast administration, which was previously reported as the optimal delay time to depict breast cancer [21]. Pre-contrast images were digitally subtracted from post-contrast images using a motion correction software (Sure Subtraction; Canon Medical Systems, Otawara, Japan) to improve the evaluation of enhancing lesions in the breast parenchyma and color-coded iodine maps were performed (Figure 2).

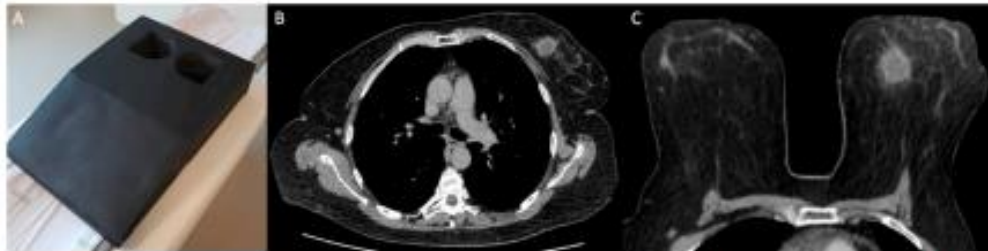


Figure 1. Example of chest multidetector computed tomography (MDCT) with dedicated breast protocol. (A) Device used to perform chest MDCT on prone position. (B) Axial image of conventional chest MDCT in supine position. (C) Axial image of the breast in the same patient using dedicated MDCT protocol in prone position.

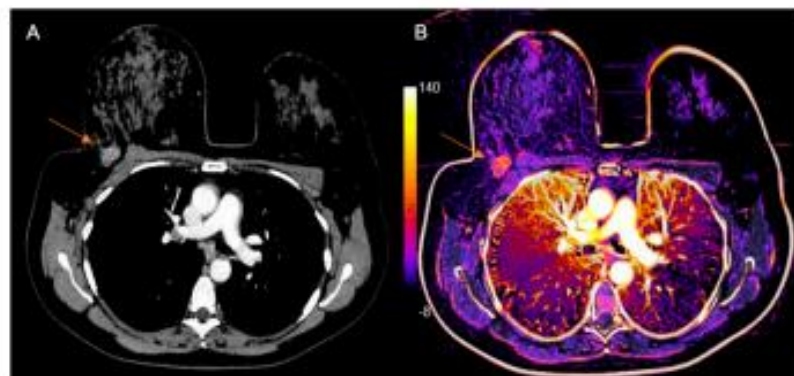


Figure 2. Example of chest MDCT with dedicated breast protocol. (A) Post-contrast axial image of chest MDCT in prone position showing a tumor in the right breast (arrow). (B) Subtracted imaging with color-coded iodine map showing the same tumor (arrow).

Breast MRI was performed in prone position with a 1.5T MR imaging system (Achieva, Philips Healthcare, Best, Netherlands; or Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) with an 8-channel dedicated breast coil. A standard dose (0.1 mmol/kg body weight) of gadopentetate dimeglumine (Magnevist; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Wayne, NJ, USA) was injected intravenously as a bolus at 4 mL/s followed by a saline flush. The total MRI examination time was approximately 25–30 min. Breast MRI imaging protocol included:

- Axial T1 gradient-echo phase, three-dimensional (3D) imaging (TR/TE, 545/9.7 ms; 3-mm-thick slices; FOV, 340 mm).
- Fat-saturated short tau inversion recovery (STIR) sequence in the sagittal plane of both breasts (TR/TE, 3200/63 ms; 3-mm-thick slices; FOV, 210 mm).
- Axial diffusion-weighted images (DWI) using spin-echo, single-shot echo planar imaging sequence (TR/TE, 10630/57 ms; 2.5-mm-thick slices; FOV, 350 mm; b-values: 0 and 750 s/mm²).
- Dynamic contrast enhancement (DCE): Five gradient-echo phases in T1, 3D, and in the axial plane using fat suppression for dynamic examination (TR/TE, 3.23/1.6 ms; 0.9-mm-thick slices; FOV, 360 mm), one pre-contrast and four post-contrast with a temporal resolution of 60–90 s.

- Sagittal T1-weighted, 3D gradient-echo pulse sequence with fat signal suppression (TR/TE, 4.58/2.28 ms; 1-mm-thick slices; FOV, 220 mm).

2.4. Image Analysis

MDCTs were evaluated by two radiologists with 4 years' and 10 years' experience in breast and cancer imaging who were blind to breast MRI findings. Breast MRI examinations were independently analyzed by another two radiologists with 4 to 15 years' experience in breast imaging. For both imaging methods, conventional imaging (mammography and ultrasound) as well as histological results from prior percutaneous biopsy were available, and discordant cases were reviewed in consensus between readers.

Both breast MRI and MDCT findings were classified according to the 5th edition Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®) MRI-lexicon [22]. The index tumor was classified according to the imaging phenotype as mass, non-mass enhancement (NME), or both (mass and NME), and its size was measured on the largest diameter at any plane. The lesions were also classified as unifocal, multifocal, or multicentric, and the disease extent was measured including all tumor foci. Multifocality was defined as additional sites of malignancy within the same breast quadrant of the index tumor, while multicentricity was defined as additional sites of malignancy within different quadrants of the same breast. Additional lesions identified on breast MRI or MDCT that led to additional benign biopsies were also described. Direct invasion of skin, nipple, or chest wall, as well as the number and location of suspicious axillary lymph nodes were assessed in both imaging methods. The morphologic criteria to define an axillary lymph node as suspicious on both MDCT and MRI were cortical thickening, absence of fatty hilum, and round or oval shape. Average tumor density on MDCT (HU, Hounsfield units) was calculated on pre- and post-contrast images, using a region of interest (ROI) that covered most of the lesion.

2.5. Statistical Analysis

Frequencies and percentages were used to describe categorical variables, and mean, median, standard-deviation (SD), and ranges were used to describe continuous variables. MDCT features were compared with MRI findings and histological results. Differences in tumor size and extension smaller than or equal to 10 mm between breast MRI and MDCT were considered concordant, while differences greater than 10 mm were considered discordant. Bland–Altman plots and intraclass correlation coefficient (ICC) with 95% confidence interval (95% CI) were used to assess agreement on tumor extent between MRI, MDCT, and pathology when available. ICC values less than 0.5, between 0.5 and 0.75, between 0.75 and 0.9, and greater than 0.90 were considered as poor, moderate, good, and excellent agreement, respectively [23]. Fleiss' Kappa coefficient (K) with standard error (SE) was used to assess agreement between breast MRI and MDCT features. Agreement was considered poor (K less than 0.19), weak (K between 0.20 and 0.39), moderate (K between 0.40 and 0.59), substantial (K between 0.60 and 0.79), or almost perfect (K higher than 0.80) [24]. The significance level was fixed at 5% for all tests, that is, p values less than 0.05 were considered to represent statistically significant results. All analyses were performed using SPSS software, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and R software, version 3.5 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3. Results

Thirty-three patients were included in this study. Mean age was 47 years (median: 45 years; SD: 10.4 years; range: 31–74 years). Most common histologic type was no special type (NST) invasive ductal carcinoma ($n = 29$; 87.9%) and most tumors had nuclear grade III ($n = 28$; 84.8%). Regarding molecular subtypes, 21 (63.7%) of the tumors were classified as luminal, 9 (27.3%) as triple-negative, and 3 (9.1%) as HER2 overexpressing.

The main tumor was identified on MRI and MDCT in all cases. Table 1 summarizes imaging findings on both modalities and agreement between them. At breast MRI, mean tumor extension

was 4.6 cm (median: 3.9 cm; SD: 3.3 cm; range: 1.4–12.2 cm). At MDCT, mean tumor extension was 4.5 cm (median: 3.2 cm; SD: 3.2 cm; range: 1.3–13.0 cm). There was a good agreement on tumor extent between these methods (ICC: 0.868; 95% CI: 0.732–0.935; $p < 0.001$), and both were considered concordant in 28 cases, of which 21 had less than 6 mm difference in tumor extent. Compared to MRI, MDCT overestimated tumor extension in one case (3.0%) and underestimated tumor extension on four cases (12.1%). Multicentricity was characterized in both methods in 10 patients (30.3%) (Figure 3), and only in MDCT in one case (3.0%). There were no contralateral malignant lesions in our sample. In four cases (12.1%), there were suspicious axillary lymph nodes on MDCT, which were not identified on MRI (three were confirmed as malignant and one negative for malignancy after biopsy). In eight cases (24.2%), MDCT showed a higher number of suspicious axillary lymph nodes when compared to MRI, including level II and/or III in five cases.

Table 1. Imaging findings on breast MRI and MDCT in breast cancer patients ($n = 33$).

