

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

DENISE MARIA ZEOTI BUENO DA COSTA

**Realce de fundo do tecido fibroglandular da mama contralateral
como preditor de resposta ao tratamento quimioterápico
neoadjuvante do carcinoma ductal invasivo localmente avançado**

RIBEIRÃO PRETO - SP
2016

DENISE MARIA ZEOTI BUENO DA COSTA

Realce de fundo do tecido fibroglandular da mama contralateral como preditor de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante do carcinoma ductal invasivo localmente avançado

Tese a ser apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Investigação Clínica.

Área de Concentração: Clínica Médica - Investigação Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Valdair Francisco Muglia.

RIBEIRÃO PRETO - SP
2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Costa, Denise Maria Zeoti Bueno da.

Realce de fundo do tecido fibroglandular da mama contralateral como preditor de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante do carcinoma ductal invasivo localmente avançado / Denise Maria Zeoti Bueno da Costa; orientador: Valdair Francisco Muglia – Ribeirão Preto, 2016.

78 f. :09 il.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica. Área de Concentração: Investigação Clínica.

1) Câncer de Mama, 2) Ressonância Magnética, 3) Realce de Fundo do Tecido Fibroglandular, 4) Quimioterapia Neoadjuvante.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Costa, Denise Maria Zeoti Bueno da.

Realce de fundo do tecido fibroglandular da mama contralateral como preditor de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante do carcinoma ductal invasivo localmente avançado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, como parte das exigências para obtenção do título de Doutorado em Investigação Clínica.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho:

Aos heróis da minha vida, meu pai Nelson e meu marido Clovis, por serem a inspiração, o exemplo, a segurança, a esperança e a alegria que movem todos os meus dias.

À minha Marina, pela doçura, encantamento e simplicidade com que me ensina o que realmente vale a pena na vida.

AGRADECIMENTOS

À vocês, minha sincera gratidão:

Meu orientador Valdair, por toda paciência e compressão nestes anos, sempre com um sorriso no rosto e o esperançoso: “vai dar certo, tenha calma”. Obrigada pelo respeito às minhas dúvidas.

Minha mãe Ione, por tudo, mães sempre merecem agradecimentos.

Minha irmã Dani, que tem o dom da palavra certa, na hora certa e como precisei destas palavras.

Minha sócia-amiga-irmã Maria Fernanda e seu marido Cassio pela ajuda na Clini, na tese e na minha vida.

Rodrigo Pessini por toda a dedicação e perseverança na segmentação dos exames.

Natália Ito pela pronta ajuda como segunda observadora nos exames de RM e por compartilhar os conhecimentos adquiridos em sua tese de mestrado.

Rita Approbato por todo carinho e companheirismo desde a minha residência médica e agora pela competência na formatação deste texto.

RESUMO

Costa, D.M.Z.B. **Realce de fundo do tecido fibroglandular da mama contralateral como preditor de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante do carcinoma ductal invasivo localmente avançado.** 2016. 78 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2016.

Introdução: A neoplasia de mama é o tipo mais comum de câncer entre as mulheres. A despeito dos programas de rastreamento, que marcadamente reduziram a mortalidade, devido, principalmente ao diagnóstico precoce, uma significativa parcela de mulheres, apresenta-se com tumores localmente avançados na ocasião do diagnóstico. Nestas situações o tratamento neoadjuvante (TNA) está indicado. Com o advento de novos esquemas medicamentosos e crescentes indicações de TNA, busca-se fatores preditores da resposta tumoral, que a determinem de maneira precoce, precisa, objetiva e reprodutível. Até o momento, não há consenso em como determinar, clinicamente, a resposta da neoplasia ao TNA.

Objetivo: O presente estudo investigou a associação entre o realce de fundo do tecido fibroglandular (BPE) em exames de RM da mama contralateral a neoplasia e a resposta patológica ao tratamento quimioterápico neoadjuvante (TNA), em pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado.

Materiais e Métodos: Um total de 55 pacientes apresentando carcinoma ductal invasivo de mamas foram avaliadas, consecutivamente, entre setembro de 2010 e novembro de 2013. As pacientes selecionadas realizaram RM previamente ao início do tratamento quimioterápico e foram submetidas a tratamento cirúrgico após término do TNA. O BPE foi aferido através da avaliação qualitativa, de acordo com as categorias preconizadas pela 5ª edição do BI-RADS e por método quantitativo, por segmentação automática do tecido fibroglandular da mama contralateral a neoplasia e cálculo do coeficiente de realce do parênquima. As pacientes foram divididas em dois grupos, de acordo com os achados anatomopatológicos encontrados na peça cirúrgica obtida ao término do TNA: Grupo Resposta Completa: ausência de neoplasia na peça cirúrgica e Grupo Resposta Ausente: presença de neoplasia residual na peça cirúrgica. O BPE destes dois grupos foi então comparado.

Resultados: Encontramos diferença significativa ($p < 0,001$) entre os grupos para a variável BPE, quando aferida de maneira qualitativa, sendo que o grupo que obteve resposta patológica completa apresentou maior BPE. A análise do coeficiente do BPE não demonstrou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,075$), porém uma tendência a diferença significativa, com o grupo resposta patológica completa apresentando valores superiores de coeficiente de realce, em concordância com a avaliação qualitativa.

Conclusões: Os resultados sugerem que o BPE da mama contralateral à neoplasia pode estar relacionado à resposta patológica após TNA, quando aferido de maneira qualitativa. Maiores valores de coeficiente de BPE também parecem estar associados a maior chance de obter resposta patológica completa.

Palavras-chave: 1) Câncer de Mama, 2) Ressonância Magnética, 3) Realce de Fundo do Tecido Fibroglandular, 4) Quimioterapia Neoadjuvante.

ABSTRACT

Costa, D.M.Z.B. **Background parenchymal enhancement of the contralateral breast as predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced invasive ductal carcinoma.** 2016. 78 f. Thesis (Doctoral) - Ribeirao Preto School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirao Preto - SP, 2016.

Introduction: Breast cancer is the most common type of cancer among women. Despite screening programs, which markedly reduced mortality mainly due to early diagnosis, a significant number of women present with locally advanced tumors at diagnosis. The neoadjuvant chemotherapy treatment (NAT) is indicated in these situations. The advent of new drug regimens and growing indications of NAT requires biomarkers for assessing and predicting the response of breast cancer to neoadjuvant therapy. At present, there is no consensus to the early assessment of breast cancer response to NAT.

Objective: This study investigated the association between Background Parenchymal Enhancement (BPE) of contralateral breast cancer and the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy treatment in patients with locally advanced breast cancer.

Materials and Methods: A retrospective study of 55 patients with locally advanced breast cancer. The selected patients underwent MRI before the start of chemotherapy and underwent surgery after TNA completion. The BPE was determined by qualitative assessment, according to the categories recommended by the 5th edition of BI-RADS, and quantitative method by automatic segmentation of fibroglandular tissue of contralateral breast and calculation of BPE coefficient. The patients were divided into two groups according to pathological findings in surgical specimens obtained at the end of TNA, Group Complete Response: no tumor in the surgical specimen and Group Response Absent: presence of residual tumor in the surgical specimen. The BPE of these two groups were compared.

Results: We found a significant difference ($p < 0.001$) between the groups for the BPE variable when measured in a qualitative manner. The complete pathological response group got highest category of BPE. The analysis of the BPE coefficient showed no significant difference between groups ($p = 0.075$), but a tendency to significant differences, with complete pathological response group presenting higher values of BPE coefficient.

Conclusions: The results suggest that the BPE of contralateral breast is correlated to the pathological response after neoadjuvant chemotherapy treatment, when measured in a qualitative manner. Higher values of BPE coefficient appear to be associated with a higher chance of getting complete pathological response to neoadjuvant chemotherapy treatment.

Keywords: Breast Cancer, Magnetic Resonance Imaging, Background Parenchymal Enhancement, Neoadjuvant Chemotherapy.

ABREVIATURAS e SIGLAS

ADC	Coeficiente de Difusão Aparente (do inglês Apparent Diffusion Coefficient)
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BPE	Realce de Fundo do Tecido Fibroglandular (do inglês Background Parenchymal Enhancement)
CDI	Carcinoma Ductal Invasivo
CDIS	Carcinoma Ductal In Situ
DWI	Difusão (do inglês Diffusion-Weighted Imaging)
ER	Receptor de Estrógeno
HER2	Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (do inglês Human Epidermal growth factor Receptor-type 2)
PR	Receptor de Progesterona
RM	Ressonância Magnética
RM-CD	Ressonância Magnética com Contraste Dinâmico
ROI	Região de Interesse (do inglês Region Of Interest)
TFG	Tecido Fibroglandular
TNA	Tratamento Quimioterápico Neoadjuvante

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: BPE mínimo/ausente.....	28
Figura 2: BPE discreto	28
Figura 3: BPE moderado	29
Figura 4: BPE intenso	29
Figura 5: TFG da mama contralateral ao tumor pré e pós-segmentação automática na fase pré-contraste	37
Figura 6: TFG da mama contralateral ao tumor pós-segmentação automática na fase pós-contraste	38
Figura 7: Comandos utilizados no HeterogeneityCAD	40
Figura 8: Exemplo Grupo Resposta Completa.	54
Figura 9: Exemplo Grupo Resposta Ausente.	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Protocolo de ressonância magnética.....	35
Tabela 2: Sumário de resultados nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente.....	44
Tabela 3: Resultados: receptor de estrógeno (ER) nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente	45
Tabela 4: Resultados: receptor de progesterona (PR) nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente	46
Tabela 5: Resultados: receptor HER2 nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente.....	46
Tabela 6: Perfil molecular dos tumores	47
Tabela 7: Estadiamento TNM das pacientes.....	47
Tabela 8: Resultados: comprometimento axilar nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente	48
Tabela 9: Mediana, valores máximo e mínimo da análise qualitativa do BPE nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente	49
Tabela 10: Número de pacientes por categoria da análise qualitativa do BPE nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente	49
Tabela 11: Média e mediana do coeficiente de BPE nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente	50
Tabela 12: Regressão logística multivariada. Variáveis independentes: coeficiente de BPE, análise qualitativa e comprometimento axilar como preditores de resposta completa	52

Tabela 13: Regressão logística multivariada. Variáveis independentes: coeficiente de BPE e comprometimento axilar como preditores de resposta completa52

Tabela 14: Regressão logística multivariada. Variáveis independentes: análise qualitativa e comprometimento axilar como preditores de resposta completa53

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Análise qualitativa do BPE nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente.....	50
Gráfico 2: Coeficiente de BPE nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente.....	51

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
Imagem na Avaliação da Resposta ao TNA do Câncer de Mama.....	16
Utilidade da RM na Avaliação das Mamas	17
RM na Avaliação de Pacientes em TNA.....	19
Mensuração do Tamanho Tumoral na Avaliação da Resposta ao TNA	21
Técnica da RM com Meio de Contraste Dinâmico (RM-CD) na Avaliação da Resposta ao TNA	22
Difusão (DWI) por RM na Avaliação da Resposta ao TNA	23
Realce de Fundo do Tecido Fibroglandular (BPE)	25
OBJETIVOS	31
MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
Protocolo de RM	34
Avaliação do BPE	36
RESULTADOS	42
DISCUSSÃO	55
CONCLUSÕES	62
BIBLIOGRAFIA	64

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde estima que anualmente ocorram cerca de 1.050.000 novos casos de câncer de mama no mundo, principalmente em países ocidentais, o que o torna o tipo mais comum de câncer entre as mulheres. O câncer de mama é responsável por aproximadamente 40.000 mortes por ano nos EUA (HAMSTRA; REHEMTULLA; ROSS, 2007). Considerando-se de forma global, o carcinoma mamário é a causa mais frequente de morte por neoplasia em mulheres entre 39 e 58 anos de idade (SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2013; “The World Cancer Report--the major findings.”, 2003).

No Brasil, as estatísticas acompanham o panorama mundial. Informações processadas pelos Registros de Câncer de Base Populacional, disponíveis em 16 cidades brasileiras, mostram que no período entre 2000 e 2010, este foi o câncer mais frequente no país, com maior incidência em cidades das regiões sul e sudeste, sendo São Paulo a cidade com maior número de casos registrados.

O carcinoma ductal invasivo é o tipo histológico mais frequente de neoplasia maligna da mama feminina, representando 60 a 80% dos carcinomas mamários e é também o de pior prognóstico.

A despeito dos programas de rastreamento do câncer de mama, que marcadamente reduziram a mortalidade, devido principalmente, ao diagnóstico precoce de lesões cada vez menores, uma significativa parcela de mulheres apresenta-se com tumores localmente avançados na ocasião do diagnóstico (PINOTTI; TEIXEIRA, 1987; SCHWARTZ; CANTOR; BIERMANN, 1987). No Brasil, a taxa de mortalidade por neoplasia mamária permanece elevada, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Em 2010, morreram, em nosso país, 12.852 indivíduos devido ao câncer de mama (12.705 mulheres e 147 homens) (INCA, 2012).

De acordo com o projeto Amazona, estudo retrospectivo da casuística de 4912 pacientes com câncer de mama nos anos de 2001 e 2006, realizado em cerca de 28 instituições de saúde, entre clínicas e hospitais, públicos, privados e filantrópicos, em várias regiões do país, na ocasião do diagnóstico, 47% das pacientes apresentavam-se no estádio II e 25% no estádio III (GBECAM, [s.d.]).

O tratamento do câncer mamário depende de múltiplos fatores como tipo histológico, estádio, presença de receptores hormonais, invasão local, presença de

lesões metastáticas, porém a maioria é submetida a uma combinação entre os tratamentos quimioterápico, cirúrgico e radioterápico.

O tratamento quimioterápico pode ser administrado de duas formas básicas:

- Adjuvante, realizado após o tratamento cirúrgico;
- Neoadjuvante, realizado previamente ao tratamento cirúrgico.

A quimioterapia neoadjuvante foi desenvolvida na década de 70 objetivando a otimização de resultados em pacientes com câncer de mama localmente avançado. Com o advento de esquemas quimioterápicos cada vez mais eficazes, incluindo combinações com taxano, a quimioterapia neoadjuvante atinge hoje, taxas de resposta clínica variando entre 60% e 90% e taxas de resposta patológica completa variando entre 10% e 30% (GUARNERI et al., 2007; SACHELARIE et al., 2006). Atualmente, é indicada a pacientes com tumores localmente avançados, definidos como lesões volumosas, aderidas à parede torácica ou com invasão cutânea e/ou linfonodal clinicamente detectáveis.

Existem múltiplos esquemas de TNA, sendo que o mais utilizado é o tratamento sequencial com antraciclinas e taxanos (HUTCHEON et al., 2003). Em tumores HER-2 positivo, a abordagem padrão é administrar o trastuzumabe concomitantemente aos taxanos, após as antraciclinas (MITTENDORF et al., 2009). Em tempo, HER2 é a abreviatura de "Human Epidermal growth factor Receptor-type 2", ou seja, receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano. Trata-se de uma proteína expressa na membrana das células tumorais, que promove crescimento, diferenciação e sobrevivência celular. É detectado em 15 a 25% das neoplasias mamárias e está associado a comportamento mais agressivo do tumor (SLAMON et al., 1987, 1989). O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal com alta afinidade pelo receptor HER2.

O tratamento quimioterápico neoadjuvante (TNA) tem como vantagens potenciais: redução do tamanho tumoral, tratamento precoce de micrometástases, maior tempo hábil para a realização de teste genotípico para a presença de mutação BRCA 1/2, quando estas são suspeitas, tendo em vista que quando presentes influenciam no tratamento definitivo.

Devido a redução tumoral, o emprego do TNA resulta em aumento do número de cirurgias conservadoras o que é extremamente benéfico para as mulheres tanto do ponto de vista físico (menor chance de complicações cirúrgicas e pós-cirúrgicas, menor tempo de recuperação e menor chance de sequelas), quanto psíquico, sem

alterar a sobrevida global e período livre de doença quando comparado às técnicas cirúrgicas de mastectomia radical (BERIWAL et al., 2006; CANCE et al., 2002; FISHER et al., 1997; LEE; NEWMAN, 2007; LIU et al., 2010).

