

**Renata Feres**

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO PET/RM EM ESTIMAR TUMOR  
RESIDUAL EM PACIENTES COM CARCINOMA INVASIVO DE MAMA  
SUBMETIDAS A TERAPIA SISTÊMICA NEOADJUVANTE**

Dissertação apresentada à Faculdade  
Israelita de Ciências de Saúde Albert Einstein  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências da Saúde.

São Paulo

2025

**Renata Feres**

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO PET/RM EM ESTIMAR TUMOR  
RESIDUAL EM PACIENTES COM CARCINOMA INVASIVO DE MAMA  
SUBMETIDAS A TERAPIA SISTÊMICA NEOADJUVANTE**

Dissertação apresentada à Faculdade  
Israelita de Ciências de Saúde Albert Einstein  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Hueb Baroni

São Paulo

2025

Feres, Renata

**Avaliação do desempenho do PET/RM em estimar tumor residual em pacientes com carcinoma invasivo de mama submetidas a terapia sistêmica neoadjuvante** / Renata Feres. -- São Paulo, 2025.

xiv, 48 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Assessment of the performance of PET/MRI in estimating residual tumor in patients with invasive breast carcinoma undergoing neoadjuvant systemic therapy.*

1. Terapia neoadjuvante. 2. Neoplasias da mama. 3. PET/RM. 4. Tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada. 5. Imagem por ressonância magnética.

**Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Biblioteca**

# **FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN**

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

**Renata Feres**

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO PET/RM EM ESTIMAR TUMOR  
RESIDUAL EM PACIENTES COM CARCINOMA INVASIVO DE MAMA  
SUBMETIDAS A TERAPIA SISTÊMICA NEOADJUVANTE**

Presidente da banca: Prof. Dr. Ronaldo Hueb Baroni

Membros titulares:

Dr. Luciano Fernandes Chala

Prof. Dr. Gilberto Szarf

Prof. Dr. Fábio Bagnoli

Membros suplentes:

Dr. Marcelo Araújo Queiroz

Dr. Almir Galvão Vieira Bitencourt

Aprovada em: 04/02/2025.

## **Dedicatória**

Ao meu marido, Fernando, pelo amor, paciência e apoio que me sustentaram ao longo desta jornada, e à minha filha, Isabela, minha maior fonte de alegria e inspiração constante.

Aos meus pais, que me ensinaram o valor do conhecimento e do esforço, e aos meus irmãos, por fazerem parte desse caminho.

## **Agradecimentos**

Ao Dr. Ronaldo Hueb Baroni, exemplo de profissionalismo e dedicação, pela orientação valiosa e pelo apoio fundamental neste trabalho.

Ao Dr. Silvio Eduardo Bromberg, cuja visão e idealização foram essenciais para a realização deste projeto.

À Dra. Juliana Roberti Prado Konda e ao Dr. Gil Facina, pela importante colaboração das diferentes etapas deste trabalho.

Ao Dr. Renato Leme de Moura Ribeiro, pelo incentivo profissional e por ter contribuído de maneira significativa na idealização deste projeto, dedicando tempo à elaboração dos laudos e oferecendo inestimável apoio em diversas outras etapas.

À Dra. Érica Elisângela Françolin Federicci, à Dra. Akemi Osawa, ao Dr. Ricardo Cavalcante Quartim Fonseca, e ao Dr. Roberto Sasdelli Neto, por terem dedicado tanto tempo na interpretação dos exames.

Ao Dr. Gilberto Szarf, ao Dr. Luciano Chala e à Dra. Vanessa Monteiro Sanvido, pelas valiosas sugestões durante o exame de qualificação.

Aos médicos do Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Israelita Albert Einstein, em especial aos do grupo de Mama, pelo convívio e incentivo profissional.

Aos colegas do Hospital Municipal Vila Santa Catarina e do Hospital São Paulo, indispensáveis para a realização deste trabalho.

Aos biomédicos, enfermeiros, técnicos e administrativos do Departamento de Diagnóstico por Imagem do Hospital Albert Einstein, sempre empenhados em exercer o seu melhor.

Ao Hospital Israelita Albert Einstein, pela chance de aperfeiçoamento contínuo por meio da promoção do ensino e da pesquisa em um centro de excelência, onde tenho a honra de poder trabalhar.

A minha família e aos meus amigos, pela paciência e compreensão nos difíceis momentos dessa jornada.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo nº 2017/22652-0 e à

*Siemens Healthineers*, que viabilizaram recursos imprescindíveis para a realização deste projeto.

Às pacientes com câncer de mama, que espero um dia poder ajudar com este trabalho.

## Sumário

|                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Dedicatória .....                                                                            | v   |
| Agradecimentos.....                                                                          | vi  |
| Lista de figuras .....                                                                       | x   |
| Lista de tabelas .....                                                                       | xi  |
| Lista de abreviaturas .....                                                                  | xii |
| Resumo .....                                                                                 | xiv |
| 1 INTRODUÇÃO .....                                                                           | 1   |
| 1.1 Câncer de mama .....                                                                     | 1   |
| 1.1.1 Epidemiologia .....                                                                    | 1   |
| 1.1.2 Rastreamento e diagnóstico .....                                                       | 1   |
| 1.1.3 Biologia molecular .....                                                               | 3   |
| 1.1.4 Estadiamento.....                                                                      | 4   |
| 1.1.5 Tratamento .....                                                                       | 5   |
| 1.2 Terapia sistêmica neoadjuvante no câncer de mama .....                                   | 6   |
| 1.3 Avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante .....                                   | 7   |
| 1.4 Mamografia e ultrassonografia na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante .....  | 8   |
| 1.5 Ressonância magnética e PET/CT na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante ..... | 9   |
| 1.6 PET/RM na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante .....                         | 10  |
| 1.7 Objetivos.....                                                                           | 12  |
| 2 MÉTODOS .....                                                                              | 13  |
| 2.1 Aspectos éticos.....                                                                     | 13  |
| 2.2 Desenho do estudo .....                                                                  | 13  |
| 2.3 Cálculo do tamanho amostral .....                                                        | 13  |
| 2.4 Pacientes elegíveis.....                                                                 | 14  |
| 2.5 Subtipos moleculares .....                                                               | 15  |
| 2.6 Tratamento neoadjuvante .....                                                            | 15  |
| 2.7 PET/RM.....                                                                              | 15  |
| 2.8 Protocolo do exame de PET/RM .....                                                       | 16  |
| 2.9 Interpretação dos exames .....                                                           | 18  |
| 2.10 Cirurgia .....                                                                          | 20  |

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 2.11 Análise estatística ..... | 20 |
| 3 RESULTADOS.....              | 22 |
| 4 DISCUSSÃO .....              | 34 |
| 5 CONCLUSÃO.....               | 37 |
| 6 ANEXOS.....                  | 38 |
| 7 REFERÊNCIAS .....            | 44 |
| Abstract                       |    |

## Lista de figuras

|                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Equipamento PET/RM integrado .....                                                                                                                          | 11 |
| <b>Figura 2.</b> Equipamento de PET/RM Siemens Biograph mMR do Hospital Israelita Albert Einstein.....                                                                       | 16 |
| <b>Figura 3.</b> Diferenças no posicionamento da paciente no estudo dedicado à mama e no estudo de corpo inteiro .....                                                       | 19 |
| <b>Figura 4.</b> Seleção da amostra de pacientes, indicando o número inicial de pacientes recrutados e os excluídos nas diferentes etapas do estudo .....                    | 22 |
| <b>Figura 5.</b> Subtipos moleculares das pacientes incluídas no estudo.....                                                                                                 | 23 |
| <b>Figura 6.</b> Tamanho (categoria T) dos tumores da amostra .....                                                                                                          | 23 |
| <b>Figura 7.</b> Classificação da amostra quanto ao acometimento de linfonodos regionais (categoria N).....                                                                  | 23 |
| <b>Figura 8.</b> Resposta patológica completa e tumor residual nas pacientes do estudo ....                                                                                  | 25 |
| <b>Figura 9.</b> Resposta patológica completa e tumor residual em pacientes com tumores do subtipo luminal B .....                                                           | 26 |
| <b>Figura 10.</b> Resposta patológica completa e tumor residual em pacientes com tumores do subtipo HER2+ .....                                                              | 26 |
| <b>Figura 11.</b> Exame de PET/RM após tratamento com resultado verdadeiro-positivo.....                                                                                     | 28 |
| <b>Figura 12.</b> Exame de PET/RM após tratamento com resultado falso-negativo.....                                                                                          | 29 |
| <b>Figura 13.</b> Outro caso de PET/RM com resultado falso-negativo após tratamento .....                                                                                    | 30 |
| <b>Figura 14.</b> Exame de PET/RM após tratamento com resultado verdadeiro-negativo ...                                                                                      | 31 |
| <b>Figura 15.</b> Exame de PET/RM após tratamento com resultado falso-positivo .....                                                                                         | 31 |
| <b>Figura 16.</b> Relação das pacientes que obtiveram resposta completa ou tumor residual na cirurgia e nos exames de PET/RM .....                                           | 32 |
| <b>Figura 17.</b> Relação das pacientes que obtiveram resposta completa ou tumor residual na cirurgia e nos exames de PET/RM, entre os diferentes subtipos moleculares ..... | 33 |

## Lista de tabelas

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Categorias ACR BI-RADS .....                                                                            | 3  |
| <b>Tabela 2.</b> Protocolo resumido dos exames de PET/RM.....                                                            | 18 |
| <b>Tabela 3.</b> Características da amostra quanto a idade, estadiamento, subtipo molecular e esquema neoadjuvante ..... | 24 |
| <b>Tabela 4.</b> Correlação dos achados no PET e na RM com os achados das peças cirúrgicas .....                         | 27 |
| <b>Tabela 5.</b> Situações estudadas na definição de resposta completa no PET/RM .....                                   | 27 |

## Lista de abreviaturas

|            |                                                                                                                 |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AJCC       | <i>American Joint Committee on Cancer</i>                                                                       |
| BI-RADS®   | <i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>                                                                 |
| CDIS       | Carcinoma ductal <i>in situ</i>                                                                                 |
| CEP        | Comitê de Ética em Pesquisa                                                                                     |
| CINE       | Carcinoma invasivo de tipo não especial                                                                         |
| CLI        | Carcinoma lobular invasivo                                                                                      |
| CROSS      | Central de Regulação de Ofertas de Serviços de Saúde                                                            |
| dL         | Decilitro                                                                                                       |
| FAPESP     | Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo                                                            |
| FDG        | Fluordesoxiglicose                                                                                              |
| FDG PET/CT | Tomografia por emissão de pósitrons/Tomografia computadorizada com fluordesoxiglicose                           |
| FOV        | Campo de visão                                                                                                  |
| Gd         | Gadolínio                                                                                                       |
| HER2       | Receptores do fator 2 de crescimento epidérmico humano ( <i>Human epidermal growth factor receptor-type 2</i> ) |
| HIAE       | Hospital Israelita Albert Einstein                                                                              |
| HMVSC      | Hospital Municipal Vila Santa Catarina                                                                          |
| HSP        | Hospital São Paulo                                                                                              |
| IC         | Intervalo de confiança                                                                                          |
| IV         | Intravenosa                                                                                                     |
| MG         | Mamografia                                                                                                      |
| OSEM       | <i>Ordered subset expectation maximization</i>                                                                  |
| PAAF       | Punção aspirativa por agulha fina                                                                               |
| pCR        | Resposta patológica completa                                                                                    |
| PET        | Tomografia por emissão de pósitrons                                                                             |
| PET/CT     | Tomografia por emissão de pósitrons/Tomografia computadorizada                                                  |
| PET/RM     | Tomografia por emissão de pósitrons/Ressonância magnética                                                       |
| RC         | Resposta completa                                                                                               |
| RE         | Receptores de estrogênio                                                                                        |
| RHCCC      | Rede Hebe Camargo de Combate ao Câncer                                                                          |

|      |                                                    |
|------|----------------------------------------------------|
| RM   | Ressonância magnética                              |
| RP   | Receptores de progesterona                         |
| SG   | Sobrevida global                                   |
| SGPP | Sistema Gerenciador de Projetos de Pesquisa        |
| SIGA | Sistema Integrado de Gestão da Assistência à Saúde |
| SLD  | Sobrevida livre de doença                          |
| SUV  | <i>Standardized uptake value</i>                   |
| TC   | Tomografia computadorizada                         |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido         |
| TE   | Tempo de eco                                       |
| TR   | Tempo de repetição                                 |
| TRe  | Tumor residual                                     |
| TS   | Tomossíntese                                       |
| US   | Ultrassonografia                                   |
| VPN  | Valor preditivo negativo                           |
| VPP  | Valor preditivo positivo                           |

## Resumo

**Introdução:** A estimativa precisa da resposta patológica em pacientes com câncer de mama que receberam tratamento neoadjuvante é imprescindível para o planejamento cirúrgico. A RM é reconhecida como a modalidade de imagem mais precisa na identificação de doença residual após a terapia sistêmica. A avaliação com PET/RM, ferramenta híbrida que combina dados morfológicos da RM com os dados metabólicos do PET, teria potencial para melhorar essa avaliação ao agregar a alta sensibilidade da RM para lesões mamárias com a alta especificidade do PET. **Objetivo:** Avaliar a acurácia, a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivos e negativos do PET/RM em estimar tumor residual em pacientes com câncer de mama invasivo submetidas ao tratamento sistêmico neoadjuvante. **Métodos:** Estudo prospectivo e multicêntrico com 42 pacientes diagnosticadas com carcinoma invasivo de mama que foram submetidas a terapia sistêmica precedendo o tratamento cirúrgico. Foram realizados exames de PET/RM antes e depois do tratamento neoadjuvante. Os protocolos de imagem incluíram varreduras de corpo inteiro e estudos dedicados de mama. O equipamento utilizado foi o Siemens Biograph mMR, sistema integrado de PET/RM de 3 Tesla. Todos os exames foram interpretados por um radiologista especialista em mamas, por um radiologista com experiência em RM de corpo inteiro e por um médico nuclear. Os achados do exame de imagem foram correlacionados com os achados anatomopatológicos das peças cirúrgicas. Análise estatística foi realizada para avaliar a acurácia desse método em estimar tumor residual nessas pacientes. **Resultados:** A acurácia global do PET/RM em prever tumor residual em pacientes com carcinoma invasivo de mama submetidas ao tratamento sistêmico neoadjuvante foi de 78,5%. Foram observadas sensibilidade de 85,3% (IC 95%: 68,9-95,0) e especificidade de 50% (IC 95%: 15,7-84,3). O valor preditivo positivo foi de 87,9% (IC 95%: 67,8-96,6) e o valor preditivo negativo foi de 44,4% (IC 95%: 13,7-78,8). **Conclusão:** O exame de PET/RM apresentou boa acurácia, sensibilidade e valor preditivo positivo em estimar tumor residual pacientes com câncer de mama invasivo submetidas a terapia neoadjuvante, porém com baixa especificidade e valor preditivo negativo. A sua precisão nesse contexto não é inferior ao observado em outras modalidades diagnósticas, incluindo a RM, considerada a mais precisa para essa finalidade.

