

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA E  
OBSTETRÍCIA

**AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM  
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

**Juliana Mariano da Rocha Bandeira de Mello**

**Porto Alegre, 2022**

### CIP - Catalogação na Publicação

Mello, Juliana Mariano da Rocha Bandeira de  
AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA  
NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA / Juliana  
Mariano da Rocha Bandeira de Mello. -- 2022.  
111 f.  
Orientador: Andrea Pires Souto Damin.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Câncer de Mama. 2. Quimioterapia Neoadjuvante.  
3. Imagem de Mama. 4. Mamografia. 5. Ultrassonografia  
Mamária. I. Damin, Andrea Pires Souto, orient. II.  
Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA E  
OBSTETRÍCIA

**AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM  
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

CAAE número 09778918.8.0000.5327

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Doutora no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aluna:

**Juliana Mariano da Rocha Bandeira de Mello**

Orientadora / Pesquisadora Responsável:

**Prof. Dra. Andrea Pires Souto Damin**

Porto Alegre, 2022

## **EPÍGRAFE**

**"Em algum lugar, algo incrível está esperando para ser descoberto."**

*Carl Sagan*

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as **MULHERES** que possam se beneficiar com o aprofundamento do conhecimento e melhor assistência nas áreas de Radiologia Mamária, Mastologia, Patologia e Oncologia Mamárias.

Para minha mãe *Prof. Raquel Mariano da Rocha Bandeira de Mello (in memoriam)*,  
que inesperada e subitamente partiu em 2019.

Para meu pai *Prof. Dr. Amilton Barros Bandeira de Mello*,  
meu avô *Prof. Dr. José Mariano da Rocha Filho (in memoriam)*,  
meu irmão *Dr. Rafael Mariano da Rocha Bandeira de Mello*,  
médicos e seres humanos maravilhosos.

Para minha irmã *Prof. Daniela Mariano da Rocha B. de Mello*,  
minha sobrinha-afilhada *Alice* e sua mãe *Dra. Fernanda Ruthner*.

Para a "*Família Mariano da Rocha*"  
e "*Família Bandeira de Mello*".

Para *Dr. Herbert Sauer*,  
pelo nosso amor apaixonado.

## AGRADECIMENTOS

Meu especial agradecimento à *Prof. Dra. Andrea Pires Souto Damim*, minha orientadora, pela paciência ao longo destes anos e brilhante mentoria neste trajeto, rogando pela continuidade da estreita parceria no melhoramento científico e auxílio assistencial de várias pacientes.

Agradeço com muito carinho às três alunas de iniciação científica da Faculdade de Medicina UFRGS *Flávia Sarvacinski*, *Yasmine Ceo Martins* e *Nathália Ribeiro Lobato* e também aos queridos residentes de Radiologia do HCPA *Dra. Flávia da Costa Schaefer* e *Dr. Daniel Schmidt Ercolani*, pela disposição em ajudar com muita energia, desprendimento, carinho e tempo na execução deste projeto.

*Prof. Dr. Charles Francisco Ferreira*, pela amizade e ensinamentos de Bioestatística.

Obrigada aos membros da Banca Examinadora da Defesa de Tese

*Prof. Dr. Jorge Villanova Biazús*,

*Prof. Dra. Radiá Pereira dos Santos*,

*Dr. José Antônio Crespo Cavalheiro*,

e *Prof. Dr. Edison Capp*.

Obrigada também aos membros da Banca Examinadora de EGQ

*Prof. Dr. Bruno Hochegger* e *Prof. Dr. Tiago Severo Garcia*.

Minha gratidão aos Serviços de Radiologia e de Mastologia do HCPA, representados pelos

*Chefes Dr. Carlo Sasso Faccin* e *Prof. Dra. Andrea Pires Souto Damim*.

Agradeço a TODOS que participaram das várias trajetórias para estarmos aqui.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	8
LISTA DE FIGURAS .....	11
LISTA DE TABELAS .....	12
RESUMO .....	13
ABSTRACT .....	14
INTRODUÇÃO.....	15
REVISÃO DA LITERATURA .....	18
1. Estratégias para localizar e selecionar informações .....	18
2. Mapa Conceitual Esquemático.....	20
3. CÂNCER DE MAMA - Epidemiologia geral.....	21
4. SUBTIPOS MOLECULARES E IMUNO-HISTOQUÍMICA .....	22
5. CA DE MAMA AVANÇADO .....	24
6. QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE e CONTROLE POR IMAGEM.....	27
6.1. MAMOGRAFIA e DENSIDADE.....	34
6.2. MAMOGRAFIA E MICROCALCIFICAÇÕES.....	37
6.3. ULTRASSONOGRRAFIA MAMÁRIA .....	38
6.4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MAMÁRIA .....	39
6.5. TOMOSSÍNTESE .....	42
6.6. MAMOGRAFIA COM CONTRASTE.....	43
6.7. PET/CT.....	44
JUSTIFICATIVA.....	46
HIPÓTESES.....	47
OBJETIVOS.....	49
1 Objetivo Principal .....	49
2 Objetivos Secundários.....	49
MATERIAIS E MÉTODOS .....	50
1 Delineamento .....	50
2 População em estudo, critérios de inclusão e exclusão .....	50
3 Cálculo de amostra.....	51
4 Equipe de pesquisa.....	52
5 Instrumentos e procedimentos de coleta de dados .....	53
6 Variáveis em estudo .....	54

7	Riscos e Benefícios .....	55
8	Análise estatística.....	55
	ÉTICA .....	57
	CRONOGRAMA .....	58
	DADOS OMISSOS E PERDA DE SEGMENTO .....	59
	VIESES POTENCIAIS E ESFORÇOS PARA A SUA REDUÇÃO.....	59
	RECURSOS .....	60
	ORÇAMENTO.....	61
	LINHA DE PESQUISA .....	61
	ARTIGO SUBMETIDO PARA A REVISTA “ <i>THE BRITISH JOURNAL OF RADIOLOGY</i> (BJR)” EM INGLÊS (Comprovação da submissão no Anexo 7) .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
	CONSIDERAÇÕES E APLICAÇÕES PRÁTICAS.....	62
	PERSPECTIVAS FUTURAS .....	65
	BIBLIOGRAFIA DA TESE .....	67
	ANEXOS.....	73
	ANEXO 1: Declaração de Conhecimento e Cumprimento da Lei Geral de Proteção de Dados Para Pesquisas Avaliadas Pelo CEP HCPA .....	73
	ANEXO 2: Termo de Compromisso para Utilização de Dados.....	74
	ANEXO 3: Formulário de Delegação de Funções .....	75
	ANEXO 4: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) .....	76
	ANEXO 5: Parecer consubstanciado do CEP.....	78
	ANEXO 6: (STROBE checklist para o artigo) .....	83



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ABUS: Automated Breast Ultrasound

ACS: American Cancer Society

ADC: Apparent diffusion coefficient

AGFA: Empresa multinacional belga de processamento e reprodução de imagens.

AGH: Sistema de intranet do HCPA

AGHUse: Software do sistema de intranet do HCPA.

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AP: anatomopatológico

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System

CA: Câncer

CC: crânio-caudal

CDI: carcinoma ductal invasor

CLI: carcinoma lobular invasor

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

DM: Digital Mammography

FDG: 18F-Fluorodeoxiglicose

FIPE: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos

GPPG: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA

GV: Grey Value (Medida estimada de densidade mamária baseada na escala de Tons de Cinza obtida na imagem mamográfica).

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HER2+: Receptor do Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano

IMPAX: tipo de PACS para Windows desenvolvido e monitorado pela AGFA

INCA: Instituto Nacional do Cancer

MD: Mamografia Digital

MDCC: Mamografia Digital Com Contraste

MIP: *Maximum Intensity Projection*

MLO: médio-oblÍquo-lateral

NIH: National Institutes of Health

NPV: Negative Predictive Value

OMS: Organização Mundial da Saúde

PACS: Picture Archiving and Communication System

pCR: Pathological Complete Response ou Resposta Patológica Completa

PPV: Positive Predictive Value

QTX: quimioterapia neoadjuvante

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RM: Ressonância Magnética ou Ressonância Nuclear Magnética

ROC Curve: Receiver Operating Characteristic Curve

ROI: Region Of Interest

SAMIS: Serviço de Arquivo Médico e de Informações em Saúde

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SISMAMA: Sistema de Informação do Câncer de Mama

SUS: Sistema Único de Saúde

TC: Tomografia Computadorizada

TI: Tecnologia de Informação

US: Ultrassom ou Ultrassonografia ou Ultrasound

VMP: Valor médio de Pixel

VN: Verdadeiro negativo

VPN: Valor Preditivo Negativo

VP: Verdadeiro positivo

VPP: Valor Preditivo Positivo

WHO: World Health Organization

## LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE FIGURAS DA TESE

Figura 1: Mapa conceitual esquemático do presente projeto de pesquisa. ....	20
Figura 2: Sobrevida em 5 anos de acordo com o subtipo imunohistoquímico. ....	23
Figura 3: Esquema ilustrativo do fluxo rotineiro de cânceres de mama avançados. ....	26
Figura 4: Vantagens principais da quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. ....	27
Figura 5: Exames de imagem de mama atualmente utilizados na Terapia Neoadjuvante. ....	28
Figura 6: Fluxo de exames de imagem de mama para quimioterapia neoadjuvante no HCPA. ....	29
Figura 7: Exemplo de caso CDI Luminal A sem resposta patológica completa. ....	31
Figura 8: Exemplo de caso CDI Triplo Negativo com resposta patológica completa. ....	32
Figura 9: Exemplo de aferição de densidade estimada em GV utilizando o ROI. ....	36
Figura 10: Metanálise sobre a eficácia diagnóstica de diferentes exames de imagem para pCR. ....	40
Figura 11: Exemplo de pCR visualizado através da RM mamária. ....	42
Figura 12: Incidências CC numa mamografia com contraste num caso de CDI. ....	44
Figura 13: CLI submetido a quimioterapia neoadjuvante e avaliado através de PET/CT. ....	45
Figura 14: Fluxograma da amostra selecionada para o presente projeto de pesquisa. ....	51

### LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO SUBMETIDO EM INGLÊS

Figure 1: Example of estimated quantified Density measurement using ROI in a mediolateral oblique mammography position and its amplification. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figure 2: Diagram flow of participants. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figure 3: Cox Regression curves demonstrating association of 3% GV reduction and breast cancer-specific survival outcome. ....	63
Figure 4: Kaplan-Meier curves explaining the association of pCR with breast cancer-specific survival outcome. ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

## LISTA DE TABELAS

### LISTA DE TABELAS DA TESE

Tabela 1: Números de artigos para cada palavra-chave e seus cruzamentos.. .....	19
Tabela 2: Cronograma de atividades previsto. ....	58
Tabela 3: Orçamento previsto para o projeto. ....	61

### LISTA DE TABELAS DO ARTIGO SUBMETIDO EM INGLÊS

Table 1: Spearman's correlations .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Table 2: Pathological complete response indexes correlated to GV, DM and US..	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Avaliar a densidade estimada de forma quantitativa em Grey Value (GV), a redução do volume tumoral principal na mamografia digital (MD) e na ultrassonografia (US) para a avaliação de quimioterapia neoadjuvante, além da associação com sobrevida específica relacionada ao câncer de mama e resposta patológica completa (pCR).

**MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectivo observacional analisando as imagens armazenadas de 122 participantes selecionadas entre 569 pacientes com câncer de mama avançado. Correlação de Spearman e *Generalized Estimating Equations* (GEE) compararam GV e redução de volume tumoral na MD e US entre pCR e não-pCR após a quimioterapia neoadjuvante com o anatomopatológico pós-cirúrgico. Regressão de Cox e Curvas de Kaplan-Meier analisaram as associações entre sobrevida específica relacionada ao câncer de mama, pCR, GV e reduções volumétricas.

**RESULTADOS:** 34.4% (N=42) obtiveram pCR e 65.6% (N=80) não. Os índices mínimos de porcentagens de redução de volume tumoral necessários para correlacionar com pCR ao longo do tempo foram, pelo menos, 3% para GV ( $p < 0.001$ ), 28.9% para DM ( $p = 0.006$ ) e 10.36% para US ( $p = 0.046$ ), com alta especificidade (US=98%, GV=95%, DM=93%), mas baixa sensibilidade (US=7%, GV=8%, DM=18%). Valores Preditivos Positivos foram 82% (DM), 86% (US) e 90% (GV). Valores Preditivos Negativos foram 37% (DM), 36% (US) e 39% (GV). Regressão de Cox e Curvas de Kaplan-Meier demonstram associações entre sobrevida específica relacionada ao câncer de mama e pelo menos 3% de redução do GV ( $B = 0.264$ , IC95% = 0.096 - 0.726,  $p = 0.010$ ) e pCR ( $B = 0.209$ , IC95% = 0.048 - 0.914,  $p = 0.038$ ).

**CONCLUSÃO:** Os índices de redução volumétrica de pelo menos 28.9% para MD e 10.36% para US e 3% ou mais de redução em GV possuem correlação com pCR. Pelo menos 3% de redução do GV consiste em um índice de imagem isolado associado com pCR e sobrevida específica relacionada ao câncer de mama após quimioterapia neoadjuvante.

**PALAVRAS-CHAVE:** câncer de mama, quimioterapia neoadjuvante, mamografia, ultrassonografia, densidade, densidade quantitativa, resposta patológica completa, sobrevida específica relacionada ao câncer.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To evaluate quantitative estimated Density measurement in Grey Value (GV), volume reduction in Digital Mammography (DM) and Ultrasound (US) for neoadjuvant chemotherapy (NAC) evaluation, with cancer-specific survival and pathological complete response (pCR) associations.

**METHODS:** Retrospective observational cohort study analyzing recorded images in 122 selected subjects amid 569 patients presented with advanced breast cancers.

Spearman's correlation and Generalized Estimating Equations (GEE) compared GV and volume reduction on DM and US between pCR and non-pCR after NAC with post surgical anatomopathology. Cox Regression and Kaplan-Meier curves analyzed associations between cancer-specific survival, pCR, GV and volume reductions.

**RESULTS:** 34.4% (N=42) obtained pCR and 65.6% (N=80) did not. Minimum percentage indexes needed to correlate with pCR over time were, at least, 3% for GV ( $p < 0.001$ ), 28.9% for DM ( $p = 0.006$ ) and 10.36% for US ( $p = 0.046$ ), with high specificity (US=98%, GV=95%, DM=93%), but low sensibility (US=7%, GV=8%, DM=18%). Positive predictive values were 82% (DM), 86% (US) and 90% (GV). Negative predictive values were 37% (DM), 36% (US) and 39% (GV). Cox Regression and Kaplan-Meier curves demonstrated associations of breast cancer-specific survival with at least 3% of GV reduction ( $B = 0.264$ ,  $IC95\% = 0.096 - 0.726$ ,  $p = 0.010$ ) and pCR ( $B = 0.209$ ,  $IC95\% = 0.048 - 0.914$ ,  $p = 0.038$ ).

**CONCLUSIONS:** The volumetric reduction indexes of at least 28.9% for DM and 10.36% for US and 3% or more for GV reduction are correlated to pCR. At least 3% of GV reduction is an isolated imaging index associated with pCR and breast cancer-specific survival after NAC in morphological imaging analysis.

**KEY WORDS:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, mammography, ultrasound, density, quantitative density, pathological complete response, cancer-specific survival.

## INTRODUÇÃO

O objetivo primário da imagem de mama é detectar cânceres de mama em estágios iniciais, além de auxiliar no estadiamento e classificação de patologias mamárias, bem como auxiliar na monitorização do seu tratamento (1). Em países subdesenvolvidos, como no Brasil, ainda existem muitas pacientes que realizam diagnóstico e iniciam tardiamente seu tratamento. As causas são múltiplas, como o atraso na detecção das lesões mamárias iniciais, seja por difícil acesso ao atendimento, seja por desinformação ou mesmo falha de detecção de lesões mamárias potencialmente suspeitas e pequenas. Ademais, a simples realização de um exame de imagem não garante que ele tenha sido bem executado e interpretado (2). Torna-se este tema de detecção de lesões mamárias, portanto, um tema muito vasto e amplo, envolvendo aspectos de saúde pública e adequada alocação de recursos, além de capacitação e constante aprimoramento dos profissionais envolvidos.

Num ambiente em que muitas pacientes se apresentam com estágios avançados, a quimioterapia neoadjuvante inicialmente surgiu como forma de tentar reduzir as dimensões de apresentação do câncer de mama. Os principais benefícios estimados eram a menor amplitude das áreas de ressecção cirúrgica e também o melhor resultado estético. Somado a esses fatores, descobriu-se que a forma como o câncer de mama reage *in vivo* ao tratamento quimioterápico neoadjuvante pode auxiliar no manejo do tratamento (3). Desta forma, atualmente a quimioterapia neoadjuvante não está mais somente ligada a casos localmente avançados, mas também a estágios mais iniciais, dependendo de uma análise individualizada e personalizada em cada caso específico que se apresenta.

As formas mais utilizadas na prática para o controle desse tratamento quimioterápico neoadjuvante são essencialmente exame físico, mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética mamária. Em larga escala, disponibilizamos com maior facilidade e em maior número da mamografia digital, da ultrassonografia e do exame físico para a monitorização dessas pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante por câncer de mama no HCPA. Os exames de ressonância magnética (RM) mamária são limitados a alguns casos específicos, devido a limitações orçamentárias e dificuldades de ajustes do uso do aparelho de RM para avaliação mamária, visto que o HCPA também atende uma vasta população de pacientes de diversas áreas da medicina que necessitam exames de RM abdominal, RM de neuroeixo, RM musculoesquelética, RM torácica, etc. Nos países subdesenvolvidos ou em locais com cenários de desenvolvimento humano mais precário que a nossa realidade regional, essa situação de como controlar por imagem a resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante pode ser ainda mais desafiadora.

No cenário mundial atual, especialmente em países e regiões mais desenvolvidas, estão também surgindo outras opções de avaliação de quimioterapia neoadjuvante de câncer de mama, como a mamografia com contraste. Recentemente, a mamografia com contraste superou o patamar de ser



utilizada apenas para fins de pesquisa no Brasil e passou a ser utilizada na prática clínica em alguns centros específicos, como no Hospital de Amor de Barretos, SP (4). Nos EUA, a mamografia com contraste já foi aprovada pelo FDA e já é utilizada na prática clínica em vários centros, como no Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) em Nova Iorque, EUA (5), tendo demonstrado resultados muito satisfatórios, superando muito a sensibilidade da mamografia digital sem contraste e se aproximando da acurácia obtida na RM (6). A mamografia com contraste é, portanto, mais sensível que a mamografia, ultrassonografia mamária e tomossíntese, porém menos sensível que a ressonância magnética, apesar de apresentar valores próximos (porém um pouco inferiores). A tomossíntese ainda não é utilizada em larga escala para seguimento de casos de quimioterapia neoadjuvante de CA de mama em nosso meio, mas demonstrou índices satisfatórios de avaliação em alguns trabalhos publicados (7).

Para o controle de quimioterapia neoadjuvante, já foi sugerido por alguns autores a divisão da avaliação dos exames de imagem em dois subgrupos principais (8):

- Técnicas de imagem com avaliação morfológica.
- Técnicas de imagem avançadas.

A principal diferenciação entre esses dois grupos é a utilização ou não do meio de contraste intravenoso. A mensuração do volume tumoral ao longo do tratamento quimioterápico é a principal análise conhecida para a avaliação morfológica. Nas técnicas de imagem avançadas, o contraste intravenoso permite uma avaliação mais detalhada da viabilidade tumoral (8). A maior parte dos trabalhos de análise morfológica para controle de quimioterapia neoadjuvante demonstrou menor acurácia quando comparada com as técnicas mais avançadas que utilizam contraste intravenoso.

No futuro, a associação de Inteligência Artificial e Radiômica aos métodos de imagem irão permitir respostas mais precisas (8) e auxiliar os médicos imaginologistas na melhor interpretação dos resultados.

Os grandes especialistas das áreas envolvidas na quimioterapia neoadjuvante do câncer de mama concordam que o método padrão-ouro para averiguar a acurácia dos exames de imagem é o resultado do estudo anatomopatológico do espécime pós-cirúrgico. Portanto, ainda hoje, a cirurgia pós-quimioterapia neoadjuvante é a prática mais utilizada em larga escala para a certeza diagnóstica da resposta ao tratamento. Novas técnicas de procedimentos minimamente invasivos através de mamotomia a vácuo estão sendo desenvolvidas e aprimoradas nos últimos anos, além de cirurgias cada vez menos extensas (9,10).