Imaging Findings	MR	MDCT	Kappa	SE	<i>p</i>
Lesion Type	26 (78.8%)	25 (75.8%)	0.756	0.117	<0.001
Mass	26 (78.8%)	5 (15.2%)			
NME	6 (18.2%)	3 (9.1%)			
Both	1 (3.0%)				
Tumor extension			0.674	0.111	<0.001
≤2 cm (T1)	8 (24.2%)	9 (27.3%)			
2.1–5.0 cm (T2)	14 (42.4%)	15 (45.5%)			
>5 cm (T3)	11 (33.3%)	9 (27.3%)			
Additional benign biopsies	5 (15.2%)	1 (3.0%)	0.298	0.234	0.016
Multifocality	12 (36.4%)	13 (39.4%)	0.678	0.132	<0.001
Multicentricity	10 (30.3%)	11 (33.3%)	0.930	0.069	<0.001
Nipple invasion	2 (6.1%)	2 (6.1%)	1.000	0.000	<0.001
Skin Invasion	4 (12.1%)	5 (15.2%)	0.872	0.125	<0.001
Suspicious axillary lymph nodes					
Level I	19 (57.6%)	23 (69.7%)	0.613	0.138	<0.001
Levels II and/or III	1 (3.0%)	8 (24.2%)	0.178	0.157	0.073
Number of suspected LN					
<3	13 (39.4%)	12 (36.4%)	0.628	0.110	<0.001
≥3	6 (18.2%)	11 (33.3%)			

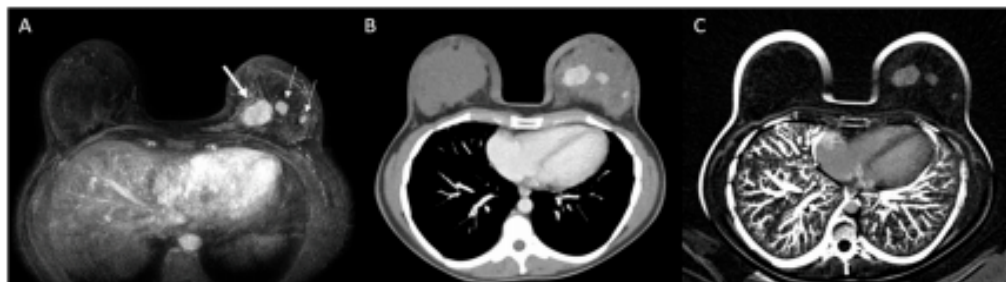


Figure 3. Patient with multicentric invasive breast carcinoma in the left breast. Breast MRI (A) identified the main tumor (thick arrow) and two additional lesions on the same breast (thin arrows), which were also identified on MDCT ((B): post-contrast; (C): subtraction).

The mean density of the index tumor on MDCT was 35 HU (median: 35 HU; SD: 8 HU; range: 20–52 HU) on pre-contrast images and 86 HU (median: 87 HU; SD: 19 HU; range: 53–139 HU) on post-contrast images. The mean enhancement was 51 HU (median: 54 HU; SD: 17 HU; range: 25–109 HU). Three patients showed additional findings on MDCT: one with suspicious lung nodules and a sternal lesion (bone lesion also characterized on breast MRI); one with a lytic bone lesion in the

sternum (not characterized on breast MRI); and one with diffuse lytic bone lesions (not characterized on breast MRI).

Eleven patients were submitted to surgery before systemic treatment and had the pathological results (gold-standard) compared to breast MRI and MDCT. The analysis of ICC and Bland–Altman plots (Figure 4) showed that MRI had a slightly better agreement with tumor size on pathology (ICC: 0.807; 95% CI: 0.282–0.948; $p = 0.008$) than MDCT (ICC: 0.750; 95% CI: 0.070–0.933; $p = 0.020$); however, both methods showed similar agreement with pathology for T staging (Table 2). Eight cases had metastatic axillary lymph nodes on pathology, including five cases with suspicious lymph nodes on MDCT and three cases with suspicious lymph nodes on MRI. MDCT also showed a better agreement with pathology on the number of metastatic lymph nodes (Table 3).

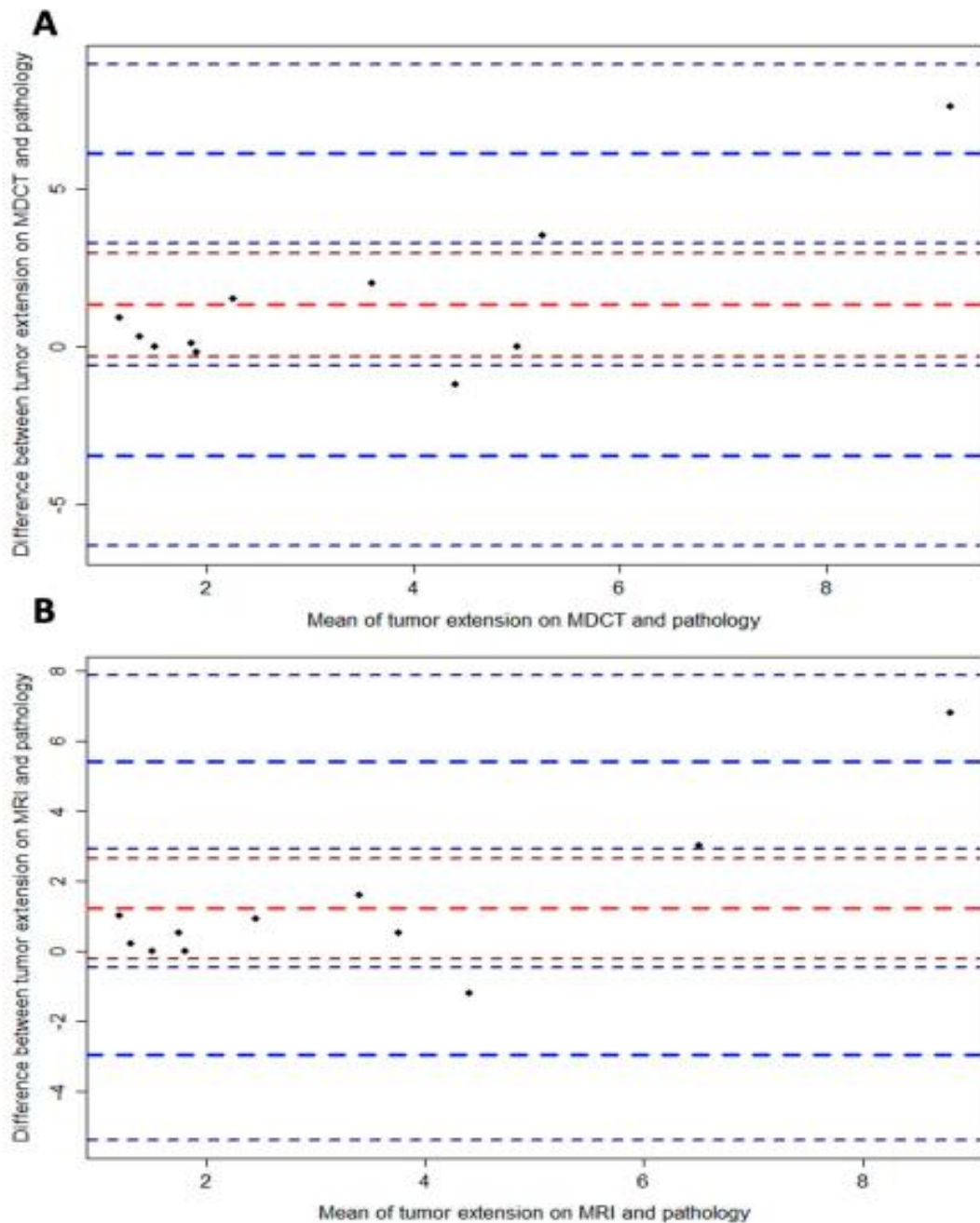
Table 2. Comparison between T staging evaluated by breast MRI and MDCT with pathology ($n = 11$).

T Staging on Breast MRI and MDCT	T Staging on Pathology			Kappa (SE)	p
	T1	T2	T3		
Breast MRI					
T1 (<2.1 cm)	5	0	0	0.699 (0.185)	0.002
T2 (2.1–5.0 cm)	1 [*]	3	0		
T3 (>5 cm)	0	1 [#]	1		
MDCT					
T1 (<2.1 cm)	5	0	0	0.699 (0.185)	0.002
T2 (2.1–5.0 cm)	1 [†]	3	0		
T3 (>5 cm)	0	1 ^μ	1		

Discordant cases: ^{*} MRI: 2.9 cm; MDCT: 1.8 cm; Pathology: 2.0 cm; [#] MRI: 8.0 cm; MDCT: 5.0 cm; Pathology: 5.0 cm; [†] MRI: 2.0 cm; MDCT: 3.0 cm; Pathology: 1.5 cm; ^μ MRI: 4.0 cm; MDCT: 7.0 cm; Pathology: 3.5 cm.

Table 3. Comparison of the number of suspected lymph nodes (LN) on breast MRI and MDCT and number of metastatic LN on pathology ($n = 11$).