**Descritores:** Terapia neoadjuvante; Neoplasias da mama; PET/RM; Tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada; Imagem por ressonância magnética

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Câncer de mama

### 1.1.1 Epidemiologia

Excetuando-se os tumores cutâneos não melanoma, o câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente no mundo, tendo ultrapassado o câncer de pulmão em incidência no ano de 2020, representando atualmente cerca de 11,7% de todos os casos de câncer. Entre as mulheres, o câncer de mama representa 1 em cada 4 casos de câncer e 1 em cada 6 mortes por câncer.<sup>(1)</sup>

As taxas de incidência são 88% mais altas em países desenvolvidos do que em países em desenvolvimento, refletindo maior prevalência de fatores de risco hormonais e de fatores relacionados ao estilo de vida, além de um programa de rastreamento mais eficiente nessa população. No entanto, em comparação com as mulheres de países desenvolvidos, as mulheres de países em desenvolvimento apresentam taxas de mortalidade 17% mais altas.<sup>(1)</sup>

No Brasil, para o triênio de 2023 a 2025, são estimados 73.610 casos novos anuais de câncer de mama.<sup>(2)</sup>

### 1.1.2 Rastreamento e diagnóstico

O câncer de mama pode ser detectado em exames de rastreamento em mulheres assintomáticas ou em exames realizados em resposta à queixa clínica.<sup>(3)</sup>

Os principais métodos de imagem utilizados para a detecção e para o diagnóstico do câncer de mama são: mamografia (MG), tomossíntese (TS), ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM).<sup>(3)</sup>

O rastreamento do câncer de mama é uma medida eficaz para detectar doenças em estágio inicial, contribuindo para a redução das taxas de mortalidade. As recomendações sobre idade de início, métodos e intervalos variam de acordo com diferentes diretrizes de diferentes instituições.<sup>(4)</sup>

Ensaaios clínicos randomizados demonstraram que a MG de rastreamento pode reduzir a mortalidade por câncer de mama em pelo menos 20%.<sup>(5,6)</sup>

A MG convencional detecta 2 a 8 cânceres a cada 1.000 exames no rastreamento, o que pode ser aumentado em 1,6 cânceres a cada 1.000 exames com o uso da TS. A US, embora tenha um valor preditivo baixo, entre 3 e 8%, pode detectar 4,4 cânceres adicionais a cada 1.000 exames de rastreamento. Em mulheres assintomáticas com alto risco, a RM é altamente sensível na detecção de câncer, mostrando em alguns estudos uma sensibilidade de 90 a 93%, comparada com 48 a 63% para MG e US combinadas.<sup>(5,6)</sup>

No Brasil, o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) recomendam rastreamento mamográfico anual, preferencialmente com tecnologia digital e considerando-se a TS quando disponível, para mulheres entre 40 e 74 anos e a partir dos 75 para aquelas com expectativa de vida superior a 7 anos. Para mulheres com mamas densas e com risco maior que o habitual para o desenvolvimento de câncer de mama (antecedente pessoal de neoplasia mamária, de radioterapia torácica antes dos 30 anos, de mutação genética ou de história familiar relevante e de biópsia com resultado de hiperplasia lobular atípica, carcinoma lobular *in situ* ou hiperplasia ductal atípica) um rastreamento complementar, com RM ou US, avaliado de maneira individualizada, deve ser utilizado.<sup>(7)</sup>

Os achados nos exames de imagem da mama devem ser descritos de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS), utilizando a categorização padronizada. O atlas BI-RADS® fornece terminologia padronizada para imagens de mama, organização de relatórios, estrutura de avaliação e um sistema de classificação para MG, US e RM.<sup>(8)</sup> As categorias BI-RADS® estão resumidas na tabela 1.

**Tabela 1.** Categorias ACR BI-RADS

|             |                                                                        |
|-------------|------------------------------------------------------------------------|
| Categoria 0 | Exame incompleto. Necessária avaliação adicional/correlação com exames |
| Categoria 1 | Negativo                                                               |
| Categoria 2 | Achados benignos                                                       |
| Categoria 3 | Achados provavelmente benignos                                         |
| Categoria 4 | Achados suspeitos<br>MG e US: pode ser subclassificada em 4A, 4B e 4C  |
| Categoria 5 | Achados altamente suspeitos                                            |
| Categoria 6 | Malignidade confirmada                                                 |

ACR BI-RADS®: *American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System*; MG: mamografia; US: ultrassonografia.

Fonte: D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA; American College of Radiology. ACR BI-RADS® Atlas, breast imaging reporting and data system. 5th ed. Reston: American College of Radiology; 2013.<sup>(8)</sup>

Os achados suspeitos nos exames de imagem devem ser submetidos preferencialmente à biópsia percutânea por agulha grossa orientada pela imagem: US, MG ou RM. Os fragmentos devem ser encaminhados para análise histopatológica e imuno-histoquímica para diagnóstico e avaliação de fatores prognósticos.<sup>(9)</sup>

Linfonodos axilares com aspecto anormal também podem ser investigados por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou de biópsia percutânea por agulha grossa.<sup>(10)</sup>

### 1.1.3 Biologia molecular

O câncer de mama é uma doença clínica e biologicamente heterogênea. O tipo histológico mais comum é o carcinoma ductal invasivo, também chamado de carcinoma invasivo de tipo não especial (CINE), representando 50 a 75% dos casos, seguido pelo carcinoma lobular invasivo (CLI), que representa 5 a 15% dos casos.<sup>(11,12)</sup>

De acordo com o perfil de expressão gênica, os tumores invasivos de mama podem ser categorizados em diferentes subtipos. No entanto, devido ao custo elevado e à inviabilidade prática do uso rotineiro de tecnologias para avaliação desses perfis, a classificação baseada em imuno-histoquímica é amplamente utilizada na prática clínica, oferecendo valores preditivos e prognósticos comparáveis.<sup>(13,14)</sup>

De acordo com a presença ou a ausência de marcadores para receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP) e receptores do fator

2 de crescimento epidérmico humano (HER2 – *human epidermal growth factor receptor-type 2*), o câncer de mama pode ser categorizado nos subtipos principais: luminal A, luminal B, HER2-positivo (+) e triplo-negativo. Para a diferenciação entre tumores luminal A e luminal B é avaliada também a proteína marcadora de proliferação Ki-67. Os tumores de diferentes subtipos moleculares apresentam diferentes perfis de risco e diferentes planos de tratamentos.<sup>(6,11,12,14)</sup>

#### 1.1.4 Estadiamento

O estadiamento sistêmico de rotina não é indicado para pacientes assintomáticas com câncer de mama em estágio inicial. A utilização de imagens de corpo inteiro deve ser considerada para pacientes com estágio clínico IIB com doença axilar avançada, estágio III, câncer de mama localmente avançado e carcinoma inflamatório. As modalidades de imagem incluem tomografia computadorizada (TC) do tórax, TC ou RM do abdome e da pelve, cintilografia óssea ou tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada com fluordesoxiglicose (FDG PET/CT).<sup>(15)</sup>

O sistema de estadiamento mais frequentemente utilizado para a neoplasia mamária é o sistema TNM do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). O mais recente está em vigor desde janeiro de 2018 e possui sistemas de estadiamento clínico e patológico para o câncer de mama.

Nesse sistema são avaliados: a extensão do tumor (T), a disseminação para linfonodos regionais (N), a presença de metástases à distância (M), presença de RE, RP, HER2 e o grau tumoral.

As categorias T para câncer de mama são as seguintes:

- TX: tumor primário não pode ser avaliado;
- T0: sem evidência de tumor primário;
- Tis: carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ou doença de Paget da mama sem massa tumoral associada;
- T1 (inclui T1a, T1b e T1c): tumor com até 2cm;
- T2: tumor maior que 2cm e até 5cm;
- T3: tumor maior que 5cm;
- T4 (inclui T4a, T4b, T4c e T4d): tumor de qualquer tamanho, mas com extensão à parede torácica ou à pele. Inclui câncer de mama inflamatório.<sup>(16,17)</sup>

As categorias N para câncer de mama são as seguintes:

- NX: linfonodos regionais não podem ser avaliados;
- N0: sem acometimento de linfonodos regionais;
- N0(i+): células tumorais isoladas;
- N0(mol+): vestígios de células tumorais em técnica RT-PCR;
- N1 (inclui N1mi, N1a, N1b e N1c): 1 a 3 linfonodos axilares;
- N2 (inclui N2a e N2b): 4 a 9 linfonodos axilares ou em cadeia

mamária interna;

- N3 (inclui N3a, N3b e N3c): mais de 10 linfonodos axilares ou linfonodos axilares nível III ou linfonodos de cadeia mamária interna com acometimento axilar I e II ou linfonodos supraclaviculares com ou sem acometimento axilar ou de cadeia mamária interna.<sup>(16,17)</sup>

As categorias M para câncer de mama são as seguintes:

- M0: nenhuma disseminação distante;
- cM0(i+): pequenos números de células tumorais no sangue ou na medula óssea ou áreas menores que 0,2mm em linfonodos não regionais;
- M1: órgãos distantes.<sup>(16,17)</sup>

De acordo com as categorias T, N e M, o grau tumoral e a presença de RE, RP e de HER2, o câncer de mama pode ser dividido em diferentes estágios: 0, I (A ou B), II (A ou B), III (A, B ou C) e IV.<sup>(17)</sup>

### 1.1.5 Tratamento

O tratamento do câncer de mama envolve uma abordagem multidisciplinar e pode incluir cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica (quimioterapia, terapia hormonal ou imunoterapia). A determinação sobre quais tratamentos considerar e a sequência dos mesmos depende de diferentes fatores.<sup>(9)</sup>

O câncer de mama metastático permanece incurável em praticamente todos os casos. Nessas pacientes, os objetivos do tratamento são prolongar a vida e aliviar os sintomas. As terapias sistêmicas são muito utilizadas enquanto modalidades de tratamento localizado (cirurgia e radioterapia) geralmente são usadas apenas para paliar a doença metastática.<sup>(12)</sup>

Já no tratamento do câncer de mama não metastático, os principais objetivos terapêuticos são eliminar completamente o tumor na mama e nos linfonodos regionais, além de prevenir a recorrência metastática. A terapia sistêmica, endócrina ou citotóxica, pode ser realizada antes da cirurgia (neoadjuvante) e/ou após a cirurgia (adjuvante). O tratamento sistêmico a ser seguido é determinado pelo subtipo molecular da neoplasia mamária.<sup>(12)</sup>

## 1.2 Terapia sistêmica neoadjuvante no câncer de mama

A terapia sistêmica neoadjuvante, tratamento realizado antes da cirurgia, tem um papel bem estabelecido no manejo do câncer de mama. Inicialmente utilizada para doença avançada inoperável, tornou-se uma opção viável para tumores operáveis. É uma estratégia que possibilita reduzir o tamanho do tumor, melhorando a elegibilidade para cirurgia conservadora, além de poder fornecer informações prognósticas com base na resposta terapêutica.<sup>(18,19)</sup>

Após a redução do tumor pelo tratamento neoadjuvante é possível reduzir a morbidade cirúrgica e melhorar a estética sem comprometer a segurança oncológica.<sup>(20)</sup>

Estudos realizados pelo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP, estudos B-18 e B-27) mostraram não haver diferenças na sobrevida livre de doença (SLD) ou na sobrevida global (SG) em pacientes que realizaram tratamento sistêmico após a cirurgia comparadas àquelas que realizaram o tratamento neoadjuvante.<sup>(18)</sup>

Para diagnóstico e posterior monitoramento de resposta ao tratamento neoadjuvante devem ser realizadas, previamente à terapia sistêmica, avaliação com exame clínico e imagens para definir a extensão da doença (estágio T) e biópsia percutânea com agulha grossa da lesão mamária, com avaliação do tipo histológico, grau tumoral, RE, RP e HER2. A colocação de clipe marcador após a biópsia é essencial para facilitar a localização do tumor após a terapia.<sup>(10)</sup>

A avaliação dos linfonodos regionais também é importante na orientação de decisões terapêuticas.<sup>(10)</sup>

A escolha pelo tratamento neoadjuvante deve considerar a histologia do tumor, grau, estágio e a expressão dos RE, RP e HER2. É um tratamento

particularmente recomendado para pacientes com tumores HER2+ ou triplo-negativos, podendo também ser indicado para pacientes com câncer de mama inflamatório e doença localmente avançada ou para redução da extensão cirúrgica. O tratamento neoadjuvante pode incluir quimioterapia, com ou sem terapia alvo, terapia endócrina ou imunoterapia, dependendo das características do tumor.<sup>(10,21)</sup>

Pacientes que alcançam resposta patológica completa (pCR) após a neoadjuvância, ou seja, que não apresentam evidência histológica de tumor residual (TRe) na peça cirúrgica, apresentam melhor prognóstico do que aquelas que não alcançam, com significativa melhora na SLD e na SG.<sup>(22,23)</sup>

Os tumores com alta taxa de crescimento, como os subtipos luminal B, HER2+ e triplo-negativo apresentam taxas de pCR mais altas em relação ao subtipo luminal A. Além disso, a pCR nesses subtipos parece estar mais relacionada com a SLD e com a SG.<sup>(19,24)</sup>

Como as taxas de pCR variam de acordo com o subtipo tumoral, são observadas variações de sua frequência na literatura. Resultados de uma metanálise mostraram variação entre 3 e 60,2%, com uma média de 24,1%.<sup>(25)</sup>

A possibilidade da cirurgia poder ser omitida nas pacientes que apresentam pCR à terapia neoadjuvante sem comprometimento da segurança oncológica é bastante debatida, embora ainda não tenha sido incorporada à prática clínica. Um estudo que envolveu pacientes que receberam neoadjuvância entre 2000 e 2010 mostrou resultados ligeiramente melhores a longo prazo e baixa taxa de recorrência local em pacientes que responderam completamente ao tratamento sistêmico e não foram submetidas a nenhuma cirurgia de mama, mas que receberam radioterapia.<sup>(26)</sup>

### **1.3 Avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante**

A estimativa precisa da resposta patológica em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante é imprescindível para a programação da extensão cirúrgica.