Quando a quimioterapia é fornecida previamente ao tratamento cirúrgico, a vascularização no sítio tumoral continua intacta, assim, os agentes quimioterápicos teriam acesso mais fácil ao tumor e, conseqüentemente, maior efetividade.

Baseado nessa premissa, existem crescentes ensaios clínicos avaliando a utilização de TNA em grupos diferentes de pacientes, incluindo aqueles com lesões pequenas, o que nos permite inferir um aumento no uso de TNA para tratamento do câncer mamário, futuramente (“A phase II neo-adjuvant study of cisplatin, paclitaxel with or without RAD001 in patients with triple-negative locally advanced breast cancer. NCT00930930.”, [s.d.]). Desta forma, com o aumento do número de pacientes recebendo TNA e o aumento do número de medicações disponíveis, a avaliação de efetividade e a comparação entre os esquemas e associações de medicamentos serão cada vez mais requisitadas, tanto na prática clínica como em ensaios e pesquisas. Assim, há uma busca constante de fatores preditores da resposta tumoral ao TNA, visto que, infelizmente, o padrão de resposta ao tratamento sistêmico é variável, existindo uma parcela de pacientes que não apresenta resposta tumoral significativa e outra que apresenta inclusive, progressão da doença. Citando dados do projeto Amazona, do total de pacientes sob TNA, 11,5% apresentaram resposta clínica completa e 60,8% apresentaram resposta parcial, porém 13,7 % apresentaram progressão da doença durante o TNA e 14% se mostraram estáveis durante o tratamento (GBECAM, [s.d.]). Exemplificando, a constatação precoce de uma resposta pobre ao TNA permitiria a troca de medicações por um esquema alternativo ou ainda, o redirecionamento da paciente ao tratamento cirúrgico, reduzindo a exposição desnecessária aos efeitos colaterais do tratamento quimioterápico, como cardio, nefro e neurotoxicidade.

Atualmente, a resposta patológica, que consiste na avaliação da peça cirúrgica verificando a presença de neoplasia residual, é considerada o método “gold standard” para avaliação da resposta ao TNA (WOLFF et al., 2008). Obter resposta patológica completa (ausência de neoplasia invasiva na peça cirúrgica) é clinicamente significativa, pois está associada a maior sobrevida e a menor chance de recorrência (FISHER et al., 1998).

Até o presente momento, não há consenso em como determinar, clinicamente, a resposta tumoral ao TNA. Existem várias técnicas disponíveis, entre as quais, podemos citar:

- Palpação: provavelmente a mais utilizada, tem baixa acurácia e pouca ou nenhuma função em lesões pequenas (PARTRIDGE et al., 2002; YEH et al., 2005);
- Biopsias seriadas: além dos inconvenientes inerentes a métodos invasivos (alto custo, risco de infecção) existe o problema da baixa especificidade de amostragem em tumores não homogêneos;
- Técnicas não invasivas de imagem das mamas como mamografia, ultrassom e ressonância magnética (RM): têm sido utilizadas na prática clínica, porém nenhuma delas foi adequadamente validada como preditor de resposta ao TNA, para ser utilizada rotineiramente.

Imagem na Avaliação da Resposta ao TNA do Câncer de Mama

A mamografia e a ultrassonografia, apesar da maior acurácia em relação ao exame clínico, principalmente em lesões não acessíveis a palpação, são métodos baseados, quase que exclusivamente, na mensuração das dimensões do tumor e ausência de redução no tamanho tumoral, nem sempre significa ausência de resposta. Como a mamografia e a ultrassonografia não oferecem dados funcionais e de composição das lesões, o tamanho tumoral poderia estar inalterado, ou não significativamente reduzido, porém a maior parcela da massa ser composta por necrose e tecido fibrocicatricial, com poucas (ou nenhuma) células neoplásicas remanescentes, conseqüentemente levando a um erro de interpretação na eficácia do TNA. Estes métodos também se mostram incapazes de detectar pequenas lesões residuais em pacientes com lesões inicialmente menos volumosas. Assim, múltiplos trabalhos descrevem uma associação ruim entre mensuração do tamanho das lesões através de mamografia e ultrassonografia e resposta patológica ao TNA (SINGLETARY; MCNEESE; HORTOBAGYI, 1992; WEATHERALL et al., 2001).

Além disto, microcalcificações podem permanecer estáveis, ou até apresentar aumento, durante o TNA em pacientes que estão apresentando resposta favorável (MOSKOVIC et al., 1993).

Contrário ao uso da ultrassonografia, também temos o fato de ser um método de imagem operador dependente o que gera grande variabilidade inter-observador, levando a mensurações muitas vezes dispares do tamanho tumoral, além da reconhecida limitação do método para avaliação de microcalcificações (BERG et al., 2006).

Quanto a RM, múltiplos estudos têm demonstrado ser o método de imagem mais promissor para esta finalidade, tendo em vista principalmente o seu papel já muito bem estabelecido para caracterização e detecção de tumores mamários (ABRAMSON; SU; SHYR, 2012; KUHL, 2007b). Adicionalmente, é uma importante ferramenta que nos permite além das informações estruturais, obter dados multiparamétricos sobre a composição tumoral e do tecido fibroglandular das mamas, a chamada RM multiparamétrica (HOUSSAMI; HAYES, 2007; KUHL, 2007b).

Ainda, a realização de RM durante o TNA não teria como único objetivo predizer a resposta, mas também auxiliar na programação cirúrgica, busca de multifocalidade, otimização de estadiamento, entre outras motivações (KUHL, 2007b; PETTIT et al., 2009).

Vale ressaltar, que o custo do exame de RM de mamas corresponde à metade do valor da biópsia cirúrgica (YEH et al., 2005).

Utilidade da RM na Avaliação das Mamas

A RM foi utilizada para avaliação do tecido mamário pela primeira vez, no final da década de 70, ainda antes da aquisição de imagens para avaliação do encéfalo (MANSFIELD et al., 1979). Os primeiros estudos baseavam-se nas diferenças entre os tempos de relaxação T1 e T2 de nódulos e tecido fibroglandular mamário e os resultados iniciais foram decepcionantes, já que existe grande sobreposição destes parâmetros para nódulos e tecido mamário (EL YOUSEF et al., 1983). Porém, o advento dos meios de contraste à base de gadolínio em 1985, o refinamento do exame com o desenvolvimento de bobinas de superfície específicas para mamas e o

desenvolvimento de sequências com supressão de gordura trouxeram o método de volta ao centro das pesquisas para detecção e caracterização do câncer de mama.

Nos anos seguintes, diversos estudos postularam a importância da RM contrastada para avaliação do câncer mamário, relatando sensibilidade entre 85% e 100% para detecção deste tipo de neoplasia (BLUEMKE et al., 2004; BONÉ et al., 1997; GILLES et al., 1994a).

Atualmente, a RM de mamas possui indicações muito bem estabelecidas e incorporadas à prática clínica:

- Avaliação de implantes mamários. É o método de referência para avaliação de implantes mamários quanto a integridade das cápsulas interna e externa, presença de complicações como, por exemplo, infecções e localização exata do implante como glandular ou retromuscular.
- Investigação de lesão primária oculta. Situações em que existe adenopatia axilar metastática com diagnóstico histológico compatível com adenocarcinoma, porém achados negativos aos exames clínicos, mamográfico e ultrassonográfico. Apenas 0,3 a 0,8% das neoplasias de mamas tem esta forma de apresentação e a RM tem alto valor preditivo negativo na avaliação destas situações (KUHL, 2007b).
- Rastreio em pacientes de alto risco. Define-se pacientes de alto risco para o desenvolvimento do câncer de mama aquelas com história familiar significativa, com ou sem estudo genético que comprove mutações, aquelas com antecedentes de radioterapia torácica, pacientes portadoras de lesões pré-malignas do tipo hiperplasia ductal atípica e neoplasia lobular in situ, além de pacientes com tumores de alto risco já tratados, por exemplo, neoplasia ovariana. A conduta neste grupo de pacientes é ainda um tema controverso, principalmente nas pacientes portadoras de mutações envolvendo os genes BRCA 1 e 2, que podem ter um risco de até 80% de desenvolver neoplasia de mamas ao longo da vida (FORD et al., 1994). Uma característica importante do câncer familiar é sua apresentação em idades precoces, geralmente na pré-menopausa, com tendência a uma apresentação histológica mais agressiva (KUHL, 2007b). Devido à baixa sensibilidade da mamografia para detecção de lesões em mamas

densas, a RM começou a ser testada com esta finalidade em 1999 por Kuhl e cols (KUHL et al., 1999). E, desde então, foram realizados vários trabalhos que comprovam a alta sensibilidade da RM para detecção precoce de lesões malignas neste grupo de pacientes, sendo que, em 2007, o uso da RM com esta finalidade foi incorporado a prática clínica pela America Cancer Society (SASLOW et al., 2007).

- Investigação da mama operada. A adequada diferenciação entre recorrência e fibrose cicatricial em pacientes submetidas a cirurgia conservadora é fundamental, tendo em vista que recidivas devem ser prontamente tratadas. Estima-se que 19 a 45% das recidivas são erroneamente interpretadas em exames de mamografia realizados após radioterapia (GIESS et al., 1999). Através de análise morfológica e emprego do contraste paramagnético a RM é capaz de fazer esta diferenciação com sensibilidade de 100% e especificidade de 94% (KUHL, 2007b).
- Avaliação pré-operatória. A RM tem melhor desempenho que mamografia e ultrassonografia na avaliação pré-operatória pois traz informações mais fidedignas a respeito de invasão local e dimensões reais do tumor, além de maior eficiência na detecção de multifocalidade e lesões na mama contralateral, auxiliando e influenciando a programação cirúrgica (KUHL, 2007b; PETTIT et al., 2009). A RM pode identificar tumores adicionais em 15-28% das pacientes na mama ipsilateral ao tumor e em 5-10% na mama contralateral, assim a avaliação pré-operatória por RM modifica o tratamento em até um terço das pacientes (BERG et al., 2004).

RM na Avaliação de Pacientes em TNA

A determinação se está, ou não, ocorrendo resposta ao TNA, usualmente é baseada em análise subjetiva do observador. No entanto, as pesquisas e tratamentos atuais exigem variáveis de avaliação de resposta objetivas e reprodutíveis, com as quais se possa, além de predizer a resposta ao TNA, comparar diferentes estratégias e esquemas quimioterápicos. Assim, interpretações qualitativas dos métodos de

imagem para acessar a resposta tumoral ao TNA, têm sido substituídas por técnicas quantitativas que possam ser reprodutíveis e submetidas a rigorosas avaliações estatísticas (ABRAMSON; SU; SHYR, 2012; YANKEELOV; PICKENS; PRICE, 2011).

Desde 2000, quando foi inicialmente publicado, a avaliação objetiva da resposta de neoplasias ao tratamento quimioterápico em ensaios clínicos, é realizada através dos critérios estabelecidos pelo RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), que consiste em um conjunto de orientações para avaliação e mensuração das lesões neoplásicas sólidas, englobando todos os tipos de neoplasias, inclusive as pediátricas e subsequente categorização da resposta (EISENHAUER et al., 2009). Apesar de bem sucedido para categorização de resposta ao tratamento quimioterápico, permitindo a comparação entre diferentes tipos de esquemas terapêuticos em ensaios clínicos, o RECIST tem sofrido muitas críticas por ser extremamente dependente das mensurações do tamanho tumoral, sendo incapaz de detectar mudanças importantes na biologia da neoplasia que por ventura ocorram durante o tratamento (RATAIN; ECKHARDT, 2004; TUMA, 2006).

Assim, os critérios do RECIST podem subestimar a eficácia de novas drogas, principalmente aquelas que tem maior efeito citostático do que citotóxico, levando a necrose tumoral com pouca, ou nenhuma, redução do tamanho da lesão durante o tratamento.

Múltiplas técnicas e variáveis de RM são disponíveis e vem sendo testadas para acessar a resposta ao TNA: mensuração do tamanho tumoral; avaliação da perfusão tumoral pela técnica do contraste dinâmico; avaliação da celularidade tumoral pela técnica da difusão por RM; caracterização do metabolismo da neoplasia pela espectroscopia; além de outras técnicas quantitativas, como a transferência de magnetização.

Mensuração do Tamanho Tumoral na Avaliação da Resposta ao TNA

A RM é uma técnica eficaz para avaliar a morfologia da lesão mamária, devido ao seu alto grau de resolução espacial e diferença de contraste entre tecido fibroglandular normal e tecido tumoral nas sequências pós-contraste. Assim, as medidas tumorais realizadas nas sequências adquiridas após a injeção do contraste paramagnético, foram as primeiras variáveis utilizadas para acessar a resposta ao TNA, já em meados da década passada (KUHL, 2007a). Na literatura, são utilizadas medidas em apenas um eixo, bidimensionais e volumétricas. O uso desta variável pode ser considerado em dois tipos de cenários: avaliação de lesão residual ao final do tratamento e como preditor de resposta ao TNA. No primeiro cenário, existe um número considerável de trabalhos comprovando a eficiência da mensuração do tamanho tumoral em imagens de RM contrastadas, para prever os achados cirúrgicos (ABRAHAM et al., 1996; CHOU et al., 2007; DELILLE et al., 2003; DREW et al., 2001; GILLES et al., 1994b; LONDERO et al., 2004; RIEBER et al., 2002; YEH et al., 2005).

Abraham et al., 1996, por exemplo, demonstraram que a RM, realizada ao final do TNA, foi capaz de demonstrar lesão residual em 97 % dos casos, superando em muito a mamografia e a avaliação clínica.

Quanto ao segundo cenário, muitos estudos tem tentado avaliar a capacidade de mudanças precoces no tamanho tumoral, aferido em sequências pós-contraste de RM, em estimar resposta ao TNA (CHEUNG et al., 2003; MARTINCICH et al., 2004; WASSER et al., 2003).

Loo et al., 2008 encontraram que uma mudança no maior diâmetro do tumor após dois ciclos de TNA é capaz de prever resposta patológica.

Padhani et al., 2006 mostraram que uma redução na área bidimensional do tumor após dois ciclos de quimioterapia também é capaz de prever a resposta patológica.

Podemos citar também, o estudo clínico randomizado I-SPY1, que demonstrou que a redução no volume tumoral aferida pela RM com meio de contraste, realizada

no meio do tratamento quimioterápico, é melhor preditor de resposta patológica do que a avaliação clínica (HYLTON et al., 2012).

Embora as técnicas para mensuração do tamanho tumoral já estejam bem estabelecidas e se mostraram preditores confiáveis de mudanças no tamanho real das lesões neoplásicas, existem algumas limitações ao seu uso. Por exemplo, muitos tumores tendem a ter crescimento infiltrativo, irregular e multifocal, gerando problemas para a reprodutibilidade das medições, com significativas variações inter-observador. Ainda, como dito anteriormente, drogas citostáticas podem levar a alterações importantes na massa tumoral (por exemplo, levando a extensa necrose), sem uma significativa redução nas dimensões da lesão.

Técnica da RM com Meio de Contraste Dinâmico (RM-CD) na Avaliação da Resposta ao TNA

A aquisição sequencial de imagens ponderadas em T1 antes e após a injeção do contraste paramagnético, com intervalos de tempo determinados (a cada um minuto), recebe o nome de injeção dinâmica do meio de contraste. Quando o meio de contraste se difunde em um tecido, determina uma diminuição no tempo de relaxação e, portanto, alteração de sinal proporcional a quantidade de contraste que alcança a região. Enquanto o meio de contraste deixa o local, o tempo de relaxação retorna aos valores basais, que dependem das características específicas de cada tecido. Desta forma, através das alterações na intensidade de sinal da região de interesse, induzidas pelo meio de contraste, em função do tempo, conseguimos ter informações sobre a vascularização da região (YANKEELOV; GORE, 2009).