Number of Suspected LN on Breast MRI and MDCT	Number of Metastatic LN on Pathology			Kappa (SE)	p
	0	1–2	>2		
Breast MRI					
0	3	4	1	0.165 (0.152)	0.354
1–2	0	2	1		
>2	0	0	0		
MDCT					
0	3	3	0	0.429 (0.214)	0.038
1–2	0	3	1		
>2	0	0	1		



Concordance	MD	MD 95% CI	LL	LL 95% CI	UL	UL 95% CI
MDCT vs. Pathology	1.318	(-0.321; 2.957)	-3.464	(-6.303; -0.625)	6.101	(3.261; 8.940)
MRI vs. Pathology	1.209	(-0.224; 2.642)	-2.972	(-5.454; -0.490)	5.39	(2.908; 7.872)

MD: mean difference; 95%CI: 95% confidence interval; LL: lower limit; UL: upper limit.

Figure 4. Bland–Altman plots for comparison of the differences between the tumor sizes on MDCT (A) or MRI (B) and pathology in breast cancer patients ($n = 11$). Red line represents mean differences with 95% CI (dark red lines), blue lines represent the limits of agreement (upper and lower limits) with 95% CI (dark blue lines), and each dot represent an included case.

4. Discussion

Our results showed that MDCT with a dedicated breast protocol can be used for distant and locoregional staging in breast cancer patients. MDCT features showed good agreement with breast MRI, which is considered the most accurate imaging method for preoperative breast cancer locoregional staging. Additionally, MDCT showed a higher number of suspicious axillary lymph nodes than MRI, especially on levels II and III, and a lower number of additional benign biopsies. On patients who had available surgical pathology information, MDCT and MRI showed similar agreement with pathology for T staging, and MDCT showed better agreement on the number of metastatic lymph nodes.

Currently, MDCT has a limited role in breast cancer management. This method is not recommended for breast cancer screening or diagnosis due to the higher radiation dose and lower diagnostic accuracy in comparison to conventional breast imaging methods (mammography, ultrasound, and MRI). However, chest MDCT is already performed for distant staging in many breast cancer patients, and a dedicated protocol for breast evaluation can add additional information for locoregional staging and treatment planning, e.g., tumor extension and axillary lymph node status, with similar exam time and radiation dose. Indeed, MDCT could even overcome some of the perceived limitations of breast MRI, such as nodal evaluation and false-positive additional lesions.

Prior studies have also demonstrated that tumor size accessed on MDCT images has a good correlation with pathological tumor size, providing appropriate information for the determination of adequate surgical margins [11,13]. However, there are concerns about the capability of MDCT to identify the intraductal component of a breast cancer. While some authors have shown that MDCT is effective in detecting ductal carcinoma in situ (DCIS), especially the more aggressive types, other authors have shown that MDCT has a lower sensitivity than MRI [14,17,18]. In the present study, we were not able to compare MDCT and MRI in the detection of intraductal spread due to the small sample size, which should be evaluated in future investigations.

Unlike our protocol, previous studies performed MDCT in the supine position and suggested that it could be an advantage over MRI because it allows better surgical simulation. We chose to perform the exams in the prone position, as it improves the evaluation of the breast parenchyma and allows a better correlation to MRI, in addition to the fact that the breast surgeons at our institution are already used to planning surgery with prone breast MRI. Recently, dual-energy CT was also proposed for locoregional staging of breast cancer. Volterrani et al. evaluated 31 patients with breast cancer and found that dual-energy CT had a good correlation with pathologic analysis on tumor size and cancer distribution (unifocal, multifocal, or multicentric); however, there was no comparison to MRI in that study [25]. In our initial experience, dual-energy CT requires little more radiation dose and has imaging quality similar to subtraction, which is why we prefer the second technique.

The density of breast cancers observed in our sample was similar to those of prior studies, and this information could be useful to characterize additional lesions found on MDCT. Lin et al. evaluated 97 patients with 102 breast lesions and found the optimal cut-offs to differentiate malignant from benign lesions were 32 HU on pre-contrast images (sensitivity, 72%; specificity, 71%; accuracy, 72%), 57 HU on post-contrast enhanced images (sensitivity, 100%; specificity, 83%; accuracy, 89%), and 33 HU enhancement between pre- and post-contrast images (sensitivity, 83%; specificity, 95%; accuracy, 93%) [15].

Our data demonstrated that MDCT depicts more suspicious lymph nodes than MRI, especially on axillary levels II and III. These findings could be explained by the limited ability to obtain a complete visualization of the axilla on breast MRI without dedicated axillary protocol [26]. Prior studies have also demonstrated a high accuracy of MDCT in predicting axillary metastases in breast cancer [27–29]. Recently, Chen et al. evaluated 148 breast cancer patients and found that the most important predictors of axillary lymph node metastasis on MDCT were cortical thickness > 3 mm and non-fatty hilum. In that study, MDCT's sensitivity and specificity for axillary lymph node metastasis prediction based on combined-variated analysis were 85.3% and 87.4%, respectively [27]. MDCT can also be used to distinguish axilla nodal metastasis after neoadjuvant chemotherapy; however, the possibility of

false-negative nodal micrometastases is higher, especially in patients with node-positive disease on the pre-treatment MDCT [30].

The results of this study should be considered in the context of its limitations. The small sample size may have hindered some results and have precluded further quantitative analyses. Patients with smaller tumors were not included in this study, as they do not routinely perform staging chest CT at our institution; thus, mean tumor size of our sample was larger than the general breast cancer patients' population. We used 10 mm as the cut-off value to determine concordance between MDCT and MRI based on prior studies [31,32] and potential clinical relevance; however, this value is arbitrary, and there is no standardized cut off value to determine concordance on tumor size between different methods. Because most stage II or III breast cancer patients are now subjected to neoadjuvant chemotherapy, it is not possible to have a proper comparison of tumor extension or number of affected lymph nodes with pathology (gold-standard) in those cases. Nevertheless, the technique presented here showed promising results for breast cancer locoregional staging, which should be confirmed in future larger studies, in order to define an optimized MDCT protocol in this scenario.

In conclusion, MDCT with dedicated breast protocol is feasible and shows substantial agreement with MRI features in newly diagnosed stage II or III breast cancer patients. This method could potentially be useful when breast MRI is contraindicated or unavailable, allowing locoregional and systemic staging with a single examination, reducing costs and improving logistics for these patients.

Author Contributions: Conceptualization, V.C.F. and A.G.V.B.; methodology, V.C.F., L.G., P.N.V.P.B., and A.G.V.B.; formal analysis, V.F.C.; investigation, V.C.F. and A.G.V.B.; writing—original draft preparation, V.C.F., V.F.C., and A.G.V.B.; writing—review and editing, V.C.F., L.G., P.N.V.P.B., V.F.C., and A.G.V.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: The authors wish to acknowledge the technical support given by Canon Medical Systems for the development of this research.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Giuliano, A.E.; Connolly, J.L.; Edge, S.B.; Mittendorf, E.A.; Rugo, H.S.; Solin, L.J.; Weaver, D.L.; Winchester, D.J.; Hortobagyi, G.N. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA. Cancer J. Clin.* **2017**, *67*, 290–303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lee, S.C.; Jain, P.A.; Jethwa, S.C.; Tripathy, D.; Yamashita, M.W. Radiologist's role in breast cancer staging: Providing key information for clinicians. *Radiographics* **2014**, *34*, 330–342. [[CrossRef](#)]
- Kuhl, C.K.; Lehman, C.; Bedrosian, I. Imaging in Locoregional Management of Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2020**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ray, K.M.; Hayward, J.H.; Joe, B.N. Role of MR Imaging for the Locoregional Staging of Breast Cancer. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* **2018**, *26*, 191–205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Plana, M.N.; Carreira, C.; Muriel, A.; Chiva, M.; Abaira, V.; Emparanza, J.I.; Bonfill, X.; Zamora, J. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: Systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur. Radiol.* **2012**, *22*, 26–38. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Medeiros, L.R.; Duarte, C.S.; Rosa, D.D.; Edelweiss, M.I.; Edelweiss, M.; Silva, F.R.; Winnikow, E.P.; Simões Pires, P.D.; Rosa, M.I. Accuracy of magnetic resonance in suspicious breast lesions: A systematic quantitative review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* **2011**, *126*, 273–285. [[CrossRef](#)]
- Mann, R.M.; Cho, N.; Moy, L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology* **2019**, *292*, 520–536. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Goetz, M.P.; Gradishar, W.J.; Anderson, B.O.; Abraham, J.; Aft, R.; Allison, K.H.; Blair, S.L.; Burstein, H.J.; Dang, C.; Elias, A.D.; et al. Breast Cancer, Version 3.2018. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **2019**, *17*, 118–126. [[CrossRef](#)]
- O'Connell, A.M.; Karellas, A.; Vedantham, S.; Kawakyu-O'Connor, D.T. Newer Technologies in Breast Cancer Imaging: Dedicated Cone-Beam Breast Computed Tomography. *Semin. Ultrasound CT MRI* **2018**, *39*, 106–113. [[CrossRef](#)]