Enquanto a superestimação da doença residual pode resultar em cirurgia mais extensa, com maiores riscos para a paciente, a subestimação pode estar relacionada a margens comprometidas e consequente necessidade de reoperação.<sup>(27)</sup>

O exame físico isoladamente é impreciso na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante, especialmente em tumores menores que 2cm, com fibrose residual. Dados de 6 estudos mostraram uma precisão geral de 57%, valor preditivo positivo (VPP) de 91% e o valor preditivo negativo (VPN) de 31%.<sup>(28)</sup>

Embora os métodos de imagem atualmente disponíveis não apresentem sensibilidade e especificidade excelentes,<sup>(29)</sup> o planejamento cirúrgico é feito com base nas imagens pré-operatórias. Essas imagens são importantes para documentar a extensão da doença residual. A realização de exames de imagem deve ser sempre considerada, tanto na avaliação inicial quanto após o término da neoadjuvância, para um planejamento cirúrgico ideal.<sup>(21)</sup> Todo TRe deve ser removido com margens livres na cirurgia. No caso de tumores que apresentaram resposta radiológica completa, o centro do leito tumoral deve ser removido, incluindo o clipe marcador utilizado.<sup>(10)</sup>

As principais modalidades de diagnóstico por imagem que podem ser utilizadas na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante são: MG, US, RM e FDG PET/CT.<sup>(15)</sup> A modalidade de imagem utilizada na avaliação da resposta ao tratamento sistêmico deve ser a mesma empregada na avaliação inicial, antes do início do tratamento.<sup>(21)</sup>

#### **1.4 Mamografia e ultrassonografia na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante**

A MG e a US são as modalidades de imagem mais comumente utilizadas. No entanto, devido às alterações pós-neoadjuvância, como fibrose, necrose ou fragmentação, elas têm precisão variável para essa finalidade, com acurácia avaliada aproximadamente em 74% para a MG e 79% para a US.<sup>(15,28)</sup> A avaliação pós-tratamento pela MG depende de características morfológicas do tumor e os indicadores mais confiáveis são redução da densidade e das dimensões, sendo que o uso da tomossíntese mamária parece melhorar a precisão da mensuração. A presença de calcificações não se correlaciona bem com a presença de tumor viável, podendo estar relacionada tanto a TRe como decorrer da necrose tumoral sem tumor residual.<sup>(15,28,30)</sup> A US, embora mais precisa que a MG na avaliação do TRe na mama, é um método operador-dependente.<sup>(15,28,30)</sup>

## 1.5 Ressonância magnética e PET/CT na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante

A RM é considerada a modalidade de imagem mais precisa para avaliar a doença residual após terapia neoadjuvante, superando a MG e a US, com sensibilidade e especificidade variando entre 63 e 88% e entre 54 e 91%, respectivamente.<sup>(27)</sup> É um método que fornece informações morfológicas com alta resolução espacial e informações funcionais relacionadas à vascularização.<sup>(31)</sup> No entanto, mesmo fornecendo informações anatômicas e funcionais, tanto a superestimação quanto a subestimação da extensão da doença residual podem ser observadas pela presença de focos benignos de fibrose com realce, nódulos benignos com realce e nódulos residuais sem realce, tumores com apresentação não massa com difícil mensuração, além da falsa redução do realce tumoral que pode ocorrer com a terapia antiangiogênica.<sup>(27,32)</sup> Em uma análise combinada de seis estudos, a precisão diagnóstica global foi estimada em 84%, com VPP de 93% e VPN de 65%.<sup>(15)</sup> Dados de um ensaio clínico (TBCRC 017) realizado com 746 pacientes encontrou acurácia de 74% na avaliação de resposta patológica completa após neoadjuvância, com variações da sensibilidade, VPN e VPP nos diferentes subtipos moleculares, sendo os tumores HER2+ e os triplo-negativos os subtipos com maior VPN.<sup>(33)</sup>

O FDG PET/CT é um outro método de imagem utilizado em pacientes com câncer de mama, sendo indicado principalmente para o estadiamento dessas pacientes. Sendo um exame de corpo inteiro, é capaz de avaliar o tumor primário, os linfonodos regionais e lesões distantes.<sup>(34)</sup> É um método que apresenta alta especificidade em detectar tumores por meio de captação de FDG por lesões que apresentam atividade glicolítica, mas com baixa resolução espacial, o que acaba reduzindo a sensibilidade na detecção de lesões pequenas.<sup>(35)</sup> Estudos foram realizados para determinar o seu papel na avaliação dos tumores residuais em pacientes com neoplasia mamária submetidas à neoadjuvância, mostrando um bom desempenho.<sup>(36)</sup>

Informações da literatura que comparam a acurácia da RM com a da tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada (PET/CT) na avaliação de tumores residuais após tratamento sistêmico mostram que a RM apresenta maior sensibilidade enquanto o PET/CT tem maior especificidade. Dados de

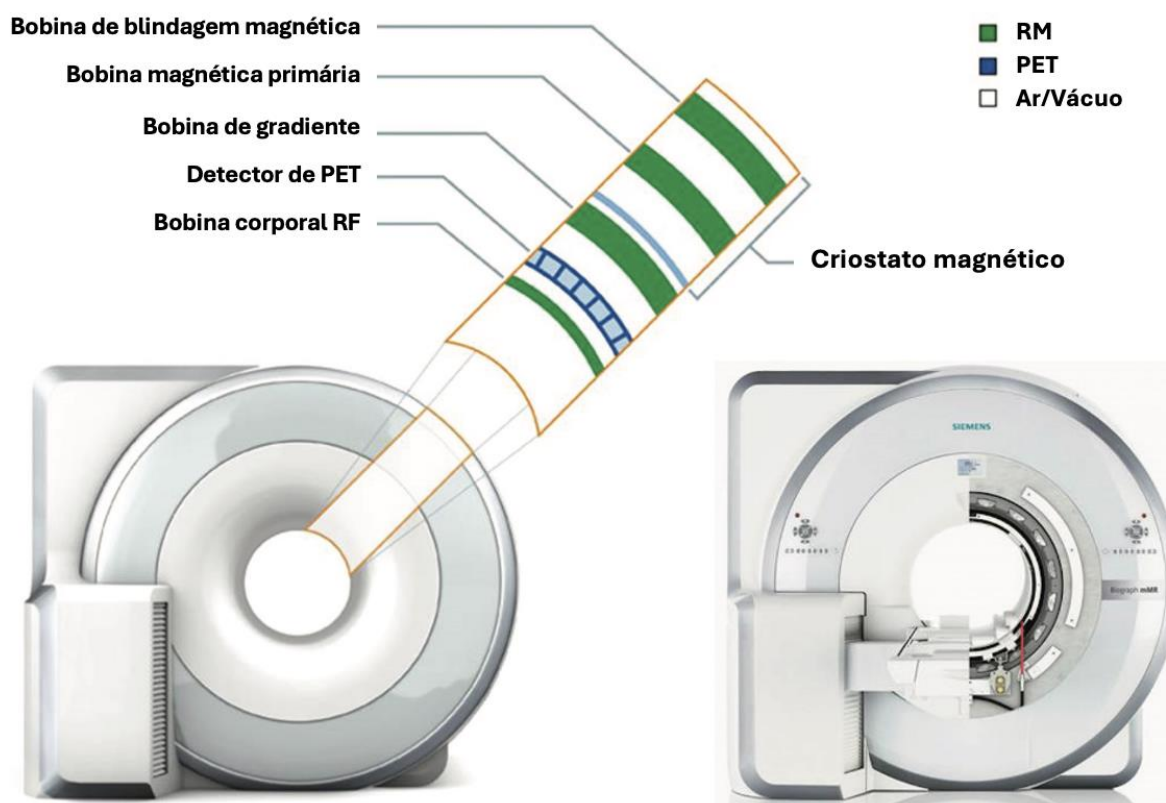
uma metanálise mostraram sensibilidade de 0,88 (IC 95%: 0,78-0,94) e especificidade de 0,69 (IC 95%: 0,51-0,83) para a RM, e sensibilidade de 0,77 (IC 95%: 0,58-0,90) e especificidade de 0,78 (IC 95%: 0,63-0,88) para o PET/CT.<sup>(37)</sup> Em outra metanálise, os valores de sensibilidade e especificidade encontrados para a RM foram de 0,88 (IC 95%: 0,71-0,96) e de 0,63 (IC 95%: 0,51-0,74), respectivamente, e para FDG-PET ou FDG-PET/CT foram de 0,71 (IC 95%: 0,52-0,85) e 0,77 (IC 95%: 0,58-0,89), respectivamente.<sup>(38)</sup>

Embora existam muitos estudos comparando a precisão do PET/CT e da RM nesse cenário, há pouca informação a respeito do acréscimo de informação da utilização combinada destes dois métodos. Um estudo realizado com 20 pacientes mostrou potencial melhora da avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante com uso combinado dessas duas modalidades.<sup>(39)</sup>

## **1.6 PET/RM na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante**

Introduzida no ambiente clínico em 2007, a tomografia por emissão de pósitrons/ressonância magnética (PET/RM) é uma ferramenta de imagem híbrida inovadora que combina PET e RM (Figura 1), unindo, em um único exame, os dados morfológicos da RM com os dados metabólicos do PET e permitindo também a realização simultânea de técnicas avançadas de RM, como perfusão, difusão e espectroscopia.<sup>(40-43)</sup>

Esse método oferece vantagens potenciais em relação ao PET/CT, como menor dose de radiação, maior resolução espacial e possibilidade de melhor alinhamento de lesões e anatomia em pacientes que também realizariam RM, já que a paciente adquire as imagens na mesma posição.<sup>(40-43)</sup>



RM: ressonância magnética; PET: tomografia por emissão de pósitrons.

Fonte: Traduzido de Beyer T, Schwenger N, Bisdas S, Claus D, Pichler BJ. MReadings: molecular MRI contributions from our biograph mMR users. Schematic drawing and photograph showing the integration of the PET detectors in the MR hardware structure of the Biograph mMR; p 16. Erlangen: Siemens; 2010 [cited 2024 Oct 31]. Available from: <https://abrir.link/VRhcn><sup>(44)</sup>

**Figura 1.** Equipamento PET/RM integrado

Além do exame de corpo inteiro, o equipamento permite estudo dedicado de regiões específicas, como a avaliação dedicada das mamas.

Como a RM apresenta excelente resolução espacial, alta sensibilidade e um alto VPN na avaliação de lesões mamárias, com especificidade e VPP relativamente menores,<sup>(40–42)</sup> esse método tem potencial para melhorar a acurácia dessa avaliação, agregando dados metabólicos do PET aos dados morfológicos e funcionais da RM, no estudo dedicado das mamas.

Além de utilizar uma dose de radiação aproximadamente 50% menor do que a do PET/CT, a avaliação de corpo inteiro realizada com PET/RM parece ter uma sensibilidade maior que a do PET/CT na detecção de metástases ósseas, hepáticas e nodais extra-axilares, porém menor para metástases pulmonares.<sup>(45,46)</sup>

Como tanto a avaliação das mamas como a do corpo inteiro podem ser realizadas com a utilização do equipamento de PET/RM, pacientes que necessitam

de ambas as avaliações podem ter o tempo total de exame reduzido, assim como a dose de radiação.

Embora haja, na literatura, poucos estudos que analisaram o desempenho dessa nova modalidade na avaliação da resposta da neoplasia mamária ao tratamento neoadjuvante, evidências preliminares sugerem a sua utilidade. Um pequeno estudo publicado em 2016 com 4 pacientes (duas das quais realizaram terapia neoadjuvante citotóxica e duas, terapia neoadjuvante hormonal) sugeriu que a avaliação multiparamétrica com PET/RM poderia ser uma ferramenta útil para avaliar a resposta à terapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama.<sup>(47)</sup>

Dados de um estudo realizado entre 2015 e 2017 com 41 pacientes e 42 tumores primários de mama mostrou um desempenho diagnóstico da avaliação qualitativa da resposta do tumor primário com FDG PET/RM semelhante ao observado em avaliações separadas de FDG PET e RM, obtendo sensibilidade de 86% (64-97%) e especificidade de 56% (30-80%).<sup>(48)</sup>

Outro estudo realizado de setembro de 2016 a março de 2019 com 74 pacientes com câncer de mama submetidas à neoadjuvância mostrou a utilidade do PET/RM na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante, observando sensibilidade e especificidade de 72,2 e 78,6%, respectivamente, com diferenças marcantes no desempenho diagnóstico entre diferentes subtipos moleculares de câncer de mama.<sup>(49)</sup>

Dada a escassez de evidências disponíveis, entendemos a necessidade de estudos adicionais que possam esclarecer adequadamente a contribuição do PET/RM na avaliação da resposta à terapia neoadjuvante.

## 1.7 Objetivos

1. Avaliar a acurácia do PET/RM em estimar tumor residual em pacientes com câncer de mama invasivo submetidas a terapia sistêmica neoadjuvante;
2. Analisar a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivos e negativos desse método na detecção de tumor residual nessas pacientes.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 Aspectos éticos

Projeto aprovado pelo Sistema Gerenciador de Projetos de Pesquisa (SGPP), n.º 3155-17 e pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), CAAE: 80433217.0.0000.0071, do Hospital São Paulo (HSP), CAAE: 80433217.0.3001.5505 e do Hospital Municipal Vila Santa Catarina (HMOVSC), CAAE: 80433217.0.3002.0086.

### 2.2 Desenho do estudo

Estudo prospectivo multicêntrico não randomizado de braço único.

O estudo foi realizado em três instituições: HIAE, HSP e HMOVSC. No HSP e no HMOVSC, as pacientes que preenchiam os critérios para participação no projeto foram selecionadas, realizaram todos os exames protocolares a elas propostos e todos os tratamentos a elas indicados, sistêmicos e cirúrgicos. No HIAE, essas pacientes foram encaminhadas para a realização dos exames de PET/RM antes e após o tratamento sistêmico neoadjuvante.

### 2.3 Cálculo do tamanho amostral

O tamanho amostral foi estimado com o objetivo principal de avaliar a sensibilidade e especificidade do método PET/RM na identificação de TRe. Foi considerado, de acordo com os dados obtidos na literatura já descritos acima, que aproximadamente 70% das pacientes apresentam TRe e que a sensibilidade do exame é da ordem da obtida com RM (88%) e a especificidade da ordem da obtida com o PET (77%). Assim, considerando esses dados, para que houvesse uma precisão de 20%, foi calculado o tamanho amostral de 57 pacientes para esse estudo.<sup>(50)</sup>

## 2.4 Pacientes elegíveis

Para esse estudo, entre 2019 e 2023, foram selecionadas pacientes do HSP e do HMOVSC que aceitaram participar da pesquisa após serem informadas verbalmente e por escrito, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), anexo 1, de todos os riscos e benefícios de sua participação, seguindo os seguintes critérios:

### Critérios de inclusão:

- Diagnóstico histológico de carcinoma mamário invasivo em biópsia percutânea; independentemente do tamanho tumoral;
- Indicação de terapia sistêmica (terapia citotóxica associada ou não a terapia alvo/hormonioterapia/imunoterapia) precedendo o tratamento cirúrgico.

### Critérios de exclusão:

- Pacientes com contraindicações à técnica (presença de marcapasso, cliques vasculares metálicos, implantes cocleares, etc.);
- Pacientes claustrofóbicas;
- Pacientes com necessidade de sedação;
- Pacientes gestantes.

A possibilidade de participação nesse estudo foi oferecida, pelos mastologistas que as atendiam ambulatorialmente no HSP e no HMOVSC, a todas as pacientes destes hospitais que preenchiam os critérios acima estabelecidos. No HSP, as pacientes com câncer de mama foram referenciadas após diagnóstico ou detecção de achados suspeitos em exames de mama em outros serviços públicos, por meio da Rede Hebe Camargo de Combate ao Câncer (RHCCC) ou da Central de Regulação de Ofertas de Serviços de Saúde (CROSS). Já no HMOVSC, as pacientes foram encaminhadas via Sistema Integrado de Gestão da Assistência à Saúde (SIGA).

