

SUSANA TRIGO BIANCHESSI

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DA
EXTENSÃO LOCAL DO CARCINOMA MAMÁRIO**

Dissertação de Mestrado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS**

**Unicamp
2008**

SUSANA TRIGO BIANCHESSI

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DA
EXTENSÃO LOCAL DO CARCINOMA MAMÁRIO**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

Unicamp
2008

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

B47r

Bianchessi, Susana Trigo
Ressonância magnética na avaliação da extensão
local do carcinoma mamário / Susana Trigo Bianchessi.
Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientadores : Marcelo Alvarenga, César Cabello dos
Santos

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Mamas câncer. I. Alvarenga, Marcelo. II. Santos,
César Cabello dos. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês: Role of MR imaging in predicting the extent of local breast cancer

Keywords: Breast cancer

Área de concentração: Tocoginecologia

Titulação: Mestre em Tocoginecologia

Banca examinadora: Profº. Drº. Marcelo Alvarenga
Profº. Drº. Ivo Carelli Filho
Profº. Drº. Renato Zocchio Torresan

Data da defesa: 25 - 01 - 2008

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: SUSANA TRIGO BIANCHESSI

Orientador: Prof. Dr. MARCELO ALVARENGA

Co-Orientador: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 25/01/2008

Dedico este trabalho...

*A meu PAI (in memoriam)
Meu maior ídolo, meu maior fã.*

*A minha MÃE
Obrigada pelo amor e apoio incondicionais.*

*Ao meu marido RICARDO
Obrigada por nossa maravilhosa família.*

*A minha irmã PRISCILLA
Minha amiga eterna.*

*Aos meus filhos Diogo e Tiago
Meu TUDO.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Marcelo Alvarega, pela orientação nesta tese, pela dedicação na leitura das lâminas e pelo profissional e exemplo de conhecimento da Patologia Mamária.

Ao Prof. Dr. César Cabello dos Santos, pela co-orientação nesta tese, pelo exemplo de conhecimento e amor à Mastologia e por ter acreditado em mim para a realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Guiliano Mendes Duarte, pela co-autoria neste trabalho e pela presença, disponibilidade e apoio constantes durante toda a trajetória.

Ao Prof. Dr. Renato Zocchio Torresan, pela amizade e pelo rico debate e sugestões na banca de qualificação.

Ao Prof. Dr. Nelson Caserta, por ter permitido a realização da pesquisa no serviço de Ressonância Nuclear Magnética e pelas sugestões para este estudo na banca de qualificação.

Ao Dr. Gilliat H. Q. Telles, ex-residente da Patologia, pela paciência e detalhamento na análise das peças cirúrgicas.

A Dra. Silmara R. Segala, ex-residente da Medicina Nuclear, que foi a principal responsável pela realização dos exames de cintilografia mamária e esteve presente em quase todas as cirurgias.

A Dra Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere, pela ajuda na realização do projeto de pesquisa.

Ao Prof. Dr. Edwaldo E. Camargo, por ter permitido a realização da pesquisa no serviço de Medicina Nuclear

A amiga Margarete Donadon, pela disponibilidade em ajudar em todas as situações e pela atenção com que sempre me recebeu.

A amiga Sirlei Siani Moraes, esteticista que transformou em números nossas idéias.

A amiga Vanda, bibliotecária que me auxiliou durante todo o projeto.

A Dra. Priscilla Trigo Bainchessi, minha irmã, pelo exemplo de profissional e pelo apoio e reconhecimento contínuos. Pela amizade, pelo amor, e pelo companheirismo. Sem você esta tese não seria possível.

Aos Profs. Drs. Verônica e Menezes por terem permitido a realização dos exames no Serviço de Ressonância Magnética do HC/Unicamp e por terem acreditado em mim para realização deste estudo.

Aos funcionários do serviço de Ressonância Nuclear Magnética, em especial a Cris.

Aos funcionários do serviço de Radiologia do CAISM, pela paciência e apoio.

Aos meus pais, Natálio (in memoriam) e Ana Amália pelos valores mais sólidos de minha formação, pelo amor e exemplo de família; e simplesmente pela minha existência.

Ao meu sogro José Roberto pelo apoio técnico.

As mulheres que, mesmo num momento de dificuldade, foram voluntárias na realização da pesquisa com o intuito sublime de ajudar a ciência.

Á equipe de Assessoria Técnica e Científica do CAISM pela ajuda que sempre me dispensou.

Estrutura da Tese

Esta tese faz parte de uma linha de pesquisa conjunta que envolve os Departamentos de Tocoginecologia (DTG) e de Radiologia, serviços de Medicina Nuclear e Ressonância Nuclear Magnética, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP). Iniciada em 2003, tem por objetivo estudar novos métodos que auxiliem no diagnóstico e tratamento cirúrgico do câncer de mama.

Contém uma introdução ao tema com justificativas da pesquisa, os objetivos do projeto, descrição dos sujeitos de pesquisa e métodos utilizados. Em seguida, é apresentado 1 artigo original na língua inglesa já enviado para publicação no *Annals of Surgical Oncology* (2007). Os resultados e discussões estão inseridos nos artigos. Em seguida a tese apresenta as conclusões finais e referências bibliográficas.

Nos anexos foram incluídos: lista de verificação, ficha de coleta de dados, os termos para obtenção de consentimento livre e esclarecido dos sujeitos da pesquisa, os pareceres da Comissão de Pesquisa do DTG-FCM-UNICAMP, do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FCM-UNICAMP e o algoritmo do estudo.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	x
Resumo	xii
Summary	xiii
1. Introdução	14
2. Objetivos	24
2.1. Objetivo geral	24
2.2. Objetivos específicos	24
3. Sujeitos e Método	25
3.1. Desenho do estudo	25
3.2. Tamanho amostral	25
3.3. Variáveis	25
3.4. Seleção dos sujeitos	29
3.4.1. Critérios de inclusão	30
3.4.2. Critérios de exclusão	30
3.5. Técnicas	31
3.5.1. Medida do tumor na mamografia e exame clínico	31
3.5.2. Cintilografia mamária (CM)	31
3.5.3. Ressonância nuclear magnética (RM)	32
3.5.4. Cirurgia	34
3.5.5. Fusão da Ressonância nuclear magnética e Cintilografia mamária (MR/SM) ..	35
3.5.6. Anatomopatológica	36
3.6. Instrumentos para coleta dos dados	37
3.7. Coleta de dados	37
3.8. Controle de qualidade	38
3.9. Processamento e análise dos dados	38
3.10. Aspectos éticos	39
4. Publicação	44

5. Conclusões.....	60
6. Referências Bibliográficas	61
7. Anexos.....	70
7.1. Anexo 1 – Lista de Verificação	70
7.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados	71
1. Tamanho do tumor na ressonância magnética (RM):	71
2. Doença multifocal na RM:	71
3. Doença multicêntrica na RM:	71
4. Tamanho do tumor na anatomia-patológica (AP):	71
5. Doença multifocal na AP:	71
6. Doença multicêntrica na AP:	71
DESTACAR	71
7.3. Anexo 3 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa FCM.....	72
7.4. Anexo 4 – Parecer da Comissão de Pesquisa DTG	75
7.5. Anexo 5 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	76
7.6. Anexo 6 – Algoritmo do estudo.....	78

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

%	Porcentagem
ACR	American College of Radiology
AP	Anatomopatológico
BG	Background
BI-RADS®	Breast Imaging Report and Data System
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	Centímetros
CM	Cintilografia mamária
cps	Counts per second ou contagens por segundo
DTG	Departamento de Tocoginecologia
et al.	E outros (as)
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
Gd-DTPA	Gadopentetato de dimeglumina ou gadolínio
HC	Hospital das Clínicas
HE	Hematoxilina-eosina, Hematoxin and eosin

kg	Quilogramas
MBq	Megabequeréis
mCi	Miliquirri
ml	Mililitro
mm	Milímetros
mmol	Milimol
MR	Magnetic resonance
MR/SM	Magnetic resonance/scintimammography
QC	Quadrante central
QIL	Quadrante ínfero-lateral
QIM	Quadrante ínfero-medial
QSL	Quadrante súpero-lateral
QSM	Quadrante súpero-medial
ROI	Region of interest
RIME	Radioguided Intraoperative Margins Evaluation
RM	Ressonância magnética
SAS	Statistical analysis system
SM	Scintimammography
T	Tesla
Tc	Tecnécio
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Introdução: A correta avaliação da extensão local do câncer de mama é necessária para a escolha do tratamento local entre cirurgia conservadora e mastectomia.

Objetivo: Avaliar se a ressonância magnética (RM) é um bom preditor do tamanho tumoral, multifocalidade e multicentricidade. **Sujeitos e Métodos:** Vinte mulheres

com carcinoma mamário unilateral e unifocal, agendadas para mastectomia, realizaram RM. As medidas dos três diâmetros tumorais foram realizadas em milímetros e outros focos de captação do contraste foram avaliados. O resultado anatomopatológico da peça de mastectomia incluiu os três diâmetros tumorais em milímetros (mm) e descrição de outros focos tumorais, quando presentes. **Resultados:**

Os três diâmetros do tumor foram avaliados e os índices de concordância entre o AP e a RM foram de 95% para o diâmetro longitudinal e 85% para os diâmetros anteroposterior e transversal. A sensibilidade e a especificidade da RM no diagnóstico de doença multifocal foi de 78% e 82%, no diagnóstico de doença multicêntrica foi de 81% e 100% e sua acurácia foi de 80% e 85%. O Índice Kappa em relação a multifocalidade e a multicentricidade foi de 0,6 e 0,63, respectivamente. **Conclusão:** A RM pode ser usada como método complementar para auxiliar o planejamento cirúrgico.

Palavras-chaves: câncer de mama, ressonância magnética, extensão do tumor, multifocal, multicêntrico.

Summary

Introduction: Predicting the extent of local breast cancer is essential for making the choice between breast-conservation treatment and mastectomy. **Aim:** To determine whether preoperative breast magnetic resonance (MR) could predict size of index tumor, multifocality and multicentricity. **Patients and methods:** Twenty women with unilateral end unifocal breast cancer scheduled for mastectomy underwent breast MR. Measurements in the three diameters were taken in millimeters (mm) and other foci of contrast uptake were evaluated. The anatomopathologic (AP) result of the mastectomy specimen included measurements in the three diameters of the index tumor, taken in millimeters, and other foci of tumor. **Results:** The concordance index was calculated for each diameter and was 95% for longitudinal diameter and 85% for antero-posterior and transversal diameters. The MR sensitivity and specificity for multifocal disease was 78% and 82% and for multicentric disease was 81% and 100%, respectively. The Kappa index was 0,6 for multifocality and 0.63 for multicentricity. **Conclusion:** MR can be used as a complementary method for surgical planning.

Keywords: breast cancer, magnetic resonance, tumor extent, multifocal, multicentric.

1. Introdução

De acordo com dados brasileiros de 2006, o câncer de mama é o de maior incidência na população feminina, excluindo o câncer de pele (não-melanoma) (Brasil, 2006). Com base nos dados disponíveis de Registros Hospitalares brasileiros, 60% dos tumores de mama são diagnosticados em estadio III ou IV (Brasil, 2003).

O diagnóstico em estadios mais iniciais do câncer de mama e a preocupação em reduzir a mutilação causada pela mastectomia, possibilitou o desenvolvimento do tratamento conservador. A cirurgia conservadora objetiva um adequado controle local da doença associado a resultados cosméticos satisfatórios (Veronesi et al., 1995). Estudos randomizados demonstraram que a sobrevida global após mastectomia *versus* tratamento conservador com radioterapia pós-operatória são equivalentes (Veronesi et al., 1990; Arriagada et al., 1996). No entanto, verificaram uma incidência maior de recidiva local nas mulheres submetidas ao tratamento conservador, variando de 1,8% a 8,4% nos primeiros 5 anos e 8,4% a 17,2% após 10 anos (Fisher et al., 2002; Veronesi et al., 2002).

