FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

NATALIA PAROLIN ITO

Avaliação do melhor parâmetro derivado do histograma do coeficiente de difusão aparente obtido com a técnica de difusão por ressonância magnética como potencial preditor de resposta à quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama.

RIBEIRÃO PRETO

2014

Natália Parolin Ito

Avaliação do melhor parâmetro derivado do histograma do coeficiente de difusão aparente obtido com a técnica de difusão por ressonância magnética como potencial preditor de resposta à quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama.

Dissertação para obtenção do título de mestre
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Clínica Médica
Centro de Ciência das Imagens e Física Médica

Orientador: Valdair Francisco Muglia

Ribeirão Preto

2014

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

Ito, Natalia Parolin.

Avaliação do melhor parâmetro derivado do coeficiente de difusão aparente obtido com a técnica de difusão por ressonância magnética como potencial preditor de resposta à quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama/ Natália Parolin Ito; Orientador: Valdair Francisco Muglia – Ribeirão Preto, 2014.

56 páginas, 15 ilustrações, 16 tabelas.

Dissertação de mestrado (Programa de Pós-graduação em Medicina – Área de Concentração: Clínica Médica - Radiologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1) Câncer de Mama; 2) Ressonância Magnética; 3) Difusão; 4)

FOLHA DE APROVAÇÃO

Natália Parolin Ito.

Avaliação do melhor parâmetro derivado do coeficiente de difusão aparente obtido com a técnica de difusão por ressonância magnética como potencial preditor de resposta à quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre.
Área de concentração: Radiologia.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, pelo exemplo de dignidade e perseverança, pela confiança na minha capacidade e sólida formação que me proporcionou a continuidade nos estudos até a chegada a este mestrado, meus eternos agradecimentos.

AGRADECIMENTOS

À Dra Tatiane Mendes que nos anos de convivência, muito me ensinou, contribuindo para meu crescimento científico e intelectual.

Ao Prof. Dr. Valdair Francisco Muglia, pela atenção e apoio durante o processo de definição e orientação.

EPÍGRAFE

"Todo o futuro da nossa espécie, todo o governo das sociedades, toda a prosperidade moral e material das nações dependem da ciência, como a vida do homem depende do ar. Ora, a ciência é toda observação, toda exatidão, toda verificação experimental. Perceber os fenômenos, discernir as relações, comparar as analogias e as dessemelhanças, classificar as realidades, e induzir as leis, eis a ciência; eis, portanto, o alvo que a educação deve ter em mira. Espertar na inteligência nascente as faculdades cujo concurso se requer nesses processos de descobrir e assimilar a verdade."

Rui Barbosa, Obras Completas, v.9, t1, p.36, 1882.

RESUMO

Ito, NP. **Avaliação do melhor parâmetro derivado do histograma do coeficiente de difusão aparente obtido com a técnica de difusão por ressonância magnética como potencial preditor de resposta à quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama.** 2014. 56 pág. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Introdução: O carcinoma de mama é uma doença altamente prevalente e incidente. Em nosso meio, ainda cerca de metade dos casos são diagnosticados em estádios localmente avançados e/ou disseminados. Nesta situação, a quimioterapia neoadjuvante é o tratamento padrão.. Infelizmente, o padrão de resposta ao tratamento sistêmico é variável e existe um parcela de pacientes que não apresentam redução tumoral significativa e outros que apresentam progressão da doença. A identificação prévia do grupo de pacientes que mais se beneficiariam da quimioterapia neoadjuvante poderia evitar os efeitos adversos dos quimioterápicos no grupo de pacientes com baixa probabilidade de resposta bem como otimizar custos de tratamento. A ressonância magnética (RM) devido a sua análise tridimensional das imagens, alta sensibilidade e resolução espacial vem sendo empregada na monitorização do tratamento do câncer de mama, utilizando-se, principalmente, técnicas funcionais, como a avaliação farmacocinética após injeção do meio contraste paramagnético e as imagens ponderadas em difusão (DWI). A difusão pode ser utilizada para calcular o valor do coeficiente aparente de difusão (ADC). Recentemente, o ADC vem sendo utilizado como ferramenta diagnóstica e prognóstica no câncer de mama.. Alguns estudos mostraram que pacientes respondedoras à quimioterapia neoadjuvante apresentaram um aumento dos valores médios do ADC tumoral logo após o segundo ciclo do tratamento. Porém, poucos estudos, e com alguns resultados discordantes, avaliaram a capacidade do ADC em discriminar, previamente ao tratamento quimioterápico, aqueles tumores que terão melhor resposta patológica. **Objetivos:** comparar os diversos parâmetros derivados do ADC de neoplasias mamárias para avaliar possíveis preditores de resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo envolvendo 57 pacientes com carcinoma de mama localmente avançado que realizaram RM previamente à quimioterapia neoadjuvante. Múltiplos métodos de medida do ADC foram realizados, sendo estudadas as validades das medidas calculando-se a área sobre a curva ROC e estabelecendo-se os valores de sensibilidade e especificidade. Os dados das diferentes mensurações foram analisados através do teste ANOVA. Para avaliação da variabilidade inter-observador foi utilizado o teste de Kappa. **Resultados:** As diferentes mensurações dos valores de ADC dos tumores não evidenciou diferença estatística significativa entre o grupo respondedor e não respondedor. Nenhum dos parâmetros analisados pode ser considerado como preditor de resposta. Não houve diferença significativa na obtenção dos diferentes parâmetros derivados do ADC entre a medida de um único corte na região central da lesão, quando comparada com a medida de toda a lesão (volumetria). **Conclusão:** Os diferentes parâmetros derivados da medida

do ADC, pré-quimioterapia neoadjuvante não predizem resposta ao tratamento em pacientes com tumores de mama localmente avançados.

Palavras chave: Câncer de mama, Ressonância magnética, Difusão, Quimioterapia neoadjuvante.

ABSTRACT

Ito, NP. Evaluation of the best apparent Diffusion Coefficient parameter as a potential predictor of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer patients. 2014. 56 pages. Master's thesis. Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo.

Introduction : Breast cancer is a highly prevalent and incident disease. In Brazil , although about half of cases are diagnosed in locally advanced or disseminated stages . In this situation, the neoadjuvant chemotherapy is a standard treatment. Unfortunately, the pattern of response to systemic treatment is variable and there is a proportion of patients with no significant tumor reduction and others that have disease progression. Prior identification of the group of patients who would most benefit of neoadjuvant chemotherapy could avoid the adverse effects of chemotherapy in patients with low probability of response and optimize treatment costs. Magnetic resonance imaging (MRI) due to its three-dimensional image analysis, high sensitivity and spatial resolution has been used for monitoring the treatment of breast cancer, using mainly functional techniques such as pharmacokinetic evaluation after injection of paramagnetic contrast medium and diffusion weighted imaging (DWI) . It can be used to calculate the apparent diffusion coefficient (ADC). Recently, the ADC has been used as a diagnostic and prognostic tool in breast cancer. Some studies have shown that patients who respond to neoadjuvant chemotherapy showed an increase of the mean ADC tumor values after the second cycle of treatment. However, few studies and with some discordant results, reviewed the ADC 's ability to discriminate, prior to chemotherapy, those tumors that have better pathological response.