## 2.5 Subtipos moleculares

Os subtipos moleculares dos tumores das pacientes foram categorizados de acordo com o Consenso Internacional de Especialistas de St. Gallen.<sup>(51,52)</sup> Foram classificados como triplo-negativos aqueles tumores negativos para RE, RP e HER2. Foram classificados como tumores HER2+ aqueles com receptores hormonais negativos, mas positividade para HER2. Tumores do subtipo luminal A foram definidos como aqueles com positividade para RE e RP, negatividade para HER2 e Ki-67 baixo (<14%) e os do subtipo luminal B foram definidos como aqueles com RE e/ou RP positivos, HER2 negativos (quando Ki-67 alto) ou positivos.

## 2.6 Tratamento neoadjuvante

As pacientes recrutadas realizaram o protocolo institucional de neoadjuvância proposto a elas no HSP e no HVMSC, hospitais em que fizeram todo o tratamento oncológico.

Antes e após o tratamento neoadjuvante, as pacientes realizaram todos os exames de rotina recomendados nessas mesmas instituições (MG, US das mamas, TC de tórax, TC abdominal, cintilografia óssea, além de biópsia percutânea com estudo histológico e imuno-histoquímico do nódulo mamário e punção aspirativa por agulha fina ou biópsia de fragmentos do linfonodo axilar suspeito).

O tratamento sistêmico recebido pelas pacientes, assim como outras características da amostra, está sumarizado na tabela 3.

## 2.7 PET/RM

Entre março de 2019 e abril de 2023, as pacientes recrutadas foram encaminhadas ao serviço de imagem do HIAE para realização dos exames de PET/RM de mamas e corpo total.

Todas as pacientes realizaram um exame de PET/RM antes do início do tratamento neoadjuvante, e outro exame após o término do mesmo e antes da

cirurgia mamária. Todos esses exames foram realizados no aparelho Siemens Biograph mMR, sistema integrado de PET/RM de 3 Tesla (Figura 2).



**Figura 2.** Equipamento de PET/RM Siemens Biograph mMR do Hospital Israelita Albert Einstein

## 2.8 Protocolo do exame de PET/RM

Os exames de PET/RM foram realizados com a utilização intravenosa (IV) de contraste paramagnético a base de Gadolínio (Gd) na dose de 0,1mL/Kg e de radiofármaco fluordesoxiglicose (FDG) na dose de 0,1mCi/Kg. Foram realizadas imagens de corpo inteiro e imagens dedicadas das mamas.

Para garantir níveis de glicemia abaixo de 180mg/dL, amostras de sangue foram obtidas antes da administração intravenosa do radiofármaco.

Aproximadamente 90 minutos depois de receberem a administração intravenosa (IV) do radiofármaco, as pacientes foram posicionadas na posição supina para a realização das imagens de RM sem contraste do corpo inteiro. A aquisição dessas imagens demorou em média de 35 a 40 minutos. Em seguida, as pacientes

foram colocadas na posição prona e, com utilização das bobinas de 6 canais dedicadas à mama, foram realizadas imagens de RM das mamas antes e após a injeção do contraste paramagnético intravenoso. As imagens das mamas foram adquiridas em 25 a 30 minutos, em média. Após essas imagens, as pacientes retornaram à posição supina para a realização das imagens pós-contraste do corpo inteiro, com uma duração aproximada de 5 minutos na média. As imagens do PET foram adquiridas simultaneamente à aquisição das imagens da RM, tanto na posição supina como na posição prona, previamente à administração do contraste paramagnético intravenoso.

Os dados de tomografia por emissão de pósitrons dos tecidos das pacientes foram automaticamente corrigidos usando o mapa de atenuação ( $\mu$ -map), calculado a partir de conjuntos de dados exclusivamente de gordura e exclusivamente de água, obtidos por sequências baseadas em Dixon.

Para as imagens de corpo inteiro foram utilizadas bobinas de cabeça e pescoço de 16 canais e de corpo de 8 canais, fornecidas pelo fabricante. As imagens de PET foram reconstruídas usando o algoritmo de *ordered subset expectation maximization* (OSEM), três iterações e 21 subconjuntos, um filtro gaussiano com 4 mm de largura total a meia altura (FWHM) e uma matriz de imagem de 256 x 256. Para a correção de atenuação baseada em RM dos tecidos do paciente, uma sequência 3D-Dixon-VIBE coronal de dois pontos (gordura e água) foi adquirida para gerar um modelo de quatro compartimentos (ar de fundo, pulmões, gordura e músculo).

Para as imagens dedicadas da mama, as reconstruções das imagens de PET foram realizadas utilizando um algoritmo de expectativa maximização por subconjunto ordenado iterativo, três iterações e 21 subconjuntos, um filtro gaussiano com 4 mm de largura total a meia altura, e uma matriz de imagem de 256 x 256. A correção de atenuação para a bobina de mama foi automaticamente realizada pelo sistema PET/RM.

O protocolo resumido dos exames de PET/RM pode ser observado na tabela 2.

**Tabela 2.** Protocolo resumido dos exames de PET/RM

|                                        | <b>Sequências</b>                                            | <b>Espessura<br/>(mm)</b> | <b>TR<br/>(ms)</b> | <b>TE<br/>(ms)</b> | <b>FOV<br/>(mm)</b> |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| <b>Corpo inteiro</b><br>posição supina | MRAC_PET<br>(PET- 4 min + a correção de atenuação – 18 seg)  |                           |                    |                    |                     |
|                                        | Axial T1 (DIXON-3D)                                          | 1,50                      | 3,85               | 1,23               | 450                 |
|                                        | Axial difusão (DWI)                                          | 5,00                      | 6930,00            | 240,00             | 450                 |
|                                        | Axial T2                                                     | 6,00                      | 700,00             | 120,00             | 450                 |
|                                        | Axila T1 (VIBE-3D) Fat Gd<br>(após segmento mamas)           | 1,50                      | 3,37               | 1,47               | 450                 |
| <b>Mamas</b><br>posição prona          | MRAC_PET<br>(PET- 15 min + a correção de atenuação – 18 seg) |                           |                    |                    |                     |
|                                        | Axial STIR                                                   | 3,00                      | 5.000,00           | 67,00              | 340                 |
|                                        | Axial difusão (DWI)                                          | 3,00                      | 9.600,00           | 49,00              | 340                 |
|                                        | Axial T1 3D                                                  | 2,00                      | 4,51               | 2,46               | 340                 |
|                                        | Axial T1 Fat 3D Gd dinâmico                                  | 1,20                      | 3,65               | 1,77               | 340                 |
|                                        | Sagital T1 Fat 3D Gd                                         | 3,00                      | 3,92               | 1,92               | 210                 |

TR: tempo de repetição; TE: tempo de eco; FOV: campo de visão; Gd: gadolínio.

## 2.9 Interpretação dos exames

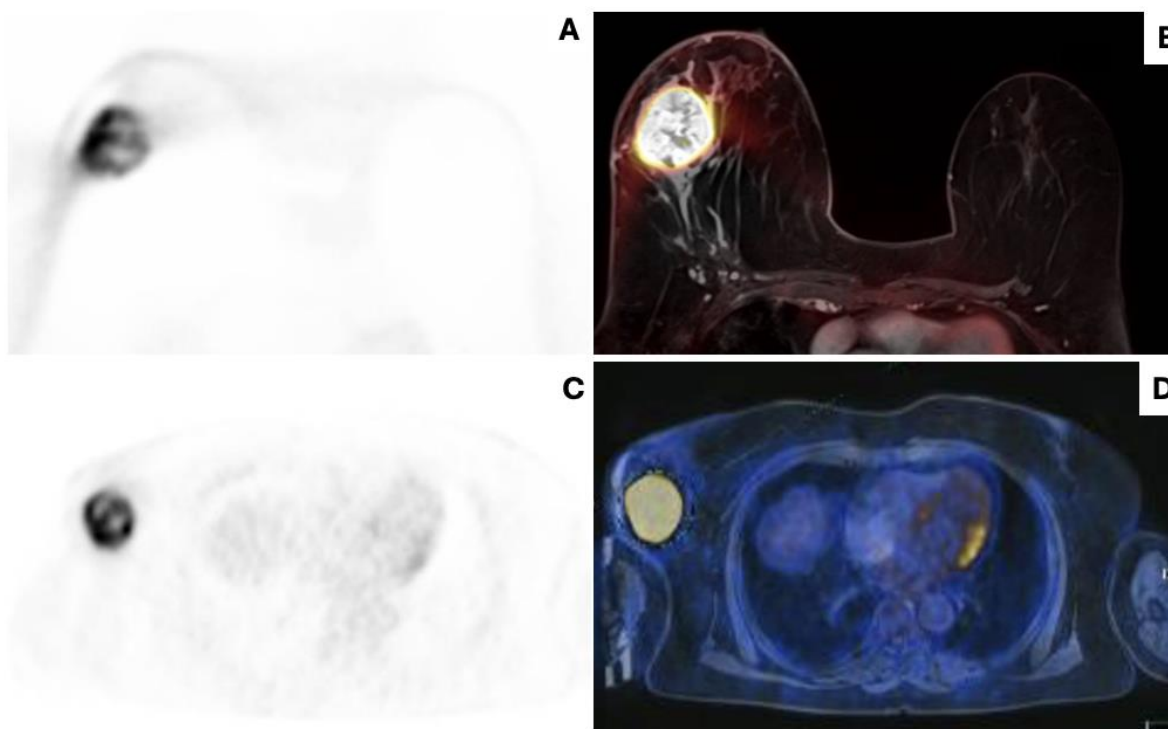
As avaliações dos exames de PET/RM dedicados à mama foram realizadas por 1 médico nuclear e por 1 médico radiologista especialista em mama com no mínimo 15 anos de experiência em RM mamária. As avaliações das imagens de corpo inteiro foram feitas por 1 médico nuclear e por 1 médico radiologista com mais de 10 anos de experiência em RM geral.

As imagens de corpo inteiro foram avaliadas e fizeram parte do relatório final dos exames, no entanto somente as imagens dedicadas à mama foram incluídas nesse projeto.

Para a análise das mamas, as imagens da RM e do PET foram inicialmente avaliadas individualmente por um médico radiologista especialista em mama e por um médico nuclear, respectivamente, com os resultados computados separadamente e, posteriormente, correlacionados.

Para a interpretação do PET, foram realizadas avaliações qualitativas e quantitativas. As avaliações qualitativas foram realizadas observando-se presença ou ausência de lesões com captação, enquanto as quantitativas foram realizadas com a mensuração do valor de *standardized uptake value* (SUV) máximo da lesão. Os valores de SUV máximo, tanto na mama como no corpo inteiro, foram obtidos com a paciente em posição supina para evitar que houvesse interferência da diferença da correção de atenuação nos diferentes posicionamentos. Os diferentes posicionamentos da paciente no estudo dedicado à mama e no estudo de corpo inteiro

foram exemplificados na figura 3. Foi considerada ausência de captação os valores de SUV iguais ou menores que a atividade fisiológica do tecido adjacente.



A e B: imagens obtidas com a paciente na posição prona, com bobina dedicada de mama, mostrando o nódulo no quadrante superolateral da mama direita. C e D: imagens obtidas com a paciente na posição supina, durante o exame de corpo inteiro, mostrando o mesmo nódulo na mama direita.

**Figura 3.** Diferenças no posicionamento da paciente no estudo dedicado à mama e no estudo de corpo inteiro

A avaliação da RM das mamas também foi realizada qualitativa e quantitativamente, sempre com a paciente na posição prona. Na análise quantitativa, foi realizada a mensuração do diâmetro mais longo da lesão, incluindo eventuais áreas intercaladas de tecido sem realce. Na análise qualitativa foi avaliada a presença ou não de lesão com realce ao contraste paramagnético.

A resposta completa (RC) na RM foi definida como ausência de realce no tecido enquanto a resposta completa no PET foi definida como ausência de captação de radiofármaco no tecido.

No exame híbrido de PET/RM, após avaliação de duas situações distintas detalhadas nos resultados, considerou-se como RC, ou ausência de TRe, somente quando ambos os exames de PET e de RM apresentaram RC, ou seja, quando

foi observada tanto a ausência de realce ao contraste paramagnético como de captação ao radiofármaco no tecido, metodologia também empregada em outros estudos.<sup>(48,49)</sup>

## 2.10 Cirurgia

Todas as pacientes foram submetidas ao tratamento cirúrgico proposto a elas após terminarem a terapia sistêmica. As pacientes que foram recrutadas no HSP foram operadas no HSP e as pacientes encaminhadas do HMOVSC foram submetidas a cirurgia nesse mesmo hospital.

Os exames histológicos das peças cirúrgicas foram avaliados por patologistas com experiência em lesões mamárias. Foi considerada resposta patológica completa na mama a ausência de TRe, invasivo ou *in situ*. Essa definição, que também considerada a mais eficaz para discriminar pacientes com prognósticos favoráveis e desfavoráveis no estudo de von Minckwitz et al.,<sup>(53)</sup> permite a aplicabilidade dos resultados nos casos em que cirurgia pode não ser considerada em pacientes que obtiveram resposta completa.

Os achados do segundo exame de PET/RM foram correlacionados com o anatomopatológico da peça cirúrgica da paciente, considerado padrão-ouro na avaliação da presença ou não de TRe após tratamento neoadjuvante.

## 2.11 Análise estatística

Com base na correlação qualitativa entre os achados dos segundos exames de PET/RM e os achados anatomopatológicos das cirurgias, com a utilização do *software* SPSS versão 22, foram obtidos os valores de verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falsos negativos, o que permitiu o cálculo da acurácia, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e valores preditivos negativos do método em estudo, acompanhados de intervalos de 95% de confiança. A sensibilidade mostrou a capacidade do exame de PET/RM em identificar corretamente as pacientes com lesão residual na peça cirúrgica enquanto a especificidade mostrou a capacidade de identificação das pacientes sem lesão residual. O VPP evidenciou a probabilidade de a paciente com lesão residual no exame de imagem apresentar

também lesão residual no anatomopatológico e o VPN a probabilidade da paciente com resposta completa no exame de PET/RM também não apresentar TRe no anatomopatológico da peça cirúrgica. Com esses dados, foi possível estudar o desempenho do método de imagem PET/RM em avaliar a resposta à terapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama invasivo.