Deste modo, partindo da premissa que o TNA determina alterações biológicas e funcionais no tumor, é esperado que estas se traduzam por modificações na intensidade de sinal da lesão nas sequências com meio de contraste dinâmico. Vários trabalhos tem tentado quantificar e explicar estas alterações. De uma maneira simplificada, existem dois métodos descritos para quantificar as alterações de sinal durante a RM-CD: O semiquantitativo e o completamente quantitativo. As duas técnicas tem sido utilizadas para avaliar resposta ao TNA em pacientes com câncer de mama. O mais conhecido é o estudo I-SPY1, no qual as pacientes sob TNA foram

submetidas a RM em vários momentos, antes, durante e após o tratamento. Os autores encontraram, através do método semiquantitativo, que reduções na intensidade de sinal das lesões em sequências RM-CD realizadas no meio do tratamento, estavam mais associadas a resposta patológica do que a avaliação clínica (HYLTON et al., 2012).

Outros autores, porém, como Tateishi et al., 2012, não encontraram associação clara entre o método semiquantitativo de estimativa de intensidade de sinal e predição de resposta patológica.

Padhani et al., 2006 encontraram resultados que sugeriram que após dois ciclos de quimioterapia, alterações no tamanho tumoral e cálculo da alteração de sinal da lesão em sequências RM-CD, foram igualmente capazes de prever resposta patológica. Assim, com resultados ainda discrepantes na literatura, a análise quantitativa da intensidade de sinal de lesões em RM-CD é uma importante vertente de pesquisas.

Difusão (DWI) por RM na Avaliação da Resposta ao TNA

O movimento microscópico das moléculas de água dentro de um sistema biológico é denominado movimento browniano ou auto-difusão, e é neste princípio que esta sequência específica de RM se baseia. Em um sistema biológico, o movimento browniano das moléculas de água é limitado por membranas celulares e macromoléculas, assim infere-se que é inversamente proporcional a celularidade tecidual. Na sequência de difusão são aplicados gradientes ao campo magnético principal que permitem a localização e cálculo da difusão das moléculas de água. A taxa de difusão de água é estimada pelo coeficiente de difusão aparente, ADC, do inglês “Apparent Diffusion Coefficient”.

O tecido neoplásico, geralmente, apresenta valores menores de ADC quando comparados ao tecido normal, devido à alta celularidade vista na maioria dos tumores (CHARLES-EDWARDS; DESOUZA, 2006). Com o tratamento os valores de ADC tumoral aumentam devido a apoptose e morte celular, além da quebra das membranas celulares, o que permite um movimento maior das moléculas de água. Desta maneira, o fato de uma lesão com ADC baixo, apresentar aumento do ADC

após o tratamento quimioterápico, poderia ser indicativo de resposta favorável. Muitos trabalhos tentam associar ADC e resposta ao TNA (LI et al., 2012; PICKLES et al., 2006; SHARMA et al., 2009).

Os primeiros estudos demonstraram um aumento no ADC tumoral após o TNA e tentaram correlacionar este aumento a resposta radiológica, através da correlação com redução no tamanho tumoral (IACCONI et al., 2010; PARK et al., 2010).

Estudos subsequentes tentaram comprovar a associação entre elevação do ADC e resposta patológica. De uma forma geral o aumento no ADC foi encontrado nos dois grupos, respondedores e não respondedores, porém com tendência a apresentar um aumento maior nos respondedores (BELLI et al., 2011; FANGBERGET et al., 2011; PARK et al., 2012; SHIN et al., 2012).

Pickles et al., 2006 demonstraram um importante aumento no ADC tumoral após um único ciclo de quimioterapia, demonstrando ainda que a alteração no ADC ocorre antes das alterações no maior eixo tumoral.

Alguns outros estudos reforçam a ideia de que o ADC poderia ser usado como marcador precoce de resposta tumoral (JENSEN et al., 2011; LI et al., 2012), porém poucos estudos tiveram como objetivo avaliar o papel do ADC inicial do tumor (prévio ao início da quimioterapia) como preditor de resposta patológica e os poucos estudos disponíveis trazem resultados conflitantes.

O estudo de Nilsen et al., 2010 não encontrou correlação entre valores de ADC no sítio tumoral pré-quimioterapia e resposta patológica. Já Park et al., 2010 demonstraram que os tumores com baixos valores iniciais de ADC tem melhor resposta ao TNA.

Assim posto, no contexto atual, onde temos variáveis de RM promissoras para avaliação do TNA, porém ainda com resultados contraditórios na literatura, justifica-se a busca de novos marcadores e parâmetros de RM que determinem de maneira precoce, precisa, objetiva e reprodutível a resposta tumoral ao TNA.

Realce de Fundo do Tecido Fibroglandular (BPE)

O tecido fibroglandular (TFG) normal das mamas pode apresentar realce fisiológico após a injeção do contraste paramagnético em exames de RM, fenômeno conhecido como Realce de Fundo do Tecido Fibroglandular (BPE, do inglês Background Parenchymal Enhancement).

Como o diagnóstico do câncer mamário pela RM baseia-se muito nas características de realce do tumor após injeção do contraste paramagnético, percebeu-se que o fato do TFG normal poder realçar intensamente, poderia gerar perda na especificidade deste método, sendo responsável por grande número de biopsias desnecessárias. Assim, a RM, que já apresentava alta sensibilidade para detecção de lesões malignas, precisava ter sua especificidade otimizada (BLUEMKE et al., 2004; BONÉ et al., 1997; GILLES et al., 1994a). Além disto, começaram a surgir dúvidas a respeito de se, assim como a densidade do tecido fibroglandular na mamografia pode afetar seu desempenho para o diagnóstico do câncer de mama, a presença do realce fisiológico do TFG, sua intensidade e padrão também poderiam afetar o desempenho da RM para detecção de lesões malignas.

Este cenário motivou a preocupação com o realce fisiológico do TFG e começaram a surgir os primeiros estudos sobre BPE, aproximadamente em 1997, quando pesquisadores tentaram estabelecer suas características em mulheres jovens e pré-menopausadas. Em seguida, percebeu-se que o BPE apresentava aumento em mulheres menopausadas sob o uso de terapia de reposição hormonal (KUHL et al., 1997; MÜLLER-SCHIMPFLE et al., 1997; REICHENBACH et al., 1999).

A partir de então, o número de trabalhos envolvendo BPE tem aumentado significativamente, com intuito de entender suas características.

Atualmente sabemos que o BPE é afetado pelo grau de perfusão sanguínea local, idade, fase do ciclo menstrual, variações hormonais, principalmente os níveis de estrógeno, menopausa, terapia de reposição hormonal e uso de tamoxifeno (BALTZER et al., 2011; KUHL et al., 1997; MÜLLER-SCHIMPFLE et al., 1997). BPE pronunciado é comumente visto em mulheres jovens e sua intensidade diminui com o aumento da idade, principalmente no período pós-menopausa (BALTZER et al., 2011; REICHENBACH et al., 1999). Em outros estudos comparando a diferença do BPE em

mamas normais de pacientes na pré e pós-menopausa, encontrou-se um BPE maior nas mulheres na pré-menopausa, aumento no BPE após reposição hormonal e também uma redução no BPE após receber o TNA (CHEN et al., 2013; DELILLE et al., 2005; KING et al., 2012). Estes últimos resultados sugeriram que a diferença mais provavelmente era proveniente da função ovariana e sua supressão devido à quimioterapia (KING et al., 2012).

Alguns trabalhos confirmaram a hipótese de que BPE alto pode afetar o desempenho da RM no diagnóstico do câncer de mama (GIESS et al., 2014; UEMATSU; KASAMI; WATANABE, 2011), podendo ocultar e dificultar a detecção de pequenas lesões tumorais.

Estudos recentes demonstraram que altos valores de BPE estão associados a maior risco para o desenvolvimento do câncer de mama (DONTCHOS et al., 2015; KING et al., 2011). E ainda, parece existir associação entre o BPE da mama contralateral à neoplasia e sobrevida livre de doença após término do tratamento, sendo que níveis mais elevados de BPE estão associados a melhor prognóstico (VAN DER VELDEN et al., 2015).

Assim posto, devido ao seu impacto no diagnóstico do câncer de mama e a sua relevância clínica, em 2013, a descrição do BPE foi adicionada à mais recente atualização do Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) léxico, para ressonância magnética de mamas (ACR, 2003; EDWARDS et al., 2013). A partir desta edição, o BI-RADS recomenda que o laudo de exames de RM mamária contenha, além da informação da quantidade de TFG, uma avaliação qualitativa do BPE. A estimativa do TFG deve ser feita baseada na avaliação visual e a mama deve ser classificada em uma das seguintes categorias: predomínio do tecido gorduroso, TFG esparso, TFG heterogêneo e TFG extremamente heterogêneo.

A estimativa do BPE deve ser descrita como: mínimo/ausente, discreto, moderado ou intenso.

Segundo esta edição do BI-RADS, a classificação do BPE em uma das categorias citadas acima, deve ser feita com base apenas na estimativa visual do observador, sem classificação por porcentagens ou quartis. Orienta-se que, quando o BPE não é simétrico em ambas as mamas, a mama com maior categoria deve ser utilizada para a classificação. E ainda, caso o BPE tenha sido alterado após algum tipo de tratamento, tal fato deve ser reportado no laudo.

As imagens a seguir, (Figuras 1, 2, 3, 4) são as trazidas pelo BI-RADS como exemplos de mamas das quatro categorias:

Figura 1: BPE mínimo/ausente

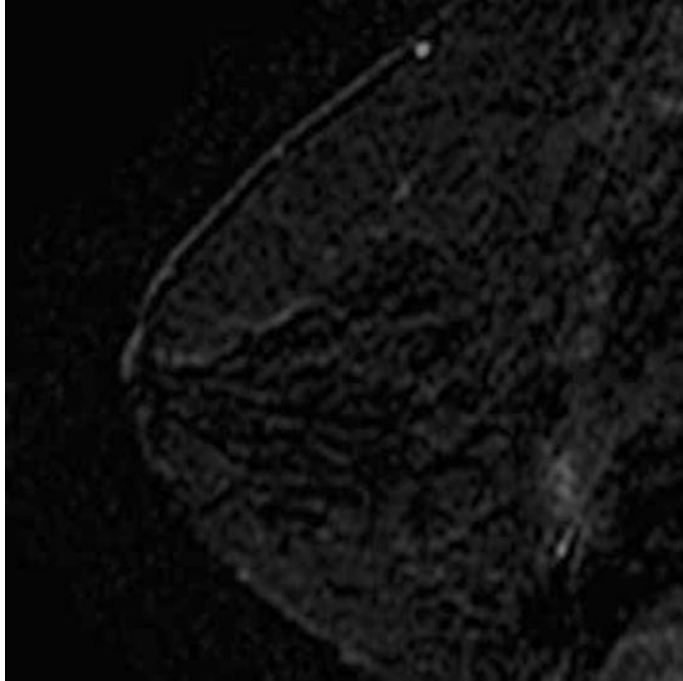


Figura 2: BPE discreto

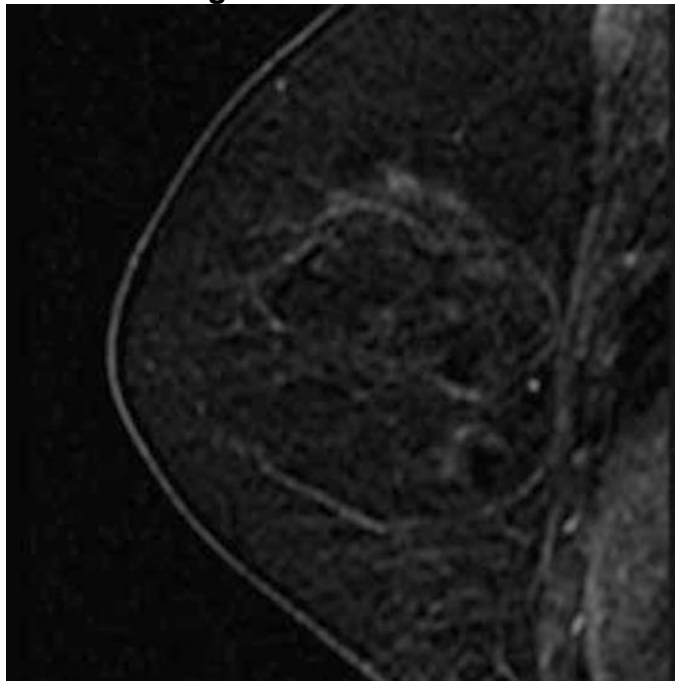


Figura 3: BPE moderado

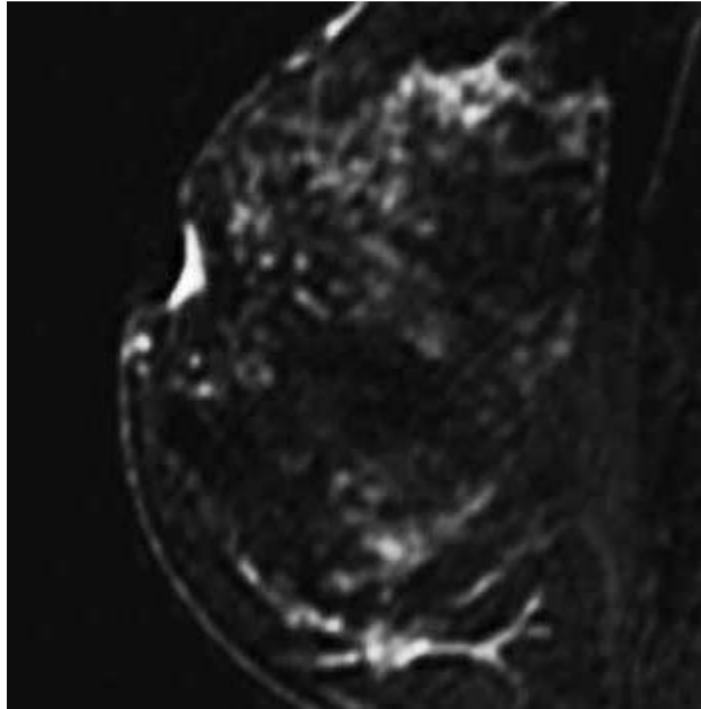
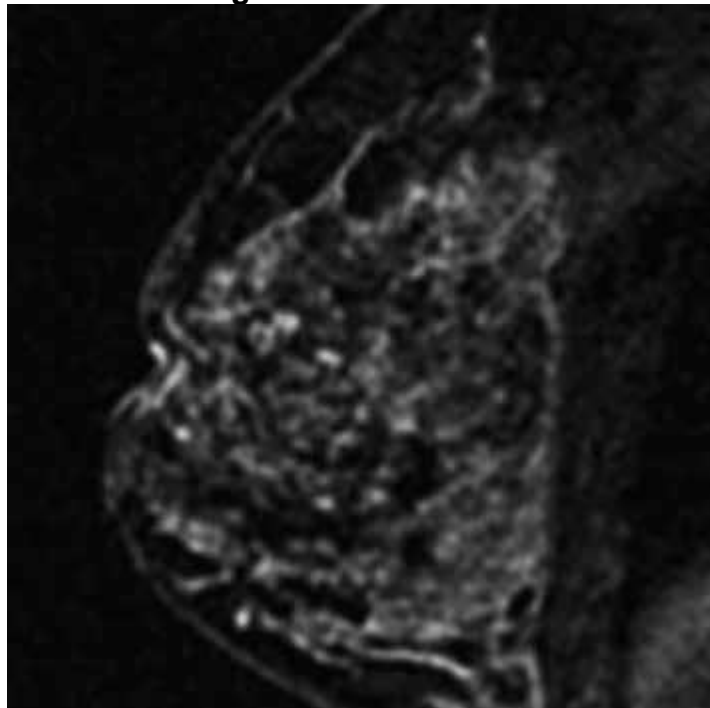


Figura 4: BPE intenso



A classificação do BPE orientada pelo BI-RADS nos dá uma estimativa qualitativa da quantidade de realce, uniformizando termos e critérios para análise, torna esta maneira de quantificação do BPE, reprodutível e comparável mundialmente. Existem maneiras quantitativas de aferição do BPE, através da colocação de ROIs na área do TFG de interesse e, utilizando algoritmos de computador, efetuar o cálculo da intensidade de sinal em valores absolutos. Os ROIs podem ser de colocação manual ou automática e de tamanhos variados, abrangendo uma pequena parcela do TFG ou todo o TFG, processo conhecido por segmentação e detalhado no item materiais e métodos.