Existe um grande movimento multiprofissional na busca por técnicas menos invasivas, exames mais precisos e resultados mais eficientes na prática, buscando melhorias na sobrevida, no tempo livre

de doença e também na qualidade de vida após um diagnóstico e tratamento de câncer de mama. O objetivo maior desta Tese de Doutorado e do projeto que gerou este trabalho foi o de encontrar índices de imagem morfológicos que possuam correlação com resposta patológica completa após o tratamento quimioterápico, além de estimar o impacto desses índices na sobrevida específica relacionada ao câncer de mama e o surgimento ou não de metástases após o tratamento de quimioterapia neoadjuvante em pacientes com cânceres de mama avançados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Em conclusão, o constante aprimoramento multidisciplinar individual e coletivo dos profissionais envolvidos no atendimento, repercutindo positivamente direta e indiretamente em muitas vidas ao longo dos anos, é a nossa maior missão.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Estratégias para localizar e selecionar informações

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no PubMed / Medline com as seguintes palavras:

- 1) *Neoadjuvant chemotherapy*
- 2) *Breast Cancer*
- 3) *Breast Imaging*
- 4) *Pathological Complete Response*
- 5) *Mammography*
- 6) *Ultrasound*
- 7) *Density*

Em relação ao termo *Neoadjuvant chemotherapy* foram encontrados 46.802 artigos. Em relação ao termo *Breast Cancer* foram encontrados 460.711 artigos. Em relação ao termo *Breast Imaging* foram encontrados 67.577 artigos. Em relação ao termo *Pathological Complete Response* foram encontrados 58.715 artigos. Para os termos *Mammography*, *Ultrasound* e *Density* foram encontrados respectivamente 40.259, 1.833.159 e 827.166 artigos.

No cruzamento dos quatro primeiros termos, foram obtidos 781 artigos.

No cruzamento dos sete termos, foram encontrados 10 artigos.

Foram também incluídos Websites relevantes ao tema, como Instituto

Nacional do Câncer (INCA), *American Cancer Society (ACS)*, *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)* e Organização Mundial da Saúde (OMS).

Inicialmente foram selecionados os artigos do cruzamento das palavras-chaves e os demais foram selecionados das referências dos artigos da primeira busca e por serem considerados relevantes sobre o assunto.

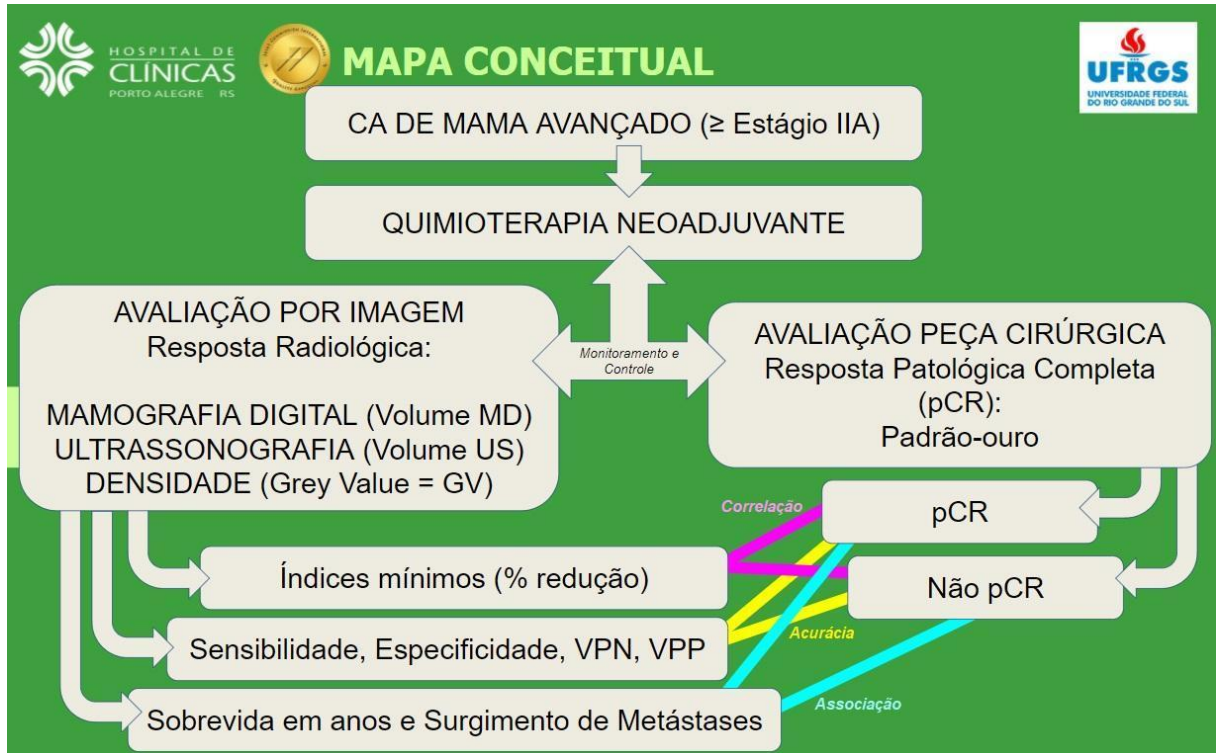
Tabela 1: Números de artigos para cada palavra-chave e seus cruzamentos.

Palavras da Busca	PubMed / Medline
<i>Neoadjuvant chemotherapy</i>	46.802
<i>Breast cancer</i>	460.711
<i>Breast imaging</i>	67.577
<i>Pathological Complete Response</i>	58.715
<i>Mammography</i>	40.259
<i>Ultrasound</i>	1.833.159
<i>Density</i>	827.166
<i>Neoadjuvant Chemotherapy + Breast Cancer + Breast Imaging + Pathological Complete Response + Mammography + Ultrasound + Density</i>	10

Fonte: elaborado pela própria autora.

## 2. Mapa Conceitual Esquemático

Figura 1: Mapa conceitual esquemático do presente projeto de pesquisa.



Fonte: elaborado pela própria autora.

No mapa conceitual acima, os cânceres de mama avançados (Estágio  $\geq$  IIA), quando possível, são inicialmente tratados através de quimioterapia neoadjuvante, que é monitorada por imagem (resposta radiológica) através de mamografia digital (MD), ultrassonografia (US) e densidade mamográfica (GV). Esse controle por imagem necessita da avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica (padrão-ouro) para averiguar a resposta patológica completa (pCR) ou não (não pCR) (8). Foram realizados testes de correlação, acurácia e associação entre pCR e não pCR com os índices obtidos (% de redução), sensibilidade, especificidade, VPN, VPP, sobrevida em anos e surgimento de metástases.

### 3. CÂNCER DE MAMA - Epidemiologia geral

Considerando o ano de 2018, cerca de 2.1 milhões de casos de câncer de mama foram diagnosticados no mundo todo, segundo dados da OMS (11), causando o maior número de mortes relacionadas ao câncer em mulheres. No fim de 2020, a OMS considerou o câncer de mama o câncer mais prevalente no mundo, totalizando 7,8 milhões de mulheres vivas diagnosticadas com câncer de mama (11). Apesar de todos os avanços no tratamento do CA de mama, este ainda é um dos cânceres mais prevalentes no mundo todo dentre as mulheres e uma das principais causas de morte (11). Foram estimadas 627.000 mortes por câncer de mama no mundo em 2018 (11), totalizando aproximadamente 15% de todas as mortes relacionadas a câncer entre as mulheres (11). O câncer de mama é a neoplasia mais incidente, depois dos tumores de pele não melanoma, na população feminina, com estimativa de 52 casos novos a cada 100 mil mulheres em 2012 no Brasil (12). A Região Sudeste teve a maior incidência (69/100 mil), seguida das regiões Sul (65/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil), Nordeste (32/100 mil) e Norte (19/100 mil). O câncer de mama é também o primeiro em mortalidade por câncer em mulheres, com taxa bruta de 11,49 a cada 100 mil, em 2007 (13). E essa mortalidade está relacionada a vários fatores, como por exemplo, o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), sendo observada maior mortalidade por câncer de mama em regiões no mundo com pior IDH (14). No estado do Rio Grande do Sul (RS), a incidência estimada foi de 4.050 novos casos no ano de 2020, com taxa bruta de 69,5/100.000 habitantes e taxa ajustada de 42,95/100.000 habitantes (15). Em Porto Alegre, a incidência foi de 660 novos casos em 2020, com taxa bruta de 81,82/100.000 habitantes e taxa ajustada de 35,52/100.000 habitantes (15). Parece existir uma característica regional epidemiológica do Sul do Brasil pela demonstração de maiores taxas de incidência de câncer de mama, inclusive em mulheres mais jovens, com menos de 50 anos de idade (16). Alguns estudos têm demonstrado algumas associações genéticas específicas em pacientes na região sul do Brasil com a carcinogênese mamária (17).

O risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida (ou risco cumulativo) é de aproximadamente 12,9%, significando que cerca de 12,9% das mulheres poderão desenvolver câncer de mama em algum momento de suas vidas, segundo o programa SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) do NIH (National Institutes of Health) (18).

Nos EUA, estima-se que aproximadamente 4,6% de todos os cânceres de mama tratados são localmente avançados (19). No Brasil, e especialmente em Porto Alegre, não encontramos até o momento dados publicados afirmando a proporção dos casos de câncer localmente avançados em comparação aos demais e qual a porcentagem destes cânceres que são submetidos à quimioterapia neoadjuvante. Estima-se que a proporção de cânceres localmente avançados na região sul do Brasil e

em Porto Alegre seja maior que a encontrada nos EUA. Na auditoria de resultados mamográficos que foi realizada em 2015 no HCPA (20), foi demonstrada uma prevalência de 60% de biópsias positivas para CA de mama nas pacientes assistidas em 2013 no HCPA, sugerindo que um dos motivos para essa alta proporção (acima do esperado para as auditorias propostas pelo BIRADS de 30-55%) seja o provável elevado número de pacientes assistidas com câncer de mama localmente avançado (20). Porém é necessário ainda realizar um estudo populacional regional para averiguar a quantidade e proporção de casos de câncer localmente avançados em nossa população gaúcha e na capital Porto Alegre, tendo em vista a necessidade de maior conhecimento acerca da nossa realidade e adequada preparação e ajuste de atendimento necessários.

#### 4. SUBTIPOS MOLECULARES E IMUNO-HISTOQUÍMICA

O câncer de mama é uma neoplasia heterogênea, com uma vasta quantidade de subtipos celulares e perfis imuno-histoquímicos diferentes, com variadas respostas aos tratamentos. Tendo em vista esse largo espectro de possibilidades, os profissionais que atuam na área precisam de constante aprendizado e atualização. Até o momento da confecção desta tese, sabe-se que os principais subtipos de câncer de mama são principalmente o carcinoma ductal invasor (CDI), carcinoma lobular invasor (CLI), carcinoma ductal *in situ* (CDIS), carcinoma mucinoso, carcinoma medular, dentre outros subtipos menos frequentes (21).

Em 2001, Perou e Sorlie classificaram o câncer de mama com base no receptor de hormônio (RH), seja receptor de estrogênio (RE) e/ou receptor de progesterona (RP) e o *Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2* (HER2) em quatro principais subgrupos moleculares (18,21):

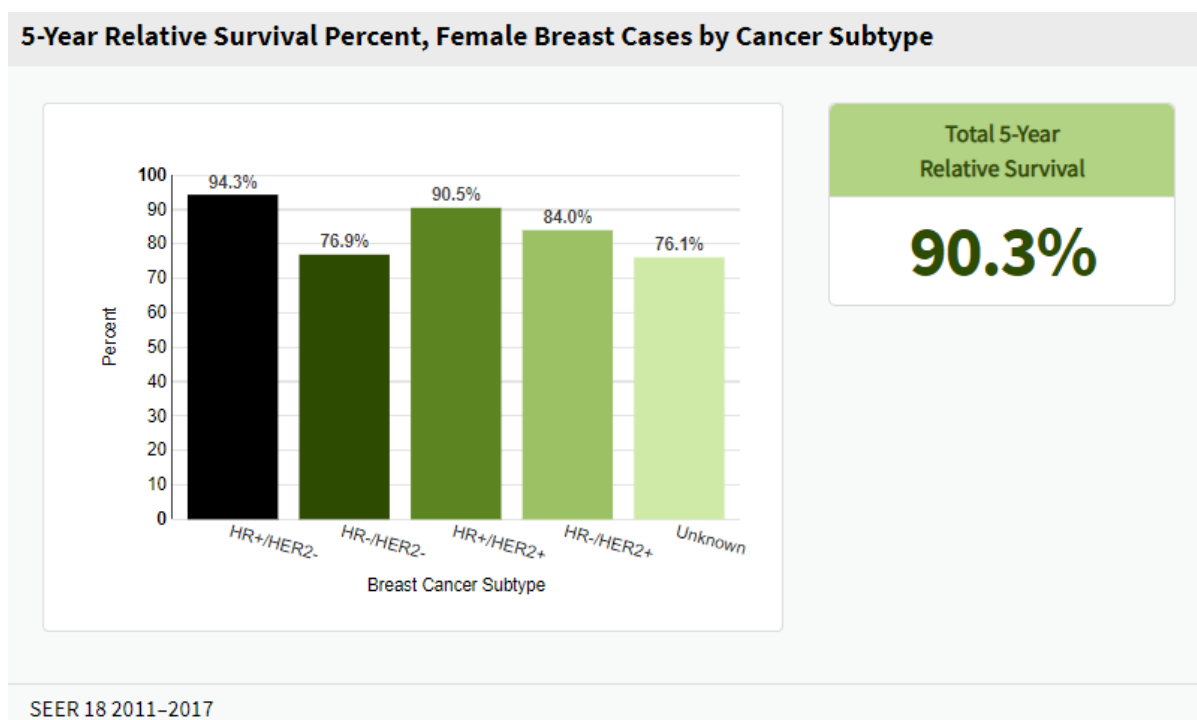
- **RH+/HER2- ("Luminal A")**
- **RH-/HER2- ("Triplo Negativo")**
- **RH+/HER2+ ("Luminal B")**
- **RH-/HER2+ ("HER2-enriquecido").**

A distribuição e a sobrevida em 5 anos (Figura 2) dos subtipos imuno-histoquímicos principais de CA de Mama, segundo dados do *National Institutes Of Health* (NIH) são de aproximadamente:

- **"Luminal A" = 68%, sobrevida em 5 anos de 94.3%;**

- "Triplo Negativo" = 10%, sobrevida em 5 anos de 76.9%;
- "Luminal B" = 10%, sobrevida em 5 anos de 90.5%;
- "HER2-enriquecido" = 4%, sobrevida em 5 anos de 84.0%;
- Desconhecido / Inespecífico = 7%, sobrevida em 5 anos de 76.1%.

Figura 2: Sobrevida em 5 anos de acordo com o subtipo imunohistoquímico.



Fonte: SEER, National Institutes Of Health (NIH). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>

Contudo, a diferenciação entre os subtipos luminais algumas vezes é um desafio, não existindo consenso no ponto de corte do Ki67, que consiste numa proteína marcadora de proliferação celular (21). De forma sucinta, o que se sugere é que um Ki67 menor que 14% está mais associado a Luminal A e um Ki67 maior que 14% está mais associado a um Luminal B (21).

Alguns estudos sugerem que os triplos negativos e HER2-enriquecidos tendem a possuir maior predileção à resposta patológica completa (22), além de possuírem em geral menor sobrevida que os luminais A e B (18). De forma geral, o tratamento do câncer de mama depende do subtipo imunohistoquímico, do estadiamento e das preferências da paciente em colaboração com o médico mastologista (23).



Existem vários estudos prospectivos com variáveis estratificadas que estão sendo realizados em diferentes centros de pesquisa para estudar os subtipos imunohistoquímicos de câncer de mama em situações específicas (Estadiamentos diferentes, condições clínicas, idades de apresentação, RM mamária, etc), sendo este conhecimento constantemente renovado.

## **5. CA DE MAMA AVANÇADO**

Como previamente descrito na epidemiologia do câncer de mama, sabe-se que uma menor proporção dos casos são localmente avançados. Não encontramos na literatura a frequência estimada de CA localmente avançado em Porto Alegre e região metropolitana. Nos EUA, segundo o NIH, aproximadamente até 4,6% dos casos de câncer de mama podem ser localmente avançados (18). Acredita-se que essas taxas estejam diretamente relacionadas ao IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) dos locais analisados. Estimamos que nossas taxas devam ser maiores que as médias dos países desenvolvidos, dadas as piores condições de vida da maior parte da população (24), especialmente das mulheres usuárias do SUS, que muitas vezes acabam descobrindo a doença em estágios mais avançados. Numa publicação recente de um estudo regional em Porto Alegre, foram obtidas taxas de sobrevida muito altas e semelhantes a países desenvolvidos (25). Porém, há que se levar em consideração que as pacientes do estudo representavam uma parcela das mulheres que dispõem de plano de saúde privado e atendimento na rede privada de saúde.

Mulheres de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento geralmente possuem pior acesso aos exames de rastreio e conseqüentemente descobrem o câncer de mama mais tardiamente (26). Mesmo em países desenvolvidos, nas regiões menos favorecidas economicamente, algumas populações rurais e nas mulheres afrodescendentes americanas, existem maiores chances de um diagnóstico mais tardio que as parcelas populacionais com acesso mais facilitado aos recursos de saúde e rastreamento (27, 28, 29). Conseqüentemente, mulheres com pior acesso aos recursos de saúde possuem maior risco de um pior prognóstico (30).

Entretanto, torna-se importante estratificar os cânceres localmente avançados para melhor adequação da análise dos resultados obtidos no presente estudo. Para isso, o método mais amplamente difundido no mundo é o sistema TNM, que será nosso embasamento e um dos critérios de inclusão utilizados no presente estudo de coorte (21).

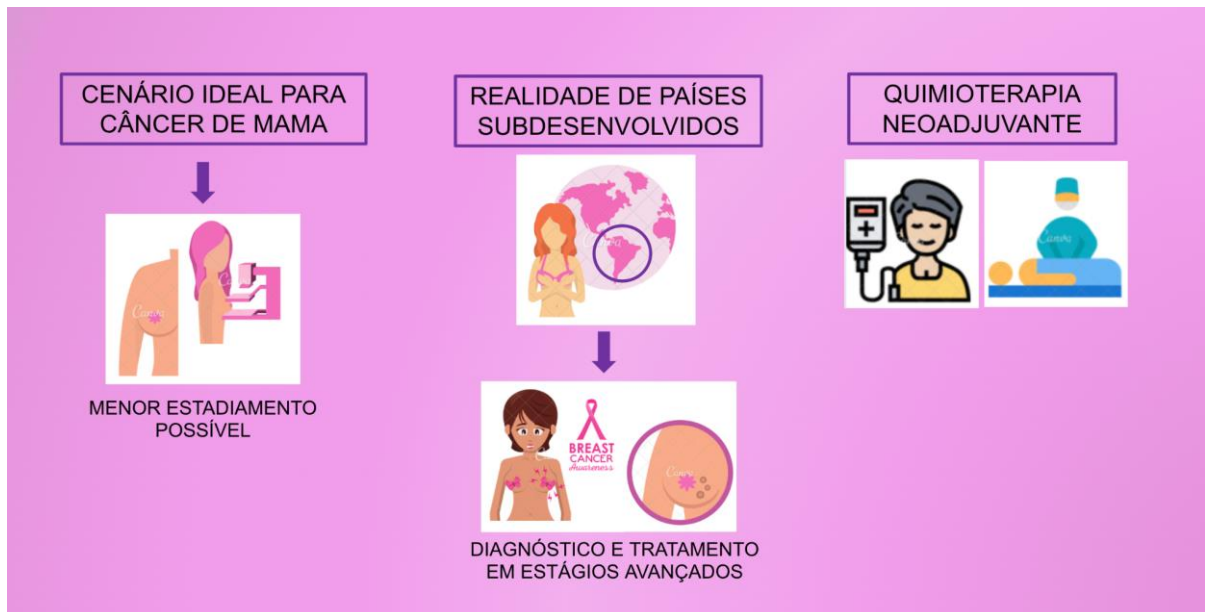
Uma publicação recente considerou mais apropriado para análises de sobrevida específica relacionada ao câncer de mama a seleção de pacientes com estágios IIA ou maiores, segundo os critérios da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, visto que estágios mais iniciais (Estágio 0 ou Estágio

I) geralmente não representam adequadamente as taxas de sobrevida específica, devido às altas taxas de cura (31). De forma comparativa, podemos ressaltar que o presente projeto contou com a participação apenas de pacientes em Estágios IIA ou superiores, usuárias do SUS, obtendo assim taxas de sobrevida menores quando comparadas às taxas de sobrevida observadas no sistema privado na mesma região. Esse fato reforça os dados epidemiológicos de saúde pública salientando que a sobrevivência ao câncer de mama está inversamente relacionada ao estágio de detecção inicial e diretamente relacionada a uma melhor condição socioeconômica de estilo de vida.