Objectives: To compare the various parameters derived ADC of breast tumors to evaluate possible predictors of response to neoadjuvant chemotherapy pathology. **Methods :** a retrospective study of 56 patients with locally advanced breast carcinoma who underwent MRI prior to neoadjuvant chemotherapy. Multiple ADC measurement methods were performed and the validity of the measures was studied by calculating the area under the ROC curve and setting up the sensitivity and specificity values. The data of different measurements were analyzed using ANOVA test. To evaluate the interobserver variability was used Kappa test. **Results:** The different measurements of ADC values of tumors showed no statistically significant difference between the responder group and the group with no response. None of the analyzed parameters can be suggested as predictor of response. There was no significant difference in obtaining the various parameters derived from the ADC either measuring a single slice, at the central region of the lesion or measuring the whole lesion (volumetry). **Conclusion:** The different parameters derived from the measurement of the ADC prior to neoadjuvant chemotherapy do not predict response to therapy in patients with locally advanced breast cancers..

Keywords: Breast Cancer, Magnetic Resonance Imaging, Diffusion, Neoadjuvant chemotherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Medida do ADC em uma lesão de mama sem necrose.....	Pág. 30
Figura 2. Medida do ADC em uma lesão de mama com necrose.....	Pág. 30
Figura 3. Posicionamento ROI mama contralateral.....	Pág. 31
Figura 4. Curva ROC ADC médio ROI único.....	Pág. 35
Figura 5. Curva ROC ADC mínimo ROI único.....	Pág. 36
Figura 6. Curva ROC ADC máximo ROI único.....	Pág. 37
Figura 7. Curva ROC do percentil 10 do ADC ROI único.....	Pág. 38
Figura 8. Curva ROC do percentil 25 do ADC ROI único.....	Pág. 39
Figura 9. Curva ROC do percentil 50 do ADC ROI único.....	Pág. 40
Figura 10. Curva ROC ADC médio ROI volumétrico.....	Pág. 41
Figura 11. Curva ROC ADC mínimo ROI volumétrico.....	Pág. 42
Figura 12. Curva ROC ADC máximo ROI volumétrico.....	Pág. 43
Figura 13. Curva ROC do percentil 10 do ADC ROI volumétrico.....	Pág.44

Figura 14. Curva ROC do percentil 25 do ADC ROI volumétrico..... Pág.45

Figura 15. Curva ROC do percentil 50 do ADC ROI volumétrico..... Pág.46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Protocolo da Ressonância Magnética.....	Pág. 28
Tabela 2. Estadiamento clínico das pacientes.....	Pág. 33
Tabela 3. Teste t de <i>Student</i>	Pág. 34
Tabela 4. ADC médio ROI único.....	Pág. 35
Tabela 5. ADC mínimo ROI único.....	Pág. 36
Tabela 6. ADC máximo ROI único.....	Pág. 37
Tabela 7. Percentil 10 ROI único.....	Pág. 38
Tabela 8. Percentil 25 ROI único.....	Pág. 39
Tabela 9. Percentil 50 ROI único.....	Pág. 40
Tabela 10. ADC médio ROI volumétrico.....	Pág. 41
Tabela 11. ADC mínimo ROI volumétrico.....	Pág. 42

Tabela 12. ADC máximo ROI volumétrico..... Pág. 43

Tabela 13. Percentil 10 ROI volumétrico..... Pág. 44

Tabela 14. Percentil 25 ROI volumétrico..... Pág. 45

Tabela 15. Percentil 50 ROI volumétrico..... Pág. 46

Tabela 16. Comparação das diferentes variáveis, listando suas respectivas
áreas sobre a curva ROC..... Pág. 47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ADC: *Apparent Diffusion Coefficient*
- CCIFM: Centro de Ciência das Imagens e Física Médica
- DWI: imagens ponderadas em Difusão
- MRI: Imagem de Ressonância Magnética, em inglês *Magnetic Resonance Image*
- T1: Tempo de Relaxação Longitudinal
- T2: Tempo de Relaxação Transversal
- RM: Ressonância Magnética
- ROI: Região de Interesse, em inglês *Region of Interest*
- ROC: *Receiver Operating Characteristics*
- STIR: Short Tau Inversion Recovery
- SPAIR: Spectral Attenuated Inversion Recovery
- US: Ultrassonografia
- USP: Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	Pág. 19
1.1 Justificativa do trabalho.....	Pág. 22
2. OBJETIVOS	Pág. 23
2.1 Objetivo principal.....	Pág. 24
2.2 Objetivos secundários.....	Pág. 24
3. METODOLOGIA	Pág. 25
3.1 Tipo de estudo.....	Pág. 26
3.2 Local do estudo.....	Pág. 26
3.3 Comitê de Ética.....	Pág. 26
3.4 Seleção de Pacientes	Pág. 27
3.5 Critérios de inclusão	Pág. 27
3.6 Critérios de exclusão	Pág. 27
3.7 Ressonância Magnética.....	Pág. 28
3.8 Processamento de Imagens	Pág. 29
3.9 Análise dos Dados.....	Pág. 31
	Pág. 32
4. RESULTADOS	

4.1 Caracterização da amostra.....	Pág. 33
4.2 Dados da RM.....	Pág. 33
5. DISCUSSÃO	Pág. 48
6. CONCLUSÃO	Pág. 51
- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pág. 53
- ANEXOS	Pág. 56

1. INTRODUÇÃO

Introdução

O câncer de mama é a doença maligna mais frequente na mulher em todo o mundo e representa uma das maiores porcentagens de mortes por câncer [1,2]. Apesar dos programas de rastreamento do câncer de mama, uma grande parte das pacientes continua a ser diagnosticadas com tumores localmente avançados [3,4]. O tratamento proposto neste cenário é o uso de quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e radioterapia. O uso da quimioterapia precedendo a cirurgia resultou em aumento das cirurgias conservadoras, sem alterar a sobrevida global e período livre de doença em relação a quimioterapia adjuvante. [5,6,7,8].

A resposta patológica aos quimioterápicos é variável e clinicamente avaliada através da redução das dimensões tumorais. Marcadores que permitam a distinção precoce dos tumores que não respondem a tratamento sistêmico podem evitar a exposição desnecessárias das pacientes a quimioterápicos e seus efeitos adversos, além de não retardar o tratamento cirúrgico.

O uso da Ressonância Magnética para obtenção de imagens da mama iniciou-se no final da década de 70 [9]. Os primeiros estudos foram baseados apenas nas diferenças entre os tempos de relaxação T1 e T2 dos tecidos mamários e de lesões. Mas, foi somente em 1985 que o meio de contraste paramagnético, a base de gadolínio começou a ser utilizado na mama e permitiu caracterizar as neoplasias mamárias como lesões hipervasculares em relação ao restante do parênquima, resultando em significativo aumento da sensibilidade e especificidade desse método [10,11]. Nas duas últimas décadas, a técnica foi aperfeiçoada com a criação de bobinas de superfície específicas para as mamas e técnicas de supressão de gordura, as quais facilitaram a avaliação de áreas de realce patológico e a identificação de tecidos patológicos. Programas computacionais com pós-processamento, que subtraem as imagens pré e pós-contraste, também vêm facilitando a identificação de áreas de realce suspeitas [12,14,14].

Mais recentemente, a técnica de difusão por RM mostrou-se promissora na discriminação entre lesões benignas e malignas da mama e pode fornecer informações diferentes e complementares às obtidas com a técnica de injeção endovenosa do meio de contraste e obtenção de imagens dinâmicas. Nas imagens obtidas em difusão, “DWI” (do inglês, “Diffusion-Weighted Imaging”), gradientes sensíveis à movimentos são usados para medir a mobilidade “in vivo” das moléculas de água.