Admitindo que o BPE está diretamente relacionado a perfusão sanguínea do TFG e a função ovariana, pode-se inferir que também poderá estar correlacionado a resposta ao TNA, refletindo a entrega do agente quimioterápico no sítio tumoral. Recentemente, alguns estudos demonstraram que o BPE do tecido fibroglandular periférico a tumores primários está associado a resposta ao TNA (HATTANGADI et al., 2008; KIM et al., 2014).

A maioria dos estudos publicados sobre BPE e neoplasia é focado na mama acometida pelo tumor. Não é conhecida a relação entre as propriedades do tecido fibroglandular sadio e a resposta ao TNA.

Dada a típica e extensamente conhecida simetria entre as mamas, pode-se admitir a hipótese de que o parênquima da mama sadia é comparável ao parênquima da mama acometida, antes do surgimento da neoplasia.

Com base neste cenário, inserimos o objetivo de nosso trabalho.

OBJETIVOS

Primário

Avaliar a associação entre o realce de fundo do tecido fibroglandular (BPE) na mama contralateral de pacientes com carcinoma ductal invasivo localmente avançado e a resposta patológica ao tratamento quimioterápico neoadjuvante (TNA).

Secundário

Na hipótese de associação entre o realce de fundo do tecido fibroglandular (BPE) na mama contralateral e resposta patológica ao tratamento quimioterápico neoadjuvante (TNA), identificar qual o melhor preditor: a análise quantitativa ou qualitativa do BPE.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo observacional, retrospectivo, de pacientes do ambulatório de Mastologia do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCFMRP, que apresentaram carcinoma ductal invasivo localmente avançado, com indicação clínica de TNA, entre setembro de 2010 e novembro de 2013.

Foram incluídas no estudo pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma ductal invasivo, realizado através de análise histopatológica, que tenham realizado quimioterapia neoadjuvante, realizado exame de RM previamente ao início do tratamento quimioterápico e finalmente, que tenham sido submetidas a tratamento cirúrgico sequencial a quimioterapia neoadjuvante.

Foram utilizados como critérios de exclusão: presença de neoplasia bilateral, pacientes com mamas acentuadamente lipossobstituídas, pacientes com manipulação cirúrgica mamária prévia, tratamento quimioterápico ou radioterápico prévios e ainda pacientes com exame de RM de má qualidade impossibilitando a avaliação adequada.

Após aplicados os critérios de inclusão coletamos um total de 58 pacientes. Destas, duas foram excluídas por apresentar mamas acentuadamente lipossobstituídas e uma devido a presença de neoplasia bilateral. Assim, foram incluídas no estudo 55 pacientes, consecutivas.

As pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com os achados anatomopatológicos da peça cirúrgica, obtida em mastectomia realizada após término do TNA. O grupo “Resposta Completa” contendo as pacientes sem tumor residual detectado na peça cirúrgica e o Grupo “Resposta Ausente”, englobando as pacientes que apresentaram tumor residual de qualquer magnitude na peça cirúrgica.

Protocolo de RM

Os exames de RM foram realizados em aparelho de 1,5 Tesla, modelo Achieva, marca Philips (Best, Holanda), com bobina mamária específica de 8 canais, instalado no setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP).

Todos os exames foram realizados com as pacientes em decúbito ventral, após cateterização de veia antecubital. Como meio de contraste paramagnético utilizou-se o gadopentato de dimeglumina, Gd-DTPA, (Magnevist, Schering, Berlin, Alemanha), na dose de 0,10 mmol/Kg, injetado em *bolus* em uma velocidade de 2 a 5 ml/seg, seguido da injeção de 20 ml de soro fisiológico.

Os exames de RM seguiram o protocolo padrão do serviço para ressonâncias de mamas, incluindo as seguintes sequências: T1, T2 e STIR, plano axial; T1 e STIR plano sagital; T2 plano coronal, estas imagens foram adquiridas utilizando sequências do tipo “Fast Spin Echo”; sequências de difusão e finalmente foram adquiridas as imagens com contraste dinâmico (RM-CD), contando com a obtenção de uma série de imagens por minuto até o sexto minuto após a injeção do contraste paramagnético. Pós-processamento das imagens com subtração das sequências pós e pré-contraste também foi realizado. As particularidades de cada uma destas sequências estão listadas na tabela abaixo.

Tabela 1: Protocolo de ressonância magnética

Sequência	Axial STIR	Sagital T2 SPAIR	Axial T1	Difusão	Dinâmico Thrive
TE (ms)	80	60	10	72	3,2
TR (ms)	6396	2049	519	3338	355,8
Flip Angle (grau)					12
Espessura de corte (mm)	3,5	3,0	3,5	5,0	
Slice Gap	3,5	0	0	0	
FOV (mm x mm)	382x280	200x170	389x280	330x266	385x280
Matriz	208x272	220x161	244x270	132x106	256x235
Largura de Banda (Hz/pixels)	213,7/1017	322,4/0,674	303,6/0,716	23/0,430	217/1001
Valor de b					0, 200, 500 e 800
Tempo	3:37	2:27	2:13	4:33	7:26

Não foi possível selecionar a fase do ciclo menstrual em que seria realizado o exame, o que poderia gerar atrasos no início do tratamento em pacientes já com diagnóstico de neoplasia maligna em estadios avançados.

Avaliação do BPE

O BPE foi aferido de duas maneiras: análise qualitativa e quantitativa.

Análise qualitativa do BPE:

Os exames de RM foram avaliados por duas médicas radiologistas (DMZBC e NPI) de maneira independente, a primeira tem mais de 10 anos e a segunda tem 5 anos de experiência em imagens das mamas. Analisou-se o BPE da mama contralateral ao tumor, que foi classificado em uma das quatro categorias preconizadas pela 5ª edição do BI-RADS (mínimo/ausente, discreto, moderado, intenso) a fim de que a avaliação fosse objetiva e reproduzível. Foram utilizadas para esta categorização as sequências de subtração, obtidas após processamento, através da subtração da sequência ponderada em T1 com saturação de gordura pré-contraste, das similares obtidas após injeção endovenosa do meio de contraste paramagnético. Casos de discordância de classificação foram decididos em consenso, utilizando a comparação visual das sequências primárias.

Análise quantitativa do BPE:

A aferição quantitativa do BPE foi realizada através de dois passos básicos: segmentação do tecido fibroglandular da mama contralateral a mama acometida pela neoplasia e cálculo do BPE, ambos utilizando o programa de uso livre, 3D Slicer, versão 4.5, disponível em www.3Dslicer.org.

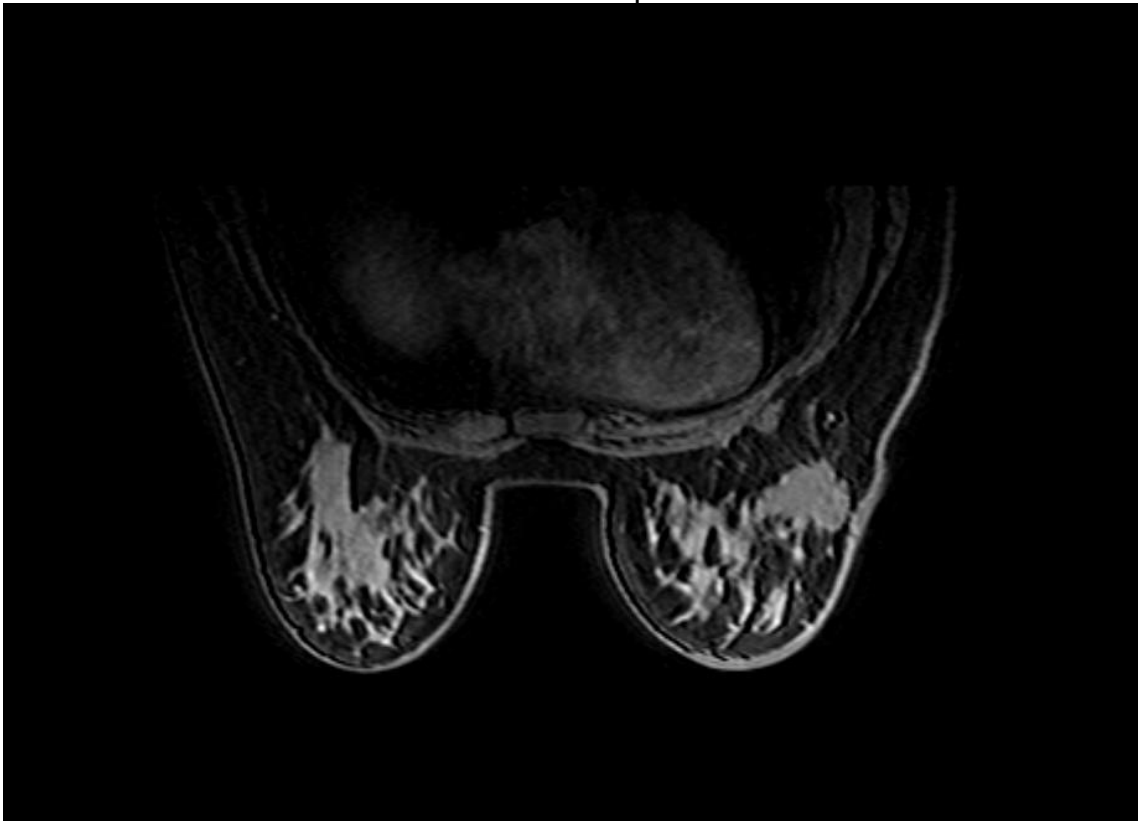
- Primeiro passo: Segmentação do parênquima mamário.

O parênquima mamário foi automaticamente segmentado utilizando o programa acima citado, que teve seu uso em pesquisas médicas iniciado em 1997, em laboratórios da Universidade de Havard e do Instituto de Tecnologia de Massachusets - MIT- Boston, EUA, para auxiliar na programação cirúrgica de

neoplasias do SNC. Atualmente, é um dos programas multiplataforma mais utilizado no mundo para segmentação e reconstrução de tecidos em pesquisas médicas.

Utilizou-se uma ferramenta de segmentação automática que, guiada por um limiar previamente estabelecido, baseado na escala de cinza da imagem, gera uma máscara para o tecido em investigação, individualizando-o do restante dos tecidos que compõem o órgão em análise. Em nosso estudo, estabelecemos, após tentativas manuais, o valor de corte de 120, que se mostrou capaz de delimitar nas imagens, quase que, exclusivamente, o TFG. Regiões incorretamente marcadas foram manualmente corrigidas, como exemplificado nas figuras 5 e 6 (NIE et al., 2008; WU et al., 2013a, 2013b).

Figura 5: TFG da mama contralateral ao tumor pré e pós-segmentação automática na fase pré-contraste



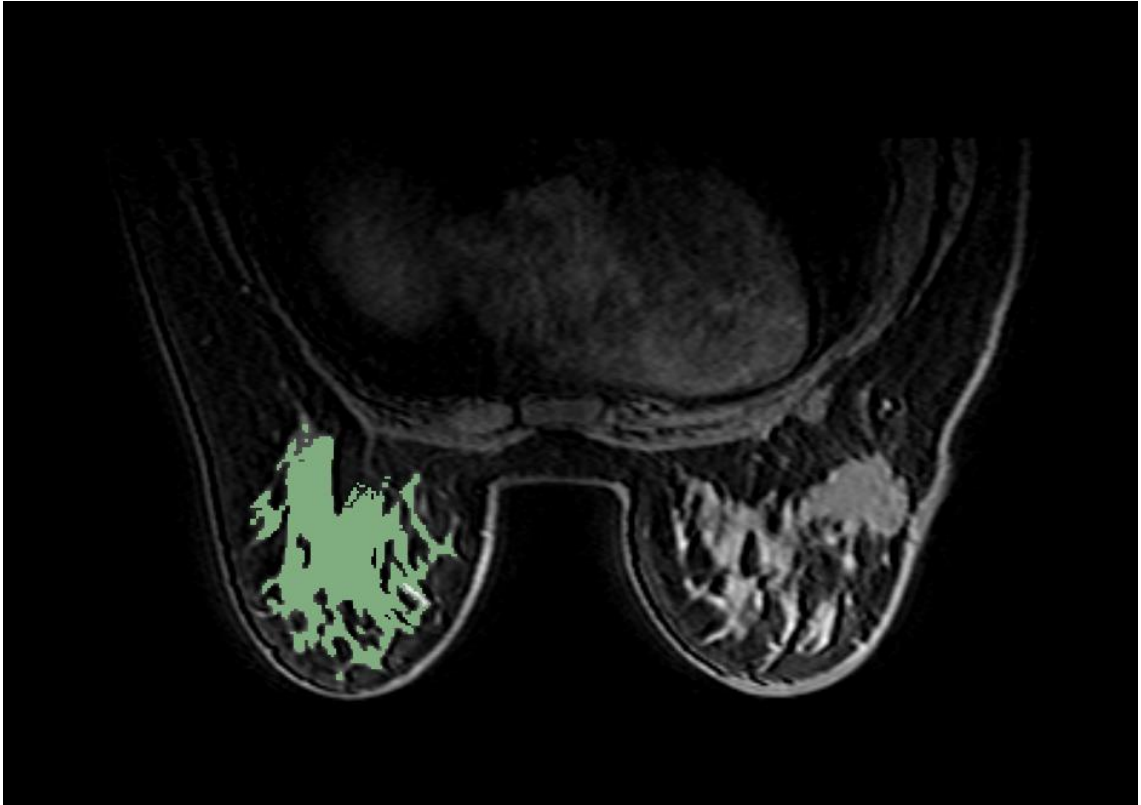
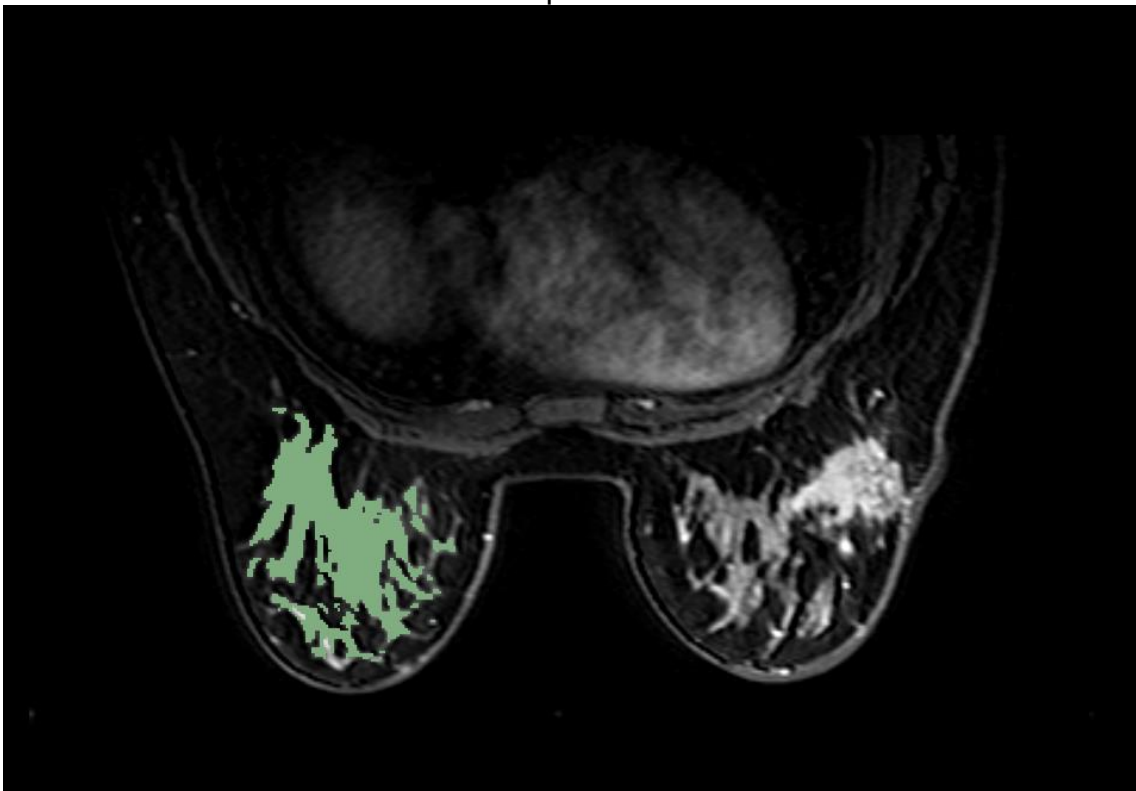