Tomando como referência o estadiamento para a análise da sobrevida específica relacionada ao câncer de mama, segundo dados do SEER (NIH), a sobrevida em cinco anos do CA de Mama avançado (porém sem metástases) nos EUA é estimada em 85.4% (IC 95% = 85.2 - 85.6). Já a sobrevida em cinco anos dos estágios localizados nos EUA (Estágios 0 e I) é estimada em 98.8% (IC 95% = 98.7 - 98.9). Para a sobrevida em geral (considerando todos os estágios), a sobrevida específica relacionada ao câncer de mama nos EUA é de 89.9% em 5 anos (IC 95% = 89.8 - 90.0) (18).

Portanto, a realização de quimioterapia neoadjuvante em nosso meio, especialmente nas pacientes usuárias do SUS, é uma realidade na prática diária dos serviços envolvidos com a saúde das mamas no HCPA, como demonstra a Figura 3 (32).

Figura 3: Esquema ilustrativo do fluxo rotineiro de cânceres de mama avançados.



Fonte: Sarvacinski, Flavia; Mello, Juliana M.R.B; Martins, Yasmine C.; Garcia, Tiago S.; Bittelbrunn, Fernando P.; Biazus, Jorge V.; Damin, Andrea P.S. Avaliação por imagem da resposta à quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Trabalho oral apresentado em "XXXII SIC UFRGS 2020". Figuras gratuitas utilizadas disponíveis em: <http://www.canva.com> Acesso em 2020.

De forma esquemática e resumida, podemos ressaltar os aspectos listados na Figura 4 abaixo das grandes vantagens obtidas com a quimioterapia neoadjuvante na atualidade (33).

Figura 4: Vantagens principais da quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama.

**TABLE 1: Advantages of Neoadjuvant Chemotherapy for the Treatment of Locally Advanced Breast Cancer**

Advantage	Effect
Reduction in tumor burden	Decrease in extent of breast surgery: segmentectomy versus mastectomy
Downstaging of axillary nodal disease	Decrease in extent of axillary surgery and surgical morbidity
Early assessment of tumor response	Provide option for alterations in neoadjuvant regimens and opportunities to participate in adaptive clinical trials
In vivo assessment of tumor biology	Individualization of systemic treatment, development of targeted therapies
Pathologic complete response	Predict long-term patient outcomes

Fonte: Rauch, Gaiane M. et. al. "Multimodality Imaging for Evaluating Response do Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer" *Women's Imaging* 2017, 208 (2): 290-299.

## 6. QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE e CONTROLE POR IMAGEM

A quimioterapia neoadjuvante demonstrou ser pelo menos tão efetiva quanto a quimioterapia adjuvante (34), contando com algumas vantagens como a possibilidade de monitorização da resposta durante o tratamento, para eventual ajuste se necessário (35). Uma boa resposta terapêutica em curto período de tempo parece predizer a resposta patológica completa (36). Resposta patológica completa é definida como ausência de tumor invasivo tecidual residual no leito cirúrgico e axila ipsilateral (37). A resposta patológica completa também pode predizer uma maior sobrevida, especialmente nos casos HER2 + e triplo negativos (38). De acordo com esses dados, essas pacientes devem ser monitoradas conforme a sua resposta ao tratamento, o que deve ser realizado por meio de exames de imagem. Conforme o tipo de resposta acessada através do controle de imagem, essas pacientes continuarão ou não o tratamento sistêmico que já estão realizando, podendo substituí-lo em caso de resposta inadequada (39).

Segundo dados disponíveis na literatura, ainda não há consenso quanto à forma de realizar o controle por imagem do tratamento quimioterápico neoadjuvante (40). Alguns autores já propuseram exame físico associado à mamografia e ultrassonografia, mas alguns estudos questionaram a performance desses métodos (41,42). Entretanto, tais estudos apresentavam algumas falhas, como falha de cálculo amostral (43), para já determinar que a mamografia e o ultrassom não são importantes ferramentas para controle por imagem de quimioterapia neoadjuvante. Outro estudo recente demonstrou

que a mamografia, ultrassonografia e o exame físico podem apresentar satisfatórios índices de acurácia, calculados através de VPP e VPN, podendo ser utilizados como auxílio diagnóstico pela equipe de assistência dessas pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante (44).

Atualmente, o que mais se utiliza na avaliação corriqueira de pacientes em quimioterapia neoadjuvante são os exames demonstrados na Figura 5 abaixo (45).

Figura 5: Exames de imagem de mama atualmente utilizados na Terapia Neoadjuvante.

<b>Table 1</b>			
<b>Current Breast Imaging Utilized Prior to Neoadjuvant Therapy</b>			
Variable	Mammography*	Breast US <sup>†</sup>	Breast MR Imaging <sup>‡</sup>
Ipsilateral breast	Extent of disease evaluation: full-field craniocaudal, full-field mediolateral oblique, full-field mediolateral/lateromedial plus spot compression craniocaudal, spot compression mediolateral/ lateromedial	Extent of disease evaluation targeted to index lesion	Extent of disease evaluation: pectoralis/chest wall invasion
Contralateral breast	Screening: full-field craniocaudal, full-field mediolateral oblique	Not typically performed	Screening
Lymph nodes <sup>§</sup>	Lymphadenopathy evaluation: axillary (incomplete)	Lymphadenopathy evaluation: axillary	Lymphadenopathy evaluation: axillary, internal mammary

\* Digital breast tomosynthesis may be utilized as part of the diagnostic evaluation. Substitute spot compression views with magnification craniocaudal and mediolateral/lateromedial views if associated microcalcifications.

<sup>†</sup> Whole-breast US may be performed for patients unable to undergo magnetic resonance (MR) imaging, particular for patients with mammographically dense breasts. However, the relatively high rate of false-positive findings limits recommendation of this approach.

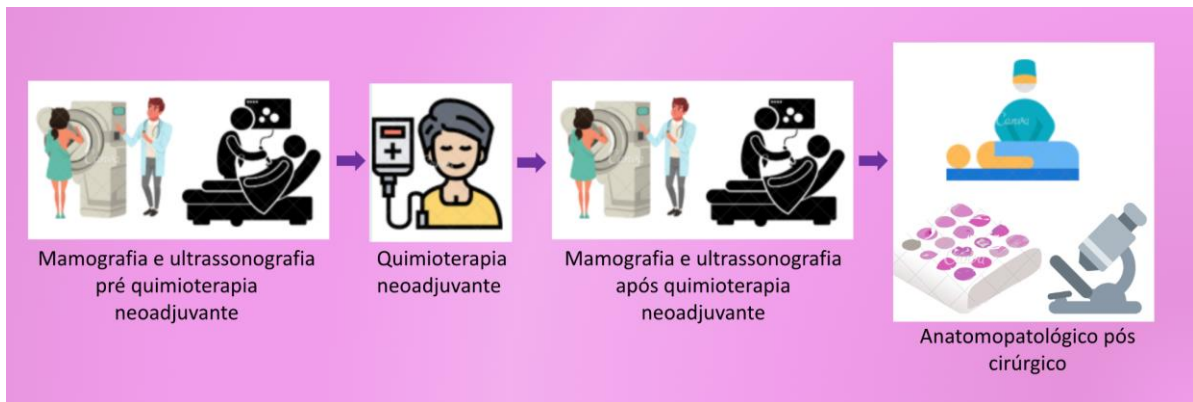
<sup>‡</sup> Utilization of breast MR imaging may vary with clinical practices due to surgeon and/or oncologist preferences.

<sup>§</sup> Fluorine 18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) imaging may be helpful for evaluating regional nodal sites of disease (axilla, internal mammary, and supraclavicular) for locally advanced breast cancer, especially in patients presenting with more advanced axillary disease.

Fonte: Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):358-375.

No HCPA, por limitações orçamentárias para a realização em larga escala de RM mamária, o fluxo de exames de imagem é simplificado no esquema abaixo ilustrado na Figura 6 (32), levando em consideração que em alguns casos também são realizadas imagens de mama durante a quimioterapia neoadjuvante, logo após 3 ou mais ciclos de terapia sistêmica, conforme indicação clínica do Serviço de Mastologia ou necessidade de monitoramento mais precoce por alguma sintomatologia clínica durante o tratamento.

Figura 6: Fluxo de exames de imagem de mama para quimioterapia neoadjuvante no HCPA.



Fonte: Sarvacinski, Flavia; Mello, Juliana M.R.B; Martins, Yasmine C.; Garcia, Tiago S.; Bittelbrunn, Fernando P.; Biazus, Jorge V.; Damin, Andrea P.S. Avaliação por imagem da resposta à quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Trabalho oral apresentado em "XXXII SIC UFRGS 2020". Figuras gratuitas utilizadas disponíveis em: <http://www.canva.com>. Acesso em 2020.

Em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento como o Brasil, há limitações orçamentárias para implementação de exames mais caros em larga escala, como a ressonância magnética mamária, que exibe sensibilidade e especificidade maiores para a demonstração de resposta à quimioterapia neoadjuvante do que a mamografia e o ultrassom. Entretanto, torna-se imperativo demonstrarmos quais são as taxas de acesso e monitorização por imagem dos tratamentos realizados em nossa instituição através da mamografia e ultrassonografia mamária, como já demonstrado em alguns estudos prévios de outros países. É necessário verificar a acurácia da nossa monitorização do tratamento quimioterápico neoadjuvante em larga escala e estudar características de imagem entre os diferentes subtipos moleculares de câncer de mama, contribuindo com a literatura médica regional, nacional e internacional.

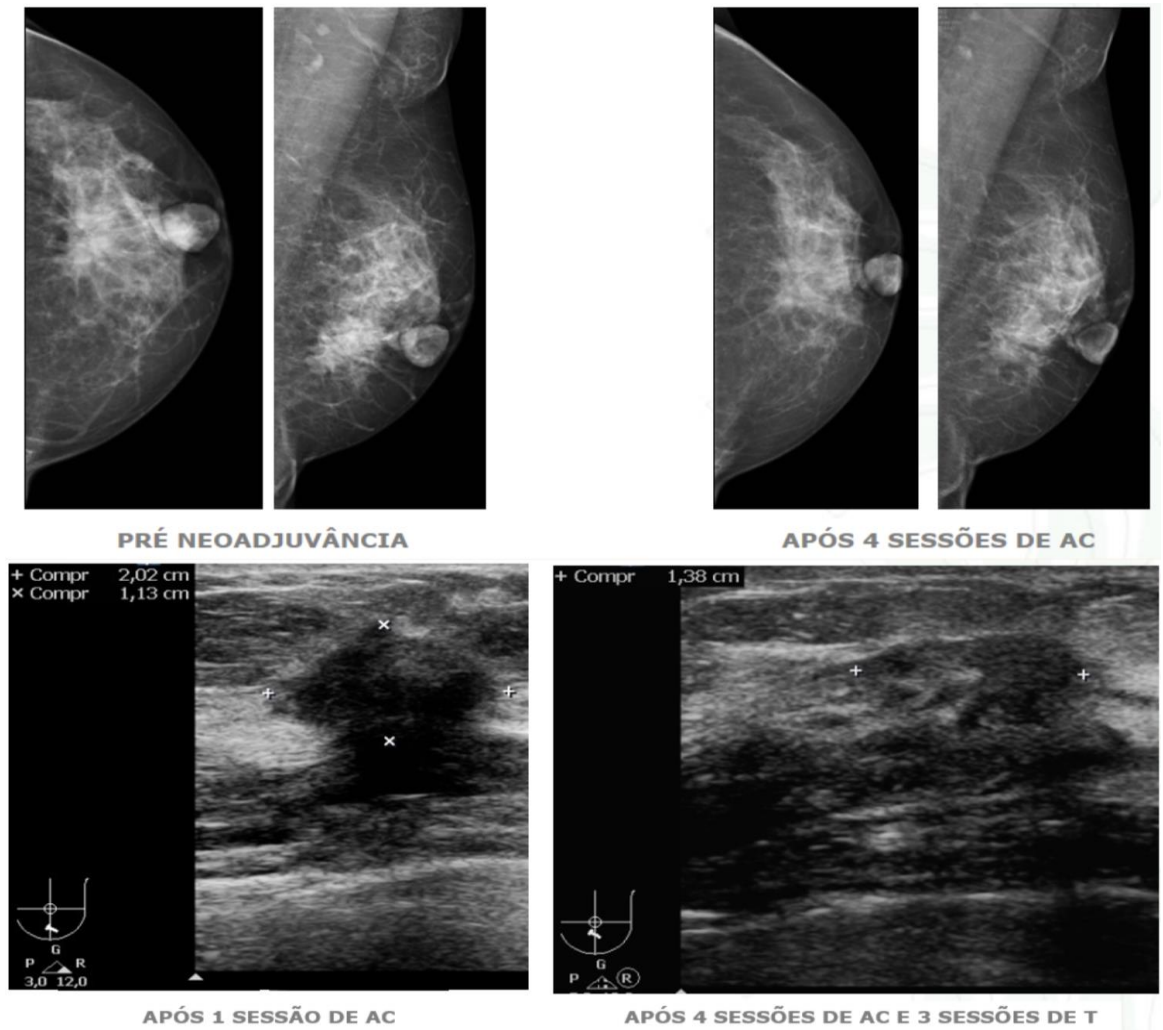
Como brevemente descrito na introdução, após o surgimento do controle por imagem utilizando exames contrastados, como a RM mamária e mamografia digital com contraste, com melhor acurácia para controle de quimioterapia neoadjuvante, foi sugerido por alguns autores a divisão da avaliação dos exames de imagem em subgrupos principais de exames de imagem (8):

- Técnicas de imagem com avaliação morfológica: mamografia, ultrassonografia, tomossíntese.
- Técnicas de imagem avançadas: ressonância magnética mamária e mamografia com contraste.

- Associação de Inteligência Artificial e Radiômica: melhor acurácia para cálculos mais precisos de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante.

A seguir, para ilustrar uma avaliação por imagem de quimioterapia neoadjuvante realizada no HCPA, seguem dois exemplos de controle por imagem mamográfica e ultrassonográfica pré e após quimioterapia neoadjuvante, sendo o primeiro (Figura 7) sem resposta patológica completa (não pCR) e o segundo (Figura 8) com resposta patológica completa (pCR).

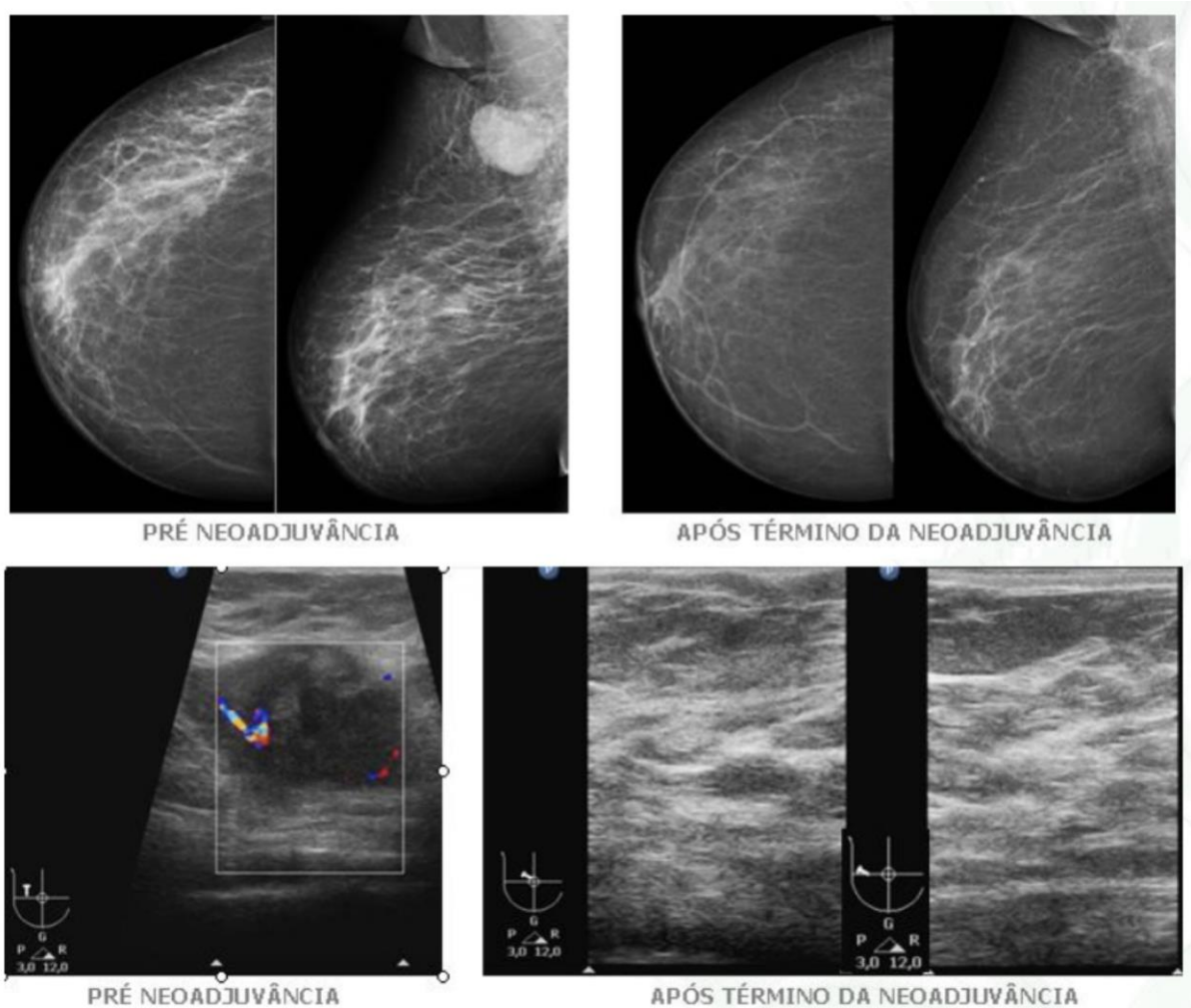
Figura 7: Exemplo de caso CDI Luminal A sem resposta patológica completa.



Fonte: arquivo de Imagens Médicas do HCPA.



Figura 8: Exemplo de caso CDI Triplo Negativo com resposta patológica completa.



Fonte: arquivo de Imagens Médicas do HCPA. Exemplo de caso CDI Triplo Negativo com resposta patológica completa.

O presente estudo se aprofundou apenas nas técnicas de imagem com avaliação morfológica de mamografia digital (MD) e ultrassonografia (US), conforme citado previamente, por limitações orçamentárias e dificuldades de implementação de RM mamária em larga escala no HCPA para acompanhamento das pacientes em quimioterapia neoadjuvante. Exploramos as seguintes possibilidades relacionadas a esses métodos para controle: redução de volume tumoral (análise morfológica) e acrescentamos a avaliação de densidade quantitativa de forma objetiva utilizando a ferramenta *region of interest* (ROI) disponível no software de análise de imagens médicas *Enterprise Imaging* (AGFA), disponível no HCPA. A avaliação da densidade mamográfica de forma quantitativa não é uma prática

médica corriqueira utilizada no setor de imagem de mama, apesar do ROI para aferições de densidade ser amplamente utilizado em outras áreas da radiologia, como radiologia torácica e abdominal, por exemplo.

Até o momento de confecção desta Tese, não existe padronização para reportar o controle por imagem da resposta tumoral ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante (45). A edição atual do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) não possui um guia específico padronizado de como reportar nos laudos radiológicos o monitoramento da quimioterapia neoadjuvante por imagem (46).

Na prática, muitos serviços de imagem realizam o controle de acordo com o maior eixo da principal lesão tumoral (45). Outras descrições como a redução de densidade mamográfica (usualmente realizada de forma subjetiva), alterações de ecotextura ultrassonográfica na lesão principal e fragmentação da lesão principal são reportadas em alguns serviços (45).

O *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) é um método comumente utilizado na radiologia. As recomendações gerais são que a mesma modalidade de exame de imagem e o mesmo tipo de mensuração sejam utilizadas nas comparações. Os tipos de resposta são caracterizados como resposta completa, resposta parcial, doença estável e doença progressiva, de acordo com as porcentagens de redução de dimensões (47).

Os critérios utilizados no RECIST são (47):

- Resposta parcial: redução de pelo menos 30% do volume da lesão inicial.
- Resposta completa: redução completa do volume da lesão.
- Sem resposta: aumento ou redução do volume em até 20%.

Entretanto, empecilhos para a utilização do RECIST na imagiologia mamária são as observações de que a US é um exame operador dependente e a mamografia não foi incluída como exame de controle, assim como todas as formas de controle morfológico por imagem mamária. Apenas a RM mamária é considerada pelo RECIST como método de preferência na avaliação da quimioterapia neoadjuvante (45). Entretanto, vale lembrar que os critérios utilizados no RECIST foram primariamente criados para monitoramento por imagem da resposta de metástases ao tratamento quimioterápico em todos os tipos de câncer (45). Novos estudos correlacionando respostas por imagiologia mamária e seus desfechos clínicos, bem como sobrevida, são necessários para validar os critérios utilizados no RECIST para o controle de quimioterapia neoadjuvante dos casos de câncer de mama (45). O presente projeto desenvolvido nesta tese de doutorado buscou obter dados de sobrevida específica relacionada ao câncer de mama nas avaliações morfológicas de mamografia digital (MD) e ultrassonografia (US), bem como na variação da densidade (GV) mamográfica estimada de forma quantitativa.