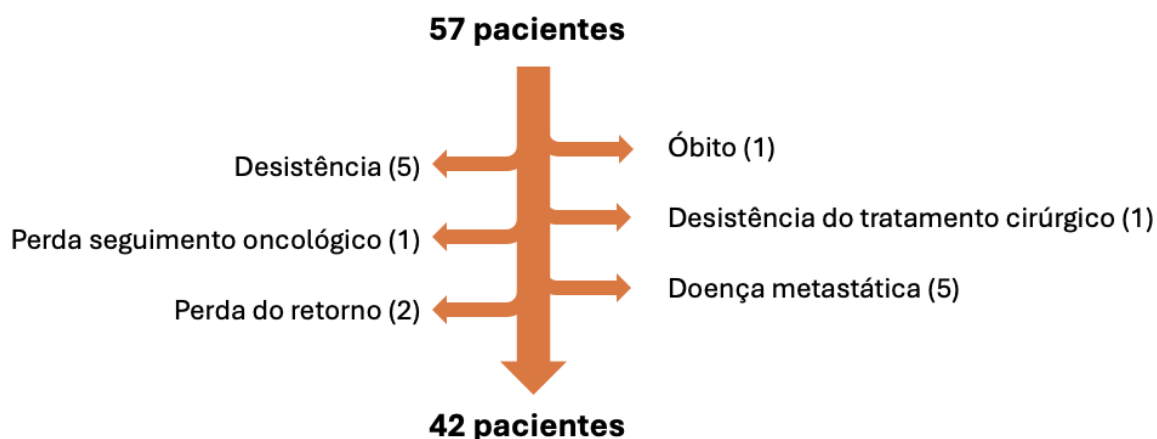
O coeficiente kappa foi utilizado para avaliar a reprodutibilidade dos achados, corrigindo para a concordância ao acaso. O índice varia entre -1 a 1, onde 1 indica concordância perfeita, 0 indica concordância equivalente ao acaso, e valores negativos indicam concordância menor do que a esperada pelo acaso.<sup>(54)</sup>

Uma análise comparativa da eficácia do método foi conduzida entre os diversos subtipos tumorais, os diferentes tamanhos tumorais (T1, T2, T3 ou T4) e o envolvimento de linfonodos axilares (N0 e N1 ou N2, N3 e N4), utilizando o teste de razão de verossimilhanças.

Na tentativa de estabelecer a relação entre a precisão do exame e os valores do SUV do primeiro exame ou o intervalo de tempo entre a realização do exame e a cirurgia, foram empregados o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e o teste de Mann-Whitney.

### 3 RESULTADOS

O grupo final do projeto ficou constituído por 42 pacientes, após exclusão de 15 das 57 inicialmente recrutadas por diferentes motivos, como observado da figura 4.

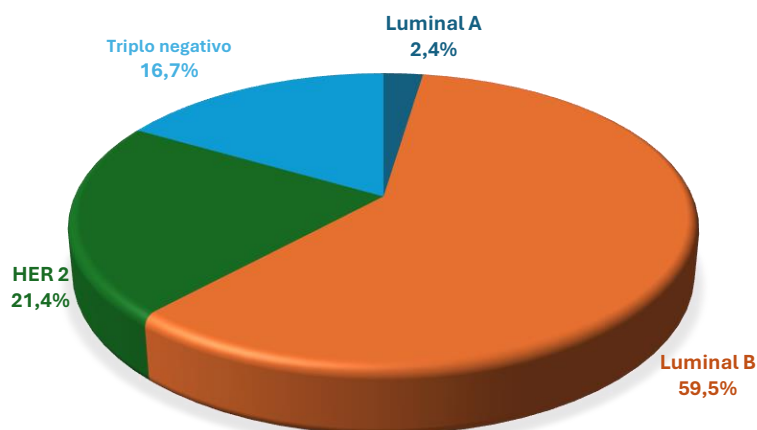


O diagrama ilustra o número total de pacientes inicialmente incluídas no estudo, o número final de participantes e os motivos para a exclusão.

**Figura 4.** Seleção da amostra de pacientes, indicando o número inicial de pacientes recrutados e os excluídos nas diferentes etapas do estudo

A média de idade do grupo final foi de 48,5 anos (desvio padrão de 10,3 anos), variando entre 26 e 67 anos.

Todas as pacientes tinham CINE, diferindo quanto aos subtipos moleculares, sendo que 1 paciente (2,4%) tinha tumor luminal A, 25 pacientes (59,5%) luminal B, 9 pacientes (21,4%) HER2 + e 7 pacientes (16,7%) triplo negativo, como exemplificado na figura 5. Das 25 pacientes com tumores classificados como luminal B, 7 também apresentavam positividade para HER2.<sup>(52,53)</sup>

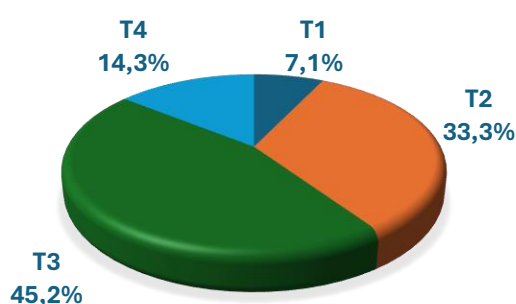


A maioria das pacientes (59,5%) apresentava subtipo tumoral luminal B.

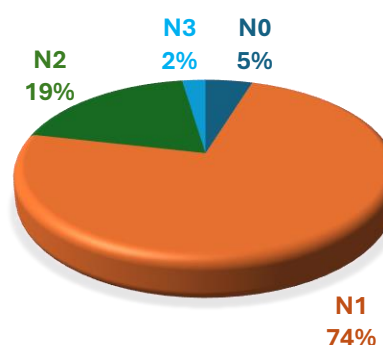
**Figura 5.** Subtipos moleculares das pacientes incluídas no estudo

Quanto ao tamanho do tumor, antes do tratamento sistêmico, 3 pacientes (7,1%) estavam na categoria T1, 14 pacientes (33,3%) na categoria T2, 19 pacientes (45,2%) na categoria T3 e 6 (14,3%) pacientes na categoria T4, como é possível ser observado na figura 6.

Quanto a presença de linfonodos regionais acometidos, 2 pacientes (5%) estavam na categoria N0, 31 pacientes (74%) na categoria N1, 8 pacientes (19%) na categoria N2 e 1 (2%) paciente na categoria N3, o que também pode ser visualizado na figura 7.



**Figura 6.** Tamanho (categoria T) dos tumores da amostra



**Figura 7.** Classificação da amostra quanto ao acometimento de linfonodos regionais (categoria N)

Na tabela 3 podem ser observadas as características das pacientes recrutadas, como idade, subtipos moleculares dos tumores e esquemas quimioterápicos a que foram submetidas.

**Tabela 3.** Características da amostra quanto a idade, estadiamento, subtipo molecular e esquema neoadjuvante

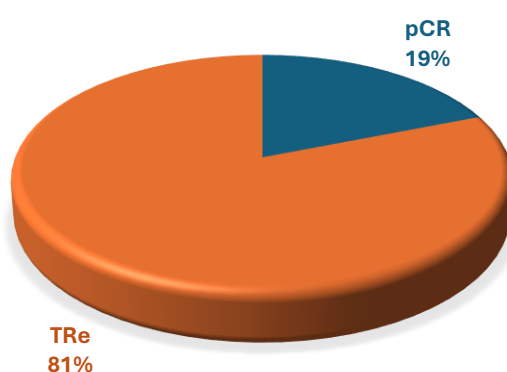
| Idade | Tamanho<br>(categoria T) | Linfonodos axilares<br>(categoria N) | Subtipo molecular | Esquema QT neoadjuvante |
|-------|--------------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| 40    | 2                        | 1                                    | Luminal B         | AC + T                  |
| 43    | 3                        | 1                                    | Luminal B         | AC + T                  |
| 60    | 1                        | 1                                    | Luminal B         | T                       |
| 38    | 4                        | 2                                    | Triplo negativo   | Carb + T + AC           |
| 61    | 4                        | 1                                    | Luminal B         | TH + AC                 |
| 50    | 2                        | 1                                    | Luminal B         | AC + T                  |
| 40    | 4                        | 2                                    | HER2+             | AC + TH                 |
| 44    | 3                        | 1                                    | Triplo negativo   | AC + TC                 |
| 44    | 3                        | 1                                    | Luminal B         | AC + T                  |
| 61    | 2                        | 1                                    | Triplo negativo   | Carb + T                |
| 44    | 1                        | 1                                    | Luminal B *       | TCH                     |
| 63    | 3                        | 1                                    | HER2+             | AC + TH                 |
| 56    | 3                        | 3                                    | HER2+             | TCH                     |
| 53    | 2                        | 1                                    | Luminal B         | AC + T                  |
| 62    | 3                        | 2                                    | Luminal B         | AC + T                  |
| 30    | 2                        | 1                                    | Luminal A         | T + AC + DC             |
| 46    | 2                        | 2                                    | Triplo negativo   | AC + TC                 |
| 49    | 2                        | 1                                    | HER2+             | TCH                     |
| 52    | 3                        | 1                                    | HER2+             | TCH                     |
| 45    | 3                        | 1                                    | Luminal B         | Acdd + T                |
| 59    | 2                        | 1                                    | Luminal B *       | TCH                     |
| 26    | 2                        | 1                                    | Luminal B         | ddAC - T                |
| 35    | 2                        | 0                                    | Luminal B *       | TCH + Zoladex           |
| 58    | 3                        | 1                                    | Luminal B         | T - ACdd                |
| 39    | 4                        | 2                                    | HER2+             | AC + TH                 |
| 42    | 4                        | 1                                    | Luminal B *       | ACdd + TH               |
| 64    | 3                        | 1                                    | Luminal B         | AC + T                  |
| 48    | 3                        | 1                                    | HER2+             | TCH                     |
| 48    | 3                        | 1                                    | Triplo negativo   | TC + AC                 |
| 61    | 3                        | 1                                    | Luminal B         | T-AC - D + T + AC       |
| 58    | 2                        | 1                                    | Luminal B         | AC + T                  |
| 35    | 2                        | 1                                    | Luminal B         | ddAC + T                |
| 33    | 2                        | 1                                    | Luminal B *       | TCH                     |
| 37    | 4                        | 1                                    | HER2+             | AC + TH                 |
| 46    | 1                        | 2                                    | HER2+             | TCH                     |
| 56    | 3                        | 2                                    | Luminal B *       | TCH                     |
| 44    | 2                        | 1                                    | Triplo negativo   | ACdd + T                |
| 53    | 3                        | 1                                    | Luminal B         | AC + T                  |
| 40    | 3                        | 2                                    | Luminal B         | AC + T                  |
| 49    | 3                        | 1                                    | Luminal B *       | TCH                     |
| 67    | 3                        | 1                                    | Triplo negativo   | ACdd + TC + T           |
| 60    | 3                        | 1                                    | Luminal B         | AC + T                  |

A: antraciclina; C: ciclofosfamida; T: taxol® (paclitaxel); Carb: carboplatina; H: herpctin® (trastuzumabe); dd: dose densa; \*: tumores subtipo luminal B com positividade para HER2.

Apesar de inicialmente ter sido estipulado que as pacientes deveriam realizar o segundo exame de PET/RM precedendo a cirurgia em no máximo 2 semanas e que a cirurgia seria realizada de 3 a 5 semanas após o término do tratamento sistêmico, diante de dificuldades logísticas que envolviam as pacientes (em face principalmente da pandemia da COVID 19 ocorrida durante o período do estudo) e a realização de outros exames, esses intervalos apresentaram maior variação. O tempo médio entre o término da neoadjuvância e o 2º exame de PET/RM foi de 21,9 dias (desvio padrão de 19,1 dias), variando entre 1 e 73 dias. Já o tempo médio entre o 2º exame de PET/RM e a cirurgia foi de 21,7 dias (desvio padrão de 12,9 dias), variando de 3 a 60 dias.

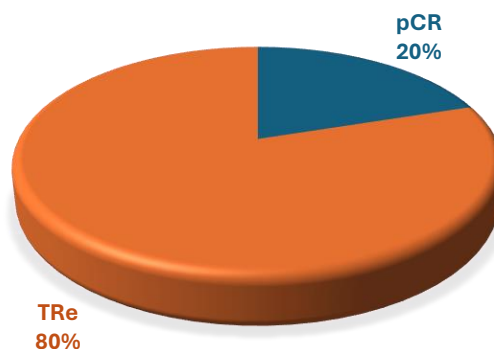
Na avaliação da peça cirúrgica, foi observado que 34 (81%) das pacientes apresentaram TRe, enquanto 8 (19%) delas alcançaram resposta patológica completa, como mostra a figura 8. Somente duas das pacientes que não obtiveram resposta completa (uma com tumor inicial do subtipo molecular luminal B com positividade para HER2 e outra com tumor inicial subtipo HER2 +) apresentaram CDIS como TRe, as demais apresentaram tumor invasivo residual.

Resposta patológica completa não foi observada no único caso de tumor luminal A e nos 7 casos de tumores triplo-negativos, mas foi observada em 5 (20%) das 25 pacientes com tumor luminal B [sendo que duas (40%) dessas pacientes também apresentavam receptores HER2] e em 3 (33%) das 9 pacientes com tumor HER2+, como pode ser observado nas figuras 9 e 10.



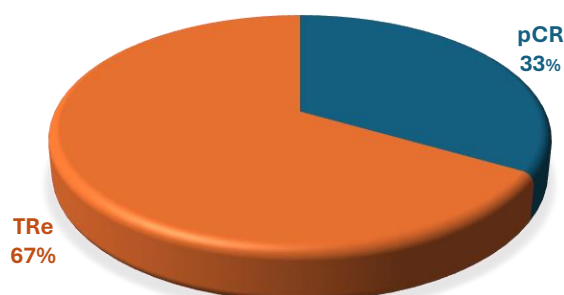
pCR: resposta patológica completa; TRe: tumor residual. 81% das pacientes tiveram TRe no anatomopatológico da peça cirúrgica.

**Figura 8.** Resposta patológica completa e tumor residual nas pacientes do estudo



pCR: resposta patológica completa; TRe: tumor residual. 20% das pacientes com tumores luminal B obtiveram resposta patológica completa após a neoadjuvância.

**Figura 9.** Resposta patológica completa e tumor residual em pacientes com tumores do subtipo luminal B



pCR: resposta patológica completa; TRe: tumor residual. 33% das pacientes com tumores HER2 + obtiveram resposta patológica completa após a neoadjuvância.

**Figura 10.** Resposta patológica completa e tumor residual em pacientes com tumores do subtipo HER2+

A análise qualitativa das imagens do PET e da RM das mamas, inicialmente realizada de maneira independente, foi correlacionada com a avaliação qualitativa das peças cirúrgicas, como mostrado na tabela 4.

**Tabela 4.** Correlação dos achados no PET e na RM com os achados das peças cirúrgicas

| Tumor residual<br>PET/RM |     | Tumor residual - peça cirúrgica |                  |                   |
|--------------------------|-----|---------------------------------|------------------|-------------------|
|                          |     | Não<br>n (%)                    | Sim<br>n (%)     | Total<br>n (%)    |
| Tumor residual RM        | Não | 4 (9,5)                         | 5 (11,9)         | 9 (21,4)          |
|                          | Sim | 4 (9,5)                         | 29 (69,0)        | 33 (78,6)         |
| Tumor residual PET       | Não | 8 (19,0)                        | 9 (21,4)         | 17 (40,5)         |
|                          | Sim | 0 (0,0)                         | 25 (59,5)        | 25 (59,5)         |
| <b>Total</b>             |     | <b>8 (19,0)</b>                 | <b>34 (81,0)</b> | <b>42 (100,0)</b> |

RM: ressonância magnética; PET: tomografia por emissão de pósitrons.