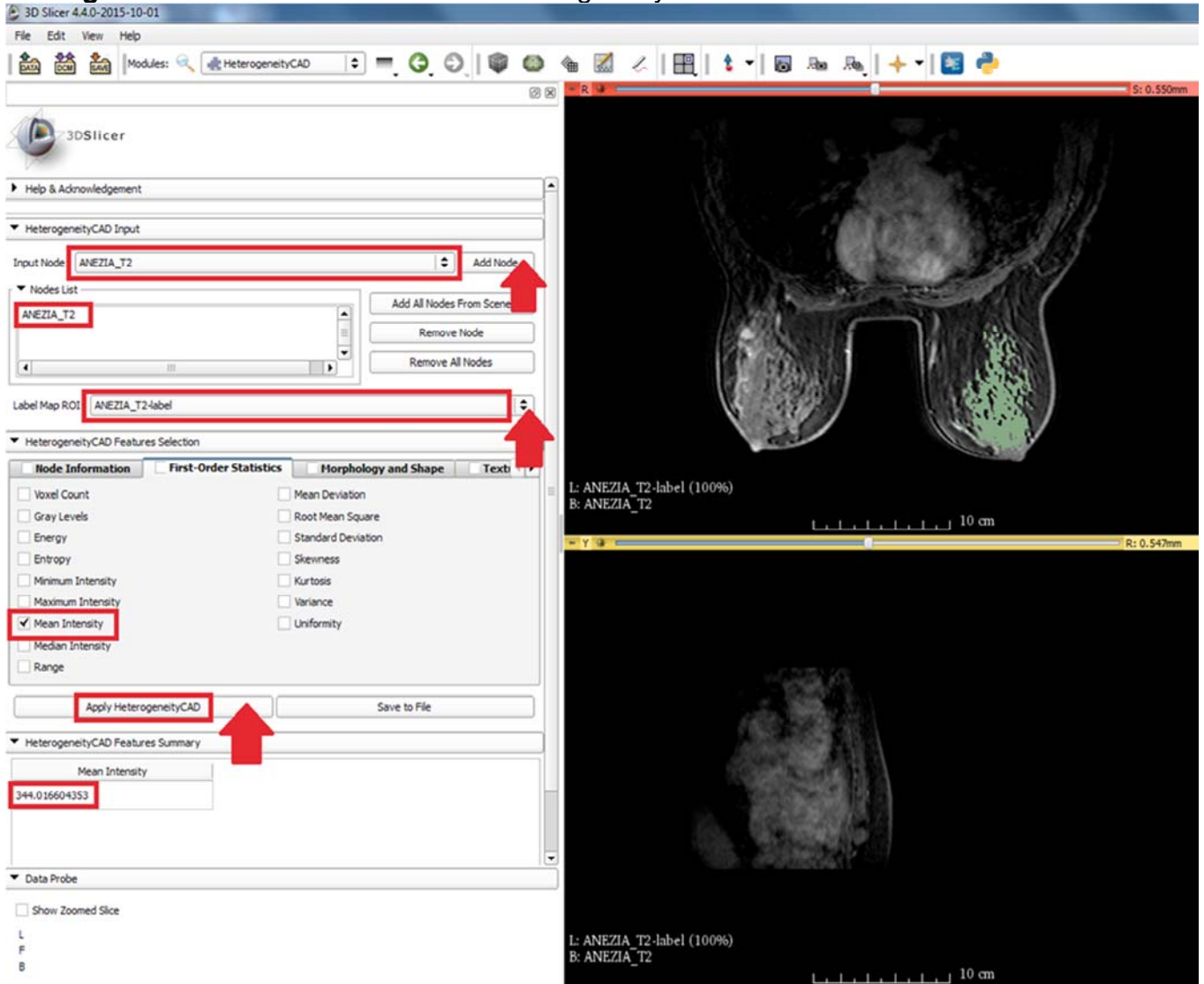
Figura 6: TFG da mama contralateral ao tumor pós-segmentação automática na fase pós-contraste



- Segundo passo: Cálculo do BPE no TFG segmentado.

O 3D Slicer permite a instalação de múltiplos módulos de extensão para a avaliação de vários parâmetros na área segmentada. Utilizamos o módulo de extensão HeterogeneityCAD, calculando automaticamente a média dos valores da intensidade do brilho na área selecionada, ou seja, o tecido fibroglandular segmentado. Desta forma aferimos a média da intensidade de sinal de todo o tecido fibroglandular da mama contralateral ao tumor, nas sequências ponderadas em T1 pré-contraste e do segundo minuto pós-contraste. Os comandos utilizados no HeterogeneityCAD estão ilustrados na figura 7 (AERTS et al., 2014; JAYENDER et al., 2012, 2013a, 2013b, 2013c, 2014).

Figura 7: Comandos utilizados no HeterogeneityCAD



O BPE foi quantificado pelo cálculo do Coeficiente de BPE, obtido segundo a fórmula a seguir, conforme descrito e utilizado por vários autores, para análise indireta da intensidade de realce de tecidos em RM contrastada de mamas.(CHEN et al., 2013; HATTANGADI et al., 2008; KIM et al., 2014).

$$\text{Coeficiente de BPE} = \text{IS pós} - \text{IS pré} / \text{IS pré} \times 10,$$

Onde: “IS pós” corresponde a intensidade de sinal do TFG pós-contraste; “IS pré” corresponde a intensidade de sinal do TFG prévia a injeção de contraste.

O coeficiente de BPE representa portanto, o percentual de aumento de sinal do tecido fibroglandular, após a injeção endovenosa do meio de contraste.

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética do HCFMRP com o título: “Realce de fundo do tecido fibroglandular da mama contralateral como preditor de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante do carcinoma ductal invasivo localmente avançado” e aprovado. (FMRP-USP, processo 845.824).

Análise Estatística

O teste de Shapiro-Wilks foi realizado para verificar se a variável coeficiente de BPE possuía distribuição normal e, como a hipótese de normalidade foi rejeitada, utilizamos o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparação dos valores do coeficiente de BPE entre os grupos resposta completa e resposta ausente.

Para comparação da variável análise qualitativa do BPE entre os dois grupos, devido ao tamanho amostral, quantidade de categorias desta variável (quatro categorias) e por se tratar de variável categórica ordinal, utilizamos o teste não paramétrico de Mann-Whitney, atribuindo valores numéricos a cada categoria e posterior comparação entre os grupos.

A comparação da variável estadió entre os dois grupos do estudo, também foi realizada pelo método não paramétrico de Mann-Whitney, também por se tratar de variável categórica ordinal, tamanho amostral reduzido e possuir muitas categorias.

Foram realizadas também análises univariadas de associação entre as seguintes variáveis categóricas binárias e os grupos resposta completa e resposta ausente, através do teste do qui-quadrado (X^2): menopausa, grau histológico da neoplasia, presença dos receptores estrógeno, progesterona e HER-2 e comprometimento axilar na peça cirúrgica.

As variáveis idade e maior diâmetro longitudinal tumoral foram avaliadas através do teste t para amostras independentes, uma vez que estas não rejeitaram a hipótese de normalidade através do teste de Shapiro-Wilks.

Finalmente, realizamos análise multivariada através do método de regressão logística binária multivariada, tendo como variável dependente resposta patológica e variáveis independentes preditoras: coeficiente de BPE, análise qualitativa do BPE, comprometimento axilar na peça cirúrgica e menopausa.

RESULTADOS

Do total de 55 pacientes avaliadas, 14 apresentaram resposta patológica completa (25%). Todas as pacientes foram submetidas ao esquema EC-D de TNA que consiste em 4 ciclos de Epirrubicina 75mg/m² e Ciclofosfamida 600mg/m² em infusão endovenosa no primeiro dia (D1) e a cada 21 dias, seguidos de 4 ciclos de Docetaxel 100mg/m² também no D1 a cada 21 dias. Nos casos com indicação de Trastuzumabe (neoplasias com receptor HER2 positivo), o tratamento foi iniciado juntamente com a primeira dose de docetaxel. A dose de ataque foi de 6mg/kg de peso, seguida de três doses de manutenção de 4mg/kg a cada 21 dias.

Os resultados obtidos para as variáveis idade, menopausa, estadio, receptores hormonais, receptor HER2, maior diâmetro tumoral, grau histológico da neoplasia e comprometimento axilar estão sumarizados na tabela 2.

Tabela 2: Sumário de resultados nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente

	Resposta Ausente	Resposta Completa	Valores Totais na Amostra	Valores de p
Média de Idade	53,8 (DP 11,0)	48,7 (DP 11,4)	52,3	0,15
Menopausa	25 (61%)	4 (29%)	29 (71%)	0,04
Estadio I	0	0	0	-
Estadio IIa	7	0	7 (14%)	0,53
Estadio IIb	10	2	12 (22%)	0,53
Estadio IIIa	7	7	14 (25%)	0,53
Estadio IIIb	9	4	13 (23%)	0,53
Estadio IV	8	1	9 (16%)	0,53
HER2 positivo	14 (34%)	7 (50%)	21 (38,2%)	0,29
ER positivo	25 (61%)	6 (42,9%)	31 (56,4%)	0,24
PR positivo	20 (48,8%)	4 (28,6%)	24 (43,6%)	0,19
Diâmetro Longitudinal Máximo Tumoral (cm)	3,6 (DP 1,1)	2,6 (DP 1,5)	3,3	0,12
Grau Histológico 1	4 (11%)	1 (8%)	5 (9%)	0,88
Grau Histológico 2	29 (70%)	9 (64%)	38 (69%)	0,88
Grau Histológico 3	8 (19%)	4 (28%)	12 (22%)	0,88
Comprometimento Axilar	30 (73%)	3 (21%)	33 (60%)	0,003
Total de Pacientes	41 (75%)	14 (25%)	55	-

A idade das pacientes incluídas no estudo variou de 24 a 75 anos, média de 52,3 anos. A média da idade para o grupo de pacientes com resposta patológica completa foi 48,7 anos (desvio padrão 11,4) e para o grupo sem resposta patológica foi de 53,8 anos (desvio padrão 11,0), sem diferença estatística significativa. Também não encontramos diferenças significativas entre as médias do maior diâmetro tumoral

e do grau histológico das neoplasias. A maioria das neoplasias nos dois grupos apresentava grau histológico 2.

Também do total de pacientes, 26 não estavam na menopausa (47%). Dentre as 14 pacientes com resposta patológica completa apenas 4 estavam na menopausa (29%). Já no grupo de não respondedores 25 pacientes estavam na menopausa (61%). Há diferença significativa entre estes valores (Teste do $X^2 = 4,40$ $p = 0,04$), o percentual de menopausadas é significativamente superior no grupo resposta ausente em relação ao grupo resposta completa.

Através do cálculo do *odds ratio* obtivemos que pacientes na menopausa têm 74% menos chance de obter resposta completa do que aquelas que não estão. *Odds ratio* = 0,26, com intervalo de confiança de 95% entre 0,07 – 0,96.

Quanto a presença de receptores hormonais para progesterona, estrógeno e HER2 os resultados estão demonstrados nas tabelas 3, 4 e 5.

A análise estatística através do teste do X^2 não demonstrou diferença significativa nos dois grupos considerando-se a presença de receptor de estrógeno ($X^2 = 1,39$ - $p = 0,24$) e *odds ratio* = 0,48, com intervalo de confiança de 95% entre 0,14 e 1,64.

Tabela 3: Resultados: receptor de estrógeno (ER) nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente

		Resposta		Total
		Ausente	Completa	
ER	Negativo	16 39,0%	8 57,1%	24 43,6%
	Positivo	25 61,0%	6 42,9%	31 56,4%
Total		41	14	55

Para a presença de receptor de progesterona, a análise estatística através do teste do Teste do X^2 , também não demonstrou diferença significativa nos grupos, com e sem resposta patológica. ($X^2 = 1,73$ - $p = 0,19$) e *odds ratio* = 0,42, com intervalo de confiança de 95% entre 0,11 e 1,56.

Tabela 4: Resultados: receptor de progesterona (PR) nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente

		Resposta		Total
		Ausente	Completa	
PR	Negativo	21 51,2%	10 71,4%	31 56,4%
	Positivo	20 48,8%	4 28,6%	24 43,6%
Total		41	14	55

Em relação a presença do receptor HER2, a análise estatística através do teste do X^2 , também não demonstrou diferença significativa nos grupos com e sem resposta. ($X^2 = 1,11 - p = 0,29$) e *odds ratio* = 1,93, com intervalo de confiança de 95% entre 0,56 e 6,60.

Tabela 5: Resultados: receptor HER2 nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente

		Resposta		Total
		Ausente	Completa	
HER2	Negativo	27 65,9%	7 50,0%	34 61,8%
	Positivo	14 34,1%	7 50,0%	21 38,2%
Total		41	14	55

As neoplasias também foram classificadas de acordo com o perfil molecular em luminal A (ER e/ou PR positivos, HER2 negativo), luminal B (ER e/ou PR positivos e HER2 positivo), HER2 (ER e PR negativos, HER2 positivo), basal (ER, PR e HER2 negativos), os resultados estão na tabela 6. Não foi possível aplicar teste estatístico para comparação dos dois grupos quanto ao perfil molecular devido ao número reduzido de pacientes em cada categoria no grupo resposta completa.

Tabela 6: Perfil molecular dos tumores

	Resposta Ausente	Resposta Completa
Luminal A	18	2
Luminal B	6	4
HER2	8	4
Basal	9	4

As pacientes encontravam-se em diferentes estadiamentos clínicos, conforme evidenciado na tabela 7. O sistema de estadiamento utilizado para o câncer de mama é o sistema TNM da American Joint Committee on Cancer ((UICC), 2002).

Tabela 7: Estadiamento TNM das pacientes

Estadio	Número de Pacientes	Porcentagem%
IIa	7	14
IIb	12	22
IIIa	14	25
IIIb	13	23
IV	9	16

A análise estatística realizada através do teste não paramétrico de Mann-Whitney, não identificou correlação significativa entre estadiamento e resposta patológica ($p = 0,53$). *Odds ratio* estimado via regressão logística binária, ($p = 0,51$), *odds ratio* = 1,42, com intervalo de confiança de 95% entre 0,73 e 1,91.

O grupo resposta completa apresentou 11 pacientes sem comprometimento axilar na peça cirúrgica (78,6%), enquanto o grupo de não respondedores apresentou 11 pacientes sem comprometimento (26,8%); ou seja, 30 pacientes do grupo não respondedor (73,2%) tinham linfonodo axilar metastático na peça cirúrgica. Os resultados estão na tabela 8.

Através do teste do X^2 , identificou-se que há diferença significativa neste percentual, sendo axila positiva significativamente superior no grupo resposta

ausente, em relação ao grupo resposta completa. *Odds ratio* = 0,10 e intervalo de confiança de 95% entre 0,02 e 0,43.

Assim, pacientes portadoras de acometimento axilar tem 90% menos chance de obter resposta completa, do que pacientes sem acometimento axilar.

Ainda, como alternativa a esta interpretação, temos que pacientes com axila negativa tem 13,7 vezes mais chance de obter resposta patológica completa, do que pacientes com axila comprometida. ($p=0,003$), *odds ratio* = 13,7 e intervalo de confiança de 95% entre 2,38 e 100,02.