Além disso, vale lembrar que a RM mamária não é acessível para grande parte das mulheres em vigência de quimioterapia neoadjuvante no mundo todo, em especial nos locais menos favorecidos economicamente.

No controle por imagem da QTX neoadjuvante, é recomendada a inserção do clipe metálico intratumoral previamente ao início do tratamento sempre que possível (37). Essa prática é importante pois permite demarcar o centro da lesão em análise de forma mais precisa e satisfatória na eventualidade de pCR (37). Estima-se que menos que 30% das pacientes submetidas ao tratamento de QTX neoadjuvante alcancem resposta patológica completa e que aproximadamente 5% apresentem progressão da doença durante o tratamento (8).

### **6.1. MAMOGRAFIA e DENSIDADE**

A mamografia ainda é o principal método de imagem utilizado em larga escala para o diagnóstico e estadiamento do câncer de mama. É utilizada por vários autores para auxílio nas interpretações de ressonância magnética, inclusive aumentando seu poder de sensibilidade e especificidade quando utilizadas em conjunto (45).

A densidade mamográfica já foi descrita e analisada por alguns autores como um fator relacionado ao risco do desenvolvimento de câncer de mama (48), inclusive com o auxílio de inteligência artificial na aferição automática de densidade mamográfica proposta em alguns estudos recentes de radiômica (49). Ou seja, quanto mais densas as mamas, maior o risco desta paciente desenvolver câncer de mama ao longo da vida, além de vários outros fatores de risco que constantemente estão sendo estudados na busca incessante por respostas científicas.

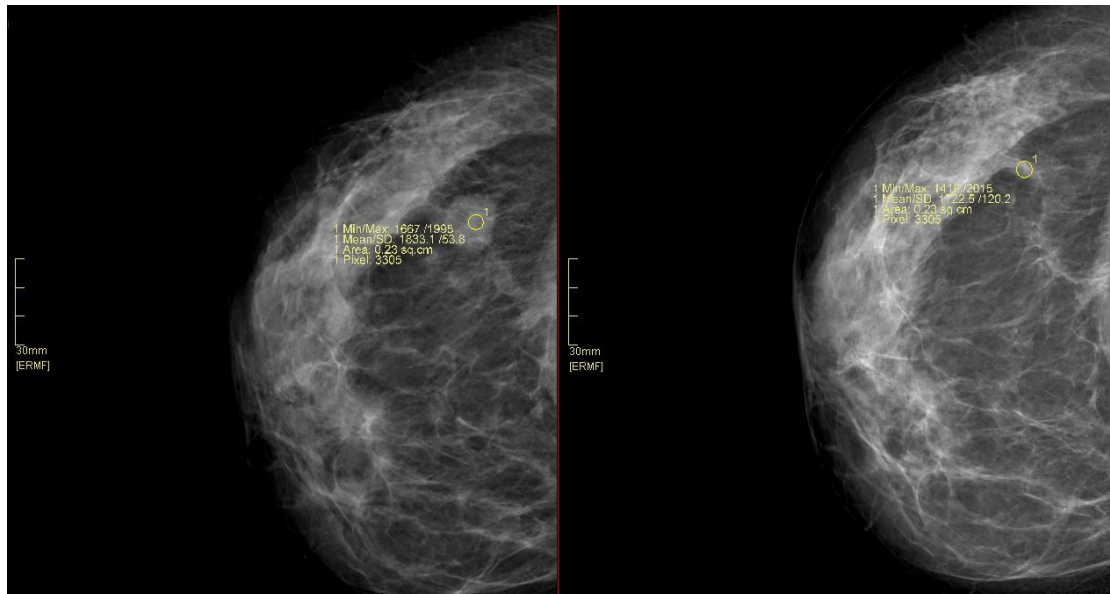
Porém a densidade tumoral estimada de forma quantitativa, com aferição objetiva e não subjetiva, como fator isolado de potencial índice de imagem para predizer a resposta patológica completa ainda é um achado inovador. Um estudo recente publicado por Xing et. al. na Nature Scientific Reports demonstrou que a porcentagem de redução da densidade tumoral na mamografia com contraste pode predizer a resposta patológica completa ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante de forma satisfatória (50). Salienta-se que, até o presente momento de confecção desta Tese, poucos trabalhos previamente publicados exploram o potencial valor da densidade mamográfica isolada como potencial marcador de resposta patológica ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante. Numa coorte retrospectiva de 241 pacientes, demonstrou-se que a menor densidade do tecido mamário na MD possui associação com maior resposta patológica completa, principalmente após ajuste de índice de massa corporal (51), já indicando pistas para uma possível análise mais aprofundada da densidade. O que difere

nosso trabalho desta coorte é o fato de termos medido isoladamente a densidade quantitativa isolada do principal tumor mamográfico e não da densidade do parênquima mamário em si, da mesma forma que Xing et. al. demonstrou nas mamografias com contraste. Porém, em nosso estudo, encontramos resultados significativos também na aferição da redução de densidade tumoral mamográfica isolada sem contraste.

Um outro estudo de coorte prospectivo sueco com 200 pacientes analisou a densidade do parênquima mamário de forma difusa, utilizando inteligência artificial na mensuração, e não demonstrou associação com pCR (52). Os mesmos autores demonstraram em outro estudo mais recente que mamas mais densas tinham menor propensão a apresentar pCR, sugerindo que a densidade do parênquima mamário poderia ser considerada um potencial biomarcador de imagem (53). Noutro estudo de coorte prospectivo italiano, encontrou-se associação entre maior densidade do tecido mamário de forma difusa com maior chance de resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante e os autores atentam para o potencial valor da densidade mamográfica como potencial fator de predição de pCR, podendo ser utilizado como um dado a mais nas decisões terapêuticas dessas pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante (54). Mas, da mesma forma que nos estudos de Elsamany et. al. (51) e Skarping et. al.(50), não foi realizada mensuração de densidade mamográfica de forma quantitativa direcionada e isolada ao maior tumor em questão, como o nosso trabalho realizou e Xing. et. al., nas mamografias com contraste, também. O que difere nosso trabalho do trabalho de Xing.et.al. é principalmente a NÃO utilização do contraste intravenoso e também as análises de sobrevida específica relacionada ao câncer e surgimento ou não de metástases com a redução da densidade tumoral isolada.

A Figura 9 abaixo é uma ilustração da forma como aferimos as densidades estimadas em Grey Value (GV) utilizando a ferramenta ROI na área mais densa no interior da lesão tumoral principal, numa incidência mamográfica CC direita.

Figura 9: Exemplo de aferição de densidade estimada em GV utilizando o ROI.



Fonte: arquivo de imagens médicas HCPA.

À esquerda, identifica-se a lesão tumoral medindo aproximadamente 2,0cm no maior eixo e à direita, a mesma lesão mede 1,0cm no maior eixo, após a QTX neoadjuvante. Entre a primeira e a segunda medidas, ocorreu 6% de redução da densidade estimada em GV através da ferramenta ROI. Este era um exemplo de CDI Luminal B que obteve pCR após a QTX neoadjuvante.

Apesar da densidade mamográfica ser um fator de risco isolado importante para o desenvolvimento de câncer de mama, não existe uma padronização utilizada na radiologia mamária para estimar de forma objetiva o cálculo de densidade (55). Vários autores apresentam as suas próprias formas de estimar de forma objetiva a densidade mamográfica, mas ainda não existe um padrão utilizado de forma sistemática (56). Além disso, a maior parte dos estudos realizados para mensuração da densidade mamográfica de forma objetiva analisaram o parênquima como um todo, buscando calcular a densidade de toda a mama (57, 58, 59).

Nos últimos anos, alguns poucos autores tem demonstrado a mensuração objetiva em um ponto específico de interesse, com a ferramenta ROI. Em janeiro de 2022, Hottat et.al. demonstrou a associação entre pCR e mensurações de ADC utilizando a ferramenta ROI na ressonância magnética mamária em apenas um ciclo de quimioterapia neoadjuvante (60).

Em 2020, o autor polonês Rudnicki et. al. utilizou o ROI para mensurar de forma quantitativa a impregnação pelo meio de contraste na mamografia com contraste e melhorar a sensibilidade do método (61). Em 2021, Xing et. al. demonstrou associação entre a redução da densidade estimada em tons de

cinza com a resposta patológica completa através da mamografia com contraste nas pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante. O método utilizado por Xing (50) e Rudnicki (61) na utilização de ROI para estimar quantitativa e objetivamente a densidade mamográfica se assemelha muito com o método utilizado no presente projeto. Por se tratarem de metodologias semelhantes de mensuração de densidade mamográfica estimada de forma quantitativa utilizando o ROI, diferindo apenas na utilização ou não de contraste, optamos por manter a variável sugerida por Xing et. al. e mantivemos a denominação "*Grey Value (GV)*" ou "tons de cinza". O Grey Value (GV) corresponde ao valor médio de pixel (VMP) na área da ferramenta ROI selecionada, o qual é associado aos "tons" ou "níveis" de cinza desta região na imagem digital, estimados pelas características da densidade da mama na referida ROI (ou área de interesse) mensurada. O GV corresponde a um número gerado pelo software de interpretação de imagens radiológicas em geral (no nosso caso utilizamos o *Enterprise Imaging* da AGFA Healthcare, que atualmente é o software de imagens médicas utilizado para interpretação radiológica no HCPA) com a ferramenta ROI.

*Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)* são os dados de uma imagem digital representados pelos diferentes tons de cinza das imagens radiológicas (62). Existem combinações feitas entre grupos de algoritmos DICOM na mamografia digital para permitir diferenças entre os valores de pixel (ou tons de cinza). Este número pode ser obtido através da colocação da ferramenta ROI (region of interest) na região mais densa do tumor principal visualizado mamograficamente e calculado com base no valor DICOM da imagem. Este DICOM indica o valor médio do pixel (VMP), que é um valor decimal atribuído a um conjunto de pixels em uma dada região de interesse ou, em inglês, region of interest (ROI) (63).

## **6.2. MAMOGRAFIA E MICROCALCIFICAÇÕES**

Numa coorte retrospectiva com 54 pacientes de um Serviço de Radiologia de Tel Aviv, foi demonstrado que as pacientes que apresentaram redução da quantidade e extensão das microcalcificações relacionadas ao câncer de mama, se existentes, apresentaram maiores taxas de pCR após o tratamento quimioterápico sistêmico neoadjuvante quando comparadas com as pacientes que não apresentaram modificações nas microcalcificações ao longo do tratamento. Entretanto, como uma grande parte das pacientes que obteve pCR não apresentou modificação nas microcalcificações relacionadas ao câncer, o estudo questionou a necessidade de excisão cirúrgica das microcalcificações remanescentes (64).

Outra coorte retrospectiva de 184 pacientes realizada em Shangai concluiu que a presença ou não de microcalcificações remanescentes nos exames de mamografia não tinha correlação com a pCR. Porém a visualização mamográfica das microcalcificações era importante para determinar a extensão da ressecção cirúrgica necessária após o tratamento quimioterápico neoadjuvante (65). Este achado também foi reforçado por outros estudos indicando a falha na RM mamária para a visualização das microcalcificações residuais após a quimioterapia neoadjuvante, mesmo que nem sempre as microcalcificações residuais signifiquem doença ativa residual (66).

Em 22% das 106 pacientes submetidas a um estudo de coorte retrospectivo realizado no *M.D.Anderson* e Universidade do Texas, EUA, a extensão das microcalcificações residuais após tratamento quimioterápico neoadjuvante não se correlacionaram com a extensão de doença ativa invasiva residual pós-cirúrgica (67).

### **6.3. ULTRASSONOGRAFIA MAMÁRIA**

A ultrassonografia (US) mamária é o principal aliado na prática médica do exame mamográfico, solucionando dúvidas muitas vezes de forma rápida, barata e eficaz. O principal ponto negativo da US é ser extremamente dependente do treinamento do médico radiologista ou imaginologista que opera o aparelho de ultrassom. Esse profissional deve ser capaz de ajustar adequadamente o aparelho (foco, ganho, frequência, profundidade, *preset*, transdutor etc) para cada paciente e tipo específico de mama a ser examinada, além de saber conduzir o exame de forma satisfatória.

Da mesma forma que soluciona muitas dúvidas, este exame pode também gerar muitos falsos positivos e conseqüentemente levar a biópsias e procedimentos desnecessários quando laudado e realizado de forma equivocada. Entretanto, nem o médico assistente nem o médico radiologista desejam "*overdiagnosis*". Esse é o principal motivo da real necessidade de treinamento médico de especialistas na área de ultrassonografia e de radiologia e diagnóstico por imagem.

Para o controle de quimioterapia neoadjuvante de câncer de mama, assim como em várias outras áreas da radiologia, a ultrassonografia é um método de imagem que mantém o seu papel necessário mesmo com o surgimento de novos métodos de aquisição de imagens médicas. Além de rápido e relativamente fácil acesso direto à lesão tumoral principal (e lesões secundárias), o US permite guiar procedimentos minimamente intervencionistas de mama, como biópsias e punções, em tempo real. Lembrando também da vantagem enorme do decúbito dorsal, podendo variar o decúbito ou mesmo a posição da paciente conforme a necessidade. Concluindo, sem dúvidas, o US é um método excelente e por isso mesmo é utilizado na prática imaginológica em larga escala.

Em grande parte dos centros de imagem do Brasil e do mundo, utiliza-se o US manual, realizado individualmente pelo médico capacitado para o exame. Nos últimos anos, ocorreu o surgimento do *Automated Breast Ultrasound Screening* (ABUS), em que um aparelho automatizado operado por técnicos é acoplado na paciente para obtenção de imagens médicas (68). O ABUS possui vários aspectos negativos, como a dificuldade de acesso na periferia de toda a extensão mamária e também na região axilar. Porém, é um método interessante em locais preocupados em poupar o tempo do médico radiologista ou imaginologista na avaliação ultrassonográfica e também na obtenção sistemática de imagens padronizadas. Num estudo de coorte retrospectivo alemão realizado com 83 pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante, não houve diferença estatística na predição da resposta patológica completa (pCR) entre o ABUS e o ultrassom realizado manualmente pelo médico imaginologista. Ambos obtiveram alta especificidade (100%) para predição de pCR (68).

Noutro estudo de caso controle chinês, um algoritmo de "*deep learning*" no novo campo da radiômica demonstrou alta acurácia na predição de pCR através de análise imagens de exames de ultrassom previamente realizados por profissionais capacitados, demonstrando uma curva ROC de 0.94 (95% de intervalo de confiança, 0.91-0.97) para o algoritmo de interpretação de imagens utilizado (69).

Ainda dentro da ultrassonografia mamária, existem a elastografia e a ultrassonografia com contraste. A elastografia mamária demonstrou 87% de sensibilidade e 80% de especificidade em uma metanálise realizada entre 15 estudos que juntos somavam 1.147 pacientes avaliadas em vigência de quimioterapia neoadjuvante (70), sendo uma alternativa interessante nos locais onde é disponível.

Alguns estudos recentes utilizando ultrassonografia mamária com contraste demonstraram um potencial positivo desta nova metodologia por imagem na predição de resposta patológica completa. Numa coorte prospectiva de 93 pacientes, notou-se maior redução de intensidade de pico de contraste nos casos que obtinham pCR (71).

#### **6.4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MAMÁRIA**

A ressonância magnética mamária é obtida através de outro meio físico, que se baseia na detecção das propriedades magnéticas dos núcleos dos prótons de hidrogênio no corpo humano. O exame de ressonância é realizado em aparelhos de 1,5 Tesla ou mais, com bobinas de Mama específicas para o exame. É realizado em pronação, com as mamas pendentes, evitando tocá-las na bobina. Utiliza gadolínio intravenoso na dose aproximada de 0.2 mmol/kg (72).



No ACRIN 6657 Trial, bastante conhecido e citado no meio radiológico, foi realizada uma comparação entre os métodos de RM mamária, exame físico e mamografia para avaliação de doença residual e resposta patológica completa. Em um N de 138, a medida no maior eixo da lesão residual na RM mamária obteve maior acurácia entre os métodos testados para prever a pCR e consequentemente influenciar positivamente no tratamento cirúrgico (73). Entretanto, a título de curiosidade, este mesmo estudo não demonstrou associação entre diferentes respostas patológicas e subtipos imunohistoquímicos (73), da mesma forma que o nosso projeto de pesquisa.

Vários estudos demonstram a superioridade da RM mamária, especialmente quando utilizado contraste intravenoso, para a melhor análise da resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante (74).

Figura 10: Metanálise sobre a eficácia diagnóstica de diferentes exames de imagem para pCR.

Table 3 Comparisons Among Ultrasonography, Mammography, PET/CT, DW-MRI, and CE-MRI in the Same Cohort of Patients					
Comparison of CE-MRI to Other Modalities	Sensitivity (%)	Specificity (%)	DOR	$Q^*$ Index	Area Under Curve
CE-MRI	0.61 (0.39-0.79)	0.93 (0.89-0.96)	18.35 (7.93-42.49)	0.86	0.93 (0.90-0.95)
Ultrasonography	0.43 (0.31-0.56)	0.93 (0.84-0.97)	6.78 (3.25-14.15)	0.66	0.66 (0.62-0.70)
CE-MRI	0.27 (0.17-0.39)	0.97 (0.93-0.99)	13.62 (2.96-62.60)	0.97	0.99
Mammography	0.38 (0.26-0.50)	0.91 (0.86-0.95)	8.76 (2.49-30.75)	0.52	0.53
CE-MRI	0.60 (0.36-0.81)	0.97 (0.90-0.99)	38.00 (8.62-167.58)	0.91	0.96
PET/CT	0.90 (0.74-0.98)	0.40 (0.31-0.49)	4.86 (1.50-15.73)	0.95	0.99
CE-MRI	0.68 (0.66-0.78)	0.84 (0.80-0.88)	13.82 (7.28-26.23)	0.81	0.88
DW-MRI	0.79 (0.68-0.88)	0.75 (0.70-0.80)	18.68 (6.88-50.73)	0.80	0.87

Data presented as mean (95% confidence interval).

Abbreviations: CE-MRI = contrast-enhanced magnetic resonance imaging; DW-MRI = diffusion-weighted magnetic resonance imaging; PET/CT = positron emission tomography/computed tomography.

Fonte: Y Gu et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. *Clinical Breast Cancer* 2017 (17)245-255.

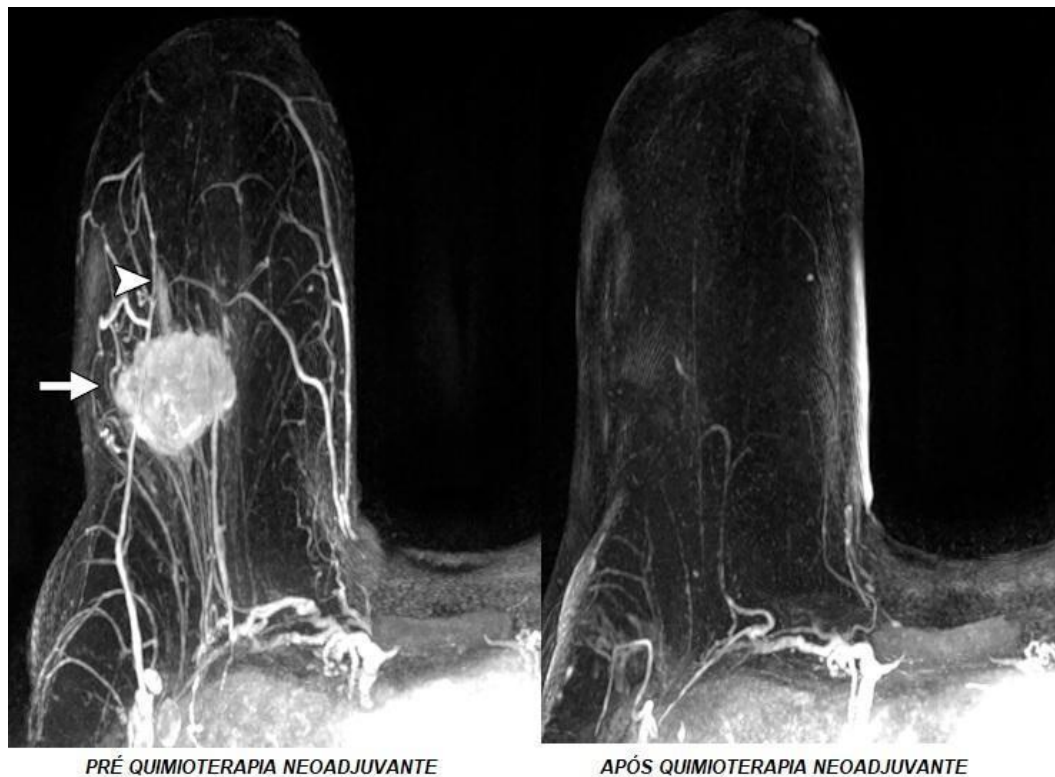
Na figura 10 acima, demonstra-se a comparação entre a sensibilidade e especificidade da RM mamária com contraste, RM com avaliação da sequência de difusão, mamografia digital e ultrassonografia mamária na avaliação da resposta patológica completa realizada em uma metanálise (74). Dentre todos os métodos, a RM mamária possui a maior sensibilidade (68% ou até 79% quando analisada também a difusão) e maior especificidade (até 97%). Entretanto, vale ressaltar que a especificidade da mamografia digital (91%) e da ultrassonografia mamária (93%) foram muito boas, apesar de menos eficazes que a RM mamária. As sensibilidades dos métodos morfológicos de avaliação utilizando mamografia (38%) e ultrassonografia (43%) são, em contrapartida, mais baixas (74). Porém

salienta-se que nem mesmo a RM mamária possui o mesmo desempenho obtido na sensibilidade quando comparada à especificidade.