No entanto, ainda há controvérsias na literatura se a recidiva local após tratamento conservador tem impacto sobre a sobrevida da paciente. Deve-se considerar que a recidiva local é um preditor independente para aumento do risco de desenvolver metástases a distância (Pomp et al., 2005). Em estudo que avaliou 901 mulheres com câncer de mama unilateral menor ou igual a 3 centímetros de diâmetro, submetidas a tratamento conservador, a incidência de metástase a distância em um período de 10 anos foi de 10,9%. As pacientes com recidiva tumoral apresentaram risco relativo de 3,93 em comparação com aquelas sem recidiva, com significância estatística. Linfonodo positivo e curto intervalo de tempo entre a cirurgia e a recidiva foram relacionados a um maior risco para metástase a distância (Komoike et al., 2006). Além disso, a recidiva local é um evento altamente indesejável, resultando em intervenções cirúrgicas e tratamentos quimioterápicos adicionais (Brekelmans et al., 1999).

A recidiva local está relacionada a vários fatores, como: pacientes com idade inferior a 50 anos, tumor maior que 3cm, margem tumoral comprometida (Cèfaro et al., 2006), receptor de estrógeno negativo (Borger et al., 1994); componente intraductal extenso (Schnitt et al., 1984) e invasão vascular (Kunos et al., 2006). Margem comprometida é fator independente para recidiva local (Jakesz, et al. 2003). Em estudo que avaliou 1790 mulheres com carcinoma mamário unilateral estadios I e II, com ou sem componente intraductal extenso, as porcentagens de recidiva nos primeiros 5 anos estão entre 2% e 24% nos casos de margem comprometida; 6% a 16% nos casos de margens exíguas (<1mm); e, 2% a 7% nos casos de margens livres (Gage et al., 1996), fato que sugere a permanência

de doença não detectada, após o tratamento primário. O objetivo da margem livre, idealmente com 1cm de tecido mamário normal nas três dimensões, deve ser alcançado antes do início da radioterapia pós-operatória com o intuito de diminuir o risco de recidiva local (Sakarafas e Tsiotou, 2000). Nos casos de margem comprometida a ampliação desta deve ser considerada (Veronesi et al., 1995). Os fatores relacionados a intervenção cirúrgica adicional são componente intraductal extenso e margem positiva (Horst et al., 2005).

Algumas técnicas intra-operatórias foram desenvolvidas para reduzir a recorrência local, como: a utilização da ultrassonografia (Moore et al., 2001), congelação das margens, citologia do raspado do leito tumoral (Pinotti e Carvalho, 2002) e braquiterapia (Winchester et al., 2005). Observou-se redução na incidência de recidiva local em pacientes submetidas a avaliação da margem cirúrgica por congelação no intra-operatório (Camp et al., 2005) e submetidas a braquiterapia (Winchester et al., 2005).

Somado a isso, a margem tumoral livre não necessariamente, indica que a mama restante está livre de doença (Rubin et al., 1996; Gennaro et al., 2001). Rosen et al. (1975) avaliaram peças de mastectomias após simulação de quadrantectomia e descreveram 26% de câncer residual em tumores menores de 2cm, 38% em tumores maiores ou iguais a 2cm e 80% em tumores subareolares. Holland et al. (1985), avaliaram 282 peças de mastectomias e demonstraram tumor residual em 43% dos casos de margem de 2cm (14% de carcinoma invasivo e 27% de focos de carcinoma intraductal) e 10% nos casos de margem de 4cm (5% de carcinomas invasivos e 5% de carcinomas intraductal). Mais recentemente,

observou-se tumor residual em 41% das pacientes submetidas a tumorectomia: doença residual foi encontrada em 21% das pacientes com margem negativa, 63% daquelas com margem positiva e 56% com margem indeterminada (Scopa et al., 2006). Neste estudo, 24% dos tumores residuais eram carcinomas intraductais do mesmo tipo histológico do tumor primário e a presença de tumor residual não se relacionou com tamanho tumoral e grau nuclear ou histológico. Multifocalidade é descrita em 40% a 60% dos casos e multicentricidade em 21% a 31% dos casos (Egan., 1982; Holland et al, 1984; Vlastos et al, 2000). Apesar destes dados, deve-se considerar que cerca de 50% dos tumores malignos da mama tem uma extensão limitada, isto é, ausência de focos de tumor a mais de 1 cm da margem do tumor dominante (Faverly et al., 2001; Cao et al., 2005).

A mamografia é um método eficaz para o diagnóstico precoce do câncer de mama e, através do programa de rastreamento do câncer de mama utilizando-se a mamografia, foi possível reduzir a mortalidade do câncer de mama (Tabár et al., 2001). O exame mamográfico, usualmente associado a ultrasonografia, é o método mais utilizado para o diagnóstico e avaliação da extensão local do câncer de mama no pré-operatório (Howarth et al., 2005). A mamografia porém, possui limitações (Bluemke et al., 2004) principalmente nos casos de pacientes com idade inferior a 50 anos, com cirurgia ou radioterapia mamária prévia e tecido mamário denso (Saarenma et al., 2001). Utilizando-se técnica adequada, a mamografia apresenta sensibilidade entre 69% e 90% e especificidade entre 10% e 40% para o diagnóstico de câncer de mama, com falso negativo entre 10% e 30% (Boetes et al, 1995; Satake et al., 2000; Van Goethem et al., 2004;

Shah et al., 2005). Com relação a avaliação pré-operatória de mamas densas, a mamografia subestimou a extensão tumoral em 37% dos casos e não pode ser avaliada, devido a obscurecimento pelo parênquima mamário adjacente, em 24,6% dos casos (Van Goethem et al., 2004). A mamografia subestimou tanto o diâmetro tumoral (76%) como também a extensão de componente intraductal (52%) (Mumtaz et al., 1997). A mamografia digital apresentou maior sensibilidade que a mamografia convencional na detecção do câncer de mama, principalmente em mulheres mais jovens (entre 50 e 59 anos) e nos casos de mamas densas porém, sem significância estatística (Del Turco et al., 2007).

A ultrassonografia mamária é um bom método para estimar o diâmetro tumoral nos casos de carcinoma mamário invasivo, porém subestima possível componente intraductal adjacente (Fornage et al., 1985; Satake et al., 2000). A ultrassonografia da mama apresenta sensibilidade para a detecção do câncer de mama entre 70,8% e 85% (Boetes et al., 1995; Van Goethem et al., 2004), subestimando seu diâmetro em 37% dos casos (Van Goethem et al., 2004).

Assim, tanto a mamografia com a ultrassonografia apresentam limitações com relação a sensibilidade e especificidade na detecção do câncer de mama e não são capazes de prever a correta extensão do carcinoma de mama. A RM é um método diagnóstico complementar capaz de avaliar tecidos moles (Bluemke et al., 2004) e começou a ser utilizada na imagem mamária na década de 1980 e os bons achados preliminares resultaram em numerosos estudos na década de 1990, incluindo mais de 20 000 casos, demonstrando ser o exame de maior sensibilidade na detecção do câncer de mama invasivo (Shah et al.,

2005). A RM da mama apresenta alta sensibilidade para a detecção do câncer de mama, com valores que variam de 86% a 100% (Heywang-Köbrunner et al., 1997; Orel e Schnall, 2001; Howarth et al., 2005).

Não há um protocolo pré-estabelecido para a realização dos exames de RM. Imagens uni ou bilaterais, nos planos sagital, coronal ou axial, com ou sem compressão, podem ser realizadas. A utilização de uma sequência rápida é necessária devido à utilização de contraste endovenoso não iodado (gadolínio) para avaliar sua captação pelo tecido mamário nos primeiros minutos após sua administração, com o objetivo de caracterizar a cinética tumoral. O padrão de captação é proporcional à vascularização da lesão. Na interpretação das imagens, deve-se considerar a morfologia e a cinética (padrões de captação do contraste), utilizando-se os guidelines BI-RADS®, 2003 (*Breast Imaging Report and Data System*) [ACR, 2003], resultando em aumento da sensibilidade e da especificidade.

As características morfológicas associadas a lesões malignas são similares às características mamográficas, como: contornos irregulares ou espiculados, extensão ductal e distorção arquitetural com ou sem retração de pele e tecido glandular. Os padrões de captação são divididos em três curvas: tipo I captação progressiva nas sequências pós-contraste (progressiva), tipo II captação rápida e mantida (plateau) e tipo III que se caracteriza pela captação e lavagem rápidas (*washout*). As curvas tipo I são associadas a achados benignos e as tipo III a achados malignos, porém existe sobreposição dos achados em lesões que apresentam padrão de curva tipo II. A interpretação deve iniciar pela morfologia da

lesão e, posteriormente, considerar a cinética. A característica mais maligna deverá ser a responsável pela classificação final da lesão pelo sistema BI-RADS®.

Estudos mostram que a RM é superior a avaliação clínica, mamografia e ultra-sonografia em relação ao tamanho tumoral, multifocalidade e multicentricidade (Boetes et al., 1995; Satake et al., 1999; Hlawatsch et al., 2002; Bluemke et al., 2004; Van Goethem et al., 2004). A alta sensibilidade da RM resulta no diagnóstico de lesões em pacientes com mamografia negativa, auxiliando na avaliação da extensão local do câncer de mama através da detecção de focos de multicentricidade (Shah et al., 2005). A especificidade da RM é inferior a sensibilidade, variando de 50% a 70% (Heymang-Köbrunner et al., 1997). Devido a alta sensibilidade da RM, observa-se boa correlação entre o tamanho do tumor medido pela RM e o tamanho real medido pelo patologista (Wasser et al., 2002), identificando corretamente o tamanho tumoral em 83% dos casos (Julius et al., 2005). Van Goethem et al. (2004) descreveu sensibilidade de 98% para câncer mamário, 100% para carcinomas invasivos e 83% para carcinomas intraductais; superestimando a extensão tumoral em 31/67 pacientes.

A sensibilidade para multicentricidade varia de 95% a 100% e a especificidade para exclusão de doença multicêntrica de 82% a 97% (Fisher et al., 1999, Van Goethem et al., 2004; Shah et al., 2005). A RM no pré operatório de mulheres com mamas densas e câncer de mama alterou o planejamento cirúrgico em 43% dos casos; 32,3% foram submetidas corretamente a ressecções mais amplas e 7,7% foram submetidas desnecessariamente a ressecções mais amplas devido a achado falso positivo (Van Goethem et al., 2004). Fisher et

al. (1999) detectou através da RM 8,9% de multifocalidade e 7,1% de multicentricidade, com falso positivo de 12,3%. Após cirurgia conservadora, a RM mostrou sensibilidade de 97% para diagnóstico de doença residual e 94% para diagnóstico de doença multicêntrica (Hwang et al., 2003). Além disso, a RM é útil na avaliação de invasão do músculo peitoral e acometimento do mamilo, fatos que também apresentam consequências para o planejamento cirúrgico (Shah et al., 2005). A avaliação pré-operatória do câncer de mama através da RM parece ser mais útil nos casos de mamas densas (Hlawatsch et al., 2002), tumores T2 e T3 (Tillman et al., 2002) e carcinomas lobulares invasivos (Bedrosian et al., 2003). A realização da RM no pré-operatório reduziu em 10% a necessidade de re-excisão (Harms et al., 2005).