Tabela 8: Resultados: comprometimento axilar nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente

		Resposta		Total
		Ausente	Completa	
Axila	Negativo	11 26,8%	11 78,6%	22 40,0%
	Positivo	30 73,2%	3 21,4%	33 60,0%
Total		41	14	55

Avaliação Qualitativa do BPE

Os exames de RM foram avaliados por duas médicas radiologistas, de maneira independente, obtendo excelente concordância inter-observador (coeficiente Kappa de 0,94, intervalo de confiança de 95% entre 0,87 e 1,0; $p<0,001$), segundo a classificação de Fleiss que considera Kappa > 0,75 como excelente concordância.

Como citado no item análise estatística, as categorias de classificação do BPE preconizadas pelo BI-RADS, foram transformadas em variáveis numéricas de 0 a 3 da seguinte forma:

Mínimo/Ausente: 0

Discreto: 1

Moderado: 2

Intenso: 3

Assim posto, através do método não paramétrico de Mann-Whitney, encontramos diferença significativa ($p=0,001$) entre os grupos resposta completa e resposta ausente, com o grupo resposta completa apresentando valores superiores. Os resultados estão representados na Tabela 9 e no Gráfico 1.

Tabela 9: Mediana, valores máximo e mínimo da análise qualitativa do BPE nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente

	Mínimo	Mediana	Máximo
Resposta Completa	0	1,5	3
Resposta Ausente	0	1,0	3

Como análise alternativa, aplicamos o teste do qui-quadrado (X^2) e encontramos também diferença significativa ($p = 0,008$), ou seja, a distribuição da variável avaliação qualitativa do BPE varia significativamente conforme a resposta. O grupo resposta ausente possui uma frequência significativamente superior de “0” ($48,8\% > 7,1\%$ $p = 0,002$) e o grupo resposta completa possui uma frequência significativamente superior de “2” ($28,6\% > 4,9\%$ $p = 0,05$). Os resultados estão representados na Tabela 10.

Tabela 10: Número de pacientes por categoria da análise qualitativa do BPE nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente

	0	1	2	3
Resposta Completa	1 (7,1%)	6 (42,9%)	4 (28,6)	3 (21,4%)
Resposta Ausente	20 (48,8%)	16 (39%)	2 (4,9%)	3 (7,3%)

O *odds ratio* estimado, calculado via regressão logística binária, foi de 2,76, com intervalo de confiança de 95% entre 1,37 e 5,55; $p = 0,004$.

O que significa que, a cada aumento de uma categoria no método qualitativo de aferição do BPE, temos um aumento, em média, de 2,7 vezes na chance de se obter resposta patológica completa.

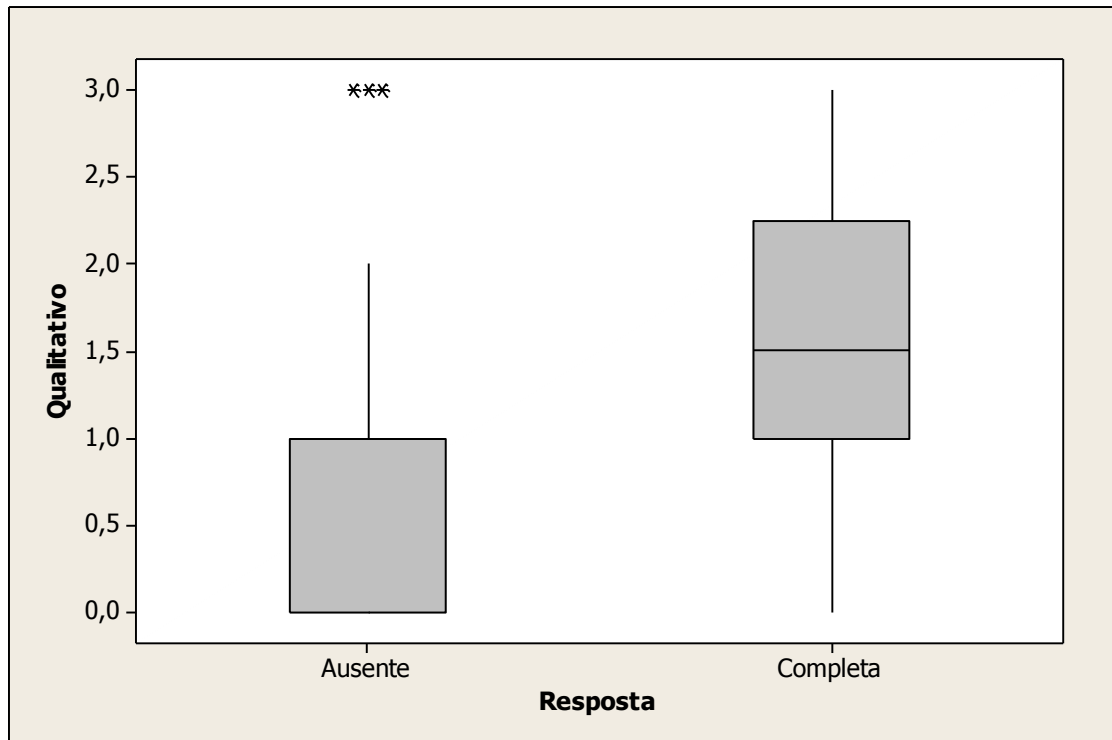


Gráfico 1: Análise qualitativa do BPE nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente

Avaliação Quantitativa do BPE

Os valores de coeficiente de BPE dos grupos resposta completa e resposta ausente foram comparados através do método não paramétrico de Mann-Whitney. Não encontramos diferença significativa ($p=0,075$) entre os grupos, porém encontramos uma tendência a diferença significativa, com o grupo que obteve resposta completa apresentando valores maiores de coeficiente de BPE. Os valores de coeficiente de BPE aferidos na amostra total variaram entre 0 e 7,4. Os resultados estão representados na Tabela 11 e no Gráfico 2.

Tabela 11: Média e mediana do coeficiente de BPE nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente

	Média	Mediana	Desvio Padrão
Resposta Completa	3,3	3,0	2,5
Resposta Ausente	1,8	1,4	1,6

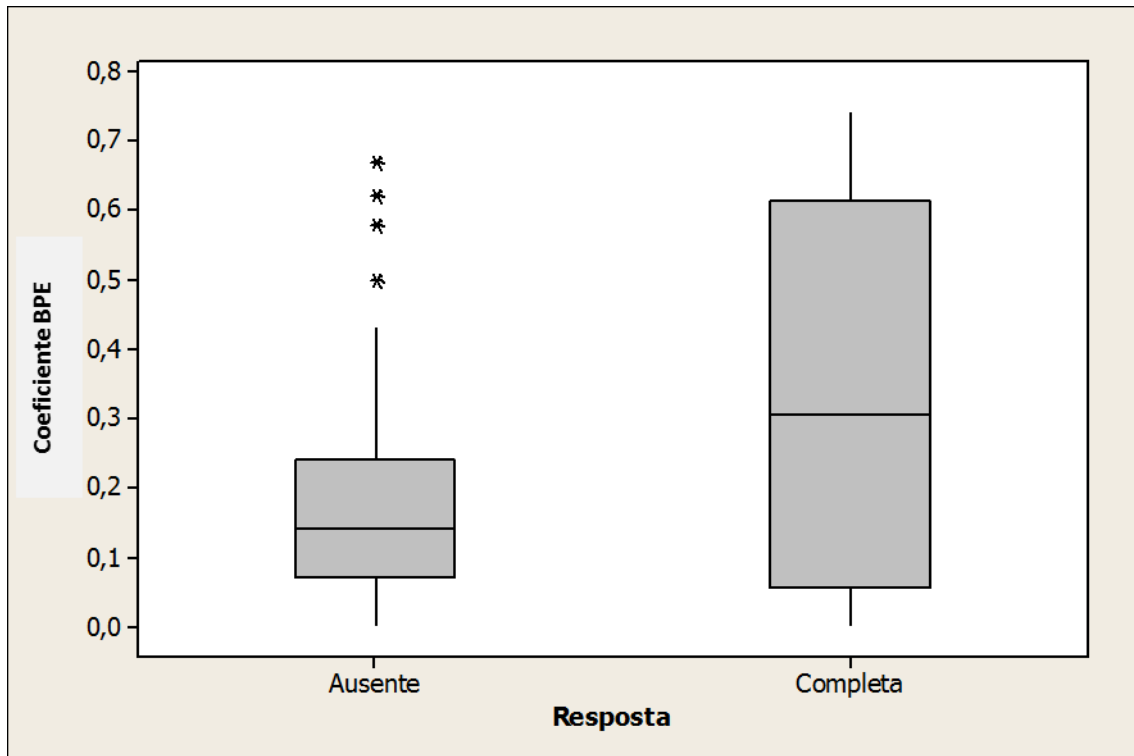


Gráfico 2: Coeficiente de BPE nos grupos Resposta Completa e Resposta Ausente

O *odds ratio* estimado através da regressão logística binária evidencia que a cada aumento de uma unidade no coeficiente de BPE, aumenta, em média, 42% a chance de obter resposta patológica completa, $p = 0,02$, *odds ratio* = 1,42 e intervalo de confiança de 95% entre 1,05 e 1,91.

Análise Multivariada

Os resultados da análise multivariada tendo como variável dependente resposta completa e variáveis independentes preditoras: coeficiente de BPE, análise qualitativa do BPE e comprometimento axilar na peça cirúrgica, estão representados na tabela 12:

Tabela 12: Regressão logística multivariada. Variáveis independentes: coeficiente de BPE, análise qualitativa e comprometimento axilar como preditores de resposta completa

	B	S.E.	p	Odds	95% I.C. para Odds	
					Inferior	Superior
Axila	-3,126	1,074	0,004	0,044	0,005	0,360
Coef de BPE	0,365	0,263	0,166	1,440	0,859	2,414
Qualitativo	0,769	0,516	0,136	2,157	0,785	5,929
Constante	-3,055	0,897	0,001	0,047		

Podemos constatar nesta primeira análise que, somente a variável comprometimento axilar teve efeito significativo ($p=0,004$). Coeficiente de BPE e avaliação qualitativa do BPE, não tiveram efeito significativo devido à alta correlação entre eles (Coeficiente de correlação de Spearman = 0,56, $p < 0,001$), fenômeno chamado colinearidade. Portanto, estimamos um modelo com cada uma destas variáveis sem a outra, mantendo como variável dependente resposta completa. Os resultados estão nas tabelas 13 e 14.

Tabela 13: Regressão logística multivariada. Variáveis independentes: coeficiente de BPE e comprometimento axilar como preditores de resposta completa

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% I.C. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Axila	-3,153	1,025	0,002	0,043	0,006	0,319
Coef de BPE	0,584	0,225	0,009	1,793	1,154	2,787
Constante	-2,728	0,817	0,001	0,065		

Assim, de acordo com esta análise, pacientes portadoras de comprometimento axilar e baixos valores de coeficiente de BPE, tem 96% menos chance de obter resposta completa, $p = 0,002$, *odds ratio* = 0,04 e intervalo de confiança de 95% entre 0,06 – 0,32.

A cada aumento de uma unidade do coeficiente de BPE aumenta, em média, 79% a chance de ter resposta patológica completa, quando em pacientes sem comprometimento axilar, $p = 0,009$, *odds ratio* = 1,79 e intervalo de confiança de 95% entre 1,05 e 1,91.

Tabela 14: Regressão logística multivariada. Variáveis independentes: análise qualitativa e comprometimento axilar como preditores de resposta completa

	B	S.E.	p	Odds	95% I.C. para Odds	
					Inferior	Superior
Axila	-2,612	0,886	0,003	0,073	0,013	0,416
Qualitativo	1,185	0,437	0,007	3,272	1,390	7,697
Constante	-2,533	0,713	0,000	0,079		

De acordo com os resultados listados na tabela acima, pacientes portadoras de comprometimento axilar e baixos valores de avaliação qualitativa do BPE, tem 96% menos chance de obter resposta patológica completa, $p = 0,003$, *odds ratio* = 0,07 e intervalo de confiança de 95% entre 0,01 e 0,42.

E ainda, cada aumento de uma categoria na avaliação qualitativa do BPE, aumenta, em média, 3,2 vezes a chance de obter resposta completa, em pacientes sem comprometimento axilar, $p = 0,007$, *odds ratio* = 3,27 e intervalo de confiança de 95% entre 1,39 e 7,70.

Nas figuras 8 e 9 a seguir, há exemplos de pacientes dos grupos resposta completa e resposta ausente, com especificação dos valores de coeficiente de BPE e avaliação qualitativa do BPE.

Figura 8: Exemplo Grupo Resposta Completa. Paciente de 38 anos, menacme, estadio IIb, BPE qualitativo: moderado, coeficiente de BPE 5,7. A) Sequência ponderada em T1 com saturação de gordura pré-contraste B) Sequência ponderada em T1 com saturação de gordura pós-contraste do 2º minuto.

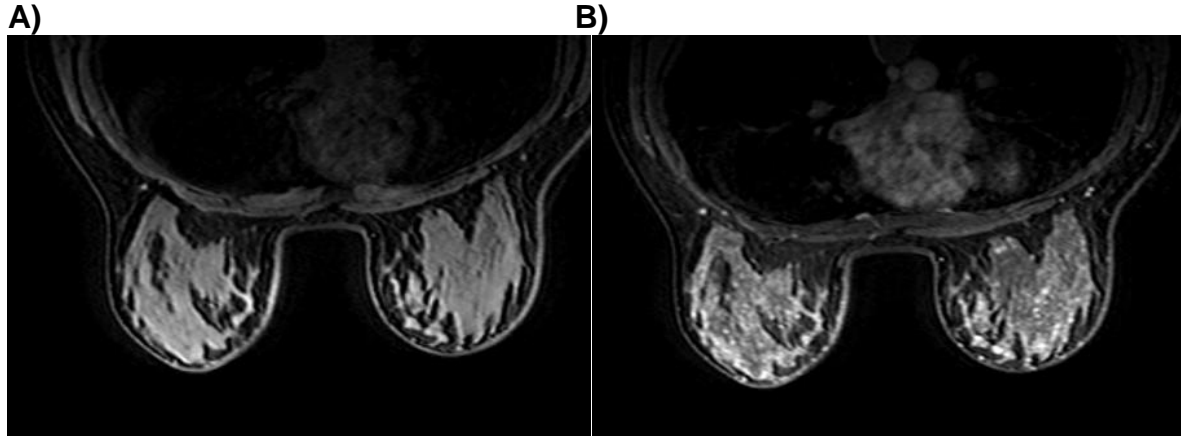
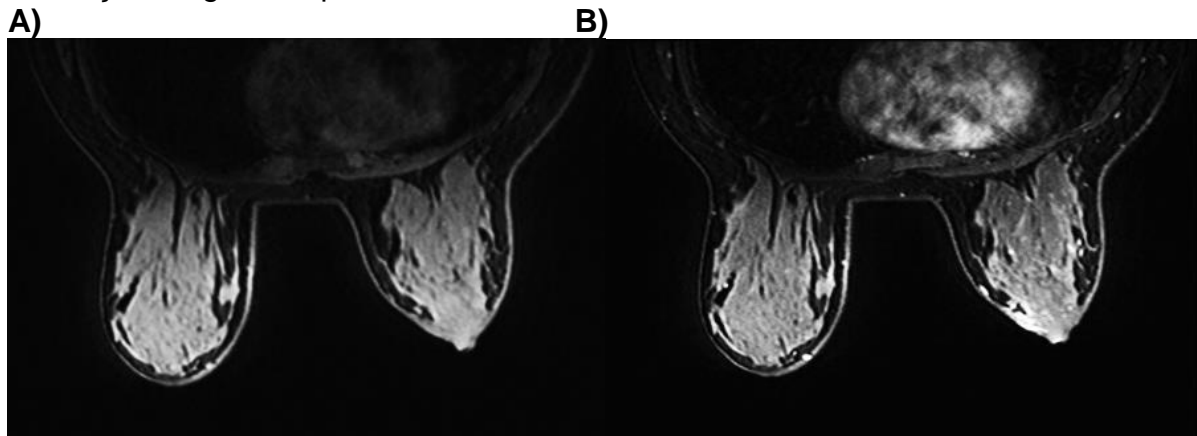


Figura 9: Exemplo Grupo Resposta Ausente. Paciente de 35 anos, menacme, estadio IIa, BPE qualitativo: discreto, coeficiente de BPE 0,8. A) Sequência ponderada em T1 com saturação de gordura pré-contraste B) Sequência ponderada em T1 com saturação de gordura pós-contraste do 2º minuto.