O movimento microscópico induzido por calor, aleatório, das moléculas de água é conhecido como auto-difusão ou movimento browniano. A taxa de difusão da água é descrita pelo coeficiente de difusão aparente, ADC (do inglês “Apparent Diffusion Coefficient”). Em um sistema biológico, o movimento das moléculas de água é restringido por membranas celulares e

macromoléculas e é inversamente correlacionado com a celularidade tecidual e integridade das membranas celulares [15].

Alguns estudos vêm avaliando a utilização das imagens ponderadas em difusão para monitorização do tratamento do câncer de mama [16]. Yeh e cols compararam a eficácia diagnóstica da RM em relação ao exame físico, à ultra-sonografia e à mamografia na avaliação da resposta ao tratamento quimioterápico e encontraram que a correlação entre os achados da RM com a histologia foi de 71% no exame de RM, muito superior aos demais métodos (19% de correlação para exame físico, 26% para mamografia e 35% para US) [17].

Uma limitação importante na avaliação pela RM, é que a avaliação da resposta ao tratamento, com base na redução das dimensões da lesão, só pode ser detectada algumas semanas depois do início da quimioterapia. Consequentemente, vários estudos têm procurando métodos que forneçam indicadores mais precoces de resposta ao tratamento quimioterápico.

Pickles et al encontraram um aumento médio de 0,29 no ADC médio do tumor após o segundo ciclo de quimioterapia, comparado com o valor pré-tratamento em um estudo com 10 pacientes com tumores localmente avançado de mama [18]. Posteriormente, Jensen e colaboradores observaram mudanças nos valores de ADC após um único ciclo de quimioterapia neoadjuvante, defendendo o uso desse parâmetro para monitorar a resposta ao tratamento [19].

O aumento do ADC após os dois primeiros ciclos de quimioterapia pode ser explicado pelo efeito citotóxico com consequente dano celular, reduzindo a celularidade. Nestes estudos, as mudanças no ADC, após o tratamento, precederam as mudanças no maior diâmetro do tumor. Alguns outros estudos corroboraram a hipótese de que o ADC poderia ser usado como uma ferramenta para avaliar precocemente a resposta à quimioterapia [20, 21, 22, 23].

Porém, poucos estudos têm avaliado o uso dos valores do ADC pré quimioterapia como um parâmetro preditor de resposta ao tratamento sistêmico. Kim et al estudaram 67 pacientes com neoplasia invasiva da mama, correlacionando valores de ADC com alguns fatores prognósticos como idade, tamanho da lesão, estadiamento clínico e metástases, porém não encontraram correlação significativa [24].

Um estudo conduzido por Nilsen e colaboradores com 25 pacientes apresentando câncer de mama localmente avançado não encontrou correlação entre os valores de ADC médio, pré - tratamento, utilizando uma medida única (não volumétrico) e resposta patológica a quimioterapia neoadjuvante [25].

Em 2010, no entanto, Park et al realizaram um estudo semelhante em 53 pacientes, demonstrando que tumores com menores valores de ADC pré-tratamento responderam melhor à

quimioterapia. Neste estudo, foram medidos os valores de ADC médio em um único corte. E foi considerado como resposta a redução de pelo menos 30% das dimensões do tumor [26].

Os estudos que avaliaram o papel do ADC na predição de resposta á quimioterapia apresentaram resultados discordantes, metodologias distintas e poucos avaliaram a reprodutibilidade inter-observador das aferições.

1.13 Justificativa do estudo

A quimioterapia neoadjuvante está sempre indicada quando uma paciente apresenta câncer de mama localmente avançada. Porém nem sempre há resposta ao tratamento. Além disso o tratamento tem muitos efeitos colaterais e é de alto custo.

Técnicas de RM com sequências ponderadas em difusão podem ser potenciais preditores da resposta patológica ao tratamento. Desse modo, não submeteríamos pacientes com baixa probabilidade de resposta aos inúmeros efeitos adversos da quimioterapia.

Assim, é importante identificar quais os valores de ADC mais sensíveis e qual o melhor método de aferição do coeficiente, além de avaliar as técnicas são reprodutíveis.

2. OBJETIVOS

Objetivos

1. Aferição dos valores de ADC das neoplasias de mama nos exames ressonância magnética pré-quimioterapia neoadjuvante. A partir destes valores serão calculados diferentes percentis do ADC (10%, 25% e 50%), bem como será realizada a relação destes percentis com os valores de ADC do parênquima fibroglandular normal da mama contralateral (normalização). Os dados obtidos serão correlacionados com estudo histopatológico após tratamento cirúrgico, para definição do padrão de resposta.

2. Comparar diferentes métodos para mensuração dos valores de ADC;

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal, retrospectivo.

3.2 Local do estudo

O trabalho foi realizado no Centro de Ciências da Imagem e Física Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da Universidade de São Paulo (USP).

3.3 Comitê de Ética

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética do HC-RP com o título: “Avaliação do melhor parâmetro derivado do coeficiente de difusão aparente obtido com a técnica de difusão por ressonância magnética como potencial preditor de resposta à quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama”. Recebeu o número do parecer 845.824 e foi aprovado pelo referido Comitê de Ética.

3.4 Seleção dos pacientes

Estudo retrospectivo com inclusão das pacientes com câncer de mama com subtipo histológico carcinoma ductal invasivo tratadas com quimioterapia neoadjuvante entre 2011 e 2012 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

3.5 Critérios de inclusão.

- Carcinoma ductal invasivo localmente avançado.
- Ter realizado toda a quimioterapia neoadjuvante para neoplasia mamária.
- Ter realizado exame de RM previamente ao tratamento.
- Ter recebido tratamento cirúrgico sequencial a quimioterapia neoadjuvante.

3.6 Critérios de exclusão.

- Manipulação cirúrgica prévia na mama estudada ou contralateral.
- Tratamento prévio com quimioterapia ou radioterapia.
- Correlação histopatológica não disponível.
- Artefatos ou má qualidade do exame de RM.

3.7 Ressonância magnética

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, antes do início da quimioterapia neoadjuvante.

O protocolo padrão incluiu sequências básicas, como: imagens ponderadas em T1, T2 e STIR, no plano axial; em T1 e STIR no plano sagital e em T2, no plano coronal. Essas imagens foram adquiridas usando sequências do tipo “Fast Spin Echo”. Em seguida, foram adquiridas as imagens de difusão, utilizando-se os seguintes valores para o gradiente de difusão, $b = 50, 250, 500, 750$ e 1000 .

Após as imagens de difusão, foram adquiridas as imagens com meio de contraste endovenoso, com obtenção de uma série de imagens por minuto até o sexto minuto.

Tabela 1: Protocolo de ressonância magnética

Sequência	Axial STIR	Sagital SPAIR	T2	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

3.8 Processamento de Imagem

Os valores de ADC foram calculados utilizando-se o software OsiriX por dois observadores em tempos diferentes.

Os tumores foram identificados utilizando-se sequências tardias após meio de contraste, em correlação com as imagens ponderadas em difusão.

Duas aferições dos valores de ADC foram independentemente realizadas:

1. Uma região de interesse (ROI) sempre maior que 20 mm^2 foi manualmente colocada na área de maior restrição tumoral identificada nas sequências ponderadas em Difusão e no Mapa de ADC.
2. Um ROI foi manualmente desenhado sobre a área tumoral visualizada em cada uma das imagens que continham a lesão, excluindo-se as áreas de necrose.