O limitante da RM da mama parece ser a detecção das áreas de carcinoma intraductal, fator importante na recidiva local (Hylton et al., 2005). Isto se deve, provavelmente, ao fato do carcinoma intraductal se apresentar geralmente na forma de microcalcificações e não apresentar angiogênese tumoral (Shah et al., 2005). A RM para a avaliação do carcinoma intraductal apresentou acurácia de 82% predizendo doença residual e 90% predizendo multicentricidade, sendo estatisticamente melhor que a mamografia, com melhor sensibilidade e maior valor preditivo negativo (Hwang et al., 2003). Em estudo que avaliou 367 mulheres de alto risco para câncer de mama, a RM diagnosticou 14 carcinomas intraductais, dos quais mais da metade eram ocultos à mamografia (Moris et al., 2003). A RM apresentou sensibilidade de 89% a 94% para detecção de doença

residual após biópsia excisional, com intervalo de 24 a 28 dias da cirurgia (Orel et al., 1997; Frei et al., 2000), com especificidade de 70% (Lee et al., 2004).

A RM apresenta falsos negativos, não só em relação a carcinoma intraductal, com também invasor, dos tipos histológicos ductal e lobular (Lee, 2004). É necessário ressaltar que a RM deve ser interpretada em conjunto com os achados da mamografia e, quando pertinente, da ultrassonografia, aumentando assim a acurácia do diagnóstico (Lee, 2004).

Em estudo que avaliou 405 lesões malignas, ocorreram 50 casos de falso positivos que corresponderam, na maioria dos casos, a áreas de displasia, adenose focal e fibroadenomas (Fischer et al., 1999). Achados incidentais de áreas de realce pelo contraste são descritos em 16% a 29% das pacientes que se submetem a RM mamária (Brown et al., 2001; Teifke et al., 2003). O parênquima mamário normal pode apresentar realce pelo contraste, principalmente em pacientes na pré-menopausa, pela variação hormonal durante o ciclo menstrual, estimulando o tecido glandular (Kuhl et al., 1997).

A adequada avaliação do tamanho tumoral, presença ou ausência de focos de multifocalidade e multicentricidade são considerações importantes quando a cirurgia conservadora está sendo considerada. A questão central é quanto de tecido mamário retirar para se obter adequado controle local da doença e melhor efeito cosmético satisfatório. Sendo a RM da mama o exame de melhor sensibilidade para a detecção do câncer de mama, sua realização no pré-operatório poderia avaliar tamanho tumoral, extensão intraductal, multifocalidade

e multicentricidade, auxiliando a escolha do tratamento cirúrgico adequado. A correta avaliação da extensão local do câncer de mama diminuiria as taxas de recidiva local e, a mastectomia poderia ser indicada como primeiro tratamento, quando necessário.

Porém, há poucos estudos comparando os achados da RM de mama com o estudo anatomopatológico de toda peça de mastectomia, proporcionando uma avaliação completa dos quadrantes mamários. Tendo isso em vista, foi realizado um projeto de pesquisa no qual a mama foi avaliada em sua totalidade tanto pela RM como pelo estudo AP, com o objetivo de avaliar se a RM no pré-operatório poderia auxiliar no planejamento cirúrgico, predizendo a extensão local do carcinoma mamário.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar o desempenho da ressonância magnética mamária no estadiamento local do câncer de mama.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a concordância entre os diâmetros tumorais (longitudinal, transversal e antero-posterior) medidos pela RM e os medidos pela AP.
- Avaliar a sensibilidade e a especificidade da ressonância mamária com relação a multifocalidade.
- Avaliar a sensibilidade e a especificidade da ressonância mamária com relação a multicentricidade.

3. Sujeitos e Método

3.1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo descritivo.

3.2. Tamanho amostral

Como as técnicas estudadas nesse projeto de pesquisa são inéditas, na revisão da literatura não foram identificados estudos nos quais tivessem sido aplicadas. Por isto não foi possível o cálculo de um tamanho amostral. Foi decidido estudar mulheres que seriam submetidas à mastectomia no CAISM/ UNICAMP, no período de janeiro a dezembro de 2005. Foram incluídas 23 mulheres sendo que 20 realizaram ressonância magnética.

3.3. Variáveis

A seguir são apresentadas as variáveis que foram estudadas, suas definições e respectivas categorias:

- Intensidade de captação cintilográfica: quantidade de radiação emitido pelo radiofármaco e detectado pela cintilografia mamária, *segundo laudo do médico nuclear*. Categorias: ausente, discreta, moderada e acentuada.
- Padrão de captação cintilográfica: tipo de imagem formada pela cintilografia mamária após detecção da radiação emitida pelo radiofármaco, *segundo laudo do médico nuclear*. Categorias: homogêneo focal, homogêneo difuso, heterogêneo focal, heterogêneo difuso.
- Tempo ideal para cirurgia radioguiada: intervalo transcorrido, em minutos, desde a infusão do radiofármaco até que a relação entre a contagem de radiação do tumor e radiação de fundo seja máxima, *avaliado pelo médico nuclear através das curvas de contagem de radiação por tempo das imagens cintilográficas dinâmicas*.
- Contagem de radiação mama oposta: quantidade de radiação na mama sem câncer detectada pelo probe, em contagens por segundo (cps), no período intraoperatório após injeção do radiofármaco, *realizada pelo cirurgião no tempo ideal para cirurgia radioguiada*.
- Contagem de radiação peritumoral: quantidade de radiação próximo ao tumor detectada pelo probe, em contagens por segundo (cps), no período intraoperatório após injeção do radiofármaco, *realizada pelo cirurgião no tempo ideal para cirurgia radioguiada nas margens superior, inferior, medial e lateral*.
- Tecido retirado pela cirurgia radioguiada (segmentectomia): tamanho, em milímetros, do tecido mamário ressecado com a orientação da cirurgia radioguiada, *medido pelo cirurgião com uma régua milimetrada em 3 diâmetros transversal, longitudinal e anteroposterior*.

- Doença residual: foco de carcinoma restante na mama após a cirurgia radioguiada, *verificado pelo patologista*. Categorias: ausente, intraductal, invasor, intraductal e invasor.
- Doença multifocal: 2 ou mais focos de carcinoma mamário no mesmo quadrante.
- Doença multicêntrica: 1 ou mais focos de carcinoma mamário em outro quadrante, não do tumor principal.
- Distância do foco residual: distância, em milímetros, entre o foco mais distante de carcinoma na mama residual e a margem de ressecção da área retirada, *medida microscopicamente pelo patologista*.
- Tamanho da doença residual: dimensões, em milímetros, do maior foco de carcinoma encontrado na mama residual, *avaliada pelo patologista microscopicamente*.
- Margem da segmentectomia: presença de foco de carcinoma no limite do tecido mamário ressecado pela cirurgia radioguiada, *verificado microscopicamente pelo patologista*. Categorias: presente (comprometida) e ausente (livre).
- Distância das margens livres: distância, em milímetros, entre o tumor na segmentectomia e a margem de ressecção da área retirada, *medida microscopicamente pelo patologista em 4 localizações: superior, inferior, medial e lateral*.
- Margens comprometidas: face da segmentectomia que apresenta comprometimento por carcinoma, *avaliado pelo patologista microscopicamente*. Categorias: medial, lateral, superior, inferior

- Tamanho do tumor: dimensões, em milímetros, do maior foco de carcinoma, *medido macro e microscopicamente pelo patologista, em 3 diâmetros transversal, longitudinal e anteroposterior.*
- Tamanho clínico do tumor: dimensões, em milímetros, do maior foco de carcinoma à palpação prévia à cirurgia, *medida pelo pesquisador com uma régua milimetrada, em 2 diâmetros: transversal, longitudinal.*
- Tamanho mamográfico do tumor: maior diâmetro do foco de carcinoma segundo a última mamografia realizada pela mulher antes da cirurgia (sem magnificação) *medida pelo pesquisador com uma régua milimetrada, em 3 diâmetros: transversal, longitudinal e anteroposterior.*
- Tamanho do tumor na RM: dimensões, em milímetros, do maior realce de contraste correspondente ao tumor no exame de RM, *medido pelo radiologista na tela do computador, em 3 diâmetros transversal, longitudinal e anteroposterior.*
- Tamanho do tumor na RM/CM: dimensões, em milímetros, da área de intersecção entre a RM e a CM, *medido pelo pesquisador na tela do computador, em 2 diâmetros: longitudinal e anteroposterior.*
- Idade: tempo transcorrido em anos entre a data de nascimento (que consta no prontuário) e data de admissão ao estudo, *calculada pelo pesquisador principal.*
- Mama submetida à cirurgia: A mama acometida pelo câncer, *segundo consta no prontuário médico.* Categorias: direita, esquerda.
- Biópsia: tipo de abordagem realizada para diagnóstico histológico do câncer de mama, *segundo o prontuário médico.* Categorias: agulha grossa, cirúrgica.

- Local do tumor: região da mama onde está situada a maior extensão tumoral, *segundo a palpação realizada pelo pesquisador*. Categorias: quadrante súpero-lateral (QSL), quadrante súpero-medial (QSM), quadrante ínfero-lateral (QIL), quadrante ínfero-medial (QIM), quadrante central (QC).
- Tamanho da mama: volume mamário, avaliada através do número do sutiã usado pela mulher, segundo referido por ela no momento da inclusão no estudo. Categorias: pequena (38 – 42); média (44 – 46); grande (48 – 56).
- Estadiamento clínico do tumor: avaliação da extensão da doença, *segundo consta no prontuário médico antes da cirurgia*. Categorias: I, II, III e IV (AJCC, 2002).
- Padrão de densidade mamográfica: porcentagem de tecido glandular da mama em relação ao tecido gorduroso, *avaliada pelo pesquisador na última mamografia realizada pela mulher antes da cirurgia*. Categorias: baixa [padrão N1 e P1]; alta [padrão P2 e DY] (Wolfe, 1976).
- Número de fragmentos: quantidade de secções da mama utilizadas pelo patologista para realizar o exame histopatológico

3.4. Seleção dos sujeitos

Os sujeitos foram mulheres acompanhadas no Ambulatório de Patologia Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM)/ Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). A admissão no estudo foi feita no próprio Ambulatório e se restringiu às mulheres com câncer de mama que tinham indicação de mastectomia de uma forma consecutiva, no período de janeiro a dezembro de 2005. As mulheres foram abordadas pelo pesquisador que explicou

brevemente o estudo e perguntou se elas estariam interessadas em participar. O pesquisador aplicou a Lista de Verificação (Anexo 1) a cada uma para garantir o cumprimento dos critérios de admissão.

3.4.1. Critérios de inclusão

A seguir estão os critérios de inclusão e suas definições:

- a)* Diagnóstico de carcinoma ductal invasivo de mama – tumor maligno de mama confirmado por estudo histológico de biópsia.
- b)* Tumor unilateral – presença de câncer em apenas uma das mamas.
- c)* Tumor unifocal – presença de um único foco de tumor diagnosticado até o momento da inclusão no estudo pelo exame clínico, mamografia ou ultrassonografia.

3.4.2. Critérios de exclusão

A seguir estão os critérios de exclusão e suas definições:

- a)* Biópsia excisional – tumor retirado por completo para o diagnóstico.
- b)* Quimioterapia neoadjuvante – realização de quimioterapia prévia a cirurgia.
- c)* Doença recidivada – retorno da doença após tratamento prévio.
- d)* Material metálico no corpo – presença de qualquer objeto de metal no corpo da mulher que não possa ser retirado, como próteses, parafusos, placas, pinos, marcapassos.

- e) Claustrofobia – estado psicopatológico caracterizado pelo medo de estar ou passar em lugares fechados ou de tamanho reduzido.

3.5. Técnicas

3.5.1. Medida do tumor na mamografia e exame clínico

Todas as mulheres incluídas no estudo tinham mamografia recente (há menos de 1 mês antes da cirurgia) nas incidências cranio-caudal e médio lateral oblíqua sem ampliações. O tumor foi medido em 3 diâmetros com uma régua milimetrada pelo pesquisador na sala operatória, com as imagens colocadas em um negatoscópio. Na incidência crânio caudal foi medido os diâmetros anteroposterior e transversal e na incidência médio lateral oblíqua foi medido o diâmetro longitudinal.