DISCUSSÃO

Nosso trabalho teve como objetivo central testar o BPE da mama contralateral ao tumor como variável preditora de resposta ao TNA. Até onde pudemos pesquisar, encontramos na literatura apenas um estudo com este mesmo objetivo: “Background Parenchymal Enhancement of the contralateral normal breast association with tumor reponse in breast cancer patients reciving NTA”, Jeon Hor Chen et al, publicado em junho de 2015 (CHEN et al., 2015). Chen et al investigaram 46 pacientes com câncer de mama invasivo (sem restrição de tipo histológico), cada paciente realizou três exames de RM, um pré-tratamento e os outros dois durante o tratamento. O BPE foi mensurado através da segmentação automática de todo o TFG da mama contralateral ao tumor e cálculo do coeficiente de BPE, porém utilizaram como coeficiente de BPE a média dos valores do coeficiente obtido em cada uma das sequências adquiridas durante os sete minutos após a infusão do meio de contraste. O coeficiente de BPE final na RM pré-tratamento e suas alterações nos exames realizados durante o tratamento foram comparados nos grupos de pacientes respondedores e não respondedores. Resposta patológica foi definida como ausência de células tumorais na peça cirúrgica. Estes autores não encontraram diferença significativa do coeficiente de BPE nos grupos de respondedores e não respondedores, porém encontraram uma tendência a valores maiores no grupo resposta completa. Como principal limitação citam o fato de que o coeficiente de BPE aferido daquela maneira (englobando valores de 7 minutos após injeção do meio de contraste), sofreria influência de múltiplos fatores, principalmente da reabsorção local do meio de contraste. Na análise dos exames de RM realizados durante o TNA, encontraram que valores maiores de BPE pré-tratamento, que demonstraram importante queda precoce após início do TNA, estavam associados a maior chance de resposta patológica completa, em pacientes no menacme.

Na primeira parte de nosso estudo, o BPE foi aferido de maneira quantitativa através de cálculo do coeficiente do BPE. A análise estatística não demonstrou diferença significativa entre os valores do coeficiente de BPE nos dois grupos, assim como no estudo de Chen et al.

Consideramos como pacientes respondedoras apenas as que apresentaram resposta patológica completa: ausência de CDI na peça cirúrgica. Nossa decisão justifica-se pelo fato de não existir consenso na literatura sobre qual a melhor forma

para classificação de resposta patológica parcial. Exemplificando, Ogston et al apresentaram um sistema de avaliação de resposta patológica do câncer de mama ao TNA, baseado apenas na celularidade, classificando como resposta patológica completa a ausência de carcinoma invasivo na peça cirúrgica, mas permitindo a presença de carcinoma in situ e não consideraram o tamanho tumoral pré-tratamento e o estado linfonodal após o tratamento quimioterápico para classificação de respostas patológicas parciais (OGSTON et al., 2003). Já Symmans et al. desenvolveram um sistema de classificação de resposta patológica parcial, baseado nas análises da dimensão do tumor previamente ao TNA, na porcentagem de células neoplásicas viáveis residuais e no comprometimento linfonodal, e também, categorizam resposta patológica completa como ausência de carcinoma invasivo na peça cirúrgica (SYMMANS et al., 2007).

Assim, e por ser tratar de um estudo praticamente pioneiro, optamos pela utilização de um padrão binomial: resposta completa e ausência de resposta, não considerando as situações intermediárias.

Nosso estudo difere de outros, como o desenvolvido por Park et al., 2010, que avaliou variáveis quantitativas da sequência de difusão como preditores de resposta ao TNA e que classificou, alguns tipos de resposta intermediária, como redução tumoral de mais de 30% no volume, como resposta completa. Pode-se especular que a adoção de nosso critério para categorizar resposta e não resposta, tenha interferido nos resultados, sendo uma das explicações para o fato da análise estatística não ter demonstrado diferença significativa entre os valores do coeficiente do BPE nos dois grupos.

Outra consequência importante decorrente da escolha de nosso critério para categorização de resposta foi que o grupo resposta completa teve número reduzido de pacientes, o que pode levar a algum grau de imprecisão nos resultados. Esta discrepância numérica entre os grupos analisados é decorrente do fato, já bastante conhecido na literatura, de que o número de pacientes que apresenta resposta patológica completa após o TNA, é pequeno. As taxas de resposta patológica completa após TNA em pacientes com câncer de mama, incluindo todos os tipos histológicos, variam de 10% a 30% (GUARNERI et al., 2007; SACHELARIE et al., 2006).

A opção de incluir apenas pacientes com câncer de mama do tipo histológico ductal tornou os dois grupos mais comparáveis. E ainda, o fato de todas as pacientes

terem sido submetidas ao mesmo esquema de TNA, torna os dois grupos mais homogêneos. A ausência de diferenças significativas nas médias de idade e grau histológico da neoplasia, reduz também possíveis vieses devido a estas variáveis, tendo em vista que múltiplos estudos já demonstraram um maior valor de BPE em pacientes jovens (JANSEN et al., 2011). Salieta-se ainda, que não houve diferença significativa nos estadios das neoplasias e no maior diâmetro longitudinal tumoral entre os dois grupos.

Na prática clínica obtém-se várias sequências de RM após a injeção do meio de contraste paramagnético, em diferentes intervalos de tempo, levando portanto a diferentes intensidades de sinal, dependendo principalmente, da reabsorção do contraste que ocorre com o passar do tempo (HYLTON, 2006; KUHL et al., 1999). Para o cálculo do coeficiente de BPE, optamos pela análise da sequência obtida no segundo minuto após a injeção do meio de contraste, pois, neste período, o BPE estaria mais relacionado ao aporte do meio contraste no TFG, sofrendo menor influência da reabsorção local. Também descartamos a análise do primeiro minuto, por ser o momento de aquisição com maior influência do débito cardíaco e velocidade de injeção do meio de contraste, na tentativa de minimizar os efeitos destas variáveis no coeficiente de BPE aferido.

No estudo de Wu et al., 2015, os autores observaram que o BPE do primeiro minuto após a injeção do meio de contraste é o que melhor poderia ser utilizado como fator preditor de pacientes portadoras de mutação envolvendo os genes BRCA 1 e 2, que desenvolverão câncer de mama após a salpingooforectomia profilática, comparado ao BPE do terceiro minuto, também especulando que o BPE do terceiro minuto após a injeção de contraste, já sofreria influência significativa da reabsorção local do contraste.

Ao utilizarmos um programa para segmentar todo o tecido fibroglandular da mama sadia, buscamos evitar possíveis vieses provenientes da definição arbitrária de um ROI para aferição do BPE, o que poderia não ser representativo do comportamento da maior fração do tecido fibroglandular. Com a segmentação automática conseguimos calcular uma média do BPE de todo o tecido fibroglandular mamário, voxel a voxel. Recentemente, estudos observaram que o BPE do tecido fibroglandular periférico a tumores primários está associado a resposta ao TNA, porém esta medida também foi extremamente dependente do local em que o ROI foi

colocado, já que utilizaram a colocação de ROIs apenas no corte onde o tumor apresentava seu maior diâmetro (HATTANGADI et al., 2008; KIM et al., 2014).

Apesar de não encontrarmos diferença significativa entre os valores do coeficiente do BPE nos dois grupos do estudo, encontramos uma tendência a valores maiores de coeficiente nos pacientes com resposta patológica completa. Pacientes do grupo resposta completa apresentaram um BPE pré-tratamento maior do que aqueles do grupo resposta ausente (média BPE 3,3 versus 1,8).

Uma das explicações possíveis seriam as características da microcirculação local, ou seja, pacientes portadoras de um parênquima que realça mais após a injeção de contraste, provavelmente receberam um aporte maior de contraste, assim é lógico pensar que também receberão um aporte maior de quimioterápico quando for administrado por via endovenosa. Em conformidade com esta teoria, estudos tem demonstrado que tumores com maior realce pré-tratamento (NAGASHIMA et al., 2006) ou tumores que apresentam maior declínio do realce depois da quimioterapia, tem melhor resposta ao tratamento (AH-SEE et al., 2008; HAYES; PADHANI; LEACH, 2002; KNOPP et al., 1994). Chen et al encontraram que o grupo resposta completa apresentou uma significativa redução no BPE do tecido fibroglandular da mama contralateral após o primeiro ciclo de quimioterapia, em comparação ao grupo resposta ausente, que apresentou inclusive, um ligeiro aumento no BPE após o primeiro ciclo do TNA. Como uma das justificativas para este fato, citam que, como o quimioterápico age no tumor levando a uma redução na angiogênese por morte celular e por ação direta no endotélio (MILLER; SWEENEY; SLEDGE, 2001) o maior aporte de quimioterápico no TFG de pacientes que tem maior BPE, também leva a maiores danos do tecido saudável e, portanto, a maior redução no BPE observada neste grupo de pacientes após o primeiro ciclo de TNA.

Em outro trabalho científico, Jones EF et al demonstraram que altos valores de coeficiente de BPE no TFG da periferia do tumor, previamente ao início do tratamento, estão associados a maior tempo de sobrevida livre de doença (JONES et al., 2013).

E ainda, van der Velden, et al, 2015 ao analisar 531 pacientes com câncer de mama unilateral, encontraram que valores maiores de BPE pré-tratamento na mama contralateral ao tumor estavam associados a maior sobrevida em pacientes submetidas a tratamento quimioterápico adjuvante e ainda, as pacientes com valores

mais baixos de BPE tiveram uma resposta pior ao tratamento quimioterápico adjuvante.

Assim, a hipótese comum por trás destes estudos corrobora os dados encontrados em nosso trabalho: a cada aumento de uma unidade do coeficiente de BPE, aumenta, em média, 42% a chance de obter resposta patológica completa. Novamente, obter resposta patológica completa é relevante do ponto de vista clínico, pois está bem estabelecido na literatura, sua associação com maior sobrevida e menor chance de recorrência da neoplasia (FISHER et al., 1998).

Não há, até onde pudemos pesquisar, trabalhos disponíveis para correlacionar BPE aferido pelo método qualitativo e resposta ao TNA. Em nosso estudo, com as ressalvas feitas ao tamanho da amostra do grupo resposta completa citadas anteriormente, encontramos diferença significativa entre os dois grupos. Através do cálculo do *odds ratio* temos um aumento, em média de 2,7 vezes na chance de obter resposta patológica completa, para cada aumento na categoria do BPE definida pelo BI-RADS em sua 5ª atualização.

Vale ressaltar que, durante análise multivariada dos dados, encontramos o fenômeno da colinearidade entre as variáveis coeficientes de BPE e análise qualitativa do BPE, ou seja, estas duas variáveis influenciam de maneira muito semelhante a obtenção de resposta patológica completa e existe uma relação linear entre elas, (por exemplo, quando uma aumenta a outra aumenta também), o que de certa forma valida-as, já que são duas maneiras diferentes para medida de uma mesma propriedade.

Apesar de clinicamente útil, a análise qualitativa do BPE é subjetiva, portanto tem variabilidade inter e até intra-observador (KING et al., 2011). O que não ocorreu em nosso estudo, já que houve grande comparabilidade inter-observador, talvez por se tratar de médicas radiologistas com experiência similar na imagiologia mamária.

Encontramos importante correlação entre a presença de comprometimento axilar e resposta patológica completa. Através do cálculo do *odds ratio* encontramos que pacientes portadoras de acometimento axilar tem 90% menos chance de obter resposta completa e, na análise multivariada quando associamos coeficiente de BPE e análise qualitativa do BPE (variáveis estudadas separadamente devido a colinearidade), este valor sobe para 96%. O inverso também ocorre, ou seja, a cada aumento de uma unidade no coeficiente de BPE, quando o paciente não tem axila comprometida, aumenta, em média, 79% a chance de obter resposta completa. Não

quantificamos o grau de acometimento linfonodal em nosso estudo, apenas o classificamos de forma bimodal em positivo, quando haviam linfonodos acometidos na peça cirúrgica e negativo, quando nenhum linfonodo acometido foi encontrado na análise patológica da peça cirúrgica.

O número de pacientes na menacme foi expressivamente maior no grupo resposta patológica completa. Este dado está em concordância com os achados disponíveis na literatura e parece estar relacionado principalmente a presença de receptores de estrógeno no TFG (BALTZER et al., 2011; KUHL et al., 1997; MÜLLER-SCHIMPFLÉ et al., 1997). Pelo mesmo raciocínio, van der Velden et al., 2015 encontraram que a fase do ciclo menstrual influencia no BPE, porém não em todas as mulheres, o que sugere diferença na sensibilidade hormonal do TFG.

Não encontramos diferença significativa entre os dois grupos quanto a presença dos receptores hormonais E e P e do receptor HER2. Estes dados não são concordantes com os disponíveis na literatura. Estudos realizados até o momento apontam para uma tendência maior em obter resposta patológica completa nos tumores receptor de estrógeno positivo e HER2 negativo (VAN DER VELDEN et al., 2015). Como uma das justificativas, temos o reduzido número de integrantes no grupo resposta completa.

Algumas limitações estão presentes em nosso estudo. Os exames de RM não foram obtidos no mesmo período do ciclo menstrual, porém a fase do ciclo em que o exame de RM foi realizado foi aleatória em ambos os grupos o que diminui o viés induzido por esta variável. Podemos também citar o fato das pacientes não terem realizado RM durante o TNA, o que tornaria possível a avaliação das alterações do BPE durante o tratamento e sua correlação com outras variáveis, como, por exemplo, tamanho tumoral.

Os resultados estimulam estudos prospectivos e multicêntricos que avaliem se o realce de fundo do tecido fibroglandular pode ser utilizado como preditor de resposta ao TNA.

CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que o BPE da mama contralateral àquela onde está localizada a neoplasia está associado a resposta patológica ao TNA, mostrando que maiores valores de coeficiente de BPE e maior classificação na avaliação qualitativa do BPE, parecem estar associados a maior chance de obter resposta patológica completa. A análise qualitativa do BPE se mostrou melhor preditor que a quantitativa.

BIBLIOGRAFIA

(UICC), I. U. A. C. **TNM Classification of Malignant Tumours, 6th ed.** 6th. ed. New York: Wiley, 2002.

A phase II neo-adjuvant study of cisplatin, paclitaxel with or without RAD001 in patients with triple-negative locally advanced breast cancer. NCT00930930.

Disponível em: <http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=47851>. Acesso em: 7 jul. 2012.

ABRAHAM, D. C. et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. **Cancer**, v. 78, n. 1, p. 91–100, 1 jul. 1996.

ABRAMSON, R. G.; SU, P.-F.; SHYR, Y. Quantitative metrics in clinical radiology reporting: a snapshot perspective from a single mixed academic-community practice. **Magnetic resonance imaging**, v. 30, n. 9, p. 1357–66, nov. 2012.

ACR. **ACR Breast Imaging and Radiological Data System Birads.** 3rd. ed. Reston, VA, USA.: [s.n.].

AERTS, H. J. W. L. et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. **Nature communications**, v. 5, p. 4006, 2014.

AH-SEE, M.-L. W. et al. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 14, n. 20, p. 6580–9, 15 out. 2008.

BALTZER, P. A. et al. Clinical MR mammography: impact of hormonal status on background enhancement and diagnostic accuracy. **RöFo : Fortschritte auf**

dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin, v. 183, n. 5, p. 441–7, maio 2011.

BELLI, P. et al. Diffusion-weighted imaging in evaluating the response to neoadjuvant breast cancer treatment. **The breast journal**, v. 17, n. 6, p. 610–9, 2011.

BERG, W. A. et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. **Radiology**, v. 233, n. 3, p. 830–49, dez. 2004.