10. Taba, S.T.; Gureyev, T.E.; Alakhras, M.; Lewis, S.; Lockie, D.; Brennan, P.C. X-Ray Phase-Contrast Technology in Breast Imaging: Principles, Options, and Clinical Application. *Am. J. Roentgenol.* **2018**, *211*, 133–145. [[CrossRef](#)]
11. Doihara, H.; Fujita, T.; Takabatake, D.; Takahashi, H.; Ogasawara, Y.; Shimizu, N. Clinical Significance of Multidetector-Row Computed Tomography in Breast Surgery. *Breast J.* **2006**, *12*, S204–S209. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Inoue, M.; Sano, T.; Watai, R.; Ashikaga, R.; Ueda, K.; Watatani, M.; Nishimura, Y. Dynamic Multidetector CT of Breast Tumors: Diagnostic Features and Comparison with Conventional Techniques. *Am. J. Roentgenol.* **2003**, *181*, 679–686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Inoue, T.; Tamaki, Y.; Hamada, S.; Yamamoto, S.; Sato, Y.; Tamura, S.; Kim, S.J.; Tanji, Y.; Miyoshi, Y.; Taguchi, T.; et al. Usefulness of three-dimensional multidetector-row CT images for preoperative evaluation of tumor extension in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* **2005**, *89*, 119–125. [[CrossRef](#)]
14. Kimijima, I.; Yoshida, K.; Tamura, R.; Moriya, T. Effectiveness of multi-detector row computed tomography in detection of the presence and extent of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer* **2013**, *20*, 26–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Lin, Y.P.; Hsu, H.H.; Ko, K.H.; Chu, C.M.; Chou, Y.C.; Chang, W.C.; Chang, T.H. Differentiation of Malignant and Benign Incidental Breast Lesions Detected by Chest Multidetector-Row Computed Tomography: Added Value of Quantitative Enhancement Analysis. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0154569. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Perrone, A.; Lo Mele, L.; Sassi, S.; Marini, M.; Testaverde, L.; Izzo, L.; Marini, M. MDCT of the Breast. *Am. J. Roentgenol.* **2008**, *190*, 1644–1651. [[CrossRef](#)]
17. Shimauchi, A.; Yamada, T.; Sato, A.; Takase, K.; Usami, S.; Ishida, T.; Moriya, T.; Takahashi, S. Comparison of MDCT and MRI for evaluating the intraductal component of breast cancer. *AJR. Am. J. Roentgenol.* **2006**, *187*, 322–329. [[CrossRef](#)]
18. Nakahara, H.; Namba, K.; Wakamatsu, H.; Watanabe, R.; Furusawa, H.; Shirouzu, M.; Matsu, T.; Tanaka, C.; Akiyama, F.; Ifuku, H.; et al. Extension of breast cancer: Comparison of CT and MRI. *Radiat. Med.* **2002**, *20*, 17–23.
19. Allison, K.H.; Hammond, M.E.H.; Dowsett, M.; McKernin, S.E.; Carey, L.A.; Fitzgibbons, P.L.; Hayes, D.F.; Lakhani, S.R.; Chavez-MacGregor, M.; Perlmutter, J.; et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* **2020**. [[CrossRef](#)]
20. Wolff, A.C.; McShane, L.M.; Hammond, M.E.H.; Allison, K.H.; Fitzgibbons, P.; Press, M.F.; Harvey, B.E.; Mangu, P.B.; Bartlett, J.M.S.; Hanna, W.; et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2018**, *142*, 1364–1382. [[CrossRef](#)]
21. Kuroki-suzuki, S.; Kuroki, Y.; Ishikawa, T. Diagnosis of breast cancer with multidetector computed tomography: Analysis of optimal delay time after contrast media injection. *J. Clin. Imaging* **2010**, *34*, 14–19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Morris, E.A.; Comstock, C.E.; Lee, C.H. *ACR BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System*, 5th ed.; American College of Radiology: Reston, VA, USA, 2013.
23. Koo, T.K.; Li, M.Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J. Chiropr. Med.* **2016**, *15*, 155–163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Landis, J.R.; Koch, G.G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* **1977**, *33*, 159–174. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Volterrani, L.; Gentili, F.; Fausto, A.; Pelini, V.; Sardanelli, F.; Mazzei, M.A.; Volterrani, L.; Gentili, F.; Fausto, A. Dual-Energy CT for Locoregional Staging of Breast Cancer: Preliminary Results. *Am. J. Roentgenol.* **2020**, *214*, 707–714. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Marino, M.A.; Avendano, D.; Zapata, P.; Riedl, C.C.; Pinker, K. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *Oncologist* **2020**, *25*. [[CrossRef](#)]
27. Nasu, Y.; Shikishima, H.; Miyasaka, Y.; Nakakubo, Y.; Ichinokawa, K.; Kaneko, T. A study of the assessment of axillary lymph nodes before surgery for breast cancer using multidetector-row computed tomography. *Surg. Today* **2010**, *40*, 1023–1026. [[CrossRef](#)]
28. Ogasawara, Y.; Doihara, H.; Shiraiwa, M.; Ishihara, S. Multidetector-row computed tomography for the preoperative evaluation of axillary nodal status in patients with breast cancer. *Surg. Today* **2008**, *38*, 104–108. [[CrossRef](#)]

29. Chen, C.F.; Zhang, Y.L.; Cai, Z.L.; Sun, S.M.; Lu, X.F.; Lin, H.Y.; Liang, W.Q.; Yuan, M.H.; Zeng, D. Predictive value of preoperative multidetector-row computed tomography for axillary lymph nodes metastasis in patients with breast cancer. *Front. Oncol.* **2019**, *9*, 1–10. [[CrossRef](#)]
30. Cheung, Y.C.; Chen, S.C.; Hsieh, I.C.; Lo, Y.F.; Tsai, H.P.; Hsueh, S.; Yen, T.C. Multidetector computed tomography assessment on tumor size and nodal status in patients with locally advanced breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2006**, *32*, 1186–1190. [[CrossRef](#)]
31. Rominger, M.; Berg, D.; Frauenfelder, T.; Ramaswamy, A.; Timmesfeld, N. Which Factors Influence MRI-pathology Concordance of Tumour Size Measurements in Breast Cancer? *Eur. Radiol.* **2016**, *26*, 1457–1465. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Haraldsdóttir, K.H.; Jónsson, Þ.; Halldórsdóttir, A.B.; Tranberg, K.G.; Ásgeirsson, K.S. Tumor Size of Invasive Breast Cancer on Magnetic Resonance Imaging and Conventional Imaging (Mammogram/Ultrasound): Comparison with Pathological Size and Clinical Implications. *Scand. J. Surg.* **2017**, *106*, 68–73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Iodinated Contrast Enhancement of Breast Cancer on Prone Multidetector Computed Tomography—Preliminary Findings

Vinicius C. Felipe, MD, Paula N.V.P. Barbosa, MD, PhD,
Rubens Chojniak, MD, PhD, and Almir G.V. Bitencourt, MD, PhD

Objectives: Contrast-enhanced breast imaging has gained increasing importance in the diagnosis and management of breast cancer. The aim of this study was to assess breast cancer enhancement after contrast administration on prone multidetector computed tomography (MDCT).

Materials and Methods: This retrospective, unicentric, institutional review board-approved study included patients with newly diagnosed breast cancer who were submitted to contrast-enhanced MDCT in prone position, with image acquisition before and after nonionic iodinated contrast administration.

Results: Sixty breast cancer patients aged between 31 and 74 years (mean, 49 years) were included. Most patients (n = 50, 83.3%) had no special type invasive breast carcinoma and luminal subtype (n = 45, 75%). All index breast tumors were identified on prone MDCT. Forty-three cases (70.5%) presented as mass, 13 (21.3%) as nonmass enhancement and 4 (6.6%) as both mass and nonmass enhancement. Mean tumor density was 37.8 HU and 87.9 HU on precontrast and postcontrast images, respectively. Mean contrast enhancement was 50.2 HU (range, 20–109 HU). There were no statistically significant differences in tumor enhancement according to histological type, molecular subtype, nuclear grade, tumor size, or imaging presentation.

Conclusions: Our results show that breast cancer usually can be identified and have significant contrast enhancement on prone MDCT images. This method could be used as an alternative when other contrast-enhanced breast imaging methods are not available.