A sensibilidade mais baixa dos métodos morfológicos deve-se provavelmente ao fato de que nem sempre uma pequena lesão residual tumoral no local do câncer inicial localmente avançado significa necessariamente lesão tumoral invasiva viável. Ou seja, às vezes lesões residuais são apenas áreas de fibrose, sem câncer invasivo viável. A principal dica em análises morfológicas é a análise mais detalhada da redução volumétrica tumoral após o tratamento. Infelizmente a redução volumétrica anatomicamente perceptível costuma ocorrer mais tardiamente à redução funcional, significando que o câncer geralmente reduz suas dimensões após demonstração de menor fluxo de contraste (ou sangue) intratumoral. Achado este que é mais facilmente demonstrado pela RM mamária com contraste.

Para melhor ilustrar a explicação acima, as imagens de *Maximum Intensity Projection* (MIP) abaixo (Figura 11) demonstram um caso de CDI HER2+ com intenso realce da massa tumoral de contornos irregulares, arredondada, medindo 3,3cm na região central/JQLAT da mama direita previamente ao início do tratamento sistêmico de quimioterapia neoadjuvante. Associa-se pequena área de realce linear não-massa anterior à principal lesão estendendo-se em direção à papila. Após o tratamento quimioterápico sistêmico, não há mais evidência de realce de contraste anômalo (45).

Figura 11: Exemplo de pCR visualizado através da RM mamária.



Fonte: Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):358-375.

### 6.5. TOMOSSÍNTESE

Provavelmente por ser um exame que não utiliza contraste intravenoso, entrando portanto na avaliação morfológica por imagem do controle à quimioterapia neoadjuvante, não há tantos trabalhos publicados demonstrando a utilização da tomossíntese na avaliação da quimioterapia neoadjuvante, em especial se compararmos com o grande número de publicações de RM mamária sobre o tema. Entretanto, num estudo de coorte retrospectivo japonês com 95 pacientes em estágios II - III, foram encontradas boas taxas de correlação entre a redução no maior diâmetro tumoral e pCR (7). O estudo chega a demonstrar taxas de sensibilidade para a predição de pCR através da tomossíntese semelhantes às da RM mamária (7). Porém, salientamos a necessidade de mais estudos em diferentes centros para a adequada generalização dos achados demonstrados.

## 6.6. MAMOGRAFIA COM CONTRASTE

A mamografia com contraste combina a mamografia digital com o contraste iodado intravenoso para melhorar a sensibilidade na detecção do câncer de mama basicamente pelo mesmo princípio utilizado na RM mamária: a melhora da avaliação da neoangiogênese tumoral (75). Ela é realizada antes e após a injeção intravenosa de contraste iodado (aproximadamente 1.5 mL/kg), obtendo aquisições de baixa energia (*low energy*), semelhantes às imagens de mamografia digital sem contraste e alta energia (*high energy*), que demonstra a aquisição mamográfica após a injeção de contraste, para então obter as imagens de recombinação e subtração de ambas as mamas (72,75).

A mamografia digital com contraste (MDCC) vem demonstrando uma performance semelhante à RM mamária, com as vantagens de não ser um exame tão caro e longo como a RM mamária (74), sendo um novo método de imagem em desenvolvimento e aplicação clínica.

Em um estudo prospectivo com 263 pacientes, a MDCC demonstrou taxas de sensibilidade, VPP e VPN semelhantes às taxas obtidas na RM mamária, sendo que a MDCC obteve melhor taxa de especificidade (89.5%) e menor taxa de falsos positivos (10.5%) que a RM mamária (especificidade de 71.7% e falsos positivos de 19.8%) (72). A Figura 12 ilustra um exame de mamografia com contraste (72).

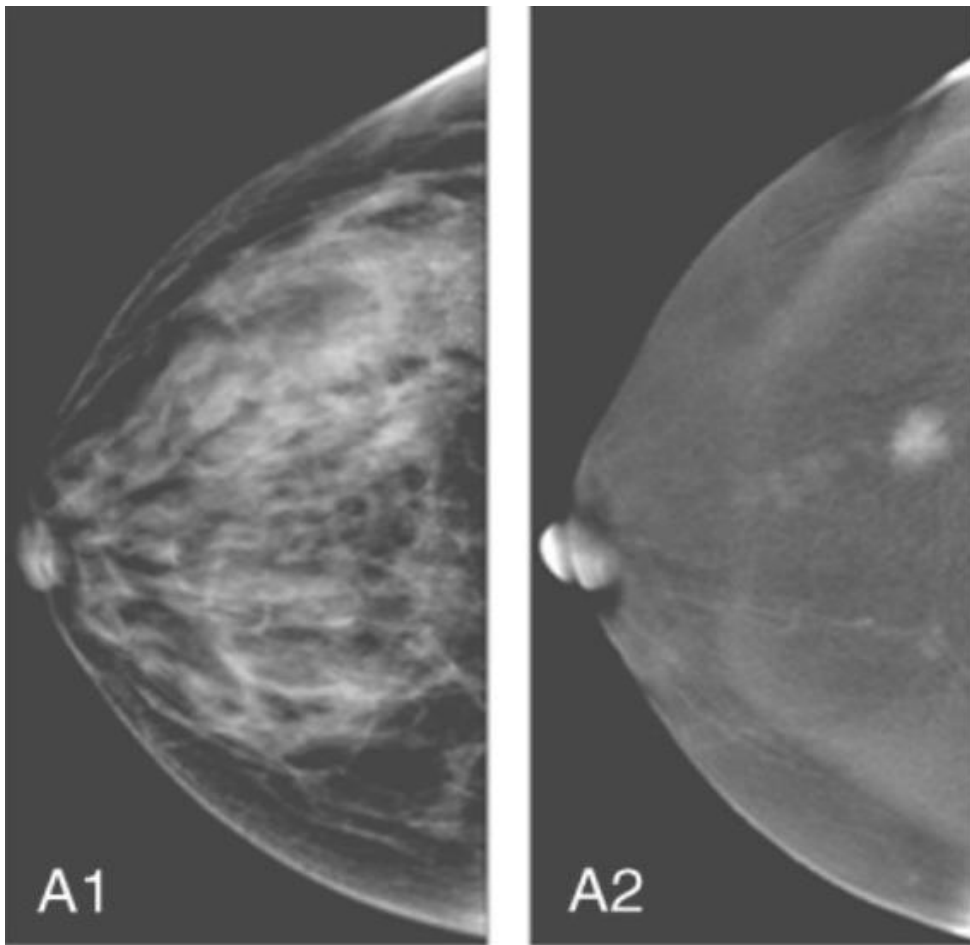
Vale lembrar também a adequação deste método de imagem para as pacientes claustrofóbicas, com contra-indicações à RM mamária ou mesmo para as pacientes obesas que não conseguem se ajustar ao *gantry* e bobina específica da RM mamária.

Além disso, a MDCC pode ser utilizada nas mesmas indicações de RM mamária como:

- Dúvidas em outros métodos de imagem.
- Extensão da lesão, multifocalidade e bilateralidade (estadiamento).
- Controle de quimioterapia neoadjuvante.
- Potencial rastreamento para mulheres com risco intermediário ou alto de câncer de mama (76).

Num estudo italiano de coorte prospectivo com 54 pacientes, a MDCC demonstrou eficácia semelhante à RM mamária no controle de quimioterapia neoadjuvante e predição de pCR (77). Em outro estudo de coorte retrospectivo polonês com 63 pacientes, a MDCC obteve 85.71% de sensibilidade e 71.42% de especificidade para pCR (78).

Figura 12: Incidências CC numa mamografia com contraste num caso de CDI.



Legenda: em A1 nota-se a imagem mamográfica em baixa energia, sem contraste e em A2 nota-se a imagem mamográfica em alta energia, após contraste intravenoso. Salienta-se a clara visualização do nódulo redondo de contornos irregulares na projeção do terço posterior dos quadrantes laterais da mama direita (CDI).

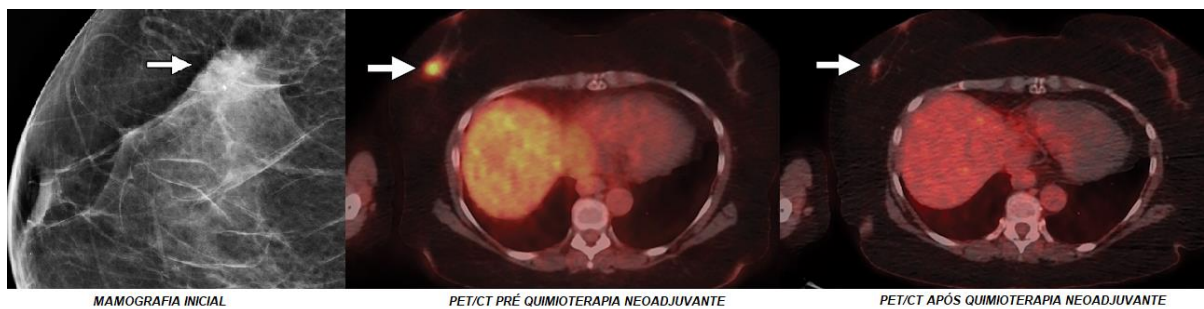
Fonte: Xing D, Lv Y, Sun B, et al. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Comparison to Magnetic Resonance Imaging in Breast Lesions. *J Comput Assist Tomogr.* 2019;43(2):245-251.

### 6.7. PET/CT

O PET/CT é o exame de imagem molecular mais utilizado na atualidade na prática clínica e utiliza o contraste com 18F-Fluorodeoxiglicose (FDG) para demonstrar o metabolismo glicolítico do tumor em estudo por imagem (45). PET/CT pode ser utilizado para um estadiamento sistêmico opcional a partir de estágios III ou CA Inflamatório, além de casos com metástases à distância. É mais útil em situações duvidosas nos exames de imagem mais convencionalmente utilizados como TC e RM. Na Figura 13, ilustra-se um caso de CLI em uma paciente com surgimento de CA de Mama que realizou PET/CT por CA de ovário recorrente, demonstrando um nódulo denso irregular com margens

obscurecidas na mamografia e intensa captação de FDG no estudo de PET/CT realizado previamente à quimioterapia neoadjuvante e captação de FDG usual (similar ao parênquima mamário normal) após o tratamento sistêmico e hormonioterapia oral (45).

Figura 13: CLI submetido a quimioterapia neoadjuvante e avaliado através de PET/CT.



Fonte: Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):358-375.

O PET/CT também demonstrou alta sensibilidade (90%) e baixa especificidade (40%) na predição de resposta patológica completa para quimioterapia neoadjuvante de câncer de mama (74). A autora desta tese especula que um dos motivos para a baixa especificidade é a provável dificuldade de análise de lesões mamárias nos exames de PET/CT, visto que o posicionamento para este exame não é o mesmo na mamografia (ortostatismo) nem da RM mamária (decúbito ventral em bobina específica). Ao mesmo tempo, as mamas podem ficar pendentes de forma lateral no decúbito dorsal simples do PET/CT, posicionamento este diferente inclusive de muitos exames de ultrassonografia mamária (que facilita a obliquidade e mobilização da paciente para melhor avaliação). Porém, devido à alta sensibilidade do PET/CT, os autores do estudo citado recomendam a associação de PET/CT com RM mamária (74), esquecendo o custo adicional muitas vezes impraticável em vários serviços de imagem no mundo.

## **JUSTIFICATIVA**

Considerando a importância da quimioterapia neoadjuvante para o câncer de mama na prática clínica atual, torna-se imperativa a análise da avaliação por imagem disponível em nossa instituição, além do aprimoramento da prática com casuística estatística e análise de possíveis desfechos.

Avaliar a correlação anatomopatológica e imuno-histoquímica dos exames de imagem pré e pós tratamento de quimioterapia neoadjuvante nas pacientes com câncer de mama assistidas nos Serviços de Mastologia e Radiologia do HCPA é uma importante forma de averiguar o grau de confiabilidade dos mesmos quanto à sua correlação com os dados patológicos pós-cirúrgicos e suas possíveis implicações futuras dos graus de resposta ao tratamento. Além disso, determinar se uma paciente com melhor resposta por imagem mamográfica e/ou ultrassonográfica ao tratamento quimioterápico neoadjuvante apresentou ou não maior expectativa de sobrevida em pelo menos 2 anos de acompanhamento também é um dado importante para a assistência futura da instituição.

Aumentar a eficiência do atendimento, ensino, pesquisa e assistência dos serviços envolvidos, principalmente dos Serviços de Mastologia e Radiologia do HCPA, também é uma razão justificável para a realização do presente projeto de pesquisa, através da colaboração mútua, análise e integração de dados existentes para a formação de mais conhecimento.

Agregar mais conhecimento para a comunidade científica, procurando alternativas viáveis de monitorização através de exames de imagem disponíveis em nosso meio e acessíveis em grande parte dos centros de pequeno e médio porte do mundo.

Atentar para as diferentes realidades da prática entre locais com alta tecnologia e recursos disponíveis para a realização de exames de imagem e locais com menores recursos, causando impacto na avaliação de muitas pacientes ao redor do mundo que não possuem acesso aos melhores recursos existentes. Encontrar alternativas de imagem viáveis para a avaliação mais direcionada aos resultados e desfechos clínicos.

## HIPÓTESES

### 1 Questão principal

Existe correlação entre resposta imaginológica (mamográfica e ultrassonográfica) ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante (QTX) com resposta patológica completa pós-cirúrgica?

- **Hipótese nula (H0):** a resposta imaginológica (mamográfica e ultrassonográfica) não tem correlação com a resposta patológica completa pós-cirúrgica.
- **Hipótese alternativa (H1):** a resposta imaginológica (mamográfica e ultrassonográfica) tem correlação com a resposta patológica completa pós-cirúrgica.



## 2 Questões secundárias

Quais os principais aspectos morfológicos que indicam a melhor acurácia da resposta por imagem na QTX neoadjuvante (tamanho/volume e/ou densidade mamográfica estimada)?

Pode a porcentagem de redução de densidade mamográfica estimada (medida quantitativa em Grey Value) prever adequadamente a resposta patológica completa? Qual a redução de densidade mamográfica em GV necessária para estimar com maior precisão a resposta patológica completa?

Pode a redução volumétrica ultrassonográfica e/ou mamográfica estimar adequadamente a resposta patológica completa? Quais as porcentagens de redução volumétrica mínimas que apresentam correlação com pCR?

Pode a redução volumétrica mamográfica ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante prever/estimar a sobrevida da paciente?

Pode a redução volumétrica ultrassonográfica estimar a sobrevida da paciente?

## OBJETIVOS

### 1 Objetivo Principal

O objetivo principal desta pesquisa é calcular os índices mínimos percentuais de redução volumétrica mamográfica e ultrassonográfica e de redução de densidade estimada correlacionados com a reposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante, além de analisar o possível valor desses índices no que diz respeito à estimativa de sobrevida em 2 a 8 anos após o tratamento.

### 2 Objetivos Secundários

- Determinar os índices mínimos de resposta imaginológicos (% de redução) ao tratamento quimioterápico neoadjuvante com base nas características morfológicas (Volumes mamográficos e ultrassonográficos) e na densidade estimada (GV) das lesões principais mamárias necessários para correlacionar com pCR.
- Calcular a sensibilidade da redução em GV e redução do volume tumoral principal na MD e US.
- Calcular a especificidade da redução em GV e redução do volume tumoral principal na MD e US.
- Calcular o valor preditivo positivo (VPP) da resposta por imagem ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante quando comparado à resposta patológica, utilizando os índices mínimos de redução obtidos no item A.
- Calcular o valor preditivo negativo (VPN) da resposta por imagem ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante quando comparado à resposta patológica, utilizando os índices mínimos obtidos no item A.
- Calcular a associação entre sobrevida específica relacionada ao câncer de mama conforme os índices mínimos de redução (%GV, %MD e %US) de imagem necessários para correlação com pCR.
- Calcular a associação entre sobrevida específica relacionada ao câncer de mama e pCR.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A população em estudo, o delineamento e os métodos de aferência, bem como os aspectos éticos, serão abordados a seguir.

### 1 Delineamento

Estudo de coorte observacional retrospectivo.

### 2 População em estudo, critérios de inclusão e exclusão

Primeiramente, foi solicitada ao SAMIS (Serviço de Arquivo Médico e Informações de Saúde) uma "query" com a lista das pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante no HCPA no período de 2000 a 2019, com um N total de 569 pacientes. Destas, 122 foram incluídas na análise e outras 447 foram excluídas.

Foram incluídas pacientes que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante por câncer de mama no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 01/01/2000 a 31/12/2019, que tiverem realizado pelo menos 1 mamografia e 1 ultrassonografia mamária logo antes ou no início do tratamento quimioterápico neoadjuvante (antes ou até iniciar 1 sessão de quimioterapia) e pelo menos 1 mamografia e 1 ultrassonografia mamária durante e/ou após o tratamento quimioterápico neoadjuvante (após 3 ou mais sessões de quimioterapia). Necessariamente tanto as mamografias quanto as ultrassonografias deverão ter sido realizadas dentro do Serviço de Radiologia do HCPA. O método de seleção amostral é por conveniência.

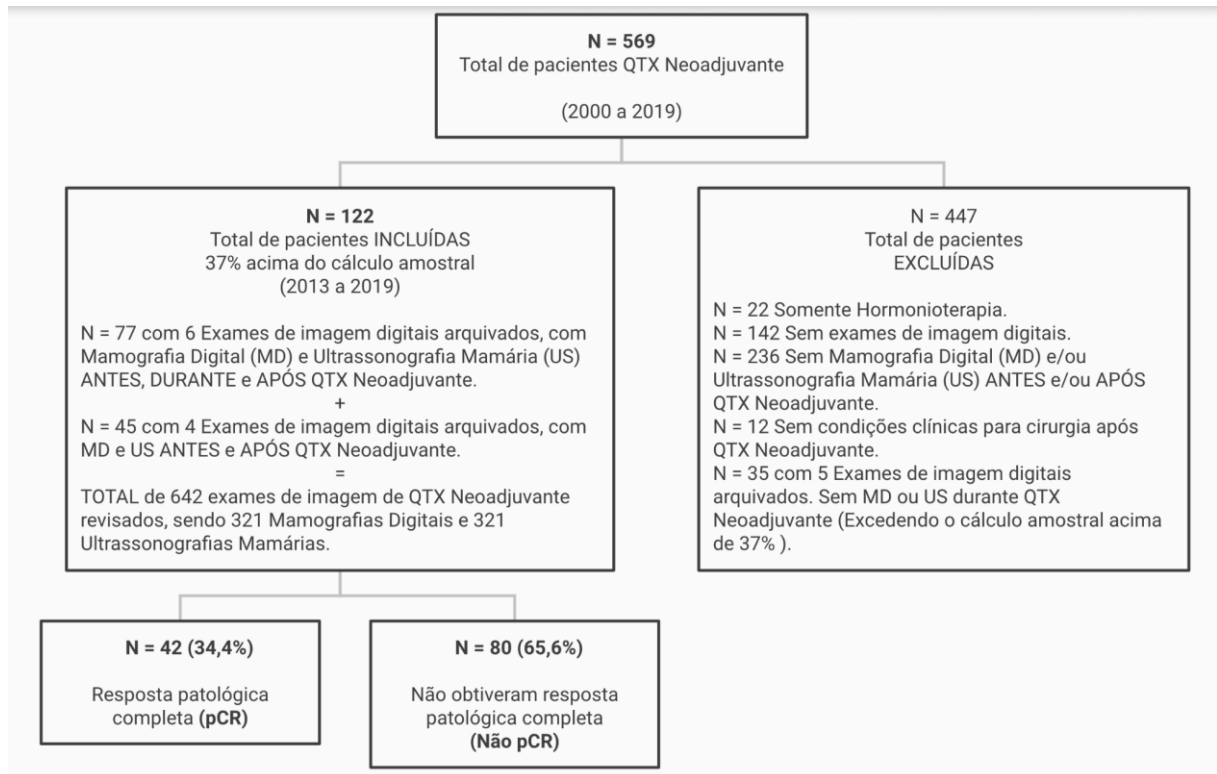
As pacientes incluídas possuíam todos os registros de resultados anatomopatológicos, imuno-histoquímicos e radiológicos dos exames realizados no HCPA durante o período de tratamento no prontuário eletrônico disponível no AGH Use.