O exame clínico foi realizado pelo pesquisador no momento da cirurgia. As pacientes ficaram em decúbito dorsal com os braços abertos e o tumor palpável foi medido em 2 diâmetros (transversal e longitudinal) com uma régua milimetrada.

3.5.2. Cintilografia mamária (CM)

As mulheres foram submetidas a CM com ^{99m}Tc -sestamibi (Cardilite[®], Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, Inc., Massachusetts, USA) de 2 a 10 dias antes da cirurgia, no Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP/ Serviço de Medicina Nuclear. Utilizou-se a dose de 740 MBq (20 mCi) administrados em veia previamente cateterizada com cânula plástica estéril no pé contralateral à

lesão da mama (para evitar captação do sítio de injeção), seguido de 10ml de solução salina a 0,9%.

A CM foi realizada em uma câmara de cintilação equipada com colimadores de furos paralelos e de baixa energia (Sopha DST, Sopha Medical Vision), acoplada a um computador. A paciente ficou em uma maca dedicada em decúbito ventral e as imagens foram obtidas nas projeções laterais e oblíquas posteriores das mamas e anterior do tórax e axilas.

Nos 15 primeiros minutos após a administração do radiofármaco foram obtidas imagens dinâmicas na projeção lateral da mama acometida com a neoplasia. Em seguida foram realizadas as imagens estáticas. Nas imagens dinâmicas foram traçadas regiões de interesse (region of interest - ROI) ao redor do tumor (alvo) e no tecido normal (radiação de fundo ou background – BG) e gerado por computador um gráfico de contagem de radiação por unidade de tempo. Então foi possível verificar, em cada paciente, o tempo no qual houve maior diferença de contagem de radiação entre o tumor e a mama normal (BG). Com isto, determinou-se o tempo ideal para iniciar a cirurgia radioguiada. As imagens foram analisadas em filme fotográfico e por leitura direta na tela do computador pelo método de análise duplo cego, sendo feita por 2 médicos nucleares.

3.5.3. Ressonância nuclear magnética (RM)

O exame de RM foi realizado no HC UNICAMP/ Serviço de Ressonância Magnética com um aparelho de 2.0T (Elscint Gyrex 2T Prestige, Elscint Ltd,

Haifa, Israel), no mesmo dia em que a paciente realizou a CM. As mulheres foram posicionadas em decúbito ventral em bobina específica, ficando as mamas pendentes e sem qualquer compressão durante o procedimento.

As seqüências de imagens realizadas foram: T1 com saturação de gordura (TE 16, TR 730, TA 160, NEX 2, 4mm sem gap, matriz 300x240), T2 com saturação de gordura (TE 96, TR 6000, TA 150, matriz 300x242, NEX 2, 4mm sem gap) e gradiente eco 3D pré contraste e nos minutos 1, 2, 5 e 6 após a injeção do contraste sem mobilização da paciente. Utilizou-se a dose de 0,1mmol/kg de gadolínio (gadopentetato de dimeglumina ou Gd-DTPA) [Viewgam®, Laboratórios Bacon S.A.I.C., Bueno Aires, Argentina] infundido em bolo em veia do membro superior após previa cateterização com cânula plástica estéril. As seqüências T1 e T2 foram realizadas nos três planos (coronal, sagital e axial) e o gradiente eco 3D no plano sagital (figuras 1, 2 e 3). Foram realizadas imagens de subtração quando necessárias.

Foi avaliado qualquer imagem de realce de contraste suspeitos correspondente ao tumor e outros focos em filme fotográfico e por leitura direta na tela do computador. O tumor foi medido na tela do aparelho de ressonância, utilizando-se o aplicativo “line”. Foram realizadas as medidas nos 3 diâmetros (anteroposterior, transversal e longitudinal), em milímetros, na seqüência de maior realce de contraste, pelo mesmo radiologista.

3.5.4. Cirurgia

No momento da cirurgia, após as pacientes estarem anestesiadas, foi injetado 740MBq de ^{99m}Tc -sestamibi da mesma forma descrita anteriormente na realização da CM. Esperou-se o tempo ideal para iniciar a cirurgia radioguiada, estimado previamente em cada paciente. Primeiramente, a contagem de radiação da mama contralateral sem câncer foi medida com uma sonda de detecção dos raios gama – “probe” (Europrobe[®] systems CE0459, Eurorad, France) e foi determinada como a radiação de fundo (background – BG). Então, a contagem de radiação do tumor foi verificada sendo sempre maior que BG. Assim foi realizada uma segmentectomia com o auxílio do probe (cirurgia radioguiada) para definir as margens de ressecção. Partindo com o probe do tumor, as margens foram consideradas livres quando a contagem de radiação era menor ou igual ao BG. O probe sempre foi angulado de forma a não ser apontado para o tórax da paciente. O acometimento de pele, da fáscia profunda e presença de outros focos tumorais foram analisados na RM e foram englobados na ressecção. O procedimento descrito caracterizou a Avaliação Radioguiada Intraoperatória das Margens (Radioguided Intraoperative Margins Evaluation – RIME). As incisões da pele utilizadas dependiam da localização do tumor sendo semelhante a incisão feitas em cirurgias conservadoras.

Após a segmentectomia, checkou-se a contagem de radiação de leito tumoral e se a radiação residual fosse maior que o BG aquela margem era ampliada. A contagem de radiação *ex vivo* das margens segmentectomia também foi realizada. Após a retirada do tumor, as pacientes foram submetidas a

mastectomia radical modificada segundo Madden (Madden, 1972). As margens da segmentectomia foram identificadas com fios de sutura. As duas peças (segmentectomia e mama residual) foram submetidas a exame anátomo-patológico.

3.5.5. Fusão da Ressonância nuclear magnética e Cintilografia mamária (MR/SM)

Para a fusão das imagens foi desenvolvido um software em linguagem visual usando o ambiente do MATLAB[®] software versão 6.5 (The MathWorks, Inc.,USA). O software contém 3 janelas de visualização na parte superior onde são abertas as imagens de RM, CM e a da fusão (MR/SM). Na parte inferior estão presentes os módulos de comando: "Abrir RM", "Abrir CM", "Mudar corte da RM", "zoom" e "ajuste de posição" para RM e CM e "Medir". Inicialmente, a imagem de RM no plano sagital era aberta na primeira janela e se ajustava o zoom e a posição da imagem. Na seqüência, a imagem de CM na visão lateral era aberta na segunda janela e realizou-se o ajuste do zoom e posição de forma que o tamanho do pixel de ambas as imagens (RM e CM) fossem idênticos.

A imagem de fusão foi formada na terceira janela de visualização através da movimentação das imagens de RM e CM até que os contornos da mama se tornassem coincidentes, utilizando-se alguns pontos de referência como: o mamilo e a junção da mama com o músculo peitoral. Como a CM é uma imagem planar, foi utilizado para realização da fusão o corte da RM que continha o mamilo por ser o de maior área. Então, os cortes da RM eram

mudados, usando o módulo “Mudar corte da RM”, até se atingir o corte que continha a maior dimensão tumoral.

Para realizar a medida do tumor na MR/SM considerou-se tumor a área de intersecção das imagens do tumor na RM e CM. Foi utilizada para a fusão das imagens a seqüência da RM gradiente eco 3D pós contraste. O tumor foi medido em 2 diâmetros : anteroposterior e longitudinal . O tamanho do pixel da RM em um padrão DICOM 3.0 foi usado para realizar as medidas, sempre considerando os ajustes de zoom que era feito automaticamente pelo software. Todas as imagens foram interpretadas pela mesma pessoa.

3.5.6. Anatomopatológica

A área retirada pela cirurgia radioguiada (segmentectomia) teve as suas margens marcadas com tinta nanquim, bem como o leito tumoral na mama residual. Foram realizados cortes em todo o material a cada 1cm e realizado estudo macroscópico das peças. Toda área suspeita a macroscopia mais 3 a 4 fragmentos aleatórios não suspeitos em cada quadrante foram inseridas em bloco de parafina. As lâminas foram coradas por hematoxilina-eosina (HE) e estudadas por microscopia óptica (microscópio Zeiss®).

O tamanho do tumor foi medido à fresco em 3 diâmetros (anteroposterior, transversal e longitudinal) macroscopicamente. Na segmentectomia foi analisado presença ou ausência de carcinoma invasor ou intraductal comprometendo as margens. Foi considerada margem comprometida quando os focos de carcinoma

estavam em contato com a tinta nanquim à microscopia. Na mama residual, foi avaliada a presença ou ausência de focos tumorais invasivos ou intraductal remanescentes, suas dimensões, sua localização e sua distância ao leito tumoral.

3.6. Instrumentos para coleta dos dados

Foram utilizados dois instrumentos: lista de verificação e ficha de coleta de dados (Anexos 1 e 2), criadas especialmente para esse estudo. A ficha de coleta de dados deste estudo não abrangeu todos os dados da linha de pesquisa conjunta dos Departamentos de Tocoginecologia e de Radiologia, se restringindo a dados relevantes para o estudo em questão. A Lista de Verificação foi testada em mulheres que são atendidas no Ambulatório. A Ficha de Coleta de Dados foi testada, pelo pesquisador, nas primeiras mulheres submetidas à técnica cirúrgica do estudo.

3.7. Coleta de dados

Os dados foram coletados pelo pesquisador, o qual transferiu as informações das mulheres e dos laudos dos exames (RM, e anatomopatológico) para a Ficha de Coleta de Dados.

3.8. Controle de qualidade

Para garantir a qualidade do estudo, primeiramente, os instrumentos e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram testados em mulheres do Ambulatório de Patologia Mamária e as modificações necessárias foram feitas.

Para assegurar a homogeneidade das técnicas: as imagens da CM foram analisadas por apenas dois médicos nucleares experientes de maneira duplo-cega e em caso de discordância entre eles, um terceiro foi utilizado. Da mesma forma foram analisadas as RM por médicos radiologistas experientes. As cirurgias foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica composta por três médicos mastologistas após prévia padronização da técnica. O exame anatomopatológico foi laudado por 2 médicos patologistas experientes. A análise das imagens de MR/SM foram realizadas pelo pesquisador que desconhecia o resultado dos outros exames.

3.9. Processamento e análise dos dados

Todas as fichas foram revisadas e as eventuais informações faltantes ou incoerentes foram reanalisadas pelo pesquisador, mediante consulta aos laudos dos exames. Foi criada uma planilha de dados no programa *Microsoft EXCEL*[®], que indica qualquer inconsistência nos dados inseridos.

Foi realizada uma análise descritiva e percentual dos dados coletados, calculou-se média, desvio padrão e mediana. A concordância entre os diâmetros

tumorais medidos pela RM e pelo AP foi calculada usando o teste exato de Fisher. Os diâmetros foram considerados concordantes quando a diferença foi inferior a 5 mm e discordantes quando a diferença foi igual ou maior a 5 mm. A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, acurácia e o índice Kappa foram calculados para multifocalidade e multicentricidade, considerando como padrão ouro o resultado AP. A análise dos dados foi feita com o software SAS versão 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

3.10. Aspectos éticos

Nesse estudo foram respeitados os princípios éticos enunciados na Declaração de Helsinque (World Medical Association, 2000) e na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de Faculdade de Ciências Médicas FCM/ UNICAMP (Anexo 3) e Comissão de Pesquisa de DTG/FCM/UNICAMP (Anexo 4). Por se tratar de pesquisa com seres humanos algumas observações devem ser feitas:

- As mulheres incluídas na pesquisa receberam um esclarecimento verbal, dado pelo pesquisador, no Ambulatório de Patologia Mamária CAISM/ UNICAMP. Durante o esclarecimento foram informados os seguintes itens do estudo: objetivos, justificativa, procedimentos realizados, riscos possíveis, benefícios esperados, sigilo da identidade e liberdade de recusa em participar, sem nenhum prejuízo.