Key Words: breast cancer, computed tomography, contrast media

(*J Comput Assist Tomogr* 2022;00: 00–00)

Breast cancer morphologic features are usually evaluated through conventional breast imaging, including full-field digital mammography, digital breast tomosynthesis, and breast ultrasound. However, contrast-enhanced breast imaging has gained increasing importance in the diagnosis and management of breast cancer. Breast magnetic resonance imaging (MRI) and, more recently, contrast-enhanced mammography have allowed an improved assessment of breast tumors, especially in patients with dense breasts, suggesting that both gadolinium and iodinated-based contrast agents can be used to characterize tumor vascularity.^{1,2}

Computed tomography (CT) has always been considered an inaccurate method for breast evaluation; however many studies have shown that conventional chest CT is able to detect malignant breast lesions.^{3–10} Dedicated CT devices developed for breast assessment, using technologies, such as “cone beam” and “phase contrast,” have shown promising results.^{11–14} However, only few studies have evaluated the performance of conventional multide-

tector CT (MDCT) devices in the evaluation of breast lesions (Table 1).^{15–22}

Recently, prone MDCT with dedicated breast protocol has been shown to be feasible and showed substantial agreement with MRI features in breast cancer patients.²³ Nonetheless, further studies are necessary to better characterize the behavior of breast cancer on MDCT. The aim of this study was to assess breast cancer enhancement after iodinated contrast administration on prone MDCT.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

This retrospective unicentric study was approved by the institutional ethics review board and included patients with newly diagnosed breast cancer who were submitted to breast MRI for locoregional staging and contrast-enhanced MDCT of the chest for systemic staging between March 2019 and July 2021. At our institution, breast MRI is performed for locoregional staging in selected breast cancer patients, at the discretion of the breast surgeon, including high-risk patients, suspected multifocal, multicentric, or bilateral disease, and discrepancy between tumor size at clinical examination and conventional imaging (mammography and ultrasound). Typical indications for chest and abdominal MDCT for systemic staging in breast cancer patients at our institution include clinical stage III for all subtypes or clinical stage II for triple negative or Her2 subtypes. Included patients were submitted to chest CT using a dedicated protocol for breast evaluation, in prone position, using a specially custom-made device (Fig. 1), which reproduces the breast MRI position, with image acquisition before and after nonionic iodinated contrast administration.

MDCT Protocol

Multidetector CT examinations were performed on a 128-channel device, with a 0.5-mm slice thickness, before and after administration of 1 to 2 mL of the nonionic contrast material ioversol (Optiray 320; Mallinckrodt Medical Inc., St. Louis, MI) per kilogram of body weight intravenously with a semiautomated power injector at a rate of 4 mL/s. Chest images acquisition was performed 80 to 90 seconds after the contrast administration (portal venous phase). Multidetector CT images were sent to the Picture Archiving and Communication System for analysis and interpretation, which allows multiplanar, subtracted, and 3D maximum intensity projection reformats.

Image Assessment and Analysis

Breast images in this study were typically assessed using narrow window width (eg, brain window) to improve contrast between enhancing and nonenhancing soft-tissue areas in the breast parenchyma; no computer-aided diagnosis system was used. Two radiologists with 5 and 10 years of experience in breast and cancer imaging reviewed MDCT images after analyzing conventional imaging methods (mammography and ultrasound), histological results

From the Department of Imaging, A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil. Received for publication January 11, 2022; accepted July 6, 2022.

Correspondence to: Almir Galvão Vieira Bitencourt, MD, PhD, Department of Imaging, AC Camargo Cancer Center, R. Prof. Antônio Prudente, 211, 01509-010, São Paulo, SP, Brazil (e-mail: almir.bitencourt@accamargo.org.br).

The authors declare no conflict of interest.
Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
DOI: 10.1097/RCT.0000000000001385

TABLE 1. Summary of the Main Findings of Prior Studies on MDCT Analysis of Breast Lesions

Author (Year)	N	Main Result
Nakahara 2002 ¹⁵	50	3D helical CT can provide good information about the spread of breast cancer and could be an alternative to 3D MRI for preoperative examination of breast cancer.
Inoue 2003 ¹⁶	149	MDCT can help to distinguish benign lesions from carcinomas and add to the data obtained with mammography or sonography in patients with suspected breast tumors.
Inoue 2005 ¹⁷	143	MDCT images can assess breast cancer tumor extension highly accurately.
Doihara 2006 ¹⁸	136	MDCT can provide appropriate information on tumor extent for the determination of adequate surgical margins
Shimauchi 2006 ¹⁹	69	MDCT is less precise than MRI for evaluating the intraductal component of breast cancer.
Perrone 2008 ²⁰	61	Dynamic MDCT can be used in the differentiation of breast lesions suspected on mammography and sonography.
Kimijima 2012 ²¹	74	MDCT is highly effective for detecting DCIS, especially the more aggressive types of DCIS.
Lin 2016 ²²	97	The addition of the enhancement value (HU) to the MDCT improved the diagnostic accuracy in the differentiation of malignant from benign incidental breast lesions

DCIS, ductal carcinoma in situ

from prior percutaneous biopsies, and the breast MRI images. For each patient, a single breast lesion, defined as the dominant lesion (by size) if more than 1 was present, defined here as the “main” or “index” lesion, was classified regarding its imaging phenotype, on both breast MRI, and MDCT, as mass, nonmass enhancement (NME), or both (mass and NME). Mean tumor density (HU, Hounsfield units) of this index lesion was calculated on precontrast and postcontrast CT images, using a 2-dimensional, manually drawn, round or oval region of interest (ROI) covering most of the lesion, avoiding normal fibroglandular parenchyma, adipose tissue, and necrotic areas (Fig. 2). Lesion enhancement on CT was defined as the difference between postcontrast and precontrast tumor density.

MRI Protocol

Breast MRI was performed in a 1.5-T MR imaging system (Achieva; Philips Healthcare, Best, Netherlands; or Magnetom Aera; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) with an 8-channel dedicated breast coil in prone position. A standard dose (0.1 mmol/kg body weight) of gadopentetate dimeglumine (Magnevist; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Wayne, NJ) was injected intravenously as a bolus at 4 mL/s followed by a saline flush. Breast MRI imaging

protocol included the following: axial T1 gradient-echo phase, 3-dimensional (3D) imaging; sagittal fat-saturated short tau inversion recovery sequence; axial diffusion-weighted images using spin-echo, single-shot echo planar imaging sequence; dynamic contrast enhancement including 5 axial T1-weighted fat-saturated gradient-echo phases (1 precontrast and 4 postcontrast); and sagittal T1-weighted fat-saturated high-resolution, 3D gradient-echo pulse sequence.

Pathology Assessment

All pathologic results were performed in the institution. According to the fourth edition of the World Health Organization Classification of Breast Tumors, breast malignancies were classified in invasive breast carcinoma of no special type (NST), previously known as invasive ductal carcinoma, and special types invasive breast carcinomas, which includes all other histologic types.²⁴ Expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) were obtained from immunohistochemical (IHC) analysis, according to the American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guidelines.^{25,26} Tumors were classified based on IHC



FIGURE 1. Images of the device used to perform chest MDCT on prone position (A) and patient position during the examination (B). “Figure 1 can be viewed online in color at www.jcat.org.”

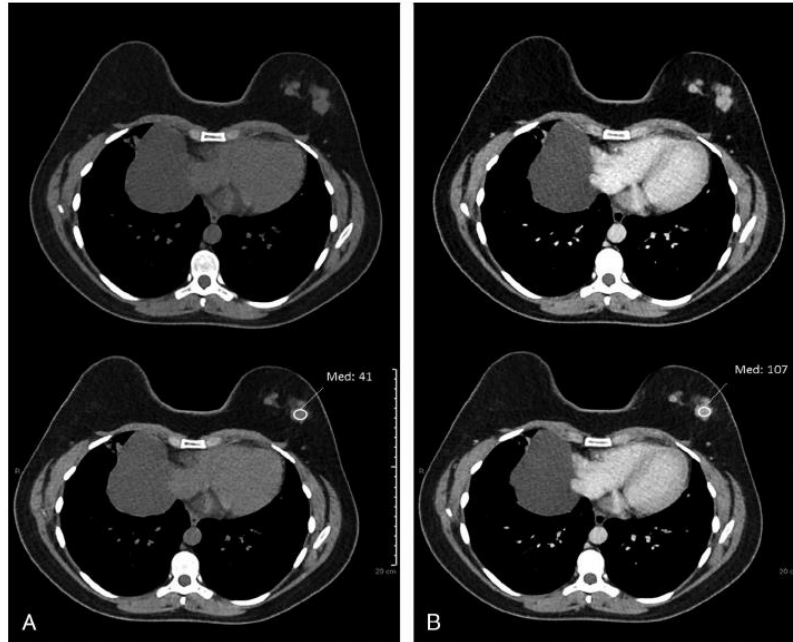


FIGURE 2. Example of ROI placement to measure density before (A) and after (B) iodinated contrast administration on tumor located in the lower outer quadrant of the left breast (2.4 cm index lesion in a multifocal, grade 3, ER/PR+, Her2- NST invasive carcinoma).

results in one of the following molecular subtypes: luminal (ER/PR-positive; HER2-negative or positive); HER2 overexpressing (ER/PR-negative and HER2-positive); and triple-negative (ER/PR-negative and HER2-negative).