Essas pacientes foram observadas por um período mínimo de 2 até no máximo 8 anos, desde 01/01/2013 até 31/10/2021, dependendo da data da primeira mamografia realizada logo antes ou no início do tratamento de quimioterapia neoadjuvante.

Foram excluídas pacientes que não preencheram os critérios acima descritos ou que excederam em mais de 37% o número total de pacientes necessárias estimadas no cálculo amostral para a realização deste estudo.

Abaixo segue o fluxograma de inclusão das pacientes no presente estudo de coorte retrospectivo:

Figura 14: Fluxograma da amostra selecionada para o presente projeto de pesquisa.



Fonte: arquivo de dados do projeto de pesquisa número 2018-0397, CAAE 09778918.8.0000.5327.

### 3 Cálculo de amostra

Consideramos uma prevalência estimada de aproximadamente 12,9% de risco cumulativo de uma mulher desenvolver câncer de mama ao longo da vida, segundo o NIH. Desses 12,9% de casos de câncer de mama ao longo da vida, cerca de até 31% dos casos são considerados tumores avançados, segundo dados do “Surveillance, Epidemiology, and End Results” (SEER) nos EUA. Nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como no Brasil, essa proporção de casos de CA de mama localmente avançado é consideravelmente maior. Superestimamos em 50% de taxa de prevalência de CA avançado dentro dos 12,9% de risco cumulativo ao longo da vida, tendo em vista que a população da amostra em estudo refere-se a pacientes usuárias do SUS, obtendo assim uma prevalência estimada de 6,15% de casos localmente avançados em nossa região.

Utilizamos um intervalo de confiança de 95%, coeficientes alfa de 0,05 e beta de 80%, necessitamos de um número total de pelo menos 89 pacientes na amostra.

Considerando uma margem extra de 37% na amostra por conveniência (para excluir pacientes que não possuam todos os requisitos acima propostos na população em estudo), foram selecionadas 122 pacientes para a realização do presente estudo.

Outros estudos de coorte retrospectivos com desenhos semelhantes ao presente projeto incluíram 56 pacientes (Sudhir, R. et al.), recentemente publicados em 27.01.2021 e 115 pacientes (Leite, C.C. et. al.) em 30.10.2021, em revistas internacionais indexadas no PubMed/MedLine. Nosso estudo difere em alguns pontos, como a medida quantitativa da densidade em GV e a possibilidade de estimativa de sobrevida específica relacionada ao câncer de mama. Em um outro artigo com 111 pacientes, publicado recentemente na revista Nature em março/2021 demonstrou a importância da mensuração da densidade mamográfica como fator quantitativo de predição de RPC. Este último estudo difere do presente projeto principalmente pelo uso de Mamografias Com Contraste, porém tem o mesmo objetivo principal, que é o monitoramento por imagem de casos de quimioterapia neoadjuvante. No nosso estudo, conseguimos demonstrar correlação da medida quantitativa de densidade mamográfica sem contraste com a resposta patológica após tratamento, além de associação de GV com maior sobrevida.

#### **4 Equipe de pesquisa**

Pesquisadores dos Serviços de Mastologia e Radiologia do HCPA.

Três alunas de medicina da FAMED UFRGS (*Flavia Sarvacinski, Yasmine Ceo Martins e Nathália Ribeiro Lobato*), sendo duas de iniciação científica voluntária e uma de iniciação científica bolsista que foram selecionadas para participar da pesquisa

Dois médicos residentes de Radiologia e Diagnóstico Por Imagem (*Dra. Flávia da Costa Schaefer e Dr. Daniel Schmidt Ercolani*) do Serviço de Radiologia do HCPA, além da colaboração do *Prof. Dr. Charles Francisco Ferreira* na análise estatística dos dados e da *Física Médica Rochelle Lykawka* do Serviço de Física Médica do HCPA na adequação da variável *Grey Value (GV)*.

## 5 Instrumentos e procedimentos de coleta de dados

Os resultados mamográficos foram avaliados através de tabelas fornecidas pelo SISMAMA e geradas pelo sistema AGH, indicando a categoria do BI-RADS de cada paciente. As lesões principais descritas foram mensuradas em centímetros(cm) nos três maiores eixos nas incidências mamográficas crânio-caudal (CC) e médio-oblínquo-lateral (MLO) antes, durante e após a quimioterapia neoadjuvante (quando havia três exames realizados no período de tratamento) ou antes e após a quimioterapia neoadjuvante (quando havia dois exames realizados no período de tratamento).

Também foram realizadas aferições da densidade mamográfica estimada pelos Tons de Cinza (GV) no local da maior lesão tumoral visualizada mamograficamente antes, durante e após a quimioterapia neoadjuvante. Esta medida era realizada com a ferramenta *region of interest* (ROI) do Software IMPAX ou *Enterprise Imaging* (EI), ambos da AGFA Healthcare, sendo estes softwares utilizados para leitura e interpretação de imagens radiológicas no Serviço de Radiologia do HCPA. O ROI tinha entre 0,3-0,5cm<sup>2</sup> de área e era colocado na região de maior densidade tumoral visualizada mamograficamente, seja na incidência CC ou na incidência MLO, dependendo qual delas apresentava maior densidade mensurada.

Os exames de ultrassonografia também foram revisados através do Sistema IMPAX ou *Enterprise Imaging* de imagens médicas do Serviço de Radiologia do HCPA. O IMPAX é um tipo de sistema de comunicação e arquivamento de imagens (PACS) utilizado previamente no HCPA até março/2021 e foi substituído pelo *Enterprise Imaging*, ambos desenvolvidos e monitorados pela AGFA Healthcare. As lesões principais descritas foram mensuradas em centímetros(cm) nos três maiores eixos antes, durante e após a quimioterapia neoadjuvante (quando havia três exames realizados no período de tratamento) ou antes e após a quimioterapia neoadjuvante (quando havia dois exames realizados no período de tratamento).

Através da revisão de prontuários, foram coletados os resultados anatomopatológicos e imuno-histoquímicos das pacientes selecionadas, que foram considerados os resultados “padrão-ouro” para a presença ou não de lesão residual no leito tumoral do CA de mama, que foi submetido à quimioterapia neoadjuvante e após excisado cirurgicamente.

Tanto os exames de mamografia como os de ultrassonografia foram avaliados por dois examinadores diferentes na época em que foram realizados. Os examinadores eram pelo menos 1 radiologista com mais de 10 anos de prática em radiologia mamária e 1 residente do Serviço de Radiologia do HCPA e tinham acesso a todos os dados de prontuário das pacientes do estudo. Os exames que foram incluídos no presente estudo foram reavaliados por uma terceira vez pelos participantes

integrantes desta pesquisa responsáveis pela coleta das medidas tumorais e densidades, que eram 1 radiologista com 10 anos de prática em radiologia mamária e 2 residentes do Serviço de Radiologia do HCPA. Os dados coletados pelos residentes foram revisados de forma aleatória randômica na base de dados, além dos casos de eventuais dúvidas dos residentes.

Os patologistas dos espécimes pós-cirúrgicos (considerados padrão-ouro) também tinham acesso pleno aos dados de prontuário e imagens médicas das pacientes do estudo. Os laudos anatomopatológicos foram confeccionados rotineiramente por dois médicos em conjunto, o médico residente e o médico patologista.

## 6 Variáveis em estudo

Serão avaliadas as seguintes variáveis:

- Variáveis qualitativas categóricas: resultados anatomopatológicos e imuno-histoquímicos da lesão principal ou maior lesão pré e pós QTX neoadjuvante; lesão de base pré-tratamento (características mamográficas principais como nódulo, assimetria focal/global, área densa e/ou microcalcificações); características ultrassonográficas principais (ecogenicidade, distorção arquitetural, sólido/cístico/complexo, reforço ou sombreamento acústico posterior, horizontalidade/verticalidade); desfecho clínico, datas de início e fim da QTX neoadjuvante; linfonodos axilares visualizados na mamografia e/ou US mamária; foco(s) secundário(s); análise anatomopatológica do linfonodo sentinela e linfonodos axilares pós-cirúrgicos; mudança ou não de tratamento; sobrevida em 1 ano; técnica de reconstrução mamária; realização ou não de mamoplastia oncológica na mama contralateral; surgimento e primeiro local de metástases após a QTX neoadjuvante; histórico de recidiva ou novo CA de Mama; presença ou não de microcalcificações agrupadas/segmentares associadas.
- Variáveis quantitativas contínuas: dimensões em centímetros nos três maiores eixos (antes, durante e depois da quimioterapia neoadjuvante) nos exames realizados de mamografia digital e ultrassonografia mamária; medida no maior eixo em centímetros da lesão residual descrita no AP pós-cirúrgico; valor da densidade mamográfica medida em Grey Value (GV) antes, durante e após o tratamento quimioterápico.

- Variáveis quantitativas ordinais: estadiamento do CA de Mama quando diagnosticado; idade no momento do diagnóstico; categoria BI-RADS do exame mamográfico; tipo de Mama.

## **7 Riscos e Benefícios**

Os riscos clínicos que podem ocorrer neste estudo são inexpressivos, tendo em vista que se trata de um estudo observacional e retrospectivo, sem nenhuma intervenção.

O principal risco para as pacientes consiste em perda de confidencialidade, o qual será reduzido e controlado pela equipe de pesquisa que terá acesso aos dados dos prontuários, preservando a confidencialidade dos mesmos.

Do ponto de vista científico, este estudo trará informações importantes e essenciais sobre a qualidade da resposta imaginológica ao tratamento quimioterápico neoadjuvante e possível estimativa de sobrevida dessas pacientes no futuro, tendo como base exames relativamente baratos e acessíveis mesmo em um país subdesenvolvido.

## **8 Análise estatística**

Considerando o exame anatomopatológico e imuno-histoquímico como padrão-ouro e a mamografia e a ultrassonografia como testes em estudo, serão calculados os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN). Serão comparados os resultados obtidos através da mamografia e ultrassonografia com os resultados anatomopatológicos pós-cirúrgicos (AP).

Serão considerados verdadeiros positivos (VP) os exames de imagem (mamografia e ultrassonografia) que demonstrarem resposta parcial ou ausência de resposta à quimioterapia neoadjuvante em concordância com o resultado AP.

Serão considerados verdadeiro negativos (VN) os exames de imagem (mamografia e ultrassonografia) que demonstrarem resposta imaginológica completa à quimioterapia neoadjuvante em concordância com o resultado AP.

Quando houver doença residual invasiva no resultado AP, será considerado resposta parcial.



Quando houver ausência de doença residual invasiva e/ou presença de *carcinoma ductal in situ* (CDIS) no resultado AP, será considerado resposta completa.

As variáveis contínuas serão apresentadas como média e desvio padrão (dados de distribuição simétrica) ou como mediana (dados de distribuição assimétrica). As variáveis categóricas serão apresentadas como porcentagem.

Variáveis independentes contínuas serão comparadas pelo teste *t de student* para amostras independentes com distribuição amostral paramétrica. A associação entre variáveis independentes categóricas em distribuições não paramétricas será avaliada usando o teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Para associações entre três ou mais variáveis independentes categóricas em distribuições não paramétricas em função do tempo, utilizaremos *Cox Regression*.

Para análise de correlações entre duas variáveis contínuas com distribuição não paramétrica, utilizaremos *Spearman Correlation*.

Para estimativas de sobrevivência, a contar após a realização da quimioterapia neoadjuvante, utilizaremos curvas de *Kaplan Meyer*.

Em todos os testes, será considerada a significância estatística de 0.05.

O software usado para as análises estatísticas será o *SPSS, version 18.0 [SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.]*.

## ÉTICA

O estudo seguiu as normas de submissão à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do HCPA e a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), abrangendo os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não maleficência, veracidade e confidencialidade. Os pesquisadores envolvidos garantem a confidencialidade das informações. Todos os pesquisadores assinaram a “Declaração de Conhecimento e Cumprimento da Lei Geral de Proteção de Dados Para Pesquisas Avaliadas Pelo CEP HCPA” (Anexo 1), o “Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais” (Anexo 2) e o “Formulário de Delegação de Funções” (Anexo 3).

Neste estudo, foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários das pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante após solicitação de “query” no SAMIS do HCPA. Em nenhum momento houve qualquer contato com as pacientes em decorrência deste projeto de pesquisa. Todas as informações são retrospectivas e foram obtidas através do prontuário eletrônico.

O TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Anexo 4) foi solicitado para os casos em que fosse necessária avaliação prospectiva, conforme parecer substanciado do CEP (Anexo 5), pois no projeto original pensava-se na possibilidade de análise também prospectiva, caso fosse necessário. Durante a realização do projeto e início da obtenção dos dados, foi constatada ser desnecessária a análise prospectiva, levando em consideração também a impossibilidade de tempo hábil para cálculo de sobrevida e tempo livre de doença se fossem analisados casos prospectivos. Após nova consultoria com o CEP em novembro/2021, foi realizada readequação do projeto aos termos da nova Lei Geral de Proteção de Dados, com assinatura de todos os pesquisadores envolvidos (Anexo 1) e encaminhada a finalização do projeto perante o CEP com coleta de dados apenas retrospectivos, não tendo sido realizada nenhuma coleta prospectiva.

O projeto número 2018-0397 foi aprovado no CEP no número CAAE 09778918.8.0000.5327 (Anexo 5).

## CRONOGRAMA

As atividades relacionadas neste projeto foram previstas para execução conforme o cronograma abaixo:

Tabela 2: Cronograma de atividades previsto.

	07/08 - 2018	2018	2018 2019 2020	2020 2021	2022
Encaminhamento e avaliação pelo comitê de ética.	X	X			
Coleta dos dados		X	X	X	
Compilação e Análise dos dados			X	X	
Elaboração dos artigos científicos				X	X
Submissão dos artigos científicos para publicação				X	X

Fonte: elaborado pela própria autora.

## DADOS OMISSOS E PERDA DE SEGMENTO

Os casos em que não era possível realizar as medidas das lesões nos três maiores eixos na mamografia, por perda de acesso às imagens, foram excluídos da análise e nem chegaram a entrar na amostra selecionada de 122 participantes.

Nos casos em que não foi possível realizar as medidas das lesões nos três maiores eixos na ultrassonografia, por perda de acesso às imagens, porém com possibilidade de mensuração em dois maiores eixos, foi realizado um método de imputação de dados com a média aritmética dos outros dois maiores eixos acessíveis nas imagens disponíveis, para posterior cálculo do volume tumoral.

Casos indeterminados no AP pós-cirúrgico, considerado padrão-ouro, mesmo após avaliação do resultado imuno-histoquímico também foram excluídos do estudo.

Foram relatados os casos omissos ao término do estudo e as causas de perda de segmento. Dentre as 122 pacientes da amostra, 72,9% (N=89) sobreviveram até a finalização da coleta de dados retrospectivos e 13,93% (N=17) tiveram óbito relacionado ao câncer de mama durante o período de análise retrospectiva. Não ocorreram outras causas de óbitos (além do próprio câncer de mama) nas pacientes da amostra durante o período do estudo. Das 122 pacientes selecionadas, 13,11% (N=16) perderam seguimento no HCPA por dois ou mais anos.

Para os cálculos de associações relacionados à sobrevida específica do câncer de mama, os dados omissos foram considerados baixos (13,11% da amostra), atribuindo-se a eles uma perda randômica aleatória e utilizada "*pairwise deletion*" destes dados para análise de sobrevida e suas associações (*Kaplan Meyer e Cox Regression*).

Para outros cálculos estatísticos de correlação (*Spearman Correlation*) e acurácia, tivemos menos que 3% de perda de dados, considerados como perdas randômicas aleatórias, tendo sido realizada "*pairwise deletion*" destes dados.

## VIESES POTENCIAIS E ESFORÇOS PARA A SUA REDUÇÃO

Dentre as limitações do estudo, incluímos o fato principal de ser um estudo retrospectivo e observacional. Por limitações orçamentárias, não houve possibilidade de realizarmos este projeto de forma prospectiva e randomizada, como num ensaio clínico, comparando os métodos de mamografia e ultrassonografia com ressonância magnética, por exemplo.

Quanto à eventualidade de ocorrerem alguns casos com apenas duas medidas das lesões principais na ultrassonografia mamária, já que os exames foram realizados por vários examinadores diferentes, em tempos diferentes, no passado e sem regras determinadas para mensuração, além das definições apropriadas de boa prática radiológica do BIRADS, consideramos que a média aritmética entre os dois maiores eixos disponíveis resultou em um valor mais próximo possível da realidade. Isso ocorreu em aproximadamente 12% dos casos de volume ultrassonográfico (US). Nas medidas volumétricas de mamografia digital (MD) e densidade estimada (GV), não foi necessária a imputação de dados.

Não realizamos a avaliação do índice Kappa de concordância entre os resultados pois todas as mamografias e ultrassonografias mamárias deste estudo apresentavam resultado final BIRADS 6, não havendo incongruências entre os examinadores dos estudos realizados em tempos diferentes do tratamento quimioterápico neoadjuvante.

Não foi possível estratificar os dados conforme os subtipos de medicamento quimioterápico sistêmico utilizado (Antraciclinas ou Taxanos), devido a recorrentes limitações de especificações dessas medicações utilizadas em registros prévios, dada a natureza de um estudo retrospectivo. Para que não ocorresse uma coleta inadequada dessas medicações utilizadas, optamos por não pormenoriza-las no presente estudo retrospectivo.

Também salientamos que existe a possibilidade de viés de escolha da localização da mensuração do ROI, tendo em vista que é uma decisão subjetiva do examinador o local de aferição, atentando para a escolha do local com maior densidade intratumoral estimada. Entretanto, como está enfatizado nas sessões de “considerações e aplicações práticas e perspectivas futuras” nas páginas na presente Tese, há potencial para um trabalho de pesquisa que dê continuidade ao presente projeto de pesquisa, utilizando ferramentas de inteligência artificial e tendo como base os resultados do presente trabalho.

## **RECURSOS**

Como foi realizado um estudo observacional e retrospectivo, com coleta e análise de dados do sistema AGH, utilizando como principais ferramentas o *Software Enterprise Imaging (AGFA)* de interpretação e análise de imagens médicas do HCPA e material humano capacitado, este projeto foi considerado financeiramente barato, sem custos significativos para o FIPE (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos) do HCPA. Os recursos utilizados foram em sua maioria próprios e da instituição HCPA, como computadores, workstations, consultorias agendadas no Grupo de Pesquisa e Pós-

Graduação do HCPA (GPPG), Serviço de TI (Tecnologia de Informação) do HCPA e SAMIS (Serviço de Arquivo Médico e de Informações em Saúde).

## ORÇAMENTO

Tabela 3: Orçamento previsto para o projeto.

<b>Ítem</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Valor unitário</b>	<b>Valor Total</b>
Pacote de papel A4 (500 folhas)	5	R\$20,0	R\$100,0
Cartuchos de tinta para impressora	3	R\$100,0	R\$300,0
Pagamento de taxas de publicação de artigos em revistas internacionais indexadas PubMed Open Access	1	R\$1.000,0	R\$1.000,0
<b>Proposta orçamentária total</b>			<b>R\$1.400,0</b>

Fonte: elaborado pela própria autora.

## LINHA DE PESQUISA

A linha de pesquisa do presente projeto dentro do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde em Ginecologia e Obstetrícia encontra-se na área de concentração 3 (Epidemiologia aplicada à Ginecologia e Obstetrícia), linha de pesquisa 8 (Epidemiologia e intervenções terapêuticas multiprofissionais nas lesões mamárias).

## CONSIDERAÇÕES E APLICAÇÕES PRÁTICAS

Em se tratando de um país em desenvolvimento como o Brasil, especialmente no SUS, existem limitações orçamentárias para implementação de exames mais caros. O acesso para a demonstração de resposta à quimioterapia neoadjuvante na prática diária é muito mais realizado através da mamografia e do ultrassom, já que a ressonância magnética mamária muitas vezes não consegue atender toda a demanda do SUS. Portanto, torna-se imperativo demonstrarmos índices mais precisos para monitorar por imagem os tratamentos realizados em nossa instituição.