Diante desses resultados e com o objetivo de estabelecer a acurácia combinada das imagens de PET e RM, foram exploradas duas situações distintas. Na primeira, a resposta completa no exame híbrido foi definida pela ausência de realce na RM e de captação no PET. Na segunda situação, a resposta completa no exame híbrido foi determinada pela ausência de captação no PET, independentemente da presença ou não de realce na RM, obtendo-se os resultados observados na tabela 5.

**Tabela 5.** Situações estudadas na definição de resposta completa no PET/RM

|            | Kappa<br>(IC 95%)     | Sensibilidade (%)<br>(IC 95%) | Especificidade (%)<br>(IC 95%) | VPP (%)<br>(IC 95%) | VPN (%)<br>(IC 95%) |
|------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| PET/RM     | <b>0,337</b>          | <b>85,3</b>                   | <b>50</b>                      | <b>87,9</b>         | <b>44,4</b>         |
| situação 1 | <b>(-0,004; 0,68)</b> | <b>(68,9; 95)</b>             | <b>(15,7; 84,3)</b>            | <b>(71,8; 96,6)</b> | <b>(13,7; 78,8)</b> |
| PET/RM     | 0,514                 | 73,5                          | 100                            | 100                 | 47,1                |
| situação 2 | (0,27; 0,759)         | (55,6; 87,1)                  | (63,1; 100)                    | (86,3; 100)         | (23; 72,2)          |

Avaliação de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN nessas diferentes situações. IC: intervalo de confiança; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

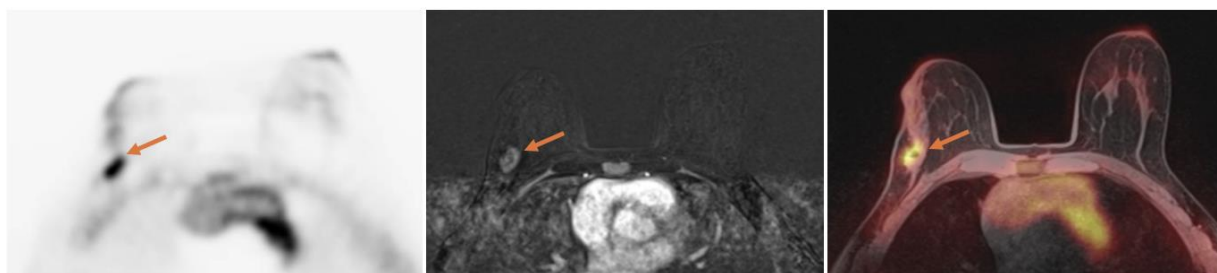
Frente à discrepância de resultados entre essas duas situações e visando o menor número de exames falso-negativos, foi decidido adotar como critério de resposta completa o estipulado na situação 1, metodologia já empregada em outros estudos.<sup>(48,49)</sup> Se apenas a captação ao FDG, altamente específica, fosse considerada para definição de TRe ou resposta completa, a sensibilidade seria consideravelmente reduzida.

Assim, a acurácia geral do exame PET/RM foi estimada em 78,5%. A sensibilidade avaliada foi de 85,3% (IC95%: 68,9-95,0), a especificidade de 50% (IC95%: 15,7-84,3), o VPP de 87,9% (IC95%: 71,8-96,6%) e o VPN de 44,4% (IC95%: 13,7-78,8%).

Não foi possível estabelecer relação entre a eficácia do método e os diversos subtipos tumorais, tamanhos tumorais e o grau de envolvimento de linfonodos axilares.

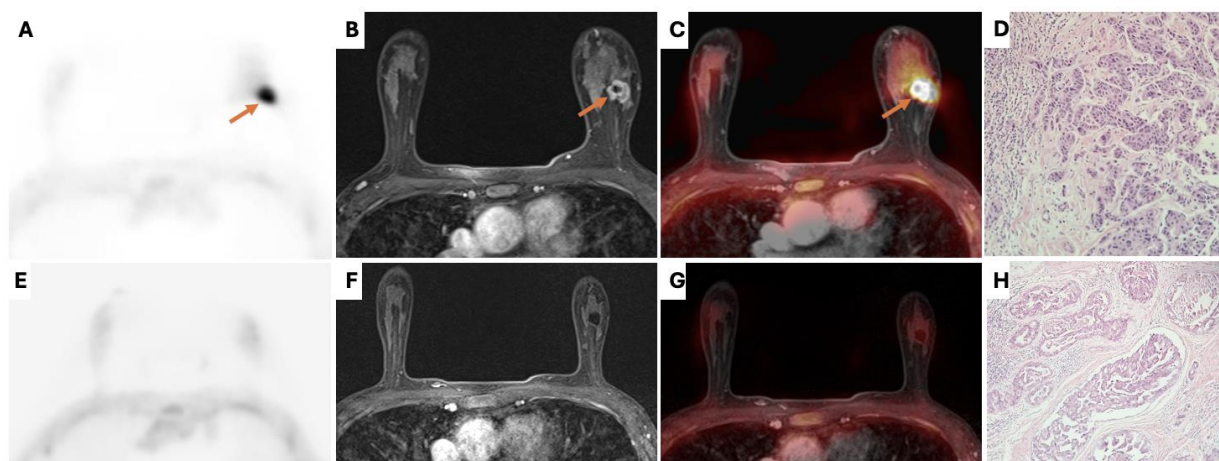
Da mesma maneira, também não foi possível relacionar a precisão do exame com os valores do SUV do primeiro exame ou com o intervalo de tempo entre a realização do exame e a cirurgia.

Das 34 pacientes que apresentaram TRe na peça cirúrgica, 29 também mostraram essa suspeita no exame de PET/RM (exames verdadeiro-positivos), como pode ser observado na figura 11. Os exames verdadeiro-positivos ocorreram em todos os 7 casos de tumores triplo-negativos, no único caso de luminal A, em 5 dos 6 casos de tumor HER2+ e em 16 dos 20 casos de tumores do subtipo luminal B com TRe. As demais 5 pacientes não mostraram TRe na imagem (exames falso-negativos), com ausência de realce ao contraste paramagnético e ausência de captação ao FDG. Dessas, 4 tinham tumor subtipo luminal B e 1 tinha tumor subtipo HER2+. Exemplos podem ser observados nas figuras 12 e 13. Das pacientes com exames falso-negativos, 4 apresentaram calcificações residuais na mamografia, dessas duas tinham CDIS residual e as outras duas CINE nos exames anatomopatológicos pós-cirúrgicos. A outra paciente não apresentou lesões residuais na mamografia e mostrou carcinoma microinvasivo multifocal na peça cirúrgica.



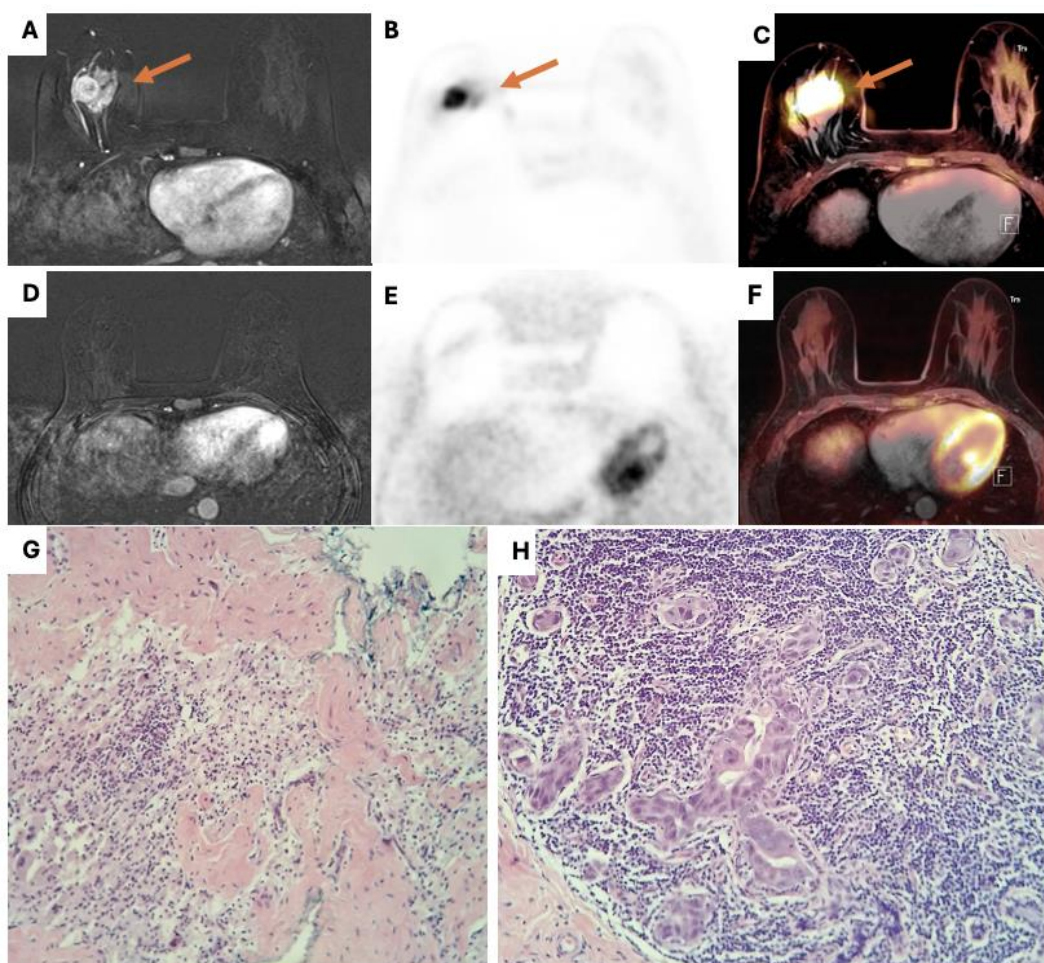
Paciente de 43 anos com diagnóstico de CINE luminal B na mama direita. Exame de PET/RM realizado após a terapia neoadjuvante mostra nódulo irregular com captação de FDG e realce pós-contraste. A peça cirúrgica confirmou o nódulo residual.

**Figura 11.** Exame de PET/RM após tratamento com resultado verdadeiro-positivo



Paciente de 44 anos com diagnóstico de CINE luminal B na mama esquerda. A, B e C: nódulo irregular com realce pós-contraste paramagnético e captação ao FDG, com artefato de suscetibilidade magnética relacionado ao clipe marcador de permeio; D: anatomopatológico da biópsia percutânea evidencia CINE grau 3; E, F e G: exame de PET/RM realizado após a neoadjuvância sem evidências de realces suspeitos ou de captação ao FDG, mostrando resposta completa; H: anatomopatológico da peça cirúrgica mostra CDIS multifocal residual.

**Figura 12.** Exame de PET/RM após tratamento com resultado falso-negativo

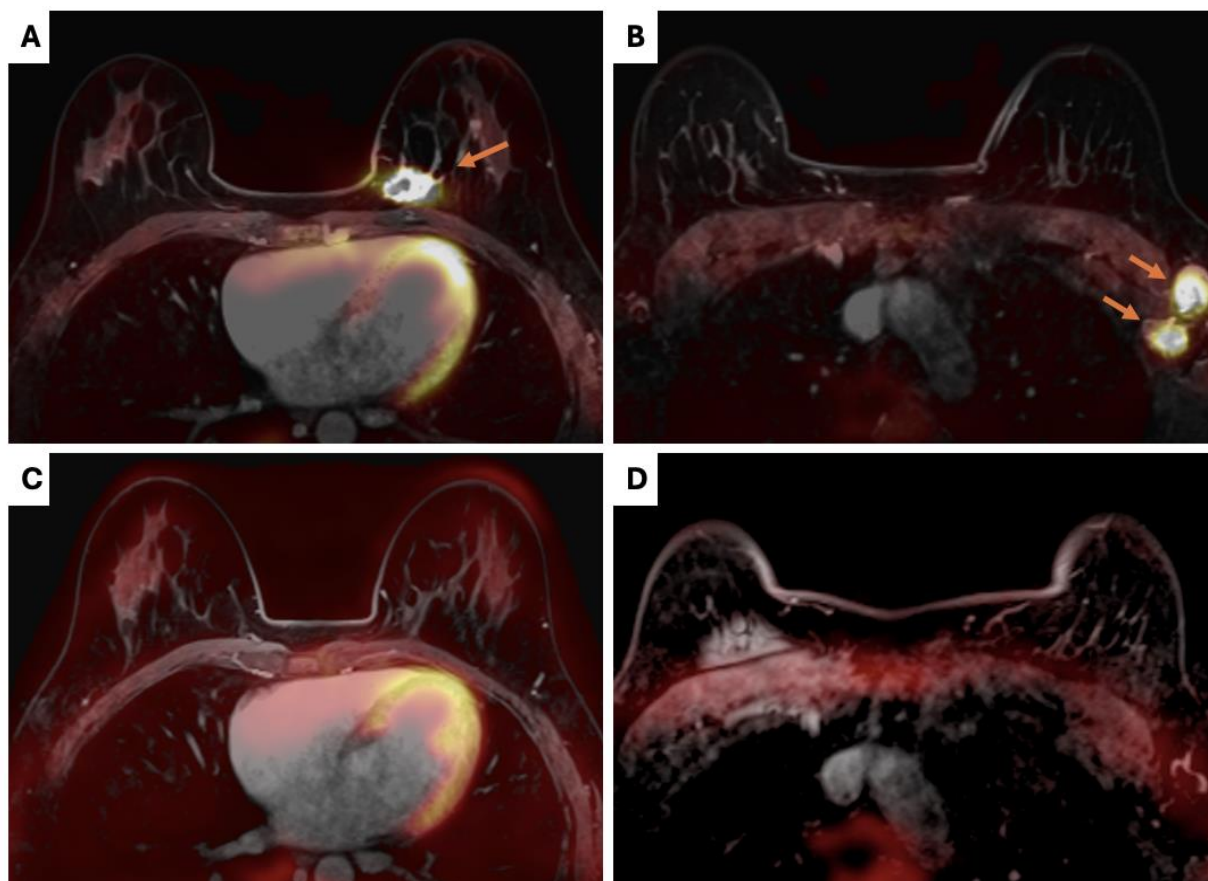


Paciente de 48 anos com diagnóstico de CINE HER2+ na mama direita. A, B e C: imagens de PET/RM antes do tratamento neoadjuvante mostram nódulo irregular com realce ao contraste associado a realce não massa adjacente, ambos com captação ao FDG; D, E e F: PET/RM após terapia mostra resposta completa; Anatomopatológico da peça cirúrgica da paciente mostrando (G) alterações pós-tratamento (fibrose e reação macrofágica) e (H) CDIS residual.