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS software, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Frequencies and percentages were used to describe categorical variables, and mean, standard deviation (SD), and ranges were used to describe continuous variables. Imaging presentation was grouped as mass compared between MDCT and MRI using the Fleiss kappa coefficient (K) with standard error (SE). Agreement was considered poor (K less than 0.19), weak (K between 0.20 and 0.39), moderate (K between 0.40 and 0.59), substantial (K between 0.60 and 0.79), or almost perfect (K higher than 0.80).²⁷ The nonparametric Mann-Whitney test was used to analyze differences in tumor density values and other imaging and pathological tumor features. The significance level was fixed at 5% for all tests.

RESULTS

Sixty breast cancer patients aged between 31 and 74 years (mean, 49.0; SD, 11.6 years) were included. Most patients (n = 50, 83.3%) had NST invasive breast carcinoma and high nuclear grade (n = 48, 80.0%). Most common molecular subtype was luminal (n = 45, 75%), 10 patients (16.7%) were HER-2 overexpressing, and 5 (8.3%) were triple-negative.

At MRI, the index lesion presented as mass in 45 cases (75%), NME in 13 (21.7%) and both mass and NME in 2 (3.3%). Tumor size on MRI ranged from 0.8 to 12.0 cm (mean, 3.7; SD, 2.5 cm), being 14 (23.3%) stage T1 (<2 cm), 33 (55%) T2 (2–5 cm), and

13 (21.7%) T3 (>5 cm). Multifocality and multicentricity were observed in 20 (33.3%) and 18 (30%), respectively. Five tumors (8.3%) showed signs of nipple areola complex invasion, 6 (10%) had skin invasion, and 1 (1.7%) had pectoralis muscle invasion.

All index breast tumors were identified on prone MDCT; 43 cases (70.5%) presented as mass, 13 (21.3%) as NME, and 4 (6.6%) as both mass and NME. Table 2 shows that there was an almost perfect agreement on tumor presentation between MRI and MDCT (K = 0.830). Tumor size on MDCT ranged from 1.0 to 13.0 cm (mean, 3.5, SD, 2.5 cm). Table 3 shows the lesion density on precontrast and postcontrast images. There were no statistically significant differences in tumor enhancement according to histological type, hormonal receptors expression, HER-2 overexpression, subtype, nuclear grade, tumor size, or imaging presentation (Table 4).

DISCUSSION

In our study, the dominant (by size) “main” or “index” lesion in each patient as noted on MRI was readily identified and showed

TABLE 2. Comparison Between Type of Enhancement on Prone MDCT and Breast MRI (Kappa = 0.830)

Type of Enhancement on MRI	Type of Enhancement on CT		
	Mass	NME	Total
Mass	42 (93.3%)	3 (6.7%)	45 (100%)
NME	1 (6.7%)	14 (93.3%)	15 (100%)
Total	43 (71.7%)	17 (28.3%)	60 (100%)

TABLE 3. Density (HU) of Breast Tumors on Prone MDCT Before and After Contrast Administration, With Images on the Portal Venous Phase

	Mean	SD	Minimum	Maximum
Precontrast	37.8	12.0	20	106
Postcontrast	87.9	20.8	53	165
Enhancement	50.2	17.2	20	109

significant iodinated contrast enhancement on prone MDCT images. The imaging phenotype (defined as being “mass,” “nonmass enhancement,” or a “combination thereof”) of the index lesions for each patient on MDCT had an almost perfect agreement with the phenotype of the same index lesion as identified on breast MRI. No statistically significant difference in quantitative measures of tumor enhancement were seen on CT with regard to tumor histology or other features as seen on pathology (eg, HER-2 overexpression, nuclear grade, etc.).

Several techniques can be used to improve breast evaluation on MDCT. As previously observed on PET-CT studies, prone position provides better characterization of breast lesions and allows direct comparison to breast MRI.^{23,28,29} The use maximum intensity projection images in multiplanar projections also facilitates detection of breast lesions on chest CT.³⁰ Precontrast images are important to avoid false-positive results related to spontaneously hyperdense lesions, especially hematomas in patients submitted to prior biopsy, which can mimic breast cancer.^{31,32} Subtracted images can help to identify enhancing masses, however they are not usually necessary in our experience. Dual-energy acquisition have been also suggested, however further studies are still necessary.^{33,34}

Lin et al²² showed that enhancement is a useful tool to differentiate benign and malignant incidental breast lesions on CT. Perrone et al²⁰ showed that dynamic MDCT could also be used in the differential diagnosis of breast lesions on CT, however, it would be necessary to perform multiple image acquisitions, which would increase the radiation dose. Kuroki-Suzuki et al³⁵ analyzed 31 breast cancer patients submitted to MDCT and found that the optimal delay time to depict breast cancer is 80 seconds after contrast injection, regardless of the breast tissue density level. Using the same delay time, which corresponds to the portal venous phase on abdominal CT, all invasive breast carcinomas were identified on prone MDCT in our study, with mean enhancement of 50 HU, ranging from 20 to 109 HU.

In our study, we did not find any statistically significant association between tumor enhancement and pathological or IHC features. Ma et al³⁶ evaluated 240 invasive breast carcinomas with contrast-enhanced cone beam breast CT and compared imaging features with IHC receptors and molecular subtypes. The authors found that HER2-positive cancers mostly manifested as higher density lesions with higher enhancement, whereas triple-negative tumors showed lowest enhancement. In addition, higher enhancement was observed in lesions with low Ki-67 proliferation, and in luminal A subtype, in comparison to luminal B subtype.

This study has several limitations, mainly related to the small sample size, which may have hindered some results and have precluded further quantitative analyses. Most tumors in our sample were stage T2 or T3, because staging chest CT is not routinely performed for stage T1 tumors at our institution; thus, mean tumor size of our sample was larger than the general breast cancer patients' population. Besides, we did not evaluate the presence of ductal carcinoma in situ in this study. Microcalcifications are usually not seen on MDCT because of the method's spatial resolution. However,

TABLE 4. Differences in Tumor Density (HU) on Prone MDCT Before and After Contrast Administration, According to Different Pathological and Imaging Findings

Variables	N	Tumor Density (HU)			P
		Precontrast	Postcontrast	Enhancement	
Histological type					
NST carcinoma	50	37.3 ± 12.5	86.1 ± 21.1	48.8 ± 17.1	0.204
Special type carcinomas	10	39.8 ± 9.4	96.9 ± 17.6	57.1 ± 17.0	
Hormone receptors					
Positive	45	38.5 ± 13.2	88.0 ± 22.7	49.5 ± 18.9	0.309
Negative	15	35.4 ± 7.4	87.7 ± 14.7	52.3 ± 11.4	
HER-2 overexpression					
Absent	42	36.4 ± 7.8	85.0 ± 17.6	48.6 ± 16.6	0.327
Present	18	39.6 ± 17.9	93.2 ± 26.4	53.7 ± 19.2	
Subtype					0.478
Luminal	45	38.5 ± 13.2	88.0 ± 22.7	49.5 ± 18.9	
HER2	10	35.2 ± 8.1	84.0 ± 15.5	48.8 ± 11.2	
Triple-negative	5	35.8 ± 6.7	95.0 ± 10.8	59.2 ± 9.0	
Nuclear grade					
Low/Intermediate	12	36.3 ± 11.0	83.2 ± 18.5	46.9 ± 13.7	0.567
High	49	38.1 ± 12.3	89.1 ± 21.4	51.0 ± 18.1	
Tumor size at MRI					
< 5 cm	30	37.3 ± 12.8	85.6 ± 21.1	48.2 ± 17.0	0.097
≥ 5 cm	30	39.2 ± 9.2	96.4 ± 18.2	57.2 ± 17.1	
Tumor presentation at MRI					
Mass	45	37.9 ± 13.0	87.2 ± 21.6	49.4 ± 17.5	0.651
NME or mass and NME	15	37.3 ± 8.9	89.9 ± 19.1	52.6 ± 16.7	

TABLE 3. Density (HU) of Breast Tumors on Prone MDCT Before and After Contrast Administration, With Images on the Portal Venous Phase

	Mean	SD	Minimum	Maximum
Precontrast	37.8	12.0	20	106
Postcontrast	87.9	20.8	53	165
Enhancement	50.2	17.2	20	109

significant iodinated contrast enhancement on prone MDCT images. The imaging phenotype (defined as being “mass,” “nonmass enhancement,” or a “combination thereof”) of the index lesions for each patient on MDCT had an almost perfect agreement with the phenotype of the same index lesion as identified on breast MRI. No statistically significant difference in quantitative measures of tumor enhancement were seen on CT with regard to tumor histology or other features as seen on pathology (eg, HER-2 overexpression, nuclear grade, etc.).