Outra medida realizada foi a do ADC do parênquima fibroglandular contralateral, com o intuito de calcular o ADC normalizado (ADC tumor dividido pelo ADC do parênquima normal contralateral). Para essa finalidade, um ROI sempre maior que 20 mm^2 foi manualmente colocada em região fibroglandular das mamas contralaterais. Não foram realizadas estas medidas em pacientes com acentuada liposs substituição mamária e lesões bilaterais.

Figura 1. Imagens de RM da mama esquerda. Em A observa-se imagem T1 pós-contraste, evidenciando o tumor. Em B imagem ponderada em Difusão ($b=1000$) mostrando a restrição da neoplasia. Em C, o mapa de ADC com o ROI desenhado sobre a lesão em correlação com as sequências de Difusão e pós contraste.

Figura 2. Imagens de RM. Em A observa-se a sequência ponderada em T1 pós-contraste evidenciando o tumor e área não realçante que corresponde a necrose. Em B, sequência de Difusão e C o mapa de ADC com o ROI excluindo a área de necrose

Figura 3. Imagem de RM evidenciando o mapa de ADC do parênquima contralateral de uma das pacientes. Em A, sem medidas e em B, com o ROI posicionado.

Desse modo, os parâmetros obtidos no estudo foram: ADC médio, máximo, mínimo, percentil 10, percentil 25 e percentil 50 com ROI único e volumétrico. Além disso, foi possível obter o ADC normalizado com o parênquima contralateral dos parâmetros descritos.

3.9 Análise dos dados

Foram desenhadas as curvas ROC para cada parâmetro estudado separadamente, adquirindo a sensibilidade e a especificidade de cada medida. Após a confecção das curvas, foram calculadas as áreas sobre as curvas. Essas medidas foram comparadas entre si com o teste ANOVA.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra

Das 65 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 6 foram excluídas devido a baixa qualidade técnica do exame de ressonância magnética, 2 apresentaram lesões infiltrativas, sem delimitação de nódulos para aferição das medidas e 2 eram metastáticas e não foram submetidas à cirurgia. Deste modo, o número final de pacientes do trabalho foi de 55, sendo estudados 56 nódulos pois uma das pacientes apresentou dois nódulos.

As pacientes foram divididas em dois grupos, sendo um com as pacientes que apresentaram resposta completa e outro com as pacientes consideradas sem resposta (progressão de doença, resposta parcial ou ausência de resposta).

A idade média das pacientes foi de 52, 3 anos e cerca de 47% (27 pacientes) não estavam na menopausa.

Das 55 pacientes avaliadas, 10 delas apresentaram resposta patológica completa (18%).

As pacientes apresentaram diferentes estadios clínicos, como se observa na tabela 2.

Tabela 2 - Estadiamento Clínico das Pacientes

Estadio Clínico	Número de Pacientes	Porcentagem (%)
IIa	8	14,3
IIb	12	21,4
IIIa	14	25
IIIb	13	23,2
IV	9	16,1

4.2. Dados da RM

Os dados do teste *t* de *Student* para amostras independentes estão demonstrado na tabela 3. Os dados das curvas ROC, os gráficos das curvas ROC, sensibilidade e especificidade estão apresentados nas tabelas e gráficos subsequentes.

Tabela 3 – Teste t de *Student* para amostras independentes.

	Resposta Patológica (1)	Sem Resposta (0)	Diferença entre as médias	p
Único média	847.7 ± 173.4	842.3 ± 171.3	5.47 ± 65.62	0.93
Único mínimo	661.8 ± 203.5	651.3 ± 178.9	10.50 ± 66.49	0.97
Único máximo	1051.4 ± 216.2	1107.9 ± 326.7	56.55 ± 113.8	0.62
Único p10	710.1 ± 202.1	703.3 ± 157.0	6.82 ± 59.85	0.90
Único p25	754.9 ± 189.1	752.6 ± 170.5	1.88 ± 57.96	0.97
Único p50	802.0 ± 185.2	822.5 ± 161.0	20.51 ± 59.98	0.73
Volume média	1066.8 ± 214.9	980.0 ± 179.3	86.83 ± 67.32	0.28
Volume mínimo	545.9 ± 169.2	411.7 ± 219.3	134.1 ± 77.36	0.08
Volume máximo	2058.9 ± 337.2	1898.3 ± 426.2	160.76 ± 150.7	0.29
Volume p10	704.6 ± 313.8	734.5 ± 122.4	29.92 ± 60.17	0.62
Volume p25	897.9 ± 207.1	831.9 ± 121.3	66.0 ± 55.0	0.19
Volume p50	1035.2 ± 222.8	959.5 ± 139.9	75.67 ± 56.39	0.18

Figura 4. Curva ROC do ADC médio ROI único.

Tabela 4. ADC médio ROI único

Corte	Sensibilidade	Intervalo de Confiança	Especificidade	Intervalo de Confiança
> 769.7	75	34,91% a 96,81%	34.04	20,86% a 49,31%
> 775.7	75	34,91% a 96,81%	36.17	22,67% a 51,48%
> 780.8	75	34,91% a 96,81%	38.3	24,51% a 53,62%
> 788.2	75	34,91% a 96,81%	40.43	26,37% a 55,73%
> 793.5	62.5	24,49% a 91,48%	40.43	26,37% a 55,73%
> 797.3	62.5	24,49% a 91,48%	42.55	28,26% a 57,82%
> 801.8	62.5	24,49% a 91,48%	44.68	30,17% a 59,88%
> 819.6	62.5	24,49% a 91,48%	46.81	32,11% a 61,92%
> 838.6	50	15,70% a 84,30%	46.81	32,11% a 61,92%
> 841.2	37.5	8,523% a 75,51%	46.81	32,11% a 61,92%
> 842.7	37.5	8,523% a 75,51%	48.94	34,08% a 63,94%
> 844.1	37.5	8,523% a 75,51%	51.06	36,06% a 65,92%

Figura 5. Curva ROC do ADC mínimo ROI único.

Tabela 5. ADC mínimo ROI único

Corte	Sensibilidade	Intervalo de Confiança	Especificidade	Intervalo de Confiança
> 634.0	66.67	29,93% a 92,51%	31.91	19,09% a 47,12%
> 650.7	66.67	29,93% a 92,51%	34.04	20,86% a 49,31%
> 664.2	66.67	29,93% a 92,51%	36.17	22,67% a 51,48%
> 672.5	66.67	29,93% a 92,51%	38.3	24,51% a 53,62%
> 677.6	66.67	29,93% a 92,51%	40.43	26,37% a 55,73%
> 678.3	66.67	29,93% a 92,51%	42.55	28,26% a 57,82%
> 682.5	66.67	29,93% a 92,51%	44.68	30,17% a 59,88%
> 687.7	66.67	29,93% a 92,51%	46.81	32,11% a 61,92%
> 694.0	66.67	29,93% a 92,51%	48.94	34,08% a 63,94%
> 703.6	55.56	21,20% a 86,30%	48.94	34,08% a 63,94%
> 710.1	55.56	21,20% a 86,30%	51.06	36,06% a 65,92%
> 715.6	55.56	21,20% a 86,30%	53.19	38,08% a 67,89%
> 721.4	44.44	13,70% a 78,80%	53.19	38,08% a 67,89%
> 723.7	44.44	13,70% a 78,80%	55.32	40,12% a 69,83%

> 733.1	44.44	13,70% a 78,80%	57.45	42,18% a 71,74%
> 743.8	44.44	13,70% a 78,80%	59.57	44,27% a 73,63%
> 751.5	33.33	7,485% a 70,07%	59.57	44,27% a 73,63%
> 757.2	33.33	7,485% a 70,07%	61.7	46,38% a 75,49%

Figura 6. Curva ROC do ADC máximo ROI único.