**Figura 13.** Outro caso de PET/RM com resultado falso-negativo após tratamento

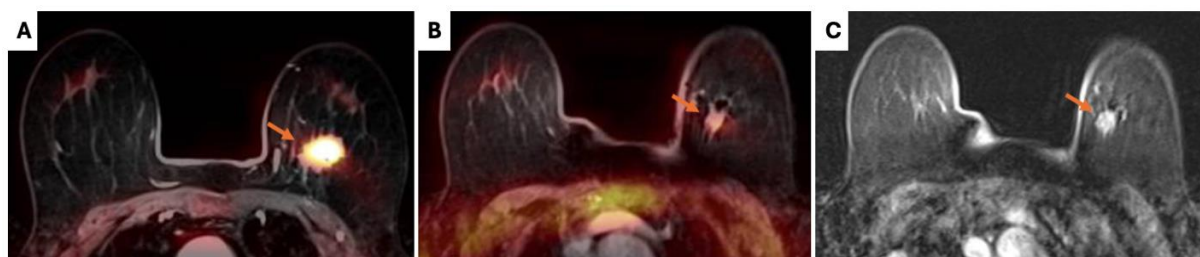
Das 8 pacientes que apresentaram resposta patológica completa, 4 também não apresentaram evidência de tumor residual no exame de PET/RM (exames verdadeiro-negativos). Essas 4 pacientes com exames verdadeiro-negativos tinham tumores do subtipo molecular luminal B. Um exemplo pode ser observado na figura 14. As 4 pacientes que mostraram TRe na imagem (exames falso-positivos) tinham realce na RM, mas ausência de captação pelo FDG, como exemplificado na figura 15. Dessas, 3 tinham tumor HER2+ e 1 tumor luminal B. As MGs de duas dessas pacientes também mostraram calcificações residuais, caracterizadas como distróficas no anatomopatológico.

Nenhuma paciente com exame falso-positivo apresentou captação de FDG no exame, mas 5 pacientes que tiveram ausência de captação ao FDG tinham TRe (exames falso-negativos).



Paciente de 43 anos com diagnóstico de CINE luminal B na mama esquerda. A: nódulo irregular com realce ao contraste paramagnético e captação ao FDG no quadrante inferomedial da mama esquerda; B: Linfonodos com aspecto morfológico atípico e captação de FDG no prolongamento axilar esquerdo; C e D: PET/CMR após tratamento neoadjuvante mostrou resposta completa, o que também foi confirmado no anatomopatológico da peça cirúrgica.

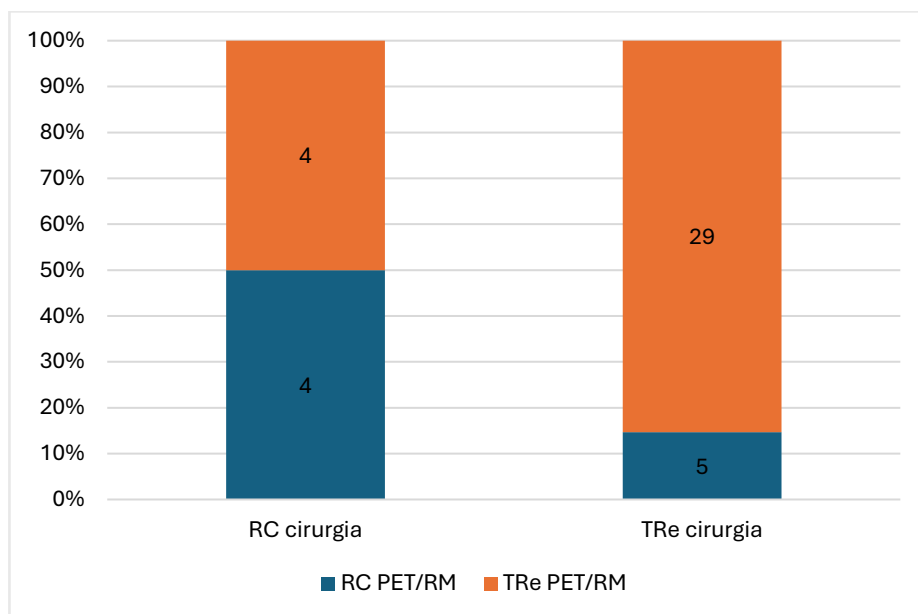
**Figura 14.** Exame de PET/CMR após tratamento com resultado verdadeiro-negativo



Paciente de 64 com CINE HER2 + na mama esquerda. A: exame pré-neoadjuvância mostra nódulo irregular com realce pós-contraste e captação de FDG; B e C: exame de PET/CMR após tratamento mostra nódulo irregular com realce heterogêneo pelo contraste paramagnético, porém sem captação de FDG. A peça cirúrgica evidenciou resposta patológica completa, com ausência de neoplasia viável e áreas de fibrose hialina e necrose no leito tumoral.

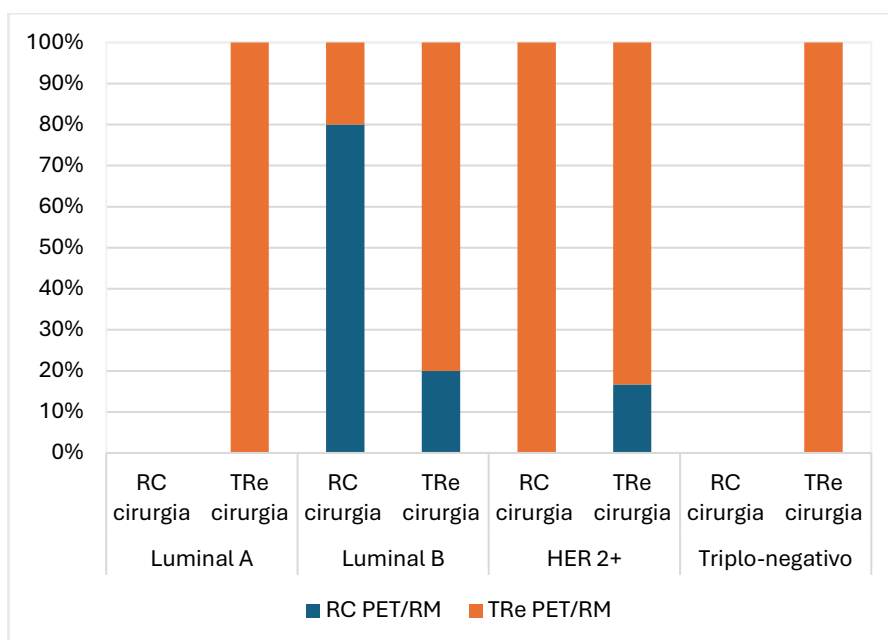
**Figura 15.** Exame de PET/CMR após tratamento com resultado falso-positivo

As figuras 16 e 17 mostram a relação dos achados anatomopatológicos das peças cirúrgicas com os achados nos exames de PET/RM em todas as pacientes e nos diferentes subtipos tumorais.



Somente metade das pacientes com RC na cirurgia não mostrou evidências de TRe no exame de PET/RM, enquanto TRe no PET/RM foi observado em 29 das 34 pacientes que tiveram resposta parcial na patologia. RC: resposta completa; TRe: tumor residual; PET/RM: Tomografia por emissão de pósitrons/Ressonância magnética.

**Figura 16.** Relação das pacientes que obtiveram resposta completa ou tumor residual na cirurgia e nos exames de PET/RM



RC: resposta completa; TRe: tumor residual.

**Figura 17.** Relação das pacientes que obtiveram resposta completa ou tumor residual na cirurgia e nos exames de PET/RM, entre os diferentes subtipos moleculares

Todas as 7 pacientes com tumores triplo negativos apresentaram concordância entre o exame de PET/RM e o achado histológico da peça cirúrgica. Essa concordância também foi observada com a única paciente com tumor subtipo luminal A, com 20 das 25 pacientes com subtipo luminal B e com 5 das 9 pacientes com tumor subtipo HER2+. Todas as pacientes com tumores triplo-negativos ou luminal A apresentaram TRe na peça cirúrgica.

## 4 DISCUSSÃO

A estimativa precisa da resposta do tumor ao tratamento sistêmico neoadjuvante é fundamental para a programação cirúrgica dessas pacientes.<sup>(10)</sup> Com a realização do PET/RM das mamas no nosso estudo, os dados metabólicos obtidos com o PET foram integrados aos dados morfológicos e funcionais obtidos pela RM, modalidade de imagem considerada a mais precisa para demonstrar a resposta a esse tratamento,<sup>(27,54)</sup> na tentativa de melhorar a acurácia do exame. A precisão do PET/RM, embora não tenha sido inferior, não foi superior ao já obtido com a RM isoladamente, método até então considerado o melhor para essa finalidade. Os valores de sensibilidade e de especificidade para a RM variam, de acordo com dados da literatura, entre 63 e 88% e 54 e 91%, respectivamente,<sup>(27)</sup> enquanto a acurácia varia de 74 de 84%.<sup>(15,33)</sup> Os dados incrementais do PET, método que apresenta alta especificidade na detecção de tumores<sup>(35)</sup> e que, isoladamente, apresenta especificidade de até 78% na identificação de tumores residuais após neoadjuvância, parecem não terem contribuído para um aumento da precisão da avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante.<sup>(37,38)</sup>

Os resultados que encontramos foram semelhantes aos que de Mooij et al. obtiveram, com sensibilidade de 86% (IC95%: 64,0-97,0) e especificidade de 56% (IC95%: 30-80%).<sup>(48)</sup> Já Sekine et al. encontraram sensibilidade de 72,2% e especificidade de 78,6%, com grandes diferenças no desempenho diagnóstico entre os diferentes subtipos moleculares de tumores, com o desaparecimento do tumor mais comumente identificado em tumores com receptores hormonais e tumores residuais mais comumente identificados em tumores sem receptores hormonais.<sup>(49)</sup> Embora o tamanho da nossa amostra não tenha permitido análise por subtipo, também conseguimos observar essa tendência.

Como definido nos trabalhos de Mooij et al. e de Sekine et al.,<sup>(48,49)</sup> no nosso projeto a resposta completa no exame de imagem foi definida como ausência de realce ao contraste paramagnético e de captação de FDG. Dessa maneira, assim como observado por Sekine et al., o desempenho diagnóstico do nosso estudo dependeu fortemente da RM, já que todos os casos de captação de FDG também tiveram realce ao contraste na RM, mas alguns casos que realçaram na RM e não captaram no PET.<sup>(49)</sup>

Metade das pacientes que apresentaram realce ao contraste e não apresentaram captação de FDG tinham TRe na peça cirúrgica, mostrando que, apesar de muito específica, a captação de FDG é muito pouco sensível para ser usada isoladamente na avaliação da resposta ao tratamento. Embora não possa ser utilizada isoladamente, a alta especificidade do PET faz com que a captação do FDG pelo tecido tenha alta capacidade de predizer a presença de TRe. No nosso estudo todas as pacientes que tiveram captação de FDG apresentaram TRe na peça cirúrgica.

Das nossas pacientes, 19% apresentaram resposta patológica completa após a cirurgia, proporção semelhante ao observado na literatura.<sup>(19,24)</sup> No entanto, curiosamente, a presença de TRe foi observada em todas as pacientes com tumores triplo-negativos, subtipo molecular que caracteristicamente apresenta altas taxas de resposta ao tratamento neoadjuvante, com resposta patológica completa observada em até 54% das vezes, dependendo do estudo.<sup>(19,24)</sup> Procuramos potenciais vieses que pudessem explicar o motivo de nenhuma paciente com tumor triplo-negativo ter alcançado resposta patológica completa, porém não identificamos nenhum fator que justificasse de forma consistente esse resultado e consideramos que esse achado pode ser atribuído ao acaso. Embora seja conhecido que a adição da imunoterapia à terapia citotóxica aumente as taxas de resposta patológica completa nessas pacientes,<sup>(21,55,56)</sup> o fato de que nenhuma das nossas pacientes se beneficiou da imunoterapia, não fornece evidências suficientes para justificar esse resultado.

Embora a definição mais utilizada de resposta patológica completa seja a ausência de carcinoma invasivo na peça cirúrgica, independentemente da presença ou não de carcinoma *in situ*,<sup>(57,58)</sup> no nosso estudo a ausência de carcinoma *in situ* também foi incluída nessa definição. Essa abordagem que, de acordo com o estudo de von Minckwitz et al., é a que melhor discrimina entre pacientes com prognósticos favoráveis e desfavoráveis<sup>(53)</sup> também permite que os resultados possam ser aplicáveis nos casos em que a cirurgia não é uma opção para pacientes com expectativa de resposta patológica completa. Embora somente 2 das 34 pacientes que apresentaram tumor residual após a neoadjuvância tenham tido somente carcinoma *in situ* e não carcinoma invasivo residual, essa definição acabou reduzindo um pouco a taxa de pCR entre as pacientes do nosso trabalho.

O nosso estudo apresenta algumas limitações. A amostra de 42 pacientes foi menor do que a esperada, limitando a análise, principalmente dentre os diferentes subtipos tumorais. Apesar de o número inicialmente previsto de pacientes ter

sido alcançado, a casuística final foi reduzida devido à exclusão de 15 pacientes pelos motivos já mencionados. Adicionalmente, a amostra final foi heterogênea, composta de pacientes com diferentes subtipos tumorais e que foram submetidas a diferentes propostas terapêuticas. Além disso, o intervalo de dias entre o término da neoadjuvância e a realização do segundo exame de PET/RM, assim como entre a realização do exame e a cirurgia variou por razões de logísticas das pacientes e das instituições, principalmente em face da pandemia da COVID-19 ocorrida durante o período do estudo, o que pode ter introduzido vieses nos resultados da pesquisa.

Apesar das limitações, o nosso estudo conseguiu estudar a utilidade da PET/RM no contexto proposto. Embora não tenha demonstrado superioridade do exame de PET/RM em avaliar tumor mamário residual após neoadjuvância em relação à RM, modalidade de imagem considerada a mais precisa para essa avaliação, tampouco demonstrou inferioridade, o que corrobora o encorajamento do seu uso em pacientes que precisam realizar, além da RM de mamas para avaliação do tratamento sistêmico, a PET/CT para avaliação do corpo inteiro.

A substituição dos dois exames, PET/CT e RM para avaliação de corpo inteiro e das mamas, pelo PET/RM, permitiria redução do tempo total de exame e uma dose de radiação aproximadamente 50% menor do que a do PET/CT. Além disso, o PET/RM apresenta uma sensibilidade maior para detecção de metástases ósseas, hepáticas e nodais extra-axilares.<sup>(45,46)</sup>

Ensaio clínico com maiores números de pacientes ainda são necessários para compreender melhor o papel do exame de PET/RM na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante em pacientes com câncer de mama, inclusive nos diferentes subtipos moleculares.

## 5 CONCLUSÃO

1. O PET/RM apresentou boa acurácia em estimar tumor residual em pacientes com câncer de mama invasivo submetidas ao tratamento sistêmico neoadjuvante;
2. O método apresentou boas sensibilidade e VPP, mas baixas especificidade e VPN.