Several techniques can be used to improve breast evaluation on MDCT. As previously observed on PET-CT studies, prone position provides better characterization of breast lesions and allows direct comparison to breast MRI.^{23,28,29} The use maximum intensity projection images in multiplanar projections also facilitates detection of breast lesions on chest CT.³⁰ Precontrast images are important to avoid false-positive results related to spontaneously hyperdense lesions, especially hematomas in patients submitted to prior biopsy, which can mimic breast cancer.^{31,32} Subtracted images can help to identify enhancing masses, however they are not usually necessary in our experience. Dual-energy acquisition have been also suggested, however further studies are still necessary.^{33,34}

Lin et al²² showed that enhancement is a useful tool to differentiate benign and malignant incidental breast lesions on CT. Perrone et al²⁰ showed that dynamic MDCT could also be used in the differential diagnosis of breast lesions on CT, however, it would be necessary to perform multiple image acquisitions, which would increase the radiation dose. Kuroki-Suzuki et al³⁵ analyzed 31 breast cancer patients submitted to MDCT and found that the optimal delay time to depict breast cancer is 80 seconds after contrast injection, regardless of the breast tissue density level. Using the same delay time, which corresponds to the portal venous phase on abdominal CT, all invasive breast carcinomas were identified on prone MDCT in our study, with mean enhancement of 50 HU, ranging from 20 to 109 HU.

In our study, we did not find any statistically significant association between tumor enhancement and pathological or IHC features. Ma et al³⁶ evaluated 240 invasive breast carcinomas with contrast-enhanced cone beam breast CT and compared imaging features with IHC receptors and molecular subtypes. The authors found that HER2-positive cancers mostly manifested as higher density lesions with higher enhancement, whereas triple-negative tumors showed lowest enhancement. In addition, higher enhancement was observed in lesions with low Ki-67 proliferation, and in luminal A subtype, in comparison to luminal B subtype.

This study has several limitations, mainly related to the small sample size, which may have hindered some results and have precluded further quantitative analyses. Most tumors in our sample were stage T2 or T3, because staging chest CT is not routinely performed for stage T1 tumors at our institution; thus, mean tumor size of our sample was larger than the general breast cancer patients' population. Besides, we did not evaluate the presence of ductal carcinoma in situ in this study. Microcalcifications are usually not seen on MDCT because of the method's spatial resolution. However,

TABLE 4. Differences in Tumor Density (HU) on Prone MDCT Before and After Contrast Administration, According to Different Pathological and Imaging Findings

Variables	N	Tumor Density (HU)			P
		Precontrast	Postcontrast	Enhancement	
Histological type					
NST carcinoma	50	37.3 ± 12.5	86.1 ± 21.1	48.8 ± 17.1	0.204
Special type carcinomas	10	39.8 ± 9.4	96.9 ± 17.6	57.1 ± 17.0	
Hormone receptors					
Positive	45	38.5 ± 13.2	88.0 ± 22.7	49.5 ± 18.9	0.309
Negative	15	35.4 ± 7.4	87.7 ± 14.7	52.3 ± 11.4	
HER-2 overexpression					
Absent	42	36.4 ± 7.8	85.0 ± 17.6	48.6 ± 16.6	0.327
Present	18	39.6 ± 17.9	93.2 ± 26.4	53.7 ± 19.2	
Subtype					0.478
Luminal	45	38.5 ± 13.2	88.0 ± 22.7	49.5 ± 18.9	0.567
HER2	10	35.2 ± 8.1	84.0 ± 15.5	48.8 ± 11.2	
Triple-negative	5	35.8 ± 6.7	95.0 ± 10.8	59.2 ± 9.0	
Nuclear grade					
Low/Intermediate	12	36.3 ± 11.0	83.2 ± 18.5	46.9 ± 13.7	0.567
High	49	38.1 ± 12.3	89.1 ± 21.4	51.0 ± 18.1	
Tumor size at MRI					
< 5 cm	30	37.3 ± 12.8	85.6 ± 21.1	48.2 ± 17.0	0.097
≥ 5 cm	30	39.2 ± 9.2	96.4 ± 18.2	57.2 ± 17.1	
Tumor presentation at MRI					
Mass	45	37.9 ± 13.0	87.2 ± 21.6	49.4 ± 17.5	0.651
NME or mass and NME	15	37.3 ± 8.9	89.9 ± 19.1	52.6 ± 16.7	

some authors have shown that intraductal component of breast cancer may present as NME on MDCT, similar to MRI.^{15,17–19,21}

In conclusion, in our limited retrospective review of 60 patients with invasive breast cancer, we found that the index carcinoma usually can be identified and has significant contrast enhancement on prone MDCT images. Besides, there was an almost perfect agreement between MDCT and MRI imaging phenotypes. Thus, future research should focus on using MDCT as an alternative when other contrast-enhanced breast imaging methods (eg, MRI and contrast-enhanced mammography) are not available and should include T1 unifocal breast cancers to see if results are reproducible in smaller lesions. Multidetector computed tomography performed with a specific protocol for breast evaluation could be especially interesting in patients with known invasive breast carcinoma to provide locoregional and systemic staging in a single examination, with no additional radiation.

REFERENCES

- Galati F, Moffa G, Pediconi F. Breast imaging: beyond the detection. *Eur J Radiol.* 2022;146:110051.
- Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced mammography: state of the art. *Radiology.* 2021;299:36–48.
- Al-katib S, Gupta G, Brudvik A, et al. A practical guide to managing CT findings in the breast. *Clin Imaging.* 2020;60:274–282.
- Asch D, DeWitt G, Hooley R. Incidental breast findings on computed tomography and MR imaging. *Radiol Clin N Am.* 2021;59:551–567.
- Monzawa S, Washio T, Yasuoka R, et al. Incidental detection of clinically unexpected breast lesions by computed tomography. *Acta Radiol.* 2013;54:374–379.
- Healey TT, Agarwal S, Patel R, et al. Cancer yield of incidental breast lesions detected on chest computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2018;42:453–456.
- Lin WC, Hsu HH, Li CS, et al. Incidentally detected enhancing breast lesions on chest computed tomography. *Korean J Radiol.* 2011;12:44–51.
- Poyraz N, Emlik GD, Keskin S, et al. Incidental breast lesions detected on computed thorax tomography. *J Breast Heal.* 2015;11:163–167.
- Bach AG, Abbas J, Jasaabuu C, et al. Comparison between incidental malignant and benign breast lesions detected by computed tomography: a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2013;57:529–533.
- Schramm D, Jasaabuu C, Bach AG, et al. Costs associated with evaluation of incidental breast lesions identified on computed tomography. *Br J Radiol.* 2016;89:20140847.
- O'Connell AM, Karellas A, Vedantham S, et al. Newer Technologies in Breast Cancer Imaging: dedicated cone-beam breast computed tomography. *Semin Ultrasound CT MR.* 2018;39:106–113.
- Taba ST, Gureyev TE, Alakhras M, et al. X-ray phase-contrast technology in breast imaging: principles, options, and clinical application. *Am J Roentgenol.* 2018;211:133–145.
- Zhu Y, O'Connell AM, Ma Y, et al. Dedicated breast CT: state of the art-Part I. Historical evolution and technical aspects. *Eur Radiol.* 2021;32:1579–1589.
- Zhu Y, O'Connell AM, Ma Y, et al. Dedicated breast CT: state of the art-Part II. Clinical application and future outlook. *Eur Radiol.* 2021;32:2286–2300.
- Nakahara H, Namba K, Wakamatsu H, et al. Extension of breast cancer: comparison of CT and MRI. *Radiat Med.* 2002;20:17–23.
- Inoue M, Sano T, Watai R, et al. Dynamic multidetector CT of breast tumors: diagnostic features and comparison with conventional techniques. *Am J Roentgenol.* 2003;181:679–686.
- Inoue T, Tamaki Y, Hamada S, et al. Usefulness of three-dimensional multidetector-row CT images for preoperative evaluation of tumor extension in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89:119–125.
- Doihara H, Fujita T, Takabatake D, et al. Clinical significance of multidetector-row computed tomography in breast surgery. *Breast J.* 2006;12(s2):S204–S209.
- Shimauchi A, Yamada T, Sato A, et al. Comparison of MDCT and MRI for evaluating the intraductal component of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187:322–329.
- Perrone A, Lo Mele L, Sassi S, et al. MDCT of the breast. *Am J Roentgenol.* 2008;190:1644–1651.
- Kimijima I, Yoshida K, Tamura R, et al. Effectiveness of multi-detector row computed tomography in detection of the presence and extent of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer.* 2013;20:26–33.
- Lin YP, Hsu HH, Ko KH, et al. Differentiation of malignant and benign incidental breast lesions detected by chest multidetector-row computed tomography: added value of quantitative enhancement analysis. Gorlova OY, ed. *PLoS One.* 2016;11:e0154569.
- Felipe VC, Graziano L, Barbosa PNVP, et al. Multidetector computed tomography with dedicated protocol for breast cancer locoregional staging: feasibility study. *Diagnostics (Basel).* 2020;10:479.
- Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care (Basel).* 2013;8:149–154.
- Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP Guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38:1346–1366.
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1364–1382.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:159–174.
- Moy L, Noz ME, Maguire GQ, et al. Prone MammoPET acquisition improves the ability to fuse MRI and PET breast scans. *Clin Nucl Med.* 2007;32:194–198.
- Teixeira SC, Koolen BB, Vogel WV, et al. Additional prone 18F-FDG PET/CT acquisition to improve the visualization of the primary tumor and regional lymph node metastases in stage II/III breast Cancer. *Clin Nucl Med.* 2016;41:e181–e186.
- Margolies LR, Salvatore M, Tam K, et al. Breast mass assessment on chest CT: axial, sagittal, coronal or maximal intensity projection? *Clin Imaging.* 2020;63:60–64.
- Levin D, Lantsberg S, Giladi MR, et al. Post contusion breast hematoma mimicking malignancy on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2020;45:552–554.
- Nguyen QD, Tenreiro A, Roberts JT, et al. Hematoma mimicking breast cancer on CT scan and breast ultrasound. *Cureus.* 2020;12:e9099.
- Volterrani L, Gentili F, Fausto A, et al. Dual-energy CT for locoregional staging of breast cancer: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214:707–714.
- Wang X, Liu D, Zeng X, et al. Dual-energy CT quantitative parameters for evaluating Immunohistochemical biomarkers of invasive breast cancer. *Cancer Imaging.* 2021;21:4.
- Kuroki-suzuki S, Kuroki Y, Ishikawa T. Diagnosis of breast cancer with multidetector computed tomography: analysis of optimal delay time after contrast media injection. *Clin Imaging.* 2010;34:14–19.
- Ma Y, Liu A, O'Connell AM, et al. Contrast-enhanced cone beam breast CT features of breast cancers: correlation with immunohistochemical receptors and molecular subtypes. *Eur Radiol.* 2021;31:2580–2589.