O presente estudo visa também reforçar alguns dados da literatura médica internacional no sentido de demonstrar que é possível realizar adequada monitorização de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante utilizando exames de imagem largamente estudados e tidos como referência de imagem, como a mamografia digital e a ultrassonografia, quando não existe amplo acesso aos exames com contraste. Salienta-se aqui a necessidade de utilização de protocolos regulamentados pela instituição, seguindo as normas de boa prática determinadas pelo BIRADS para análise de exames de mama. Em especial no quesito QTX neoadjuvante, existe a necessidade de pelo menos dois exames de imagem em momentos diferentes, preferencialmente realizados nos mesmos aparelhos (quando não for possível a realização da clipagem tumoral pré QTX neoadjuvante). Além disso, reiteramos a necessidade da mensuração dos três maiores eixos da maior lesão tumoral encontrada, para uma adequada mensuração do volume como possível índice de controle e monitoramento da resposta ao tratamento sistêmico. Neste estudo, também descobrimos que a densidade (GV) mamográfica estimada mensurada isoladamente no ponto mais denso da maior lesão tumoral, utilizando um ROI de 0,3-0,5cm<sup>2</sup>, é uma prática com imenso potencial de implementação na prática diária, visto que ainda não é rotineira, como já se faz em outras áreas da radiologia e diagnóstico por imagem. Este projeto demonstrou que a densidade é um potencial marcador de imagem com maior VPP que os demais índices de análise morfológica de resposta à QTX neoadjuvante. A redução de pelo menos 3% da variável GV ao longo do tratamento sistêmico demonstrou associação com maior sobrevida específica relacionada ao câncer de mama e menores taxas de surgimento de metástases.

A generalização dos dados poderá ser ampla, mesmo sendo um estudo observacional e retrospectivo, já que utiliza como principais instrumentos exames de imagem amplamente utilizados no Brasil e em todo o mundo, que são a mamografia, ultrassonografia mamária e anatomopatológico pós-cirúrgico. Os aspectos que limitam a generalização dos dados são o fato de ser um estudo realizado em um único centro, possibilitando vieses como boa qualidade multiprofissional e boa prática clínica do local onde trabalhamos, contribuindo para resultados positivos. Provavelmente em locais onde há menos especialistas em imagem, mastologia e patologia, ou com acesso limitado a aparelhos adequados, os

resultados possam ser piores que os obtidos neste projeto. Portanto, mais estudos prospectivos e multicêntricos precisam ser realizados para confirmar e generalizar os achados.

Também realizamos nossa parcela de contribuição para o incentivo do ensino, pesquisa e assistência em nossa instituição. Outras instituições terciárias no mundo que também não possuem amplo acesso à realização de exames de imagem mais caros e complexos, como a ressonância magnética mamária, poderão se beneficiar dos índices encontrados neste projeto e sugeridos como alternativas de monitoramento por imagem da QTX neoadjuvante.

Os índices encontrados e sugeridos são:

- Pelo menos 3% de redução de densidade mamográfica estimada, objetiva e qualitativamente mensurada pelo ROI de 0,3-0,5cm<sup>2</sup>, na região mais densa da maior lesão tumoral;
- Pelo menos 10,36% de redução de volume da maior lesão tumoral mensurada pela ultrassonografia (US);
- Pelo menos 28,9% de redução de volume da maior lesão tumoral pela mamografia digital (MD).
- Realizar pelo menos dois momentos diferentes de mensuração, com intervalos de pelo menos 3 ciclos de QTX neoadjuvante, para análise morfológica de resposta.
- Utilizar os índices acima entendendo que os mesmos possuem correlação com resposta patológica completa ( $p < 0,05$ ), porém com baixa sensibilidade ( $< 20\%$ ), mas alta especificidade (US=98%, GV=95%, MD=93%).

Salienta-se que os índices acima podem inclusive contribuir para a interpretação dos achados de RM mamária, constituindo-se em índices complementares a serem levados em consideração na análise mais precisa da RM mamária, tendo em vista que geralmente as pacientes realizam todos os exames de imagem disponíveis (MD, US e RM) quando possível. Ademais, apesar de não termos contato direto com a mamografia digital com contraste (MDC), inferimos que provavelmente os índices obtidos neste projeto também possam auxiliar na avaliação por imagem dos resultados do tratamento de QXT neoadjuvante nos exames de mamografia com contraste.

Outra possível aplicação futura é a inclusão da inteligência artificial, possibilitando uma análise mais detalhada e precisa dos índices acima sugeridos. Em especial, a aferição quantitativa da densidade mamográfica demonstra sinais de ser um importante marcador de imagem isolado, tanto de risco estratificado para câncer de mama, como já demonstrado em estudos prévios (48,49), como também



para análise de resposta à QTX neoadjuvante, mesmo na mamografia sem contraste, como foi demonstrado neste estudo. Estudos utilizando o recurso da inteligência artificial poderão inclusive trazer resultados mais precisos e ainda mais promissores, possivelmente melhorando a acurácia dos índices morfológicos aqui propostos.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Sabe-se que existem muitas disparidades no diagnóstico, tratamento e seguimento de pacientes com câncer de mama entre países desenvolvidos e países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, especialmente nas pacientes com menos recursos econômicos disponíveis (24). Nos países desenvolvidos, existe uma tendência de queda de mortalidade por câncer de mama. Em contrapartida, em muitos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, em especial na América Latina, existe ou uma estagnação ou um aumento na mortalidade (24). Nos países em desenvolvimento, os casos de câncer de mama contabilizam metade da prevalência mundial, porém correspondem a 62% dos casos de morte relacionada ao câncer de mama (26). O câncer de mama também se tornou o câncer mais comumente fatal nas mulheres nos países em desenvolvimento (79).

Nas populações menos favorecidas, a grande maioria das pacientes que deveria estar sendo rastreada não está sendo. Em áreas onde a mamografia está oportunamente disponível em algumas situações, como em alguns locais da América Latina, 42,1% das mulheres entre 40-69 anos de idade nunca realizaram uma mamografia de rastreio (80). Mesmo em países desenvolvidos, onde a maior parte das mulheres elegíveis para rastreamento mamográfico realizam seus exames periodicamente, existem mulheres imigrantes de baixa renda e/ou mulheres nativas pobres que também possuem menor acesso à realização de mamografia (81). Portanto, viver em um local menos favorecido economicamente e ter menores condições sócio-econômicas está associado a uma maior probabilidade de diagnóstico tardio e um maior risco de mortalidade por câncer de mama (82). Como resultado, regiões mais pobres em todo o mundo enfrentam as consequências de um diagnóstico mais tardio (83).

Acrescenta-se a este cenário desigual, os efeitos a médio e longo prazos da pandemia por COVID-19 enfrentada no mundo todo, que determinou atrasos ainda maiores no rastreamento, no manejo e no tratamento de muitas pacientes (84, 85, 86). Várias alternativas foram discutidas entre os profissionais envolvidos com o câncer de mama na tentativa de obter resultados menos nefastos nos tratamentos e suas consequências (87, 88, 89, 90).

Em meio a tantos desafios, buscar alternativas nos exames de imagem mais acessíveis para as populações mais carentes ainda deve pleitear a pesquisa científica, especialmente regional, na busca por atenuar dados impactantes e tão desiguais entre mulheres que vivenciam diferentes realidades. O presente estudo tenta chamar atenção multiprofissional para soluções práticas nas rotinas diárias de atendimentos em situações onde não estão facilmente disponíveis os exames de imagem de última geração nem os mais caros ou utilizando a tecnologia mais recentemente lançada. Jamais devemos deixar de buscar a excelência e o aperfeiçoamento tanto dos profissionais como dos equipamentos nos

locais onde trabalhamos, mas temos que entender a realidade onde estamos inseridos. Nem sempre podemos repor todos os aparelhos na mesma velocidade em que são lançadas novas tecnologias. Então por que não tentar encontrar soluções alternativas com os exames disponíveis? Com os resultados deste estudo, esperamos que mais pacientes possam ser beneficiadas no monitoramento por imagem dos seus tratamentos de quimioterapia neoadjuvante, sempre buscando o aprimoramento multiprofissional e de qualidade de atendimento na assistência das nossas pacientes.

Projetos como este estimulam a colaboração entre os serviços assistentes e incentivam a medicina como ação social. Buscamos com isso reforçar resultados e atitudes positivas que busquem um aprimoramento da saúde pública em várias instituições com condições semelhantes.

## BIBLIOGRAFIA DA TESE

1. Kuhl CK. The Changing World of Breast Cancer: A Radiologist's Perspective. *Plast Surg Nurs.* 2016 Jan-Mar;36(1):31-49.
2. Justo N, Wilking N, Jönsson B, et.al. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *Oncologist.* 2013;18(3):248-56.
3. Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast.* 2014 Oct;23(5):526-37. Hospital de Amor de Barretos.
4. Hospital de Amor. Barretos, SP. <https://hospitaldeamor.com.br> Acesso em 2022.
5. Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York City. <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/contrast-enhanced-digital-mammogram> Acesso em 2022.
6. Ghaderi KF, Phillips J, Perry H, et.al. Contrast-enhanced Mammography: Current Applications and Future Directions. *Radiographics.* 2019 Nov-Dec;39(7):1907-1920.
7. Murakami R, Tani H, Kumita S, Uchiyama N. Diagnostic performance of digital breast tomosynthesis for predicting response to neoadjuvant systemic therapy in breast cancer patients: A comparison with magnetic resonance imaging, ultrasound, and full-field digital mammography. *Acta Radiol Open.* 2021 Dec 20;10(12):20584601211063746.
8. Romeo V, Accardo G, Perillo T et. al. Assessment and Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Comparison of Imaging Modalities and Future Perspectives. *Cancers.* 2021; Jul 14;13(14):3521.
9. Yoo HS, Kang WS, Pyo JS, Yoon J. Efficacy and Safety of Vacuum-Assisted Excision for Benign Breast Mass Lesion: A Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2021 Nov 17;57(11):1260.
10. Bennett IC, Saboo A. The Evolving Role of Vacuum Assisted Biopsy of the Breast: A Progression from Fine-Needle Aspiration Biopsy. *World J Surg.* 2019 Apr;43(4):1054-1061.
11. WHO, World Health Organization 2020, Breast Cancer (website) <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en>
12. Ferlay J, et. al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. 2015. *International Journal of Cancer,* 136, 359-86.
13. INCA, 2022, Instituto Nacional do Câncer (internet) <http://www.inca.gov.br>
14. Ghoncheh, Mahshid et. al. Incidence and Mortality of Breast Cancer and their Relationship with the Human Development Index (HDI) in the World in 2012. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2015.Vol 16.
15. INCA, 2022, Instituto Nacional do Câncer (internet), Taxas de Incidência de Câncer de Mama no RS e em Porto Alegre. <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/rio-grande-do-sul-porto-alegre>
16. Breyer, JZ et. al. Assessment of potential risk factors for breast cancer in a population in Southern Brazil. *Breast Cancer Res.Treat.* 2018. May, 169 (1):125-131.

17. Matzenbacher Bittar C, de Araújo Rocha YM, Vieira IA, Rosset C, Andreis TF, Sartor ITS, Artigalás O, Netto CBO, Alemar B, Macedo GS, Ashton-Prolla P. Clinical and molecular characterization of patients fulfilling Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome in Southern Brazil. *PLoS One*. 2021 Sep 16;16(9):e0251639.
18. National Institutes of Health (NIH), SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
19. Yalcin, B. Overview on locally advanced breast cancer: defining, epidemiology, and overview on neoadjuvant therapy. *Exp. Oncol*. 2013. Vol 35(4): 250-2.
20. Mello, JMRB., Bittelbrunn, FP., Rockenbach, MABC.et.al. Breast cancer mammographic diagnosis performance in a public health institution: a retrospective cohort study. *Insights Into Imaging*. 2017. Vol 8(6):581-588.
21. Frasson, Antônio L. et.al. *Doenças da Mama: Guia de Bolso Baseado em Evidências*. Segunda edição. Rio de Janeiro. Editora Atheneu, 2018.
22. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(4):2111-2119.
23. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288-300.
24. Trapani D, Ginsburg O, Fadelu T, Lin NU, Hassett M, Ilbawi AM, Anderson BO, Curigliano G. Global challenges and policy solutions in breast cancer control. *Cancer Treat Rev*. 2022 Mar;104:102339. Epub 2022 Jan 19.
25. Caleffi M, Crivelatti I, Burchardt NA, et. al. Breast cancer survival in Brazil: How much health care access impact on cancer outcomes? *Breast*. 2020 Dec;54:155-159.
26. da Costa Vieira RA, Biller G, Uemura G et. al. Breast cancer screening in developing countries. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(4):244-253.
27. Grimm LJ. Major Factors Driving Expert Opinion on Preoperative Breast MRI Do Not Predict Additional Disease. *Radiol Imaging Cancer*. 2020;2(4):e200025.
28. Miles RC. Closing the Gap: Disparities in Breast Cancer Mortality among African American Women. *Radiol Imaging Cancer*. 2020 Sep 25;2(5):e200124.
29. Foy KC, Fisher JL, Lustberg MB, et.al. Disparities in breast cancer tumor characteristics, treatment, time to treatment, and survival probability among African American and white women. *NPI Breast Cancer*. 2018 Mar 20;4:7.
30. Torre LA, Bray F, Siegel RL et. al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87-108.
31. Kerlikowske K, Bissell MCS, Sprague BL, Buist DSM, Henderson LM, Lee JM, Miglioretti DL. Advanced Breast Cancer Definitions by Staging System Examined in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Jul 1;113(7):909-916.
32. Sarvacinski, Flavia; Mello, Juliana M.R.B; Martins, Yasmine C.; Garcia, Tiago S.; Bittelbrunn, Fernando P.; Biazus, Jorge V.; Damin, Andrea P.S. Avaliação por imagem da resposta à quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. Trabalho oral apresentado em "XXXII SIC UFRGS 2020". Figuras gratuitas utilizadas disponíveis em: <http://www.canva.com> Acesso em 2020.

33. Rauch, Gaiane M. et. al. Multimodality Imaging for Evaluating Response do Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Women's Imaging*. 2017, 208 (2): 290-299.
34. Mauri, D. et. al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl. Cancer Inst*. 2005. Vol 97.
35. Gralow, J.R. et. al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2008. Vol 26.
36. Marinovich, M.L. et. al. Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: systematic review of the accuracy of MRI. *Breast* 2012. Vol 21 (5).
37. Kaufmann et. al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006. Vol 24 (12).
38. Chollet, P. et. al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2002. Vol 86 (7).
39. Von Minckwitz, G. et al. Response guided neoadjuvant chemotherapy for Breast Cancer. *J. Clin. Oncol*. 2013. Vol 31.
40. Lindenberg, M.A. et. al. Imaging performance in guiding response to neoadjuvant therapy according to breast cancer subtypes: A systematic literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017. Vol 112 198-207.
41. Yeh, E. et. al. Prospective comparison of mammography, sonography and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer, *Am. J. Roentgenol*. 2005. Vol 184 (3).
42. Hamisa, M. et. al. Role of Breast ultrasound, mammography, magnetic resonance imaging and diffusion weighted imaging in predicting pathologic response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J. Radiol. Nucl. Med*. 2015. Vol 46 (1).
43. 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. *Eur. Radiol*. 2004. Vol 14 (8).
44. Schulz-Wendtland, R. et. at. Neoadjuvant chemotherapy – Monitoring Clinical Examination, ultrasound, mammography, MRI, elastography: Only one, only few or all? *Eur J Radiology*. 2012. Vol 81 S1: S147-S148.
45. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):358-375.
46. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA (2013) Breast imaging reporting and data system: ACR BI-RADS—breast imaging atlas 5th edition. American College of Radiology (ACR).
47. AMA Kitajima K, Miyoshi Y, Yamano T, et. al. Assessment of tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using MRI and FDG-PET/CT-RECIST 1.1 vs. PERCIST 1.0. *Nagoya J Med Sci*. 2018;80(2):183-197.
48. Burnside ES, Warren LM, Myles J, et al. Quantitative breast density analysis to predict interval and node-positive cancers in pursuit of improved screening protocols: a case-control study. *Br J Cancer* 2021;125(6):884–892.

49. Deen S. Automated Breast Density Measurement in Mammography for Cancer Risk Stratification. *Radiol Imaging Cancer*. 2021;3(6):e219025.
50. Xing, D., Mao, N., Dong, J. et al. Quantitative analysis of contrast enhanced spectral mammography grey value for early prediction of pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep* 11, 5892 (2021).
51. Elsamany S, Alzahrani A, Abozeed WN, et. al. Mammographic breast density: Predictive value for pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast*. 2015 Oct;24(5):576-81.
52. Skarping I, Förnvik D, Heide-Jørgensen U, et. al. Mammographic density changes during neoadjuvant breast cancer treatment: NeoDense, a prospective study in Sweden. *Breast*. 2020 Oct;53:33-41.
53. Skarping I, Förnvik D, Heide-Jørgensen U, et. al. Mammographic density as an image-based biomarker of therapy response in neoadjuvant-treated breast cancer patients. *Cancer Causes Control*. 2021 Mar;32(3):251-260.
54. Di Cosimo S, Depretto C, Miceli R, et. al. Mammographic density to predict response to neoadjuvant systemic breast cancer therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Apr;148(4):775-781.
55. Iatrakis G, Zervoudis S, Sparaggis E, et.al. Quantitative assessment of breast mammographic density with a new objective method. *J Med Life*. 2011 Aug 15;4(3):310-3.
56. Heine JJ, Carston MJ, Scott CG, Brandt KR, Wu FF, Pankratz VS, Sellers TA, Vachon CM. An automated approach for estimation of breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Nov;17(11):3090-7.
57. Gastouniotti A, Kasi CD, Scott CG, et.al. Evaluation of LIBRA Software for Fully Automated Mammographic Density Assessment in Breast Cancer Risk Prediction. *Radiology*. 2020 Jul;296(1):24-31.
58. Wei D, Chan HP, Petrick N, et.al. False-positive reduction technique for detection of masses on digital mammograms: global and local multiresolution texture analysis. *Med Phys*. 1997 Jun;24(6):903-14.
59. Deen S. Automated Breast Density Measurement in Mammography for Cancer Risk Stratification. *Radiol Imaging Cancer*. 2021 Nov;3(6):e219025.
60. Hottat NA, Badr DA, Lecomte S, et. al. Value of diffusion-weighted MRI in predicting early response to neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: comparison between ROI-ADC and whole-lesion-ADC measurements. *Eur Radiol*. 2022 Jan 11.
61. Rudnicki W, Heinze S, Popiela T, Kojs Z, Luczynska E. Quantitative Assessment of Contrast Enhancement on Contrast Enhancement Spectral Mammography (CESM) and Comparison With Qualitative Assessment. *Anticancer Res*. 2020 May;40(5):2925-2932.
62. Lituiev DS, Trivedi H, Panahiazar M, et.al. Automatic Labeling of Special Diagnostic Mammography Views from Images and DICOM Headers. *J Digit Imaging*. 2019 Apr;32(2):228-233.
63. Mora P, Pfeiffer D, Zhang G, Bosmans H, Delis H, Razi Z, Arreola M, Tsapaki V. The IAEA remote and automated quality control methodology for radiography and mammography. *J Appl Clin Med Phys*. 2021 Nov;22(11):126-142.

64. Golan O, Amitai Y, Menes T. Does change in microcalcifications with neoadjuvant treatment correlate with pathological tumour response? *Clin Radiol*. 2016 May;71(5):458-63.
65. Li JJ, Chen C, Gu Y, et. al. The role of mammographic calcification in the neoadjuvant therapy of breast cancer imaging evaluation. *PLoS One*. 2014 Feb 11;9(2):e88853.
66. Choi, Woo Jung, Hak Hee Kim, Joo Hee Cha, et. al. Complete Response on MR Imaging after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Factors of Radiologic-Pathologic Discordance. *European Journal of Radiology* 2019, 118 (June): 114–21.
67. Beatriz E. Adrada , Lei Huo , Deanna L. Lane , et. al. Histopathologic Correlation of Residual Mammographic Microcalcifications After Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2015, 22 (4): 1111–17.
68. Hatzipanagiotou ME, Huber D, Gerthofer V, et.al. Feasibility of ABUS as an Alternative to Handheld Ultrasound for Response Control in Neoadjuvant Breast Cancer Treatment. *Clin Breast Cancer*. 2022 Feb;22(2):e142-e146.
69. Jiang M, Li CL, Luo XM, Chuan ZR, Lv WZ, Li X, Cui XW, Dietrich CF. Ultrasound-based deep learning radiomics in the assessment of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 2021 Apr;147:95-105.
70. Jin J, Liu YH, Zhang B. Diagnostic Performance of Strain and Shear Wave Elastography for the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ultrasound Med*. 2021 Dec 30. doi: 10.1002/jum.15930. Epub ahead of print. PMID: 34967455.
71. Peng J, Pu H, Jia Y, Chen C, Ke XK, Zhou Q. Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using contrast-enhanced ultrasound in breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 14;100(19):e25908.
72. Xing D, Lv Y, Sun B, et al. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Comparison to Magnetic Resonance Imaging in Breast Lesions. *J Comput Assist Tomogr*. 2019;43(2):245-251
73. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, et.al. ACRIN 6657 Trial Team and I-SPY Investigators Network. MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Jun;210(6):1376-1385.
74. Y Gu et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. *Clinical Breast Cancer* 2017 (17)245-255.
75. Bhimani C, Matta D, Roth RG, Liao L, Tinney E, Brill K, Germaine P. Contrast-enhanced Spectral Mammography: Technique, Indications, and Clinical Applications. *Acad Radiol*. 2017 Jan;24(1):84-88.
76. Sogani J, Mango VL, Keating D, Sung JS, Jochelson MS. Contrast-enhanced mammography: past, present, and future. *Clin Imaging*. 2021 Jan;69:269-279.
77. Iotti V, Ravaioli S, Vacondio R, et. al. Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res*. 2017 Sep 11;19(1):106.