Tabela 6. ADC máximo ROI único

> 955.2	77.78	39,99% a 97,19%	44.68	30,17% a 59,88%
> 974.2	77.78	39,99% a 97,19%	46.81	32,11% a 61,92%
> 999.0	77.78	39,99% a 97,19%	48.94	34,08% a 63,94%
> 1016	77.78	39,99% a 97,19%	51.06	36,06% a 65,92%
> 1027	77.78	39,99% a 97,19%	53.19	38,08% a 67,89%
> 1032	77.78	39,99% a 97,19%	55.32	40,12% a 69,83%
> 1039	66.67	29,93% a 92,51%	55.32	40,12% a 69,83%
> 1053	55.56	21,20% a 86,30%	55.32	40,12% a 69,83%
> 1066	44.44	13,70% a 78,80%	55.32	40,12% a 69,83%
> 1073	44.44	13,70% a 78,80%	57.45	42,18% a 71,74%
> 1078	44.44	13,70% a 78,80%	59.57	44,27% a 73,63%

> 1087	44.44	13,70% a 78,80%	61.7	46,38% a 75,49%
> 1096	33.33	7,485% a 70,07%	61.7	46,38% a 75,49%
> 1102	33.33	7,485% a 70,07%	63.83	48,52% a 77,33%
> 1118	33.33	7,485% a 70,07%	65.96	50,69% a 79,14%
> 1133	33.33	7,485% a 70,07%	68.09	52,88% a 80,91%
> 1166	33.33	7,485% a 70,07%	70.21	55,11% a 82,66%
> 955.2	77.78	39,99% a 97,19%	44.68	30,17% a 59,88%

Figura 7. Curva ROC do percentil 10 do ADC com ROI único.

Tabela 7. Percentil 10 do ADC com ROI único.

Corte	Sensibilidade	Intervalo de Confiança	Especificidade	Intervalo de Confiança
> 677.6	66.67	29,93% a 92,51%	40.43	26,37% a 55,73%
> 678.3	66.67	29,93% a 92,51%	42.55	28,26% a 57,82%
> 682.5	66.67	29,93% a 92,51%	44.68	30,17% a 59,88%
> 687.7	66.67	29,93% a 92,51%	46.81	32,11% a 61,92%
> 694.0	66.67	29,93% a 92,51%	48.94	34,08% a 63,94%
> 703.6	55.56	21,20% a 86,30%	48.94	34,08% a 63,94%
> 710.1	55.56	21,20% a 86,30%	51.06	36,06% a 65,92%
> 715.6	55.56	21,20% a 86,30%	53.19	38,08% a 67,89%
> 721.4	44.44	13,70% a 78,80%	53.19	38,08% a 67,89%
> 723.7	44.44	13,70% a 78,80%	55.32	40,12% a 69,83%
> 733.1	44.44	13,70% a 78,80%	57.45	42,18% a 71,74%

> 743.8	44.44	13,70% a 78,80%	59.57	44,27% a 73,63%
> 751.5	33.33	7,485% a 70,07%	59.57	44,27% a 73,63%
> 677.6	66.67	29,93% a 92,51%	40.43	26,37% a 55,73%
> 678.3	66.67	29,93% a 92,51%	42.55	28,26% a 57,82%
> 682.5	66.67	29,93% a 92,51%	44.68	30,17% a 59,88%
> 687.7	66.67	29,93% a 92,51%	46.81	32,11% a 61,92%
> 694.0	66.67	29,93% a 92,51%	48.94	34,08% a 63,94%

Figura 8. Curva ROC do percentil 25 do ADC com ROI único.

Tabela 8. Percentil 25 do ADC com ROI único.

Corte	Sensibilidade	Intervalo de Confiança	Especificidade	Intervalo de Confiança
< 756.3	44.44	13,70% to 78,80%	46.81	32,11% to 61,92%
< 770.5	44.44	13,70% to 78,80%	44.68	30,17% to 59,88%
< 778.2	55.56	21,20% to 86,30%	44.68	30,17% to 59,88%
< 786.9	55.56	21,20% to 86,30%	42.55	28,26% to 57,82%
< 797.5	66.67	29,93% to 92,51%	42.55	28,26% to 57,82%
< 808.1	66.67	29,93% to 92,51%	40.43	26,37% to 55,73%
< 814.7	66.67	29,93% to 92,51%	38.3	24,51% to 53,62%
< 820.4	66.67	29,93% to 92,51%	36.17	22,67% to 51,48%
< 823.1	66.67	29,93% to 92,51%	34.04	20,86% to 49,31%
< 825.3	77.78	39,99% to 97,19%	34.04	20,86% to 49,31%
< 834.9	77.78	39,99% to 97,19%	31.91	19,09% to 47,12%

< 844.3	77.78	39,99% to 97,19%	29.79	17,34% to 44,89%
< 848.3	77.78	39,99% to 97,19%	27.66	15,62% to 42,64%
< 756.3	44.44	13,70% to 78,80%	46.81	32,11% to 61,92%
< 770.5	44.44	13,70% to 78,80%	44.68	30,17% to 59,88%
< 778.2	55.56	21,20% to 86,30%	44.68	30,17% to 59,88%
< 786.9	55.56	21,20% to 86,30%	42.55	28,26% to 57,82%
< 797.5	66.67	29,93% to 92,51%	42.55	28,26% to 57,82%

Figura 9. Curva ROC do percentil 50 do ADC com ROI único.

Tabela 9. Percentil 50 do ADC com ROI único.

Corte	Sensibilidade	Intervalo de Confiança	Especificidade	Intervalo de Confiança
< 744.8	33.33	7,485% a 70,07%	68.09	52,88% a 80,91%
< 751.5	33.33	7,485% a 70,07%	65.96	50,69% a 79,14%
< 762.5	33.33	7,485% a 70,07%	63.83	48,52% a 77,33%
< 773.8	33.33	7,485% a 70,07%	61.7	46,38% a 75,49%
< 779.0	44.44	13,70% a 78,80%	61.7	46,38% a 75,49%
< 780.5	44.44	13,70% a 78,80%	59.57	44,27% a 73,63%
< 783.3	44.44	13,70% a 78,80%	57.45	42,18% a 71,74%
< 789.3	44.44	13,70% a 78,80%	55.32	40,12% a 69,83%
< 795.1	44.44	13,70% a 78,80%	53.19	38,08% a 67,89%
< 802.9	44.44	13,70% a 78,80%	51.06	36,06% a 65,92%
< 810.5	55.56	21,20% a 86,30%	51.06	36,06% a 65,92%

< 816.3	55.56	21,20% a 86,30%	48.94	34,08% a 63,94%
< 824.3	55.56	21,20% a 86,30%	46.81	32,11% a 61,92%
< 830.4	55.56	21,20% a 86,30%	44.68	30,17% a 59,88%
< 744.8	33.33	7,485% a 70,07%	68.09	52,88% a 80,91%
< 751.5	33.33	7,485% a 70,07%	65.96	50,69% a 79,14%
< 762.5	33.33	7,485% a 70,07%	63.83	48,52% a 77,33%
< 773.8	33.33	7,485% a 70,07%	61.7	46,38% a 75,49%

Figura 10. Curva ROC do ADC médio do ROI volumétrico.