RGH: _____ Idade: _____ anos.

Tipo histológico: (1) NST (2) Outro: _____

Subtipo Molecular: (1) Luminal A (2) Luminal B (3) HER2 (4) Triplo Negativo

Marcadores: Receptor de Estrógeno _____

Receptor de Progesterona _____

HER2: _____

KI67: _____

Grau histológico:

Grau Nuclear:

Número de mitoses:

Localização: Mama (1) Direita (2) Esquerda

Quadrante: (1) QSL (2) QSM (3) QIL (4) QIM (5) Região central

RM:

Padrão de realce da mama: (1) Mínimo (2) Leve (3) Moderado (4) Acentuado

Tipo de Lesão: (1) Nódulo (2) Realce Não nodular (3) Ambos

SE NÓDULO: Margens: (1) Circunscritas (2) Não Circunscritas

SE REALCE NÃO NODULAR: (1) Focal (2) Linear (3) Segmentar (4) Regional
(5) Múltiplas regiões (6) Difusa

Lesão Adicional: (1) Não (2) Sim benigna (3) Sim maligna (4) não investigado

Multifocal: (1) Não (2) Sim

Multicentrico: (1) Não (2) Sim

Invasão CAP: (1) Não (2) Sim

Invasão Pele: (1) Não (2) Sim

Invasão Parede: (1) Não (2) Sim

Linfonodo Axilar Suspeito: (1) Não (2) Sim

Se sim: (1) Nível I (2) Nível II (3) Nível III

Quantos: _____

Outros Achados: (1) Não (2) Sim

Se sim qual: _____

Tamanho da maior lesão (maior eixo): _____ mm

Extensão (total): _____ mm

TC

Tipo de Lesão: (1) Nódulo (2) Realce Não nodular (3) Ambos

SE NÓDULO: Margens: (1) Circunscritas (2) Não Circunscritas

SE REALCE NÃO NODULAR: (1) Focal (2) Linear (3) Segmentar (4) Regional
(5) Múltiplas regiões (6) Difusa

Lesão Adicional: (1) Não (2) Sim benigna (3) Sim maligna (4) não investigado

Multifocal: (1) Não (2) Sim

Multicentrico: (1) Não (2) Sim

Invasão CAP: (1) Não (2) Sim

Invasão Pele: (1) Não (2) Sim

Invasão Parede: (1) Não (2) Sim

Linfonodo Axilar Suspeito: (1) Não (2) Sim

Se sim: (1) Nível I (2) Nível II (3) Nível III

Quantos: _____

Outros Achados: (1) Não (1) Sim

Se sim qual: _____

Tamanho da maior lesão (maior eixo): _____ mm

Extensão (total): _____ mm

Nódulo:

Densidade Pré-contraste: _____ U.H..

Densidade Pós-contraste: _____ U.H..

Lesão adicional:

Densidade Pré-contraste: _____ U.H..

Densidade Pós-contraste: _____ U.H..

Patologia:

Tipo de cirurgia: (1) Mastectomia (2) Adenomastectomia (3) Cirurgia Conservadora

Tamanho: _____ mm

CDIS associado: (1) Não (2) Sim

Multifocal: (1) Não (2) Sim

Multicentrico: (1) Não (2) Sim

Número de linfonodos Comprometidos

Fez QT neoadjuvante: (1) Não (2) Sim

Se sim: (1) RCB0 Resposta completa (2) RCB1 Doença residual mínima (3) RCB2 Doença residual moderada (4) RCB3 Doença residual acentuada

Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RESOLUÇÃO 466/12 CNS/MS

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DA PARTICIPANTE:
.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II-DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA COM PROTOCOLO DEDICADO, NO ESTADIAMENTO LOCORREGIONAL NO CÂNCER DE MAMA
2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL:
Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt – Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center
3. PESQUISADORES ENVOLVIDOS:
Dr. Vinicius Cardona Felipe – Departamento de Imagem do A.C. Camargo Cancer Center
4. DURAÇÃO DA PESQUISA:
24 meses

III - INFORMAÇÕES A (O) PARTICIPANTE

A senhora (senhorita) está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa (TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA COM PROTOCOLO DEDICADO NO ESTADIAMENTO LOCORREGIONAL NO CÂNCER DE MAMA), que será realizada no A.C. Camargo Cancer Center.

IV – OBJETIVOS DA PESQUISA

Você foi convidada a participar deste estudo por apresentar indicação clínica para realizar tomografia computadorizada para estadiamento a distância no câncer de mama. Neste trabalho não haverá alteração dos procedimentos diagnósticos utilizados pelo seu médico assistente, apenas será avaliado o impacto do uso da tomografia computadorizada com protocolo dedicado para avaliação no estadiamento locorregional. O objetivo deste estudo é avaliar se há alguma alteração significativa do uso da tomografia com protocolo dedicado comparando-se à ressonância magnética no estadiamento locorregional no câncer de mama. A sua participação no estudo não implicará um custo adicional, pois este exame faz parte da rotina do seu médico.

V- JUSTIFICATIVA PARA A PROPOSTA DA PESQUISA

Para uma avaliação adequada do parênquima mamário à tomografia, propomos a realização de um protocolo dedicado, a ser realizado com a paciente em decúbito ventral e mamas pendentes, semelhante ao posicionamento para RM das mamas, além de utilizar técnicas de subtração, que permitem melhora da resolução e contraste entre os tecidos normais e neoplasias mamárias, sem aumento significativo no tempo de exame ou dose de radiação utilizada.

VI – DESENHO DA PESQUISA

Serão avaliadas todas as pacientes que tiverem indicação clínica para a realização de tomografia computadorizada para estadiamento a distância e ressonância magnética para avaliação loco regional.

VII – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

A tomografia computadorizada para estadiamento a distância será realizada com protocolo dedicado também para a mama, e será feita inteiramente em decúbito ventral (barriga para baixo). Não haverá nenhum procedimento adicional excetuando o fato da mudança de posicionamento do exame tomográfico habitual, que seria de barriga para cima.

VIII - DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO

A tomografia é um exame seguro, porém é possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos (secundários ao uso do meio de contraste endovenoso): discreta dor, queimação inchaço e sangramento/hematoma no local da injeção. Reações alérgicas ao agente 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. Não haverá nenhum risco adicional relacionado ao exame caso você aceite participar do estudo.

IX - BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS

Os resultados obtidos nesse estudo poderão ajudar outras pacientes, definindo melhor a importância do uso da tomografia e evitando a utilização da ressonância magnética para o estadiamento locorregional no câncer de mama.

X – CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade de suas informações será mantida e sua identidade será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e do Comitê de Ética em Pesquisa terão acesso aos registros. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento.

Rúbrica do
pesquisador
responsável:

Rúbrica do
participante:

XI - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Qualquer dano resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

XII - ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O pesquisador e a equipe envolvida na pesquisa se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. **TELEFONES PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS, REAÇÕES ADVERSAS OU QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO:** (011) 2189-5000 – ramais: 1179 e 1177, entrar em contato com Dr. Vinicius C. Felipe.

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, ramal 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

Este documento será elaborado em 2 (duas) vias. O (a) senhor (a) receberá uma das vias originais e a outra será arquivada pelo pesquisador em seu arquivo de pesquisa.

Eu,

declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento **e concordo em participar desse estudo de forma livre e esclarecida** autorizando os procedimentos acima relacionados:

Assinatura do participante ou responsável legal

_____/_____/_____
Data

Assinatura do responsável pela pesquisa
(Dr. Almir Galvão Bitencourt)

_____/_____/_____
Data