78. Steinhof-Radwańska K, Grażyńska A, Lorek A, et al. Contrast-Enhanced Spectral Mammography Assessment of Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Curr Oncol*. 2021 Sep 6;28(5):3448-3462.
79. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):134.
80. Vieira RA, Lourenço TS, Mauad EC et al. Barriers related to non-adherence in a mammography breast-screening program during the implementation period in the interior of São Paulo State, Brazil. *J Epidemiol Glob Health*. 2015;5((3)):211–9.
81. Vahabi M, Lofters A, Kumar M, Glazier RH. Breast cancer screening disparities among urban immigrants: a population-based study in Ontario, Canada. *BMC Public Health*. 2015 Jul 21;15:679.
82. Downing A, Prakash K, Gilthorpe M, et al. Socioeconomic background in relation to stage at diagnosis, treatment and survival in women with breast cancer. *Br J Cancer BJC*. 2007; 96, 836-40.
83. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(S3):43-6.
84. Freer PE. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Imaging. *Radiol Clin North Am*. 2021;59(1):1-11.
85. Bonadio RC, Messias AP, Moreira OA, Leis LV, Orsi BZ, Testa L, Estevez-Diz MDP. Impact of the COVID-19 pandemic on breast and cervical cancer stage at diagnosis in Brazil. *Ecancermedicalscience*. 2021 Oct 4;15:1299.
86. Tachibana BMT, Ribeiro RLM, Federicci ÉEF, Feres R, Lupinacci FAS, Yonekura I, Racy ACS. The delay of breast cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic in São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2021 Dec 20;19:eAO6721.
87. Curigliano G, Cardoso MJ, Poortmans P, et al. Recommendations for triage, prioritization and treatment of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Breast*. 2020;52:8-16.
88. Breast Screening Working Group (WG2) of the Covid-19 and Cancer Global Modelling Consortium, Figueroa JD, Gray E, Pashayan N, Deandrea S, Karch A, Vale DB, Elder K, Procopio P, van Ravesteyn NT, Mutabi M, Canfell K, Nickson C. The impact of the Covid-19 pandemic on breast cancer early detection and screening. *Prev Med*. 2021 Oct;151:106585.
89. Cavalcante FP, Novita GG, Millen EC, Zerwes FP, de Oliveira VM, Sousa ALL, Junior RF. Breast cancer and COVID-19 pandemic in Brazil. *J Surg Oncol*. 2020 Nov;122(6):1260-1261.
90. Sonagli M, Cagnacci Neto R, Leite FPM, Makdissi FBA. The use of telemedicine to maintain breast cancer follow-up and surveillance during the COVID-19 pandemic. *J Surg Oncol*. 2021 Feb;123(2):371-374.

## ANEXOS

## ANEXO 1: Declaração de Conhecimento e Cumprimento da Lei Geral de Proteção de Dados Para Pesquisas Avaliadas Pelo CEP HCPA



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DIRETORIA DE PESQUISA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HCPA

DECLARAÇÃO DE CONHECIMENTO E CUMPRIMENTO DA LEI GERAL DE  
PROTEÇÃO DE DADOS PARA PESQUISAS AVALIADAS PELO CEP HCPA

**Título do projeto: AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA  
NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA.**

Os pesquisadores declaram conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018) quanto ao tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis que serão utilizados para a execução do presente projeto de pesquisa.

Declaram estar cientes que o acesso e o tratamento dos dados deverão ocorrer de acordo com o descrito na versão do projeto aprovada pelo CEP HCPA.

Nome

Assinatura

Juliana M da R Bandeira de Mello  
Flávia Saravinski  
Flávia da Costa Schaefer  
Yasmim dos Santos  
Daniel S. Escobari  
Nathalia Ribeiro Lobato  
Andrea Lins Souto Damira

[Assinatura]  
Flávia Saravinski  
[Assinatura]  
Yasmim dos Santos / M.  
[Assinatura]  
Nathalia R. Lobato  
[Assinatura]

Data 29/03/2022

## ANEXO 2: Termo de Compromisso para Utilização de Dados



# Hospital de Clínicas de Porto Alegre

## Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

### Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais

Título do Projeto


<p><b>"AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA"</b></p>	<p>Cadastro no GPPG</p>
---	-------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar as informações institucionais que serão coletadas em bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.


Porto Alegre, 29 de julho de 2018.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Prof.Dra. Andrea Pires Souto Damim	
Juliana Mariano da Rocha Bandeira de Mello	
Flávia Saravacinski	
Yasmine Leo Martins	
Rafael da Costa Schauder	
Danielle S. Tricoli	
Márcia Rúbia Leobato	

ANEXO 3: Formulário de Delegação de Funções



**UFRGS**



HOSPITAL DE  
**CLÍNICAS**  
PORTO ALEGRE - RS

**FORMULÁRIO DE DELEGAÇÃO DE FUNÇÕES**

**Título:** Avaliação por imagem da resposta à quimioterapia neoplásica em pacientes com câncer de mama

**Cadastro GPPG:**

**Pesquisador Responsável (PR):** Prof. Dra. Andressa Pires Souto Damion

**CAAE:**

Nome	Formação	Assinatura	Rubrica	Funções atribuídas (ver lista abaixo)	Período delegação	
					Início	Fim
1. Andressa Pires Souto Damion, MD, PhD	médica	<i>Andressa Pires Souto Damion</i>	<i>APSD</i>	2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15	23.09.18	25.12.22
2. Juliana Marinho da Rocha B de Mello	médica	<i>Juliana M B de Mello</i>	<i>JMB</i>	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11	28.09.18	25.12.22
3. Flávia Sawaczinski	estudante medicina	<i>Flávia Sawaczinski</i>	<i>FS</i>	6, 7, 9, 10, 13, 14, 15	01.02.19	20.12.20
4. Yasmine dos Martins	estudante medicina	<i>Yasmine dos Martins</i>	<i>YM</i>	6, 7, 9, 10, 13, 14, 15	11.11.19	20.12.20
5. Flávia da Costa Schaefer	médica residente	<i>Flávia da Costa Schaefer</i>	<i>FS</i>	9	03.2021	11.2021
<b>Funções Atribuídas:</b> 6. Daniel S. Evidenti	médico residente	<i>Daniel S. Evidenti</i>	<i>DE</i>	9	03.2021	11.2021

**1.** Cadastrar e atualizar projeto

**2.** Realizar comunicação com o CEP

**3.** Assinar documentos de encaminhamento ao CEP

**4.** Conduzir processo de consentimento

**5.** Organizar material do estudo

**6.** Realizar consultas de pesquisa

**7.** Realizar entrevistas de pesquisa

**8.** Realizar exames de pesquisa

**9.** Aplicar instrumentos de coleta de dados

**10.** Analisar dados coletados

**11.** Gerenciar estudo

**12.** Gerenciar recursos financeiros do estudo

**13.** Outra: *serviço de literatura*

**14.** Outra: *exames artigos científicos (publicar)*

**15.** Outra: *serviços para melhoramento do estudo*

**7.** Nathalia Ribeiro Lobato, estudante medicina, função 9, 03/2021 - 05/2022. Assinatura: *Nathalia R. Lobato*

**Declaração do Pesquisador Responsável:**  
 Confirmando que as pessoas listadas são qualificadas e foram devidamente treinadas para as funções atribuídas. Delego as respectivas funções, as quais serão realizadas sob minha supervisão. Entendo que sou o responsável final pela condução da pesquisa.

*Andressa Pires Souto Damion*

**Assinatura**

**Data** 28/09/18

Rua Ramão Barão, 2250 - Lago Eduardo Z. Farias - CEP 91331-903 - Porto Alegre, RS - Brasil - CNPJ nº 000.917.000/0001-00 - Fone (51) 3356.8000 - e-mail: [nu@ufrgs.org.br](mailto:nu@ufrgs.org.br) | [ufrgs.org.br](http://ufrgs.org.br)

**ANEXO 4: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)****Nº do projeto GPPG ou CAAE 09778918.8.0000.5327****Título do Projeto: AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA.**

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar as características dos exames de imagem (Mamografia e Ultrassonografia) realizadas antes, durante e depois da quimioterapia neoadjuvante no Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os pesquisadores terão acesso aos seus exames de imagem (Mamografia e Ultrassonografia) e os dados do seu prontuário dentro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Não haverá nenhum risco adicional de saúde para você ao participar desta pesquisa e os pesquisadores irão tomar as medidas necessárias para evitar perda de confidencialidade dos seus dados (manteremos sigilo médico e dos pesquisadores que acessarem seu prontuário e seus exames de imagem).

Os riscos relacionados ao tratamento de quimioterapia neoadjuvante não tem relação direta com este projeto, pois estão relacionados ao tratamento em si, que a senhora já concordou em fazer e está em acompanhamento no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

A participação neste estudo não trará nenhum benefício direto a você, mas poderá acrescentar novas informações a respeito das características de imagem dos subtipos de câncer de mama em relação aos tratamentos da quimioterapia neoadjuvante. Poderá também ajudar pacientes que no futuro sejam atendidas na nossa instituição ao gerar mais conhecimento.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo no atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição, nem no seu tratamento.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável: Dra Andréa Damin pelo telefone (51)33597938, com a pesquisadora Dra Juliana Mello (51) 996145222, ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

**ANEXO 5: Parecer consubstanciado do CEP**

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

**Pesquisador:** Andréa Pires Souto Damin

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 09778918.8.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.403.524

**Apresentação do Projeto:**

A quimioterapia neoadjuvante demonstrou ser pelo menos tão efetiva quanto a quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama localmente avançado, contando com algumas vantagens como a possibilidade de monitorização da resposta durante o tratamento, para eventual ajuste se necessário. Uma boa resposta terapêutica em curto período de tempo parece predizer a resposta patológica completa. Resposta patológica completa é definida como ausência de tumor invasivo tecidual residual no leito cirúrgico e axila ipsilateral. A resposta patológica completa também pode predizer uma maior sobrevida, especialmente nos casos HER2 + e triplo negativos. De acordo com esses dados, essas pacientes devem ser monitoradas conforme com a sua resposta ao tratamento, o que deve ser realizado por meio de exames de imagem. Conforme o tipo de resposta ao tratamento (acessada através do controle de imagem), essas pacientes continuarão ou não o tratamento que já estão realizando, podendo ser substituído o tratamento em caso de resposta inadequada. Segundo dados disponíveis na literatura, ainda não há consenso quanto à forma de realizar esse controle por imagem do tratamento quimioterápico neoadjuvante. Alguns autores já propuseram exame físico associado à mamografia e ultrassonografia, mas alguns estudos questionaram a performance desses métodos. Entretanto, tais estudos apresentavam algumas falhas, como falha de cálculo amostral, para já determinar que a mamografia e o ultrassom não são importantes ferramentas para controle por imagem de quimioterapia neoadjuvante. Outro estudo recente demonstrou que a mamografia, ultrassonografia e o exame

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.403.524

físico podem apresentar satisfatórios índices de acurácia, calculados através de VPP e VPN, podendo ser utilizados como auxílio diagnóstico pela equipe de assistência dessas pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante. Em países subdesenvolvidos como no Brasil, há limitações orçamentárias para implementação de exames mais caros em larga escala, como a ressonância magnética mamária, que exhibe sensibilidade e especificidade um pouco maiores para a demonstração de resposta à quimioterapia neoadjuvante do que a mamografia e o ultrassom. Entretanto, torna-se significativo demonstrarmos adequadas taxas de acesso e monitorização por imagem dos tratamentos realizados em nossa instituição através da mamografia e ultrassonografia mamária, como já demonstrado em alguns estudos prévios de outros países, como na Alemanha, por exemplo. É necessário verificar a acurácia da monitorização do tratamento quimioterápico neoadjuvante em larga escala e estudar características de imagem entre os diferentes subtipos moleculares de câncer de mama, contribuindo com a literatura médica regional, nacional e internacional. Será observado retrospectivamente e prospectivamente todas as pacientes selecionadas de 31 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2020 para coletar todos os resultados mamográficos e ultrassonográficos antes, durante e depois dos seus tratamentos quimioterápicos neoadjuvantes. Iremos estimar os valores preditivos positivo e negativo relacionados aos resultados mamográficos e ultrassonográficos considerando a resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante. Os resultados também serão analisados estatisticamente para testar se existem associações entre achados de imagem e subtipos imunohistoquímicos de câncer de mama. O desfecho de sobrevida será estimado com curvas de Kaplan Meier. Tamanho de amostra previsto:237

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar a confiabilidade e valores preditivos dos achados mamográficos e ultrassonográficos na predição de resposta anatomopatológica à quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama de resposta em quimioterapia neoadjuvante podem predizer o desfecho de sobrevida.

Objetivo Secundário:

Segundo, avaliar os achados mamográficos e ultrassonográficos em subtipos imuno-histoquímicos diferentes de câncer de mama. Terceiro, avaliar se os achados mamográficos e ultrassonográficos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Os riscos que podem ocorrer neste estudo são inexpressivos, tendo em vista que se trata de um estudo observacional. O principal risco para as pacientes consiste em perda de

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.403.524

confidencialidade, o qual será reduzido e controlado pela equipe de pesquisa que terá acesso aos dados dos prontuários, preservando a confidencialidade dos mesmo.

**Benefícios:** Do ponto de vista científico, este estudo trará informações importantes e essenciais sobre a qualidade da resposta imaginológica ao tratamento quimioterápico neoadjuvante e possível estimativa de sobrevida dessas pacientes no futuro, tendo como base exames relativamente baratos e acessíveis mesmo em um país subdesenvolvido.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O presente projeto de pesquisa tem como objetivo avaliar a correlação anatomopatológica e imunohistoquímica dos exames de imagem pré e pós tratamento de quimioterapia neoadjuvante nas pacientes com câncer de mama localmente avançado assistidas nos Serviços de Mastologia e Radiologia do HCPA. Consistirá em uma forma de averiguar o grau de confiabilidade dos exames de imagem (mamografia e ultrassonografia) quanto à sua correlação com os dados patológicos pós-cirúrgicos e suas possíveis implicações futuras dos graus de resposta ao tratamento. O presente projeto também visa predizer se uma paciente com melhor resposta por imagem mamográfica e/ou ultrassonográfica ao tratamento quimioterápico neoadjuvante poderá ou não ter maior ou menor expectativa de sobrevida em 5 anos. Ademais, irá aumentar a eficiência do atendimento, ensino, pesquisa e assistência dos serviços envolvidos, principalmente dos Serviços de Mastologia e Radiologia do HCPA, através da colaboração mútua, análise e integração de dados existentes para a formação de mais conhecimento.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências emitidas para o projeto no parecer 3.232.757 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 05/06/2019. Não apresenta novas pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto e TCLE de 05/06/2019 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 3.403.524

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 237 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1191180.pdf	05/06/2019 11:40:41		Aceito
Outros	Resposta_cep_QTXneo.pdf	05/06/2019 11:39:56	JULIANA MARIANO DA ROCHA BANDEIRA DE MELLO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_Detalhado_com_TCLE.pdf	05/06/2019 11:39:28	JULIANA MARIANO DA ROCHA BANDEIRA DE MELLO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_QTXneo.pdf	05/06/2019 11:22:32	JULIANA MARIANO DA ROCHA BANDEIRA DE MELLO	Aceito
Outros	delegacao_funcoes.pdf	18/03/2019 14:20:54	JULIANA MARIANO DA ROCHA BANDEIRA DE MELLO	Aceito

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.403.524

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_compromisso_dados.pdf	03/08/2018 12:53:50	JULIANA MARIANO DA ROCHA BANDEIRA DE MELLO	Aceito
Folha de Rosto	QuimioNeoMama.pdf	03/08/2018 12:47:53	JULIANA MARIANO DA ROCHA BANDEIRA DE MELLO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 19 de Junho de 2019

---

**Assinado por:**  
**Marcia Mocellin Raymundo**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

**ANEXO 6: (STROBE checklist para o artigo)**STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of **cohort studies**

	<b>Item No</b>	<b>Recommendation</b>	
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	p.62
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	p.62
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	p.63,64
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	p.63,64
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	p.64
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	p.64,65 66
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	p. 65,66
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	NA
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	p. 64,65, 66
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	p.64,65 66
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	p.67
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	p.64, 65
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	p.64,65 66
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	p.66

		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	p.66
		(c) Explain how missing data were addressed	p.66
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	p.66,70
		(e) Describe any sensitivity analyses	p.66,70 71
<b>Results</b>			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	p.04
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	p.04
		(c) Consider use of a flow diagram	p.67
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	p.64,65 66
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	p.64,65 66,70
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	p.64
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	p.70,71
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	p.67,68 69,70, 71
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	p.69.
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	NA
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	p. 68,69

**Discussion**

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	p.72
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	p.72,73
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	p.71,72 73
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	p.71,72 73
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	73

## ANEXO 7 Artigo submetido para revista indexada PUBMED/MEDLINE

## The British Journal of Radiology

## Morphological Imaging Analysis For Neoadjuvant Chemotherapy Evaluation: Can Quantitative Density Measurement Be An Isolated Potential Breast Cancer-Specific Survival Index And Correlate To Pathological Complete Response?

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	BJR-D-22-00327
<b>Full Title:</b>	Morphological Imaging Analysis For Neoadjuvant Chemotherapy Evaluation: Can Quantitative Density Measurement Be An Isolated Potential Breast Cancer-Specific Survival Index And Correlate To Pathological Complete Response?
<b>Short Title:</b>	Neoadjuvant Chemotherapy Breast Imaging And Density Analysis Follow-Up
<b>Article Type:</b>	Full Paper
<b>Section/Category:</b>	Diagnostic Radiology
<b>Corresponding Author:</b>	Juliana M.R.B. Mello, MD. MSc. Hospital de Clinicas de Porto Alegre porto alegre, Rio Grande do Sul BRAZIL
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	Hospital de Clinicas de Porto Alegre
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Juliana M.R.B. Mello, MD. MSc.
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Juliana M.R.B. Mello, MD. MSc. Flavia Sarvacinski Flávia C. Schaefer, MD. Daniel S. Ercolani, MD. Nathália R. Lobato Yasmine C. Martins Fernando P. Bittelbrunn, MD. Guilherme Zwetsch, MD. Rochelle Lykawka Charles F. Ferreira, PhD. Andrea P.S. Damin, MD. MSc. PhD.
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Abstract:</b>	<p><b>Objectives</b></p> <p>To evaluate quantitative estimated Density measurement in Grey Value (GV), volume reduction in Digital Mammography (DM) and Ultrasound (US) for neoadjuvant chemotherapy (NAC) evaluation, with cancer-specific survival and pathological complete response (pCR) associations.</p> <p><b>Methods</b></p> <p>Retrospective observational cohort study analyzing recorded images in 122 selected subjects amid 569 patients presented with advanced breast cancers.</p> <p>Spearman's correlation and Generalized Estimating Equations (GEE) compared GV</p>

	<p>and volume reduction on DM and US between pCR and non-pCR after NAC with post surgical anatomopathology. Cox Regression and Kaplan-Meyer curves analyzed associations between cancer-specific survival, pCR, GV and volume reductions.</p> <p><b>Results</b></p> <p>34.4% (N=42) obtained pCR and 65.6% (N=80) did not. Minimum percentage indexes needed to correlate with pCR over time were, at least, 3% for GV (<math>p &lt; 0.001</math>), 28.9% for DM (<math>p = 0.006</math>) and 10.36% for US (<math>p = 0.046</math>), with high specificity (US=98%, Gy=95%, DM=93%), but low sensibility (US=7%, GV=8%, DM=18%). Positive predictive values were 82% (DM), 86% (US) and 90% (GV) and negative predictive values were (US=36%, GV=39%, DM=37%). Cox Regression and Kaplan-Meyers curves demonstrated associations of breast cancer-specific survival with at least 3% of GV reduction (<math>B = 0.264</math>, IC95% = 0.096 - 0.726, <math>p = 0.010</math>) and pCR (<math>B = 0.209</math>, IC95% = 0.048 - 0.914, <math>p = 0.038</math>).</p> <p><b>Conclusions</b></p> <p>At least 3% of GV reduction is an isolated imaging index associated with pCR and breast cancer-specific survival after NAC in morphological imaging analysis.</p>
--	---