Tabela 10. ADC médio Volumétrico.

Corte	Sensibilidade	Intervalo de Confiança	Especificidade	Intervalo de Confiança
> 1019	66.67	29,93% a 92,51%	63.83	48,52% a 77,33%
> 1027	66.67	29,93% a 92,51%	65.96	50,69% a 79,14%
> 1033	66.67	29,93% a 92,51%	68.09	52,88% a 80,91%
> 1038	66.67	29,93% a 92,51%	70.21	55,11% a 82,66%
> 1055	66.67	29,93% a 92,51%	72.34	57,36% a 84,38%
> 1074	55.56	21,20% a 86,30%	72.34	57,36% a 84,38%
> 1091	44.44	13,70% a 78,80%	72.34	57,36% a 84,38%
> 1104	44.44	13,70% a 78,80%	74.47	59,65% a 86,06%
> 1108	44.44	13,70% a 78,80%	76.6	61,97% a 87,70%
> 1112	44.44	13,70% a 78,80%	78.72	64,34% a 89,30%

> 1123	44.44	13,70% a 78,80%	80.85	66,74% a 90,85%
> 1136	33.33	7,485% a 70,07%	80.85	66,74% a 90,85%
> 1151	33.33	7,485% a 70,07%	82.98	69,19% a 92,35%
> 1162	33.33	7,485% a 70,07%	85.11	71,69% a 93,80%
> 1019	66.67	29,93% a 92,51%	63.83	48,52% a 77,33%
> 1027	66.67	29,93% a 92,51%	65.96	50,69% a 79,14%
> 1033	66.67	29,93% a 92,51%	68.09	52,88% a 80,91%
> 1038	66.67	29,93% a 92,51%	70.21	55,11% a 82,66%

Figura 11. Curva ROC do ADC mínimo ROI volumétrico.

Tabela 11. ADC mínimo Volumétrico.

Corte	Sensibilidade	Intervalo de Confiança	Especificidade	Intervalo de Confiança
< 429.3	53.19	38,08% a 67,89%	77.78	39,99% a 97,19%
< 454.8	55.32	40,12% a 69,83%	77.78	39,99% a 97,19%
< 484.0	57.45	42,18% a 71,74%	77.78	39,99% a 97,19%
< 498.3	59.57	44,27% a 73,63%	77.78	39,99% a 97,19%
< 507.8	61.7	46,38% a 75,49%	77.78	39,99% a 97,19%
< 517.1	61.7	46,38% a 75,49%	66.67	29,93% a 92,51%
< 517.7	63.83	48,52% a 77,33%	66.67	29,93% a 92,51%
< 526.2	65.96	50,69% a 79,14%	66.67	29,93% a 92,51%
< 537.0	68.09	52,88% a 80,91%	66.67	29,93% a 92,51%

< 548.0	70.21	55,11% a 82,66%	66.67	29,93% a 92,51%
< 567.6	72.34	57,36% a 84,38%	66.67	29,93% a 92,51%
< 581.0	72.34	57,36% a 84,38%	55.56	21,20% a 86,30%
< 585.2	74.47	59,65% a 86,06%	55.56	21,20% a 86,30%
< 429.3	53.19	38,08% a 67,89%	77.78	39,99% a 97,19%
< 454.8	55.32	40,12% a 69,83%	77.78	39,99% a 97,19%
< 484.0	57.45	42,18% a 71,74%	77.78	39,99% a 97,19%
< 498.3	59.57	44,27% a 73,63%	77.78	39,99% a 97,19%
< 507.8	61.7	46,38% a 75,49%	77.78	39,99% a 97,19%

Figura 12. Curva ROC do ADC máximo ROI volumétrico.

Tabela 12. ADC máximo Volumétrico.

Corte	Sensibilidade	Intervalo de Confiança	Especificidade	Intervalo de Confiança
> 1846	66.67	29,93% a 92,51%	48.94	34,08% a 63,94%
> 1872	66.67	29,93% a 92,51%	51.06	36,06% a 65,92%
> 1897	66.67	29,93% a 92,51%	53.19	38,08% a 67,89%
> 1919	66.67	29,93% a 92,51%	55.32	40,12% a 69,83%
> 1944	66.67	29,93% a 92,51%	57.45	42,18% a 71,74%
> 1961	55.56	21,20% a 86,30%	57.45	42,18% a 71,74%
> 1979	55.56	21,20% a 86,30%	59.57	44,27% a 73,63%

> 1988	44.44	13,70% a 78,80%	59.57	44,27% a 73,63%
> 2013	44.44	13,70% a 78,80%	61.7	46,38% a 75,49%
> 2055	44.44	13,70% a 78,80%	63.83	48,52% a 77,33%
> 2082	44.44	13,70% a 78,80%	65.96	50,69% a 79,14%
> 2095	44.44	13,70% a 78,80%	68.09	52,88% a 80,91%
> 2104	44.44	13,70% a 78,80%	70.21	55,11% a 82,66%
> 2109	44.44	13,70% a 78,80%	72.34	57,36% a 84,38%
> 1846	66.67	29,93% a 92,51%	48.94	34,08% a 63,94%
> 1872	66.67	29,93% a 92,51%	51.06	36,06% a 65,92%
> 1897	66.67	29,93% a 92,51%	53.19	38,08% a 67,89%
> 1919	66.67	29,93% a 92,51%	55.32	40,12% a 69,83%

Figura 13. Curva ROC do percentil 10 do ADC com ROI volumétrico.

Tabela 13. Percentil 10 do ADC Volumétrico.

Corte	Sensibilidade	Intervalo de Confiança	Especificidade	Intervalo de Confiança
> 702.8	66.67	29,93% a 92,51%	40.43	26,37% a 55,73%
> 713.2	66.67	29,93% a 92,51%	42.55	28,26% a 57,82%
> 723.6	66.67	29,93% a 92,51%	44.68	30,17% a 59,88%
> 726.7	55.56	21,20% a 86,30%	44.68	30,17% a 59,88%
> 731.5	55.56	21,20% a 86,30%	46.81	32,11% a 61,92%
> 735.6	55.56	21,20% a 86,30%	48.94	34,08% a 63,94%
> 738.9	55.56	21,20% a 86,30%	51.06	36,06% a 65,92%
> 743.5	55.56	21,20% a 86,30%	53.19	38,08% a 67,89%
> 747.9	55.56	21,20% a 86,30%	55.32	40,12% a 69,83%
> 750.9	55.56	21,20% a 86,30%	57.45	42,18% a 71,74%

> 753.3	55.56	21,20% a 86,30%	59.57	44,27% a 73,63%
> 755.5	55.56	21,20% a 86,30%	61.7	46,38% a 75,49%
> 757.9	55.56	21,20% a 86,30%	63.83	48,52% a 77,33%
> 767.4	55.56	21,20% a 86,30%	65.96	50,69% a 79,14%
> 781.6	44.44	13,70% a 78,80%	65.96	50,69% a 79,14%
> 791.5	44.44	13,70% a 78,80%	68.09	52,88% a 80,91%
> 796.6	44.44	13,70% a 78,80%	70.21	55,11% a 82,66%
> 801.9	33.33	7,485% a 70,07%	70.21	55,11% a 82,66%

Figura 14. Curva ROC do percentil 25 do ADC com ROI volumétrico.

Tabela 14. Percentil 25 do ADC Volumétrico.