- Depois as mulheres, que se interessaram em participar, receberam e leram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) [Anexo 5]. Foram incluídas na pesquisa apenas as mulheres que voluntariamente concordaram em participar do estudo. Elas assinaram o TCLE e receberam uma cópia do mesmo.
- Com relação a cintilografia mamária, nenhuma reação adversa grave foi verificada com a infusão do sestamibi-99mTc como angina, dor torácica e morte (Torizuka et al., 1991). Sintomas mais leves foram descritos como cefaléia, náuseas, alterações do paladar e parosmia, porém infreqüentemente. Raramente ocorrem reações alérgicas ou anafiláticas graves como eritema multiforme associada ao uso do sestamibi-99mTc (Thomson e Allman, 2001).
- Com relação a ressonância magnética, as mulheres que possuem qualquer material metálico no corpo são contra-indicadas a realizar o exame, por isso esse foi um critério de exclusão da pesquisa. As mulheres que tem claustrofobia necessitariam ser sedadas para realizarem o exame, portanto foram também excluídas. O contraste utilizado (gadolínio) se mostrou seguro, apresentando reações adversas em apenas 2,4 % das vezes (Nelson et al., 1995). Dentre as reações descritas a maioria são leves como: náuseas, vômitos, urticária, eritema difuso, irritação na pele (Murphy et al., 1996), cefaléia, perversão do paladar e vasodilatação (Kirchin et al., 2001). Reações graves são extremamente raras, foram descritos relatos de

casos de anafilaxia (Weiss, 1990, Murphy et al., 1996), artralgia generalizada (Wexler e Spencer, 1993) e nenhum caso de óbito (Murphy et al., 1996). Foram utilizados protetores auriculares durante o exame devido ao ruído do aparelho.

- Com relação ao tratamento do câncer, não houve prejuízos para as mulheres que participaram da pesquisa. Isso porque, após a retirada da área com a cirurgia radioguiada foi realizada a mastectomia, conforme o tratamento cirúrgico do câncer proposto antes da mulher ser incluída no estudo.
- O tempo de cirurgia aumentou em alguns minutos, tempo estimado para realização da segmentectomia radioguiada.
- Foi mantida em sigilo a identidade da mulher, cujos dados foram identificados apenas pelo número de registro no estudo.

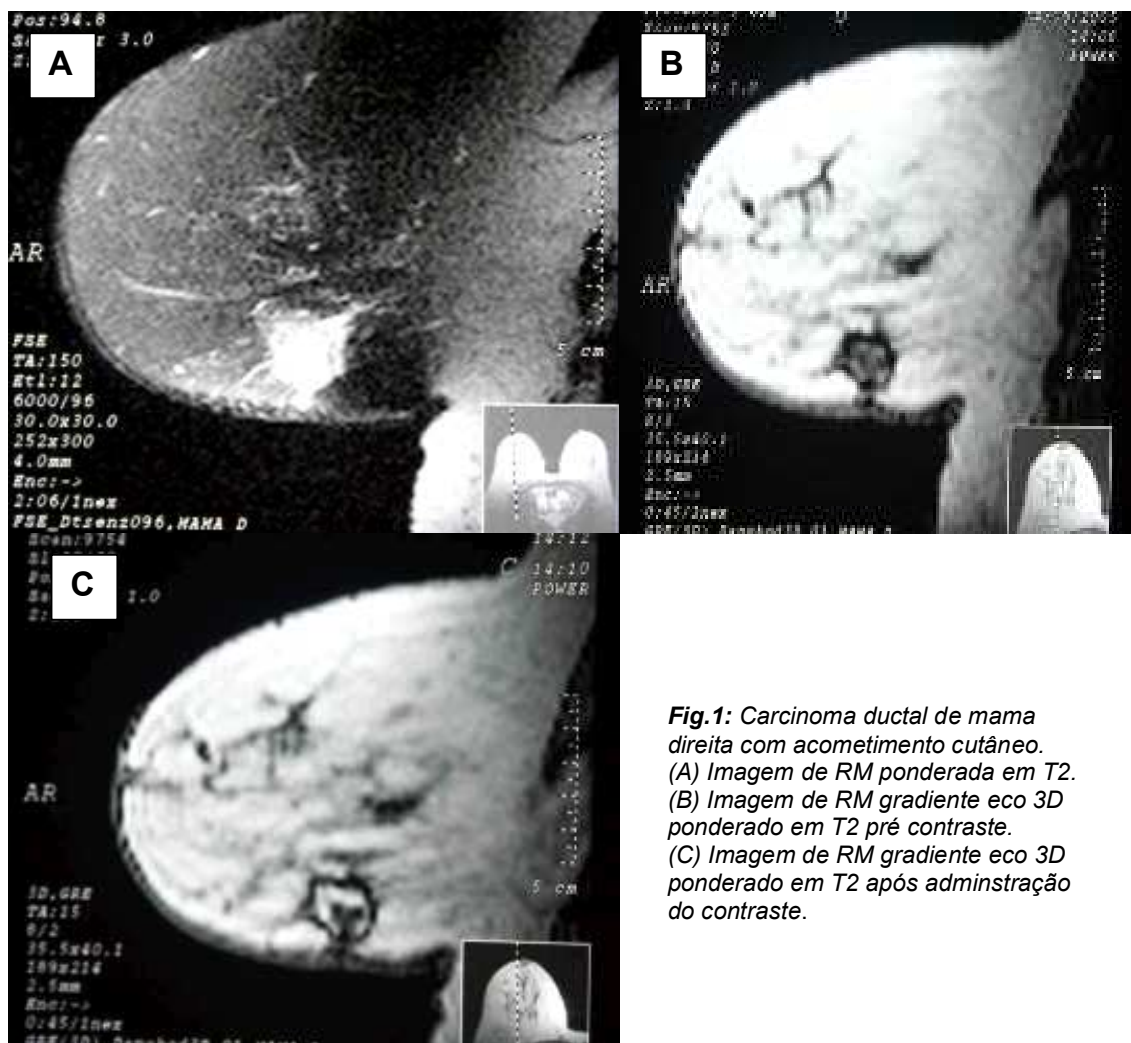


Fig.1: Carcinoma ductal de mama direita com acometimento cutâneo.
(A) Imagem de RM ponderada em T2.
(B) Imagem de RM gradiente eco 3D ponderado em T2 pré contraste.
(C) Imagem de RM gradiente eco 3D ponderado em T2 após administração do contraste.

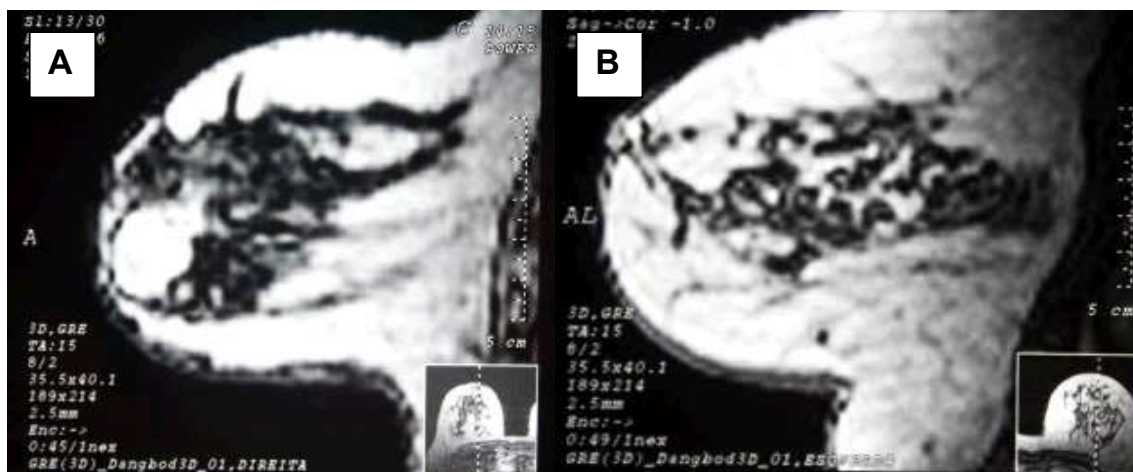


Fig.2: Carcinoma dical de mama direita. (A) Imagem de RM gradiente eco 3D ponderado em T2 após administração do contraste. (B) Imagem de RM gradiente eco 3D ponderado em T2 após administração do contraste demonstrando focos de carcinoma intraductal multifocal.

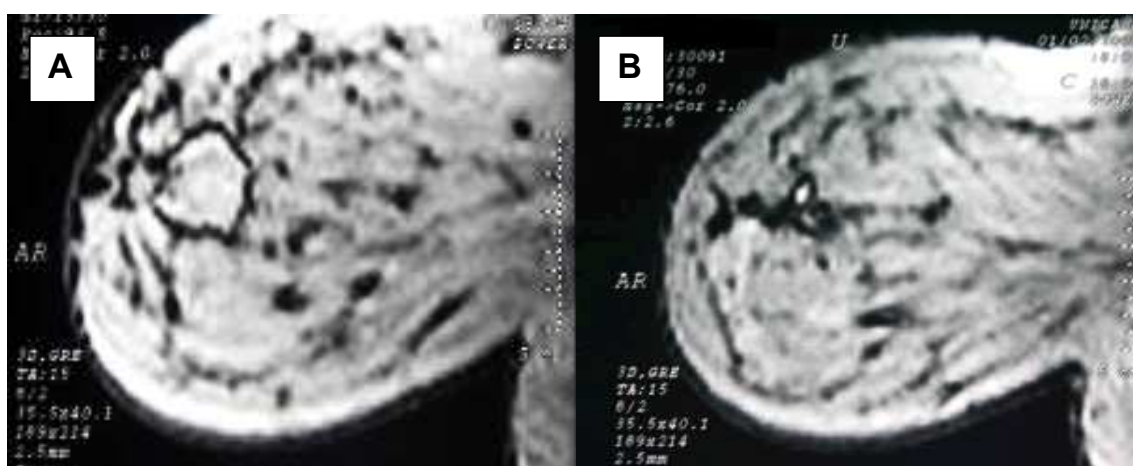


Fig.3: Carcinoma dical de mama esquerda. (A) Imagem de RM gradiente eco 3D ponderado em T2 após administração do contraste. (B) Imagem de RM gradiente eco 3D ponderado em T2 após administração do contraste demonstrando foco de carcinoma invasor multicêntrico.

4. Publicação

24-Oct-2007

Dear Dr. Bianchessi:

Your manuscript entitled "Role of MR imaging in predicting the extent of local breast cancer." has been successfully submitted online and is presently being given consideration for publication in the Annals of Surgical Oncology.

Your manuscript ID is ASO-2007-10-0747.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/aso> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/aso> .

Thank you for submitting your manuscript to the Annals of Surgical Oncology.

Sincerely,

Annals of Surgical Oncology Editorial Office

Role of MR imaging in predicting the extent of local breast cancer

MR in predicting the extent of breast cancer

Susana Trigo Bianchessi¹, César Cabello², Giuliano Mendes Duarte², Nelson Caserta³, Renato Zocchio Torresan², Priscilla Trigo Bianchessi¹, Marcelo Alvarenga⁴

- (1) Division of Magnetic Resonance Imaging, Department of Radiology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil
- (2) Division of Oncology and Senology, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil
- (3) Department of Radiology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil
- (4) Department of pathology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

Corresponding author: Susana Trigo Bianchessi

Rua Coelho Neto, 222 apto 23, CEP 13023-020, Campinas, São Paulo, Brazil

Tel.: 55 19 32332503 Fax.: 55 19 32515058

e-mail address: subianchessi@yahoo.com.br

Role of MR imaging in predicting the extent of local breast cancer

Summary

Introduction: Predicting the extent of local breast cancer is essential for making the choice between breast-conservation treatment and mastectomy. **Aim:** To determine whether preoperative breast magnetic resonance (MR) could predict size of index tumor, multifocality and multicentricity. Patients and methods: Twenty breast cancer patients scheduled for mastectomy underwent breast MR. Measurements in the three diameters were taken in millimeters and other foci of contrast uptake were evaluated. The anatomo-pathologic (AP) result of the mastectomy specimen included measurements in the three diameters of the index tumor, taken in millimeters (mm), and other foci of tumor. Results: The concordance index was calculated for each diameter and was 95% for longitudinal diameter and 85% for antero-posterior and transversal diameters. The MR sensitivity and specificity for multifocal disease was 78% and 82% and for multicentric disease was 81% and 100%, respectively. Conclusion : MR can be used as a complementary method for surgical planning.