BERG, W. A. et al. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. **Radiology**, v. 241, n. 2, p. 355–65, nov. 2006.

BERIWAL, S. et al. Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results. **The breast journal**, v. 12, n. 2, p. 159–64, 2006.

BLUEMKE, D. A. et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. **JAMA**, v. 292, n. 22, p. 2735–42, 8 dez. 2004.

BONÉ, B. et al. Diagnostic accuracy of mammography and contrast-enhanced MR imaging in 238 histologically verified breast lesions. **Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)**, v. 38, n. 4 Pt 1, p. 489–96, jul. 1997.

CANCE, W. G. et al. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. **Annals of surgery**, v. 236, n. 3, p. 295–302; discussion 302–3, set. 2002.

CHARLES-EDWARDS, E. M.; DESOUZA, N. M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. **Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society**, v. 6, p. 135–43, 2006.

- CHEN, J. H. et al. Background Parenchymal Enhancement of the Contralateral Normal Breast: Association with Tumor Response in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. **Translational Oncology**, v. 8, n. 3, p. 204–209, jun. 2015.
- CHEN, J.-H. et al. Background parenchymal enhancement in the contralateral normal breast of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy measured by DCE-MRI. **Magnetic resonance imaging**, v. 31, n. 9, p. 1465–71, nov. 2013.
- CHEUNG, Y.-C. et al. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. **Breast cancer research and treatment**, v. 78, n. 1, p. 51–8, mar. 2003.
- CHOU, C.-P. et al. Monitoring breast cancer response to neoadjuvant systemic chemotherapy using parametric contrast-enhanced MRI: a pilot study. **Academic radiology**, v. 14, n. 5, p. 561–73, maio 2007.
- DELILLE, J.-P. et al. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. **Radiology**, v. 228, n. 1, p. 63–9, jul. 2003.
- DELILLE, J.-P. et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: breast tissue perfusion determined with MR imaging--initial observations. **Radiology**, v. 235, n. 1, p. 36–41, abr. 2005.
- DONTCHOS, B. N. et al. Are Qualitative Assessments of Background Parenchymal Enhancement, Amount of Fibroglandular Tissue on MR Images, and Mammographic Density Associated with Breast Cancer Risk? **Radiology**, v. 276, n. 2, p. 371–80, ago. 2015.
- DREW, P. J. et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer with dynamic contrast-enhanced MRI of the

breast. **European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 27, n. 7, p. 617–20, nov. 2001.

EDWARDS, S. D. et al. Updates and revisions to the BI-RADS magnetic resonance imaging lexicon. **Magnetic resonance imaging clinics of North America**, v. 21, n. 3, p. 483–93, ago. 2013.

EISENHAUER, E. A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, v. 45, n. 2, p. 228–47, jan. 2009.

EL YOUSEF, S. J. et al. Initial experience with nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the human breast. **Journal of computer assisted tomography**, v. 7, n. 2, p. 215–8, abr. 1983.

FANGBERGET, A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer-response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging. **European radiology**, v. 21, n. 6, p. 1188–99, jun. 2011.

FISHER, B. et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 15, n. 7, p. 2483–93, jul. 1997.

FISHER, B. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 16, n. 8, p. 2672–85, ago. 1998.

FORD, D. et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. **Lancet (London, England)**, v. 343, n. 8899, p. 692–5, 19 mar.

1994.

GBECAM, G. B. DE E. DO C. DE M. **Projeto AMAZONA Dados preliminares de câncer de mama no Brasil.** Disponível em: <http://www.gbecam.org.br/downloads/Projeto_Amazona>.

GIESS, C. S. et al. Local tumor recurrence following breast-conservation therapy: correlation of histopathologic findings with detection method and mammographic findings. **Radiology**, v. 212, n. 3, p. 829–35, set. 1999.

GIESS, C. S. et al. Background parenchymal enhancement at breast MR imaging: normal patterns, diagnostic challenges, and potential for false-positive and false-negative interpretation. **Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 34, n. 1, p. 234–47, 2014.

GILLES, R. et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. **Radiology**, v. 191, n. 3, p. 625–31, jun. 1994a.

GILLES, R. et al. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. **Radiology**, v. 191, n. 3, p. 633–8, jun. 1994b.

GUARNERI, V. et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer: a review of clinical trials and perspectives. **Cancer letters**, v. 248, n. 2, p. 175–85, 18 abr. 2007.

HAMSTRA, D. A.; REHEMULLA, A.; ROSS, B. D. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 25, n. 26, p. 4104–9, 10 set. 2007.

HATTANGADI, J. et al. Breast stromal enhancement on MRI is associated with response to neoadjuvant chemotherapy. **AJR. American journal of**

roentgenology, v. 190, n. 6, p. 1630–6, jun. 2008.

HAYES, C.; PADHANI, A. R.; LEACH, M. O. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **NMR in biomedicine**, v. 15, n. 2, p. 154–63, abr. 2002.

HOUSSAMI, N.; HAYES, D. F. Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer? **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 59, n. 5, p. 290–302, set. 2007.

HUTCHEON, A. W. et al. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, v. 79 Suppl 1, p. S19–24, 2003.

HYLTON, N. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as an imaging biomarker. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 24, n. 20, p. 3293–8, 10 jul. 2006.

HYLTON, N. M. et al. Locally Advanced Breast Cancer: MR Imaging for Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy—Results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. **Radiology**, v. 263, n. 3, p. 663–672, jun. 2012.

IACCONI, C. et al. The role of mean diffusivity (MD) as a predictive index of the response to chemotherapy in locally advanced breast cancer: a preliminary study. **European radiology**, v. 20, n. 2, p. 303–8, fev. 2010.

INCA, I. N. DE C. **Cancer de Mama**. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>>.

JANSEN, S. A. et al. Normal parenchymal enhancement patterns in women undergoing MR screening of the breast. **European Radiology**, v. 21, n. 7, p. 1374–1382, 17 jul. 2011.

- JAYENDER, J. et al. **Automatic Segmentation of Breast Carcinomas from DCE-MRI using a Statistical Learning Algorithm**. Internacional Symposium on Biomedical Imaging, IIEE. **Anais...**2012
- JAYENDER, J. et al. **Segmentation of Parathyroid Tumors from DCE-MRI using Linear Dynamic System Analysis**. Internacional Symposium on Biomedical Imaging, IIEE. **Anais...**2013a
- JAYENDER, J. et al. **Computer-Aided Diagnosis of Breast Angiosarcoma: Results in 14 cases**. Quantitative Medical Imaging Symposium. **Anais...**2013b
- JAYENDER, J. et al. Statistical Learning Algorithm for in situ and invasive breast carcinoma segmentation. **Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society**, v. 37, n. 4, p. 281–92, jun. 2013c.
- JAYENDER, J. et al. Automatic segmentation of invasive breast carcinomas from dynamic contrast-enhanced MRI using time series analysis. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 40, n. 2, p. 467–475, ago. 2014.
- JENSEN, L. R. et al. Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in evaluation of early treatment effects during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. **Journal of magnetic resonance imaging : JMRI**, v. 34, n. 5, p. 1099–109, nov. 2011.
- JONES, E. F. et al. MRI enhancement in stromal tissue surrounding breast tumors: association with recurrence free survival following neoadjuvant chemotherapy. **PloS one**, v. 8, n. 5, p. e61969, 2013.
- KIM, S.-A. et al. Background parenchymal signal enhancement ratio at preoperative MR imaging: association with subsequent local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ after breast conservation surgery. **Radiology**, v. 270, n. 3, p. 699–707, mar. 2014.

- KING, V. et al. Background Parenchymal Enhancement at Breast MR Imaging and Breast Cancer Risk. **Radiology**, v. 260, n. 1, p. 50–60, jul. 2011.
- KING, V. et al. Impact of menopausal status on background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue on breast MRI. **European radiology**, v. 22, n. 12, p. 2641–7, dez. 2012.
- KNOPP, M. V et al. MR mammography with pharmacokinetic mapping for monitoring of breast cancer treatment during neoadjuvant therapy. **Magnetic resonance imaging clinics of North America**, v. 2, n. 4, p. 633–58, nov. 1994.
- KUHL, C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. **Radiology**, v. 244, n. 2, p. 356–78, ago. 2007a.
- KUHL, C. K. et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. **Radiology**, v. 203, n. 1, p. 137–44, abr. 1997.
- KUHL, C. K. et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? **Radiology**, v. 211, n. 1, p. 101–10, abr. 1999.
- KUHL, C. K. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. **Radiology**, v. 244, n. 3, p. 672–91, set. 2007b.
- LEE, M. C.; NEWMAN, L. A. Management of patients with locally advanced breast cancer. **The Surgical clinics of North America**, v. 87, n. 2, p. 379–98, ix, abr. 2007.
- LI, X.-R. et al. DW-MRI ADC values can predict treatment response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. **Medical oncology (Northwood, London, England)**, v. 29, n. 2, p. 425–31, jun. 2012.

- LIU, S. V et al. Neoadjuvant therapy for breast cancer. **Journal of surgical oncology**, v. 101, n. 4, p. 283–91, 15 mar. 2010.
- LONDERO, V. et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. **European radiology**, v. 14, n. 8, p. 1371–9, ago. 2004.
- LOO, C. E. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: initial results. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 191, n. 5, p. 1331–8, nov. 2008.
- MANSFIELD, P. et al. Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). **The British journal of radiology**, v. 52, n. 615, p. 242–3, mar. 1979.
- MARTINCICH, L. et al. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **Breast cancer research and treatment**, v. 83, n. 1, p. 67–76, jan. 2004.
- MILLER, K. D.; SWEENEY, C. J.; SLEDGE, G. W. Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 19, n. 4, p. 1195–206, 15 fev. 2001.
- MITTENDORF, E. A. et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. **Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 15, n. 23, p. 7381–8, 1 dez. 2009.
- MOSKOVIC, E. C. et al. Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast cancer. **Clinical radiology**, v. 47, n. 5, p. 339–44, maio 1993.

- MÜLLER-SCHIMPFLE, M. et al. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. **Radiology**, v. 203, n. 1, p. 145–9, abr. 1997.
- NAGASHIMA, T. et al. Dynamic enhanced MRI predicts chemosensitivity in breast cancer patients. **European journal of radiology**, v. 60, n. 2, p. 270–4, nov. 2006.
- NIE, K. et al. Development of a quantitative method for analysis of breast density based on three-dimensional breast MRI. **Medical physics**, v. 35, n. 12, p. 5253–62, dez. 2008.
- NILSEN, L. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for pretreatment prediction and monitoring of treatment response of patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. **Acta oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 49, n. 3, p. 354–60, abr. 2010.
- OGSTON, K. N. et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 12, n. 5, p. 320–7, out. 2003.
- PADHANI, A. R. et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. **Radiology**, v. 239, n. 2, p. 361–74, maio 2006.
- PARK, S. H. et al. Diffusion-weighted MR Imaging: Pretreatment Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer 1. **Radiology**, v. 257, n. 1, p. 56–63, out. 2010.
- PARK, S. H. et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and FDG PET/CT to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. **European radiology**, v. 22, n. 1, p. 18–25, jan. 2012.
- PARTRIDGE, S. C. et al. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer

in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 179, n. 5, p. 1193–9, nov. 2002.

PETTIT, K. et al. The impact of breast MRI on surgical decision-making: are patients at risk for mastectomy? **Journal of surgical oncology**, v. 100, n. 7, p. 553–8, 1 dez. 2009.

PICKLES, M. D. et al. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. **Magnetic resonance imaging**, v. 24, n. 7, p. 843–7, set. 2006.

PINOTTI, J. A.; TEIXEIRA, L. C. Cancer de Mama - epidemiologia e fatores de risco. In: HALBE, H. W. (Ed.). . **Tratado de Ginecologia**. 1a. ed. São Paulo, SP: Editora Roca, 1987. p. 1412–4.

RATAIN, M. J.; ECKHARDT, S. G. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: if you are fazed, too, then resist RECIST. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 22, n. 22, p. 4442–5, 15 nov. 2004.

REICHENBACH, J. R. et al. Assessment of breast tissue changes on hormonal replacement therapy using MRI: a pilot study. **Journal of computer assisted tomography**, v. 23, n. 3, p. 407–13, 1999.

RIEBER, A. et al. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. **European Radiology**, v. 12, n. 7, p. 1711–1719, 14 jul. 2002.

SACHELARIE, I. et al. Primary systemic therapy of breast cancer. **The oncologist**, v. 11, n. 6, p. 574–89, jun. 2006.

SASLOW, D. et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening With MRI as an Adjunct to Mammography. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v.

62, n. 7, p. 458–460, jul. 2007.

SCHWARTZ, G. F.; CANTOR, R. I.; BIERMANN, W. A. Neoadjuvant chemotherapy before definitive treatment for stage III carcinoma of the breast. **Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)**, v. 122, n. 12, p. 1430–4, dez. 1987.

SHARMA, U. et al. Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. **NMR in biomedicine**, v. 22, n. 1, p. 104–13, jan. 2009.

SHIN, H. J. et al. Prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using diffusion-weighted imaging and MRS. **NMR in biomedicine**, v. 25, n. 12, p. 1349–59, dez. 2012.

SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2013. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 63, n. 1, p. 11–30, jan. 2013.

SINGLETARY, S. E.; MCNEESE, M. D.; HORTOBAGYI, G. N. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. **Cancer**, v. 69, n. 11, p. 2849–52, 1 jun. 1992.

SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science (New York, N.Y.)**, v. 235, n. 4785, p. 177–82, 9 jan. 1987.

SLAMON, D. J. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. **Science (New York, N.Y.)**, v. 244, n. 4905, p. 707–12, 12 maio 1989.

SYMMANS, W. F. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 25, n. 28, p. 4414–

22, 1 out. 2007.

TATEISHI, U. et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Prediction of Pathologic Response with PET/CT and Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging—Prospective Assessment. **Radiology**, v. 263, n. 1, p. 53–63, abr. 2012.

The World Cancer Report--the major findings. **Central European journal of public health**, v. 11, n. 3, p. 177–9, set. 2003.

TUMA, R. S. Sometimes size doesn't matter: reevaluating RECIST and tumor response rate endpoints. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 18, p. 1272–4, 20 set. 2006.

UEMATSU, T.; KASAMI, M.; WATANABE, J. Does the degree of background enhancement in breast MRI affect the detection and staging of breast cancer? **European radiology**, v. 21, n. 11, p. 2261–7, nov. 2011.

VAN DER VELDEN, B. H. M. et al. Association between Parenchymal Enhancement of the Contralateral Breast in Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging and Outcome of Patients with Unilateral Invasive Breast Cancer. **Radiology**, v. 276, n. 3, p. 675–85, set. 2015.

WASSER, K. et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution. **European radiology**, v. 13, n. 1, p. 80–7, jan. 2003.

WEATHERALL, P. T. et al. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. **Journal of magnetic resonance imaging : JMRI**, v. 13, n. 6, p. 868–75, jun. 2001.

WOLFF, A. C. et al. Research issues affecting preoperative systemic therapy for operable breast cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 5, p. 806–13, 10 fev. 2008.

- WU, S. et al. Automated fibroglandular tissue segmentation and volumetric density estimation in breast MRI using an atlas-aided fuzzy C-means method. **Medical Physics**, v. 40, n. 12, p. 122302, 2013a.
- WU, S. et al. Automated chest wall line detection for whole-breast segmentation in sagittal breast MR images. **Medical Physics**, v. 40, n. 4, p. 042301, 2013b.
- WU, S. et al. Quantitative assessment of background parenchymal enhancement in breast MRI predicts response to risk-reducing salpingo-oophorectomy: preliminary evaluation in a cohort of BRCA1/2 mutation carriers. **Breast cancer research : BCR**, v. 17, p. 67, 2015.
- YANKEELOV, T. E.; GORE, J. C. Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples. **Current medical imaging reviews**, v. 3, n. 2, p. 91–107, 1 maio 2009.
- YANKEELOV, T. E.; PICKENS, D. R.; PRICE, R. R. **Quantitative MRI in Cancer**. [s.l.: s.n.].
- YEH, E. et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 184, n. 3, p. 868–77, mar. 2005.