Corte	Sensibilidade	Intervalo de Confiança	Especificidade	Intervalo de Confiança
> 819.7	66.67	29,93% a 92,51%	44.68	30,17% a 59,88%
> 829.4	66.67	29,93% a 92,51%	46.81	32,11% a 61,92%
> 834.9	66.67	29,93% a 92,51%	48.94	34,08% a 63,94%
> 840.2	66.67	29,93% a 92,51%	51.06	36,06% a 65,92%
> 844.5	66.67	29,93% a 92,51%	53.19	38,08% a 67,89%
> 850.9	55.56	21,20% a 86,30%	53.19	38,08% a 67,89%
> 859.5	55.56	21,20% a 86,30%	55.32	40,12% a 69,83%

> 864.5	55.56	21,20% a 86,30%	57.45	42,18% a 71,74%
> 869.4	55.56	21,20% a 86,30%	59.57	44,27% a 73,63%
> 875.8	55.56	21,20% a 86,30%	61.7	46,38% a 75,49%
> 878.1	55.56	21,20% a 86,30%	63.83	48,52% a 77,33%
> 882.5	55.56	21,20% a 86,30%	65.96	50,69% a 79,14%
> 887.1	55.56	21,20% a 86,30%	68.09	52,88% a 80,91%
> 894.4	55.56	21,20% a 86,30%	70.21	55,11% a 82,66%
> 902.0	55.56	21,20% a 86,30%	72.34	57,36% a 84,38%
> 907.7	55.56	21,20% a 86,30%	74.47	59,65% a 86,06%
> 819.7	66.67	29,93% a 92,51%	44.68	30,17% a 59,88%
> 829.4	66.67	29,93% a 92,51%	46.81	32,11% a 61,92%

Figura 15. Curva ROC do percentil 50 do ADC com ROI volumétrico.

Tabela 15. Percentil 50 do ADC Volumétrico.

Corte	Sensibilidade	Intervalo de Confiança	Especificidade	Intervalo de Confiança
> 983.3	66.67	29,93% a 92,51%	59.57	44,27% a 73,63%
> 989.2	66.67	29,93% a 92,51%	61.7	46,38% a 75,49%
> 999.8	66.67	29,93% a 92,51%	63.83	48,52% a 77,33%
> 1007	66.67	29,93% a 92,51%	65.96	50,69% a 79,14%
> 1020	66.67	29,93% a 92,51%	68.09	52,88% a 80,91%
> 1034	66.67	29,93% a 92,51%	70.21	55,11% a 82,66%

> 1039	55.56	21,20% a 86,30%	70.21	55,11% a 82,66%
> 1044	55.56	21,20% a 86,30%	72.34	57,36% a 84,38%
> 1052	44.44	13,70% a 78,80%	72.34	57,36% a 84,38%
> 1061	44.44	13,70% a 78,80%	74.47	59,65% a 86,06%
> 1070	44.44	13,70% a 78,80%	76.6	61,97% a 87,70%
> 1077	44.44	13,70% a 78,80%	78.72	64,34% a 89,30%
> 1087	44.44	13,70% a 78,80%	80.85	66,74% a 90,85%
> 1106	44.44	13,70% a 78,80%	82.98	69,19% a 92,35%
> 1119	44.44	13,70% a 78,80%	85.11	71,69% a 93,80%
> 983.3	66.67	29,93% a 92,51%	59.57	44,27% a 73,63%
> 989.2	66.67	29,93% a 92,51%	61.7	46,38% a 75,49%
> 999.8	66.67	29,93% a 92,51%	63.83	48,52% a 77,33%

Tabela 16. Comparação entre as diferentes variáveis e suas respectivas áreas sobre a curva.

Parâmetro	Área sobre a Curva	Erro padrão	Intervalo de Confiança		Valor de p	Valor de Corte
			Mínimo	Máximo		
Único média	0,51	0,11	0,25	0,72	0.92	819,6
Único mínimo	0,51	0,11	0,21	0,72	0.92	694,0
Único máximo	0,51	0,10	0,31	0,75	0.90	1032,0
Único p10	0,50	0,11	0,27	0,73	0.93	694,0
Único p25	0,50	0,10	0,28	0,72	0.97	797,5
Único p50	0,52	0,11	0,30	0,75	0.79	780,5
Volume média	0,61	0,12	0,38	0,85	0.27	1055,0
Volume mínimo	0,70	0,88	0,52	0,87	0.057	507,8
Volume máximo	0,63	0,08	0,47	0,80	0.19	1944,0
Volume p10	0,51	0,12	0,26	0,76	0.86	753,3
Volume p25	0,60	0,12	0,36	0,85	0.31	844,5
Volume p50	0,62	0,12	0,38	0,86	0.25	1034,0

5. DISCUSSÃO

Neste estudo, que avaliou 56 tumores localmente avançado previamente à quimioterapia neoadjuvante, não encontrou-se um parâmetro, derivado da medida do ADC, que pudesse prever a resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante. Nossos resultados estão em concordância com outros que avaliaram a mesma situação, como os de Nilsen [25] e Manton [27]. Porém, contrasta com outros resultados que mostraram correlação negativa entre o ADC pré quimioterapia e redução do volume tumoral [26, 28].

Há evidências que sugerem que a diferença de resposta de um tumor ocorre devido a quantidade de necrose que ele apresenta como resposta ao tratamento quimioterápico. Levando-se em consideração que tumores necróticos costumam ser pouco perfundidos, hipóxicos e acidóticos estas características podem explicar a resistência ao tratamento quimioterápico.

As medidas do ADC obtidas com um ROI único têm sido criticadas porque podem ser afetadas pela heterogeneidade do tumor e também porque artefatos originários na sequência de aquisição das imagens por Difusão, como movimentação do paciente e efeito de volume parcial, podem comprometer a representatividade dos valores obtidos. A análise do histograma do volume total dos tumores é utilizada para reduzir as variações inerentes à mensuração do ADC, além de prover informações mais acuradas em tumores grandes e/ou heterogêneos.

Para efeito do estudo, foram consideradas pacientes respondedoras apenas as que apresentaram resposta patológica completa (ausência de células neoplásicas na amostra). Esta foi uma decisão dos autores, justificada pelo fato de não existir consenso na literatura sobre critérios e qual a melhor classificação para resposta patológica parcial. Deste modo, optou-se por um padrão binomial, de resposta completa e ausência de resposta, não se considerando as situações intermediárias. Nosso estudo, difere de outros [26] nos quais alguns tipos de resposta intermediária, como redução tumoral de mais de 30% em volume, foi considerado como resposta completa. Pode se especular que adoção destes critérios possa interferir com os resultados, explicando a ausência de preditores de resposta em nosso estudo

Uma consequência importante, em nosso estudo, decorrente da escolha acima descrita, é que o grupo de pacientes com resposta completa, teve número reduzido, o que pode levar a resultados pouco precisos. Esta discrepância numérica entre os grupos analisados, decorre do número de pacientes selecionadas para o estudo ser reduzido, além do número de pacientes que apresenta resposta completa representar uma pequena porcentagem do total de pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante, fato já bastante conhecido. No entanto, em nosso

estudo, a resposta ao tratamento foi avaliada pelo padrão ouro e não por redução volumétrica ou do maior diâmetro tumoral, que podem não ter relação direta com a resposta patológica.

Até onde pudemos pesquisar, esse foi o primeiro estudo a avaliar a possibilidade de o ADC volumétrico de um tumor mamário pode estar relacionado a resposta à quimioterapia contra a medida de um ROI único. O resultado obtido foi que não há diferença significativa na predição à resposta das medidas volumétricas ou em um único corte.