Keywords: breast cancer, magnetic resonance, tumor extent, multifocal, multicentric

Introduction

Local recurrence of breast cancer is associated with patients of younger than 50 years of age, lesions of larger than 3 centimeters, positive tumor margins after lumpectomy ¹, negative hormone receptor, angiolymphatic invasion ² and extensive intraductal component ^{3,4}.

A positive margin after lumpectomy is seen in 40–70% of cases⁵ and is one of the most important predictive factors for breast cancer recurrence ⁶. During the first five years after lumpectomy, local recurrences are seen in 2-24% in patients with positive margins, 6-16% in patients with closed margins and in 2-7% of patients with negative margins ⁷, indicating residual tumor after breast conservation. A negative margin, however, does not indicate complete tumor resection ^{8,9}. Rosen et al ¹⁰ analyzed histologic results of mastectomies after lumpectomy simulation and reported 26% of residual tumor in lesions with less than 2 centimeters and 38% residual tumor in lesions of larger than 2 centimeters. Holland et al ¹¹ analyzed histologic results of 282 mastectomies and found that 42% of tumor foci were more than 2 centimeters from the reference tumor and that 28% of tumor foci were more than 4 centimeters from the reference tumor. Residual tumor was found in 41% after breast conservation: in 21% of the patients with negative margins and 93% of the patients with positive margins ¹².

Distance metastases are associated with local recurrence. Breast conservative surgery is mostly planned based on mammography and ultrasound, however mammography and ultrasound have been shown to underestimate tumor extension ⁵. MR, in contrast, is highly sensitive for invasive breast cancer (95-

100%) and tumor size measurement by MR has a good correlation with tumor size measurement by AP¹³. MR is reported to be more accurate in demonstrating multifocality and multicentricity disease than mammography and ultrasound, changing surgical management¹⁴. However, there are few studies available that compare breast MR before surgery with mastectomy pathological results. The aim of this study was to determine whether pre-operative MR could predict size of index tumor, multifocality and multicentricity.

Patients and methods

Patients

Twenty breast cancer patients scheduled for mastectomy from January 2005 to June 2005 at the Women's Integral Healthcare Center of the Universidade Estadual de Campinas, Brazil. Inclusion criteria were histologic diagnosis of invasive ductal carcinoma and unifocal and unilateral tumor. Exclusion criteria were excisional biopsy, neoadjuvant chemotherapy, recurrence disease, presence of metallic material in the body and claustrophobia. The ethics committee approved the study and all patients gave their informed consent. At two to ten days before surgery the patients included in the study underwent breast MR.

Breast Magnetic Resonance

MR imaging was performed with a 2.0T (Elscent Gyrex 2T Prestige: Elscint Ltd., Haifa, Israel) device. Patients were positioned prone on an imaging table so that the breasts were hanging freely into a cushioned recess containing dedicated

breast coils. Imaging sequences were T1 with fat saturation, (TE 16, TR 730, TA 160, NEX 2, 4mm with no gap, 300x240matrix), T2 with fat saturation (TE 96, TR 6000, TA 150, NEX2, 4mm with no gap, 300x242 matrix) and three-dimensional (3D) gradient-echo sequence prior to contrast injection and at 1, 2, 5 and 6 minutes after contrast injection without patient movement. A bolus of 0.1 mmol/kg gadolinium (gadopentetate dimeglumine) (Viewgam; Bacon Laboratories S.A.I.C., Buenos Aires, Argentina) was intravenously injected in an upper limb vein after prior catheterization with a sterile plastic cannula. T1, T2 and 3D gradient-echo sequences were performed in sagittal planes. The size of any captured image corresponding to the tumor was estimated. Measurements in the three diameters were taken in millimeters and other foci of contrast uptake were evaluated. All images were interpreted in a photograph or film of selected views by the same radiologist.

Pathology

The tumor bed and margins were marked with China ink. Surgical specimens were longitudinally cut into 10mm-thick sections and a macroscopic examination was performed. All macroscopically-suspicious areas and three or four nonsuspicious areas in each sector of the residual breast were selected for inclusion in paraffin blocks. All areas were identified to determine the distance of the tumor to the tumor bed. The slides were stained with hematoxylin-eosin and examined under an optical microscope. Measurements in the three diameters of the index tumor were taken in millimeters (mm), corresponding with the same diameters measured by MR, and other tumor foci were described.

Statistical analysis

The Kappa index was calculated to evaluate the size concordance between imaging-based measurements and specimen-based measurements, considering concordant differences of less than 5 millimeters in longitudinal, antero-posterior and transversal diameters. The breast MR sensibility, specificity, positive and negative predictive values and accuracy for multifocality and multicentricity were calculated based on AP results.

Results

The mean age of subjects was 53 years old (range 29-70). The mean index tumor size on AP was 24mm (standard deviation (SD)+/- 18) in longitudinal diameter, 29mm (SD+/- 22) in antero-posterior diameter and 26mm (SD+/-18) in transverse diameter. The concordance index was calculated for each diameter and was 95% for longitudinal diameter and 85% for the antero-posterior and transversal diameters (table 1). The MR measurements were discordant from AP in one patient with regard to longitudinal diameter (difference of 6mm); in three patients with regard to antero-posterior diameter (difference of 7mm, 8mm and 12mm); and in three patients with regard to transverse diameter (difference of 6mm, 8mm and 14mm), and without correlation if the index tumor had larger dimensions (data not shown). In all cases of discordance, breast MR overestimated tumor size (Figure 1).

The breast MR sensitivity and specificity for multifocal disease was 78% and 82% and was 81% and 100%for multicentric disease, repectively. The

regression concordance for multifocality was 0.6 and for multicentricity was 0.63¹⁵ (Table 2). False negative MRs were observed for a histological ductal carcinoma in situ (DCIS), three multifocal and two multicentric tumor foci. Of the twenty mastectomy specimens, eight contained multifocal invasive tumor (40%) and three contained multicentric invasive tumor (15 %); all cases were demonstrated by breast MR.

Table 1: Tumor size concordance between imaging-based measurements and specimen-based measurements

Concordance (difference = RM - AP)	n	%
Longitudinal		
Discordant (> 5mm)	1	5
Positive difference	1	5
Concordant (< 5mm)	19	95
Negative difference	6	30
Positive difference	11	55
Same value	3	15
Antero Posterior		
Discordant (> 5mm)	3	15
Positive difference	3	15
Concordant (< 5mm)	17	85
Negative difference	7	35
Positive difference	12	60
Same value	1	5
Transversal		
Discordant (> 5mm)	3	15
Positive difference	3	15
Concordant (< 5mm)	17	85
Negative difference	4	20
Positive difference	12	60
Same value	4	20

Table 2: Diagnostic of multifocality and multicentricity by breast MR considering AP gold standard

	Multifocality	Multicentricity
Sensibility (CI 95%)	78%	81%
Specificity (CI 95%)	82%	100%
VPP	78%	100%
VPN	82%	57%
Accuracy	80%	85%
Kappa index	0.6	0.63

CI: confidence interval; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value

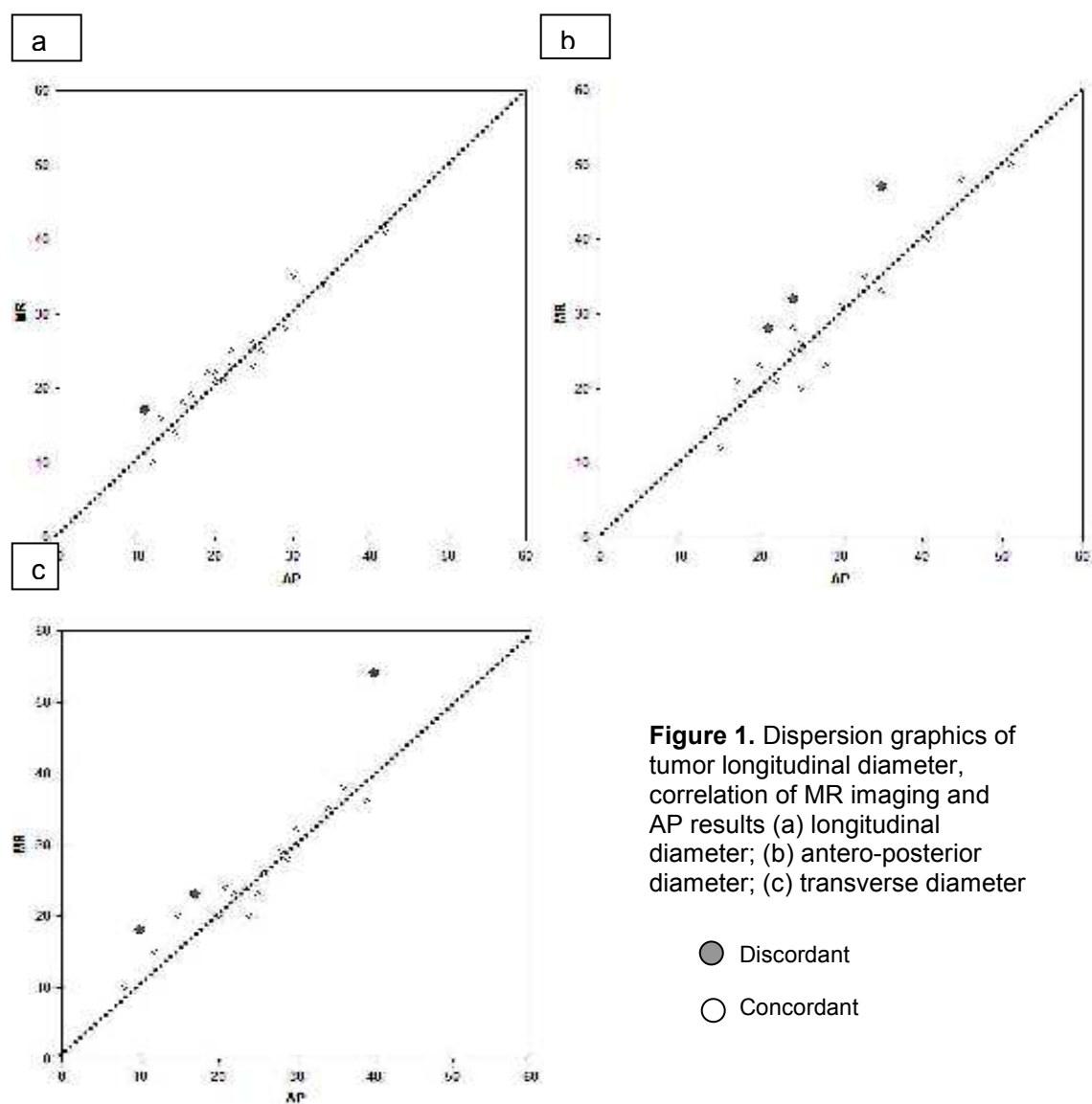


Figure 1. Dispersion graphics of tumor longitudinal diameter, correlation of MR imaging and AP results (a) longitudinal diameter; (b) antero-posterior diameter; (c) transverse diameter

Discussion

Accurate definition of the extent and possible multifocality and multicentricity of tumor is essential for making the choice between the therapeutic options of breast-conserving treatment and mastectomy. In the present study, the results of breast MR were compared with the final histologic results in twenty mastectomy specimens for determining the actual size of the reference tumor, as measured at histologic examination (longitudinal, antero-posterior and transverse diameters). In addition, the accuracy in recognizing additional tumor foci, that is, tumor multifocality and multicentricity, was evaluated.