Além disso, até o presente momento foi o primeiro estudo a calcular por meio de histogramas, o percentil 10 (p10) do ADC dos tumores mamários, parâmetro que tem sido investigados em outros órgãos, com rins e próstata, com resultados promissores, superiores àqueles obtidos com a utilização do ADC médio. Apesar deste tipo de análise não ter apresentado um parâmetro que possa ser utilizado como um preditor da resposta completa, isto pode ser explicado pelo baixo número de pacientes no grupo de respondedores completos. Além disso, os dados obtidos mostraram uma tendência à um melhor desempenho dos parâmetros ADC percentil 10 e ADC mínimo, na medida volumétrica, porém não em níveis que pudessem ser considerados estatisticamente significativos ($p=0,08$ para o ADC mínimo, obtido na medida única, ao nível do centro da lesão).

Consideramos como limitações do estudo o número relativamente pequeno de pacientes, além do fato de todas serem atendidas na mesma instituição. Outro fator que pode gerar viés é o fato de terem sido avaliadas apenas pacientes com carcinoma ductal invasivo, que apesar de ser o subtipo mais prevalente, respondem por apenas cerca de 75%. Lesões localmente invasivas, como a neoplasia lobular invasiva não fizeram parte do estudo assim como outros tipos histológicos.

6. CONCLUSÃO

Em nosso estudo, não se observou diferença estatística significativa nos valores de ADC pré-quimioterapia neoadjuvante de tumores mamários localmente avançados entre o grupo de pacientes que teve resposta completa e o que não teve resposta. Desta forma, nenhum parâmetro avaliado pode ser sugerido como preditor de resposta. Não houve diferença significativa entre os valores de ADC medidos através de um corte único e àqueles medidos em toda lesão (ADC volumétrico).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] The World Cancer Report--the major findings, *Cent Eur J Public Health* 11; 2003, pp. 177-179.
- [2] Siegel R., Naishadham D. and Jemal A., Cancer statistics, 2013, *CA Cancer J Clin* 63; 2013, pp. 11-30.
- [3] Schwartz G.F., Cantor R.I., Biermann W.A., Neoadjuvant chemotherapy before definitive treatment for stage III carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1987; 122:1430-4.
- [4] Pinotti J.A., Teixeira L.C., Cancer de mama - epidemiologia e fatores de risco. In: Halbe H.W., editor. *Tratado de Ginecologia*. 1a ed. São Paulo: Roca; 1987. p.1412-4.
- [5] Lee M.C., Newman L.A., Management of Patients with Locally Advanced Breast Cancer, *Surg Clin N Am* 87; 2007; 379-398
- [6] Cance W.G., Carey L.A., Calvo B.F., 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. *Ann Surg* 2002;236:295-302.
- [7] Beriwal S., Schwartz G.F., Komarnicky L. and Garcia-Young J.A., Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results, *Breast J* 12; 2006, pp. 159-164.
- [8] Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R.G., et al., Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18, *J Clin Oncol* 15; 1997, pp. 2483-2493.
- [9] Mansfield P., Morris P.G., Ordidge R., et al. Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). *Br J Radiol* 1979;52:242-243.
- [10] Heywang-Kobrunner S.H. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Invest Radiol* 1994; 29:94-104.
- [11] Kaiser W.A., Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA—preliminary observations. *Radiology* 1989; 170:681-686.
- [12] Heywang-Kobrunner S.H., Viehweg P., Heinig A., Kuchler C.H. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 1997; 24:94-108.
- [13] Lee C.H. Problem solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2004; 42:919-934.
- [14] Gilles R, Guinebretière J.M., Lucidarme O., et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994; 191:625-631.
- [15] Guo Y., Cai YQ., Cai ZL., Gao YG. An NY., Ma L., Mahankali S. e Gao JH., Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2002; 16(2),172-178
- [16] Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C., et al: Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 82:1539-1545, 1990
- [17] Yeh E., Slanetz P., Kopans D.B., Rafferty E., Georgian-Smith D., Moy L., Halpern E., Moore R., Kuter I., Taghian A., Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer, *Am J Roentgenol* 2005 Mar;184(3):868-77

- [18] Pickes M.D., Gibbs P., Lowry M., Turnbull L.W., Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer, *Magnetic Resonance Imaging* 24; 2006; 843–847.
- [19] Jensen L.R., Garzon B., Heldahl M.G., Bathen T.F., Lundgren S. e Gribbestad I.S., Diffusion-Weighted and Dynamic Contrast- Enhanced MRI in Evaluation of Early Treatment Effects During Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients; *J. Magn. Reson. Imaging* 2011;34:1099–1109
- [20] Yankeelov T.E., Lepage M., Chakravathy A., Broome E.E., Niermann K.J., Kelley M.C, Meszoely I., Mayer I.A., Herman C.R., McManus K., Price R.R. and Gore J.C, Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results; *Magn Reson Imaging*. 2007 January ; 25(1): 1–13.
- [21] Sharma U., Danishad K.K., Seenu V. and Jagannathan N.R.: Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *ccc* 2009, 22:104-13.
- [22] Fangberget A., Nilsen L.B., Hole K.H., Holmen M.M., Engebraaten O., Naume B., Smith H.J., Olsen D.R. and Seierstad T.: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer-response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2011; 21:1188-99.
- [23] Li X.R., Cheng L.Q., Liu M., Zhang Y.J., Wang J.D., Zhang A.L., Song X., Li J., Zheng Y.Q. e Liu L.: DW-MRI ADC values can predict treatment response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Med Oncol* 2012, 29:425-31.
- [24] Kim S.H., Cha E.S., Kim H.S., Kang B.J., Choi J.J., Jung J.H., Park Y.G. e Suh Y.J., Diffusion-Weighted Imaging of Breast Cancer: Correlation of the Apparent Diffusion Coefficient Value with Prognostic Factors; *J. Magn. Reson. Imaging* 2009;30:615–620.
- [25] Nilsen L., Fangberget A., Geier O., Olsen D.R. e Seierstad T., 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*, 2010; 49: 354–360.
- [26] Park S.H., Moon W.K., Cho N., Song I.C., Chang J.M., Park I., Han W. e Noh D.Y., Diffusion-weighted MR Imaging: Pretreatment Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer; *Radiology*: Volume 257: Number 1—October 2010 pp 56-63.
- [27] Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, Lind MJ, Lowry M, Maraveyas A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. *Br J Cancer* 2006;94:427–35.
- [28] Theilmann RJ, Borders R, Trouard TP, et al. Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy. *Neoplasia* 2004;6(6):831–837.

Protocolo de tratamento neoadjuvante

Todas as pacientes estudadas foram submetidas ao esquema de tratamento proposto pelo protocolo do setor de Mastologia e Oncologia Ginecológica do HCFMRP- USP. O esquema EC-D consiste de 4 ciclos de epirrubicina $75\text{mg}/\text{m}^2$ e ciclofosfamida $600\text{mg}/\text{m}^2$ em infusão endovenosa no D1 a cada 21 dias seguidos de 4 ciclos de docetaxel $100\text{mg}/\text{m}^2$ também no D1 a cada 21 dias. Nos casos com indicação de trastuzumabe, o tratamento foi iniciado juntamente com a primeira dose do docetaxel. A dose de ataque foi de $6\text{mg}/\text{kg}$ de peso e mais três doses de manutenção de $4\text{mg}/\text{kg}$ a cada 21 dias.