Studies showed that breast MR is better than mammography and ultrasound for assessment of tumor size, multifocality and multicentricity. The high sensitivity of MR results in the identification of additional tumor foci that were occulted in mammography ¹⁶. The MR specificity is lower than its sensitivity (range 50-70%) ¹⁷. Based on high sensitivity, breast MR imaging proved to be the most accurate method for the assessment of tumor size ¹⁸.

In our study, MR identified all index tumors (100% of sensitivity). MR is more accurate than mammography and ultrasound, as reported in other studies results ^{16, 19, 20}. The related sensitivity of mammography for the detection of breast cancer varies between 69% and 90% ¹⁶, and the reported sensitivity of ultrasound varies between 71% and 85% ⁵. Studies showed that MR is more accurate for the definition of tumor extent than mammography and ultrasound ^{21, 22}. Mammography underestimated tumor extension in 37% of the cases and could not be evaluated in 24.6% of the cases because of glandular tissue obscuration ⁵. In addition, mammography underestimated the DCIS

component in 52% of the cases ²¹. Ultrasound underestimated the size of the index tumor ⁵. MR correctly evaluated index tumor size in 83% of the cases ²³. In our study, the concordance between MR and AP with regard to the size of the index tumor was 95% for longitudinal diameter and 85% for antero-posterior and transverse diameters.

In the present study, the sensitivity for multifocality was 78% and the sensitivity for multicentricity was 81%, lower than in other studies (range 95-100%) ¹⁶. The specificity for multifocal disease was 82% and for multicentric disease was 100%, in concordance with other studies (range 82-97%) ¹⁶.

The sensitivity discordance observed in the present study, when compared with other studies, can be related to the fact that the majority of additional tumor foci in AP were DCIS and the reported sensitivity of MR for DCIS is lower when compared with invasive tumor ^{16, 24}.

Conclusion

An accurate preoperative staging of breast cancer is essential for making the choice between breast-conservation treatment and mastectomy, avoiding residual invasive and noninvasive tumor in the breast tissue after surgical treatment, reducing local and distance recurrence. Breast MR can be used as a complementary method for surgical planning. Prospective studies comparing mammography, ultrasound, MR and AP about tumor size, multifocality and multicentricity is needed to establish the value of breast MR before definitive surgical treatment.

References

1. Cèfaro GA, Genovesi D, Marchese R et al. Predictors of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 98: 329-35.
2. Kunos C, Latson L, Overmoyer B, et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm Tumor-free margins results in decrease local-regional recurrence rates. *Breast J.* 2006; 12: 28-36.
3. Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984; 53: 1049-57.
4. Borger J, Kemperman H, Von Dongen J. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 653-60.
5. Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmens L, et al. MR Mamography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol.* 2004; 14: 809-16.
6. Jakesz R, Samonigg H, Gnant M, et al. Significant increase in breast conservation in 16 years of trials conducted by the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group. *Ann Surg* 2003; 237: 556-64.
7. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78: 1921-8.
8. Rubin P, O'Hanlon D, Browell D, et al. Tumour bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 23-6.

9. Gennaro M, Ferraris C, Guida V, Tomasic G, Carcangiu L, Grecco M.
Conservative surgery in breast cancer. Significance of resection margins.
The Breast 2001; 10: 432-7.
10. Rosen PP, Fracchia AA, Urban JA. "Residual" mammary carcinoma
following simulated partial mastectomy. Cancer 1975; 35: 739-47.
11. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendriks JHC. Histologic multifocality
of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-
conserving surgery. Cancer 1985; 56: 979-90.
12. Scopa CD, Aroukatos P, Tsamandas AC, Aletra C. Evaluation of margin in
lumpectomy specimens and residual breast carcinoma. Breast J. 2006; 12:150-3.
13. Boetes C, Mus RDM, Holland R, et al. Breast tumors: comparative accuracy
of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent.
Radiology 1995; 197: 743-7.
14. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: Effect of preoperative contrast
enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiology 1999; 213: 881-8.
15. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. 1st ed. London:
Chapman & Hill, 1991, pp661.
16. Shah, SK, Shah SK, Greatrex KV. Current role of magnetic resonance
imaging in breast imaging: a primer for the primary care physician. J Am
Board Fam Pract 2005; 18: 478-90.
17. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Küchler CH. Contrast-
enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. Eur J
Radiol 1997; 24: 94-108.
18. Wasser K, Sinn HP, Klein SK, et al. Accuracy of tumor size measurement in

- breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvante chemotherapy. *Eur Radiol* 2002; 13: 1213-23.
19. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001; 220: 13-30.
 20. Howarth D, Slater S, Lau P, Booker J, Clark D, Sillar R. Complementary role of adjunctive breast magnetic resonance imaging and scintimammography in patients of all ages undergoing breast cancer surgery. *Australas Radiol* 2005; 49: 289-97.
 21. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, et al. Staging of symptomatic breast cancer with MR imaging. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 417-24.
 22. Esserman L, Hylton N, Yassa L. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: Evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999; 17: 110-9.
 23. Julius T, Kemp SEG, Kneeshaw PJ, Chaturvedi A, Drew PJ, Turnbull LW. MRI and conservative treatment of locally advanced breast cancer. *EJSO* 2005; 31: 1129-34.
 24. Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ: Value in the diagnosis of residual disease, occult invasion and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 381-8.

5. Conclusões

- A concordância entre os diâmetros tumorais medidos na RM e no AP foi de 95% para o diâmetro longitudinal e 85% para os diâmetros transversal e ântero-posterior.
- A sensibilidade e a especificidade da RM para diagnóstico de multifocalidade tumoral foram de 78% e 82%, respectivamente.
- A sensibilidade e a especificidade da RM para diagnóstico de multicentricidade tumoral foram de 81% e 100%, respectivamente.

6. Referências Bibliográficas

AJCC – American Joint Committee on Cancer 6th ed. Cancer staging. Breast Dis.13:233-4-,2002.

American College of Radiology. Breast Imaging Report and Data System 4th ed. Reston,VA;2003.

Arriagada R, Le MG, Rochard F. Conservative treatment versus mastectomy in early breast câncer: Patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institute Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol 1996; May;14(5):1558-64.

Bedrosian I, Miek R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magneti resonance imaging. Cancer 2003;98:468-73.

Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. JAMA 2004 Dec 8;292(22):2735-42.

Boetes C, Mus RDM, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology 1995;197:743-7.

Borger J, Kemperman H, Von Dongen J. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:653-60.

Brasil. Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*,4(2):15-25,1996.Suplemento.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro INCA 2003 92p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ);2005.94p.

Brekelmans CTM, Voogd AC, Botke G. Family history of breast cancer and local recurrence after breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 1999;35(4):620-6.

Brown J, Smith R, Lee C. Incidental enhancing lesions found on magnetic resonance imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 2001;176:1249-54.

Camp ER, McAuliffe PF, Gilroy JS, Morris CG, Lind DS, Mendenhall NP, et al. Minimizing local recurrence after breast conserving therapy using intraoperative shaved margins to determine pathologic tumor clearance. *J Am Coll Surg*. 2005 Dec;201(6):855-61. Epub 2005 Sep 23.

Cao D, Lin C, Woo SH, Vang R, Tsangari TN, Argani P. Separate cavity margin sampling at the time of initial breast lumpectomy significantly reduces the need for reexcisions. *Am J Surg Pathol*. 2005 Dec;29(12):1625-32.

Cèfaro GA, Genovesi D. Marchese R, Ursini LA, Cianchetti E, Ballone E, et al. Predictors of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98:329-35.

Del Turco MR, Mantellini P, Ciatto S, Bonardi R, Martinelli F, et al. Full-field digital versus screen-film mammography: comparative accuracy in concurrent screening cohorts. *Am J Roentgenol*.2007;189(4):860-6.

Egan RL. Multicentric breast carcinomas: clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival. *Cancer*. 1982 Mar 15;49(6):1123-30.

Faverly DRG, Hendriks JHCL, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001;91(4):647-59.

Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: Effect of preoperative contrast enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999;213:881-8.

Fischer B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fischer, ER. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-41.

Fornage B, Toubas O, Morel M. Clinical, mammographic and sonographic determination of preoperative breast cancer size. *Cancer* 1985;56:979-90.

Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton NM. MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. *Am J Roentgenol* 2000;175:1577-84.

Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78:1921-8.

Gennaro M, Ferraris C, Guida V, Tomasic G, Carcangiu L, Grecco M. Conservative surgery in breast cancer. Significance of resection margins. *The Breast* 2001;10: 32-7.

Harms SE. The use of breast magnetic resonance imaging in ductal carcinoma in situ. *Breast J.* 2005 Nov-Dec;11(6):379-81.

Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Küchler CH. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 1997;24:94-108.

Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *Am J Roentgenol* 2002;179:1493-501.

Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendriks JHC. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56:979-90.

Horst KC, Smitt MC, Goffinet DR, Carlson RW. Predictors of local recurrence after breast-conservation therapy. *Clin Breast Cancer.* 2005 Feb;5(6):425-38.

Howarth D, Slater S, Lau P, Booker J, Clark D, Sillar R. Complementary role of adjunctive breast magnetic resonance imaging and scintimammography in patients of all ages undergoing breast cancer surgery. *Austral Radiol.* 2005;49:289-97.

Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ: Value in the diagnosis of residual disease, occult invasion and multicentricity. *Ann Surg Oncol* 2003;10:381-8.

Hylton N. Magnetic resonance imaging of the breast: Opportunities to improve breast cancer management. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1678-84.

Jakesz R, Samonigg H, Gnant M, Kubista E, Depisch D, Kolb R, et al. Significant increase in breast conservation in 16 years of trials conducted by the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group. *Ann Surg* 2003;237(4):556-64.

Julius T, Kemp SEG, Kneeshaw PJ, Chaturvedi A, Drew PJ, Turnbull LW. MRI and conservative treatment of locally advanced breast cancer. *EJSO* 2005;31:1129-34.

Kirchin MA, Pirovano G, Venetianer C, Spinazzi A. Safety assessment of gadobenate dimeglumine (MultiHance): extended clinical experience from phase I studies to post-marketing surveillance. *J Magn Reson Imaging* 2001;14(3):281-94.

Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Akashi-Tanaka S, Ohsumi S, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer*. 2006 Jan 1;106(1):35-41.

Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997;203:137-44.

Kunos C, Latson L, Overmoyer B, et al. Breast conservation surgery achieving ≥ 2 mm Tumor-free margins results in decrease local-regional recurrence rates. *Breast J*. 2006;12:28-36.

Lee CH, Orel SG, Czerniecki BJ, Solin LJ, Schanall MD. MRI before re-excision surgery in patients with breast cancer. *AM J Roentgenol* 2004;182:473-80.

Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin N Am* 2004;42:919-34.

Madden JL, Kandalaft S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg* 1972;175:624-34.

Moore MM, Whitney LA, Cerelli L, Imbrie JZ, Bunch M, Simpson VB, et al. Intraoperative ultrasound is associated with clear lumpectomy margins for palpable infiltrating ductal breast cancer. *Ann Surg* 2001;233(6):761-8.

Moris EA, Liberman L, Ballon, DJ. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *Am J Roentgenol* 2003;181:619-26.

Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *Am J Radiol* 1997;169:417-24.

Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH. Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. *Am J Roentgenol* 1996;167(4):847-9.

Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser TA. Clinical Safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1995;196(2):439-43.

Orel SG, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Fraker DL, Sullivan DC. Breast carcinoma: MR imaging before re-excision biopsy. *Radiology* 1997;205:429-36.

Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001;220:13-30.

Pinotti JA, Carvalho FM. Intraoperative pathological monitorization of surgical margins: a method to reduce recurrences after conservative treatment for breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23(1):11-6.

Pomp J, Blom J, Zwinderman AH, Satrowijoto SH, Van Krimpen C. Analysis of local recurrence after breast conservative treatment for invasive breast cancer: a single institution cohort. *Oncol Rep.* 2005 Nov;14(5):1255-61.

Rosen PP, Fracchia AA, Urban JA. "Residual" mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. *Cancer* 1975;35:739-47.

Rubin P, O'Hanlon D, Browell D, Callanan K, Shrimankar J, Scott D, et al. Tumour bed biopsy detects the presence of multifocal disease in patients undergoing breast conservation therapy for primary breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:23-6.

Saarenma I, Salmien T, Geiger U, Heikkinen, P, Hyvärinen, S, et al. The effect of age and density of the breast on the sensitivity of breast cancer diagnostic by mammography and ultrasonography. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67:117-23.

Sakarafas GH, Tsiotou AG. Selection criteria for breast conservation in breast cancer. *Eur J Surg* 2000;166:835-46.

Satake H, Shimamoto K, Sawaki A, Niimi R, Ando Y, Ishiguchi T, et al. Role of ultra´sonography in the detection of intra-ductal spread of breast cancer: correlation with pathologic findings, mammography and MR imaging. *Eur Radiol* 2000;10:1726-32.

Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984;53:1049-57.

Scopa CD, Aroukatos P, Tsamandas AC, Aletra C. Evaluation of margin status in lumpectomy specimens and residual breast carcinoma. *Breast J*. 2006;12(2):150-3.

Shah SK, Shah SK, Greatrex KV. Current role of magnetic resonance imaging in breast imaging: a primer for the primary care physician. *JABFP* 2005;18(6):478-90.

Tabár L, Vitak B, Chen HT, Yen M, Duffy SW, Smith RA. Organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001; 91: 1724-31.

Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW, Hlawatsch A, Thelan M. Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast enhanced MRI of the breast. *Am J Roentgenol* 2003;181:655-62.

Thomson LE, Allman KC. Erythema multiforme reaction to sestamibi. *J Nucl Med* 2001;42(3):534.

Tillman GF, Orel SG, Schanll MD, Schultz DJ, Tan JE, Solin LJ. Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3413-23.

Torizuka K, Kubo A, Nishimura T, Tamaki N. Clinical evaluation of 99mTc-hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile (MIBI): Multicenter phase III clinical trial. *Kaku Igaku* 1991;28(12):1447-62.

Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmens L, Van Der Auwera JC, Weyler J, Verslegers I, et al. MR mammography in the pre-operative staging of the breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004;14:809-16.

Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results of randomized trial. *Eur J Cancer* 1990;26(6):668-70.

Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco R, Saccozzi M, Del Vecchio L, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long term results of three randomized trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A(10):1574-79.

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical (Halsted) mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-32.

Vlastos G, Rubio IT, Mirza NQ, Newman LA, Aurora R, Alderfer J, et al. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, No-1, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:581-7.

Wasser K, Sinn HP, Klein SK, Junkermann H, Ludemann HP, Zuna I, et al. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvante chemotherapy. *Eur Radiol* 2002;13 (6):1213-23.

Weiss KL. Severe anaphylactoid reaction after i.v. Gd-DTPA. *Magn Reson Imaging* 1990;8(6):817-8.

Wexler DM, Spencer JD. Case report: generalized arthralgia following Gd-DTPA administration. *Clin Radiol* 1993;48(1):68.

Winchester DP, Trabanino L, Lopez MJ. The evolution of surgery for breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2005 Jul;14(3):479-98.

Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976;126:1130-9.

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Scotland;2000.

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Lista de Verificação

	SIM	NÃO
1. Tem anátomo -patológico para câncer de mama?	☐	☐
2. Está indicado mastectomia?	☐	☐
3. O tipo histológico é da linhagem epitelial, ou seja, carcinomas?	☐	☐
4. O câncer é unilateral e unifocal?	☐	☐
5. Ausência de biopsia excisional?	☐	☐
6. Ausência de quimioterapia neoadjuvante?	☐	☐
7. Ausência de recidiva?	☐	☐
8. Ausência de material metálico no corpo da mulher (exemplos: pinos, parafusos, próteses)?	☐	☐
9. Mulher sem medo de locais fechados?	☐	☐

Se todas as perguntas forem respondidas **SIM** a mulher será incluída no estudo

7.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados

“Ressonância magnética na avaliação da extensão local do carcinoma mamário”

Caso N°: |__|__|

1. Tamanho do tumor na ressonância magnética (RM):

|__|__| x |__|__| x |__|__| mm

2. Doença multifocal na RM:

|_1_| ausente

|_2_| carcinoma intraductal

|_3_| carcinoma invasor

|_4_| carcinoma intraductal+invasor

3. Doença multicêntrica na RM:

|_1_| ausente

|_2_| carcinoma intraductal

|_3_| carcinoma invasor

|_4_| carcinoma intraductal+invasor

4. Tamanho do tumor na anatomia-patológica (AP):

|__|__| x |__|__| x |__|__| mm

5. Doença multifocal na AP:

|_1_| ausente

|_2_| carcinoma intraductal

|_3_| carcinoma invasor

|_4_| carcinoma intraductal+invasor

6. Doença multicêntrica na AP:

|_1_| ausente

|_2_| carcinoma *in situ*

|_3_| carcinoma invasor

|_4_| carcinoma intraductal+invasor

DESTACAR

Nome _____ HC: _____

7.3. Anexo 3 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa FCM



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP
☎ (0_19) 3788-8936
FAX (0_19) 3788-8925
🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 19/10/04.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 525/2004

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CINTILOGRAFICA MAMÁRIA PARA ORIENTAR A RESSECÇÃO DO CÂNCER DE MAMA”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Giuliano Mendes Duarte

INSTITUIÇÃO: CAISM

APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/10/2004

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 19/10/2005

II - OBJETIVOS

Avaliar a eficácia da ressonância magnética e cintilografia mamária em detectar toda extensão tumoral e orientar sua ressecção em mulheres com câncer de mama.

III - SUMÁRIO

Cerca de 30 mulheres serão selecionadas em um período de 6 meses. De 7 a 10 dias antes da mastectomia, as mulheres farão ressonância magnética mamária com gadolínio, na qual será localizado o tumor e sua extensão. Nesse mesmo período realizarão uma cintilografia, na qual será avaliado a intensidade e o padrão de captação do radiofármaco. As mulheres que apresentarem captação do radiofármaco, receberão uma nova dose 20 minutos a 1 hora antes da cirurgia. Será feita a mastectomia e em seguida o tecido mamário com carcinoma será ressecado através de cirurgia radioguiada.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O estudo está bem estruturado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é adequado e contém todas as informações para que a paciente decida se quer ou não participar do estudo. Os critérios de inclusão e exclusão são adequados, bem como a relação risco/benefício é favorável.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e

atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 19 de outubro de 2004.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP



CEP, 18/01/05
(PARECER PROJETO 525/2004)

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0_19) 3788-8936

FAX (0_19) 3788-8925

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

✉ cep@fcm.unicamp.br

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

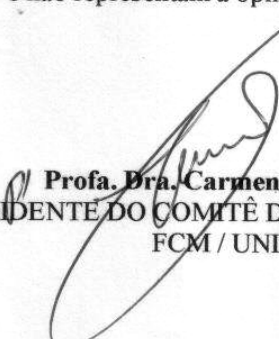
**PROJETO: “RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CINTILOGRAFICA MAMÁRIA
PARA ORIENTAR A RESSECÇÃO DO CANCÊR DE MAMA”**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Giuliano Mendes Duarte

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a Emenda que altera os itens “Técnicas” e “Aspectos Éticos”, bem como a nova versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Página 1 de 1

7.4. Anexo 4 – Parecer da Comissão de Pesquisa DTG

COMISSÃO DE PESQUISA 2006

Campinas, 19 de junho de 2006

O protocolo de pesquisa "DESEMPENHO DA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA NO ESTADIAMENTO LOCAL DO CÂNCER DE MAMA" dos pesquisadores Susana Trigo Bianchesi, Giuliano Mendes Duarte, Mariana da Cunha Lopes de Lima, Elba C Sá de Camargo Etchebehere, Edwaldo E. Camargo e Nelson Caserta, foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/FCM/Unicamp

Atenciosamente,



Prof. Dra. Lúcia Helena Costa Paiva
Presidente da Comissão de Pesquisa
Departamento de Tectoneologia - DTG/FCM/UNICAMP

Comissão de Pesquisa-FCM-DTG-UNICAMP
Rua Alexander Fleming, 151 - Cidade Universitária Zeferino Vaz - Campinas/SP
Fones: (019) 3788-0402/0796-9000

7.5. Anexo 5 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Ressonância magnética e cintilografia mamária para orientar a ressecção do câncer de mama”

Pesquisador Responsável: Giuliano Mendes Duarte

Eu, _____,
RG: _____, HC: _____, endereço: _____,
_____, através deste documento declaro que concordo em participar, como voluntária, da pesquisa que avaliará o uso da ressonância magnética e cintilografia mamária para orientar a cirurgia de mulheres com câncer de mama.

Fui informada que:

1. Tenho uma doença na mama e serei submetida à cirurgia para retirada de toda a mama e axila;
2. Durante a cirurgia que preserva parcialmente a mama é difícil diferenciar a parte normal da com câncer. A ressonância magnética e cintilografia mamária são exames que poderão auxiliar o cirurgião a fazer essa diferenciação e orientar a retirada da doença;
3. Farei a ressonância magnética e cintilografia mamária no Hospital das Clínicas da UNICAMP de 7 a 10 dias antes da cirurgia;
4. Para ser feita a cintilografia mamária é utilizada uma substância radioativa em pequena quantidade que será injetada na veia de um dos meus pés com agulha e seringa descartáveis;
5. Para ser feita a ressonância magnética é utilizada uma outra substância que será injetada numa veia do meu braço com agulha e seringa descartáveis;
6. Posso sentir dor nos locais das picadas das agulhas e os lugares podem ficar roxos.

7. As substâncias usadas para realização da ressonância magnética e cintilografia mamária não causam reações adversas graves e raramente reações alérgicas. Posso sentir dor de cabeça, enjoos, vômitos, alterações do gosto e cheiro das coisas, coceira, porém estes sintomas ocorrem às vezes e são passageiros.
8. Antes da minha cirurgia farei outra cintilografia mamária;
9. Durante a cirurgia será retirada primeira a parte da mama indicada pela cintilografia mamária e depois será retirada toda a mama e axila;
10. A pesquisa não trará benefícios a mim, mas poderá, no futuro, ajudar no tratamento cirúrgico de outras mulheres com o mesmo problema;
11. Meu tratamento não será mudado se me recusar a participar da pesquisa;
12. Não serei paga se participar da pesquisa ;
13. Os resultados da pesquisa serão utilizados apenas cientificamente e poderão ser apresentados em congressos e publicados em revistas, porém meu nome nunca será divulgado;
14. A qualquer momento posso abandonar a pesquisa e qualquer dúvida será esclarecida pelo pesquisador, Giuliano Mendes Duarte pelo telefone: 3788-9305 ou Comissão de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas telefone: 3788-8936 (horário comercial).

Campinas, _____ de _____ de 200 ____.

Assinatura da mulher

Assinatura do pesquisador

7.6. Anexo 6 – Algoritmo do estudo