**6 ANEXOS****Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

|                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b><br><b>Pacientes com idade <math>\geq</math> 18 anos</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Introdução**

Você foi convidado para participar voluntariamente do estudo intitulado:

*“Avaliação da eficácia do exame PET/RM em estimar tumor residual em pacientes com carcinoma invasivo de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante”*. Se você decidir fazer parte dele, precisará saber das possibilidades de riscos e benefícios e confirmar sua participação através do termo de consentimento livre e esclarecido.

Este documento esclarece sobre o estudo que você deseja participar. Se você tiver qualquer pergunta, por favor, sinta-se à vontade para entrar em contato com o médico responsável pela condução do estudo ou com algum profissional que participa do estudo e que possa esclarecer suas dúvidas.

A decisão de fazer parte do estudo é **voluntária** e você pode recusar ou retirar-se do estudo a qualquer momento sem nenhum tipo de consequência para o seu tratamento. O objetivo dessa pesquisa é avaliar se uma nova modalidade de exame, o PET/RM (*Tomografia por Emissão de Pósitrons / Ressonância Magnética*), que combina as imagens de Ressonância Magnética com as imagens de PET consegue avaliar a resposta da quimioterapia antes da cirurgia de maneira adequada. Essa avaliação é muito importante, porque dependendo da resposta é programado um tipo de cirurgia diferente. Atualmente, existem alguns exames que fazem essa avaliação, mas eles possuem algumas limitações e esse novo método pode ser melhor para isso.

**Procedimentos realizados neste protocolo**

Nesse protocolo, além de todos os exames habituais que já seriam feitos de qualquer maneira no Hospital São Paulo, serão realizados dois exames de PET/RM no Hospital Israelita Albert Einstein. O primeiro exame será realizado antes de iniciar o tratamento com a quimioterapia e o segundo logo após terminar a quimioterapia, antes da cirurgia.

Os custos dos exames e do transporte serão financiados pela pesquisa. Você não terá nenhuma despesa adicional. Nas datas combinadas, sairá do Hospital São Paulo com destino ao Hospital Israelita Albert Einstein por transporte disponibilizado para você. Assim que terminar o exame, receberá um lanche e voltará ao Hospital São Paulo novamente pelo transporte oferecido para esse fim.

### **Riscos e inconveniências**

A ressonância magnética possui algumas contraindicações específicas (marcapasso, cliques metálicos, insuficiência renal, entre outras), que serão revistas antes do início do estudo.

Será necessário um acesso venoso periférico (punção venosa).

Você será posicionado em um aparelho com espaço restrito, o que poderá gerar algum desconforto durante o exame.

Para adequada realização do estudo, haverá necessidade de uso de contraste paramagnético e de radiofármaco (FDG-F18).

Os riscos decorrentes da participação na pesquisa estão relacionados principalmente à injeção do contraste paramagnético e às baixas doses de radiação provenientes do radiofármaco.

O radiofármaco é um medicamento seguro e aprovado para uso no Brasil e em diversos países do mundo há vários anos. Explicando de maneira simplificada, esse radiofármaco é um açúcar modificado, sem efeitos farmacológicos detectáveis, mas que emite baixas doses de radiação. Sabe-se que o efeito da radiação ionizante em um indivíduo depende da dose absorvida e da taxa de exposição a mesma e que a exposição repetida à radiação ionizante em exames de imagem é um fator de risco para um possível efeito colateral (como danos nas células que podem levar ao surgimento de um tumor no futuro, por exemplo). O equipamento de PET/RM possui ferramentas computacionais que permitem reduzir de maneira significativa a dose injetada do radiofármaco.

O uso do contraste paramagnético é considerado um procedimento seguro e reações adversas são incomuns (entre 1/1.000 e 1/10.000). Durante a aplicação você poderá sentir coceiras, náuseas, vômitos, urticária, espirros e inchaço na região dos olhos. Muito mais raramente, poderão ocorrer reações mais sérias como broncoespasmo ou reação anafilática. Os médicos e demais funcionários do setor estão treinados para reconhecer eventuais reações e tratá-las de imediato.

Além disso, no local da punção (braço) poderá ocorrer inchaço, sensação de calor e vermelhidão. Caso isso ocorra a equipe do estudo irá atendê-la prontamente.

### **Benefício do tratamento**

Você receberá uma modalidade de diagnóstico adicional, que poderá contribuir para o seu tratamento.

Futuramente, se for comprovado pela pesquisa que esse exame realmente melhora a avaliação da resposta à quimioterapia, ele poderá ser incorporado para outras pacientes com a mesma doença e mais pessoas poderão ser beneficiadas com isso.

### **Alternativa (s) à participação no estudo**

*Caso decida não participar desse estudo, o seu tratamento será realizado da mesma forma, sem nenhum prejuízo para você.*

### **Direitos do participante**

Sua participação é voluntária e você pode retirar seu consentimento ou ainda descontinuar sua participação em qualquer momento, se o assim o preferir, sem penalização e/ou prejuízo de qualquer natureza. Não haverá nenhum custo a você proveniente deste estudo, assim como não haverá qualquer tipo de remuneração pela sua participação. Nós vamos ressarcir os gastos que você possa ter por participar dessa pesquisa tais como transporte e alimentação. Ao assinar este termo você não abre mão de nenhum direito legal.

### **Deveres do participante**

Assim como você têm direitos, existem também deveres que você deverá cumprir caso tome a decisão de participar desta pesquisa. As principais obrigações são: comparecer a todas as consultas na data agendada, seguir o cronograma do estudo, realizando os procedimentos solicitados, conforme orientação da equipe responsável pelo estudo; informar ao pesquisador qualquer alteração no estado de saúde ocorrida e também as medicações utilizadas no período; informar qualquer efeito inesperado ao pesquisador o mais rapidamente possível.

**Danos à Saúde**

Se uma lesão ou qualquer dano à saúde ocorrer como resultado de sua participação nesta pesquisa, assistência integral estará disponível sem que você tenha gastos. Caso você engravide durante o estudo e houver lesão ou qualquer dano à sua saúde e/ou da criança como resultado de sua participação na pesquisa, assistência integral estará disponível a você e/ou criança durante e após a gestação sem que você tenha gastos.

**Indenização**

Caso você venha a sofrer qualquer tipo de dano, resultante de sua participação na pesquisa, dano este previsto ou não neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você terá direito a indenização.

**Confidencialidade**

A equipe do estudo e a equipe assistencial, terão acesso a seus dados, no entanto, seu anonimato é garantido e possíveis publicações científicas resultantes deste estudo não o (a) identificará em nenhuma circunstância como participante. Os dados obtidos serão tratados sob estritas condições de confidencialidade.

Os seus dados também poderão ser compartilhados com os seguintes grupos / pessoas associadas a este estudo de pesquisa ou envolvidos na revisão de pesquisas: outros funcionários da equipe de pesquisa dos Pesquisador Responsável, equipe do Centro de Pesquisa Clínica, o Comitê de Ética em Pesquisa e o Departamento Jurídico; e também os representantes do governo ou agências federais, quando exigido por lei. Caso surjam novas informações que possam ser importantes à sua decisão de continuar na pesquisa, você ou seu representante legal serão informados assim que os dados estejam disponíveis.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), cuja função é o de aprovar os estudos envolvendo seres humanos.

Para qualquer dúvida geral e/ou relacionada a direitos do participante (direito a informação clara, relacionado a custos, acompanhamento médico e hospitalar em caso de danos decorrentes da participação na pesquisa, confidencialidade de dados, acesso a resultados), entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein no telefone (11) 2151-3729 / FAX (11) 2151-0273 / e-mail [cep@einstein.br](mailto:cep@einstein.br) ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo / UNIFESP no telefone (11) 5571-1062 / e-mail [cep@unifesp.edu.br](mailto:cep@unifesp.edu.br).

Para qualquer dúvida relacionada ao estudo, por favor, sinta-se à vontade para entrar em contato com os médicos responsáveis pela condução do estudo, Dra. Renata Feres no telefone: (11) 99678-7093 ou Dra. Juliana Roberti Prado pelo telefone (11) 99646-2552.

Reclamações, elogios e sugestões deverão ser encaminhados ao Sistema de Atendimento ao Cliente (SAC) por meio do telefone (11) 2151-0222 ou formulário identificado como “fale conosco” disponível na página da pesquisa clínica ou pessoalmente.

### **Assinaturas de Consentimento**

Fui informado de todos os detalhes relacionados ao estudo ao qual serei submetido.

Entendo que sou livre para aceitar ou recusar a participar e que posso retirar-me do estudo em qualquer ocasião, sem nenhuma consequência para a continuação de meu tratamento.

Concordo que os dados coletados para o estudo serão usados para os fins descritivos acima, e que serão mantidos sob sigilo e confidencialidade e entendo também que o material coletado será usado exclusivamente para responder as perguntas dessa pesquisa e para garantir minha segurança.

Ao assinar este termo de consentimento não estarei abrindo mão de meus direitos legais.

Li e entendi as informações apresentadas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Pude fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Receberei uma via assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

\_\_\_\_\_  
**Nome Completo do participante da pesquisa**

\_\_\_\_\_  
**Assinatura do participante da pesquisa**

Data: \_\_/\_\_/\_\_

\_\_\_\_\_  
**Nome completo e legível do pesquisador responsável**

\_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Assinatura do pesquisador responsável**

\_\_\_\_\_  
**Nome completo do representante legal**

\_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Assinatura do representante legal**

\_\_\_\_\_  
**Relação do representante legal com o paciente**

\_\_\_\_\_  
**Nome completo da testemunha imparcial**

\*\*para casos de voluntários menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

\_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Assinatura da testemunha imparcial**

## 7 REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
2. Santos MO, Lima FC, Martins LF, Oliveira JF, Almeida LM, Cancela MC. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev Bras Cancerol*. 2023;69(1):e-213700.
3. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(Suppl 1):9S-16S.
4. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: a systematic review. *Breast*. 2022;64:85–99.
5. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al.; American Cancer Society. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314(15):1599–614.
6. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet*. 2021;397(10286):1750–69. Erratum in: *Lancet*. 2021;397(10286):1710.
7. Urban LA, Chala LF, de Paula IB, Bauab SD, Schaefer MB, Oliveira AL, et al. Recommendations for breast cancer screening in Brazil, from the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, the Brazilian Society of Mastology, and the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations. *Radiol Bras*. 2023;56(4):207-14.
8. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA; American College of Radiology. ACR BI-RADS® Atlas, breast imaging reporting and data system. 5th ed. Reston: American College of Radiology; 2013.
9. Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg*. 2013;148(10):971–9.
10. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al.; Breast International Group-North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) collaboration. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Onc*. 2015;26(7):1280–91.
11. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24(Suppl 2):S26–35.
12. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA*. 2019;321(3):288–300.
13. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
14. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical surrogates for molecular classification of breast carcinoma: a 2015 update. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(8):806–14.
15. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging neoadjuvant therapy response in breast cancer. *Radiology*. 2017;285(2):358–75.

16. American Cancer Society. Cancer staging. Atlanta: American Cancer Society; 2024 [cited 2024 Apr 1]. Available from: [www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/staging.html](http://www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/staging.html)
17. Koh J, Kim MJ. Introduction of a new staging system of breast cancer for radiologists: an emphasis on the prognostic stage. *Korean J Radiol.* 2019;20(1): 69–82. Erratum in: *Korean J Radiol.* 2022;23(5):570.
18. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778–85.
19. Haddad TC, Goetz MP. Landscape of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1408–15.
20. Simons JM, Jacobs JG, Roijers JP, Beek MA, Boonman-de Winter LJM, Rijken AM, et al. Disease-free and overall survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: breast-conserving surgery compared to mastectomy in a large single-centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(2):441–51.
21. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1485-505.
22. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–72.
23. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838–48.
24. Boughey JC, McCall LM, Ballman K V, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg.* 2014;260(4):608–14; discussion 614-6.
25. Criscitiello C, Golshan M, Barry WT, Viale G, Wong S, Santangelo M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;97:1–6.
26. Apte A, Marsh S, Chandrasekharan S, Chakravorty A. Avoiding breast cancer surgery in a select cohort of complete responders to neoadjuvant chemotherapy: the long-term outcomes. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;66:10238.
27. Reig B, Lewin AA, Du L, Heacock L, Toth HK, Heller SL, et al. Breast MRI for evaluation of response to neoadjuvant therapy. *Radiographics.* 2021;41(3):665–79.
28. Rauch GM, Adrada BE, Kuerer HM, van la Parra RF, Leung JW, Yang WT. Multimodality imaging for evaluating response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(2):290–9.
29. Van la Parra RFD, Kuerer HM. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):28.

30. Romeo V, Accardo G, Perillo T, Basso L, Garbino N, Nicolai E, et al. Assessment and prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a comparison of imaging modalities and future perspectives. *Cancers*. 2021;13(14):13.
31. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007;244(2):356–78.
32. Lobbes MB, Prevost R, Smidt M, Tjan-Heijnen VC, van Goethem M, Schipper R, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging*. 2013;4(2):163–75.
33. De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. *Cancer*. 2013;119(10):1776–83.
34. Garg PK, Deo SV, Kumar R. Role of positron emission tomography-computed tomography in locally advanced breast cancer. *Indian J of Surg Oncol*. 2015;6(4):420–6.
35. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, et al. The evolving role of FDG-PET/CT in the diagnosis, staging, and treatment of breast cancer. *Mol Imaging Biol*. 2019;21(1):1-10.
36. Avril S, Muzic RF Jr, Plecha D, Traughber BJ, Vinayak S, Avril N. 18F-FDG PET/CT for monitoring of treatment response in breast cancer. *J Nucl Med*. 2016;57 (Suppl 1):34S-39S.
37. Li H, Yao L, Jin P, Hu L, Li X, Guo T, et al. MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2018;40:106–15.
38. Sheikhabaei S, Trahan TJ, Xiao J, Taghipour M, Mena E, Connolly RM, et al. FDG-PET/CT and MRI for evaluation of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Oncologist*. 2016;21(8):931–9.
39. An YY, Kim SH, Kang BJ, Lee AW. Treatment response evaluation of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and usefulness of the imaging parameters of MRI and PET/CT. *J Korean Med Sci*. 2015;30(6):808–15.
40. Pujara AC, Kim E, Axelrod D, Melsaether AN. PET/MRI in breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(2):328–42.
41. Tabouret-Viaud C, Botsikas D, Delattre BMA, Mainta I, Amzalag G, Rager O, et al. PET/MR in breast cancer. *Semin Nucl Med*. 2015;45(4):304–21.
42. Plecha DM, Faulhaber P. PET/MRI of the breast. *Eur J Radiol*. 2017;94:A26–34.
43. Sher A, Vercher-Conejero JL, Muzic RF Jr, Avril N, Plecha D. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging of the breast. *Semin Roentgenol*. 2014;49(4):304–12.
44. Beyer T, Schwenzer N, Bisdas S, Claus D, Pichler BJ. MReadings: molecular MRI contributions from our biograph mMR users. Schematic drawing and photograph showing the

integration of the PET detectors in the MR hardware structure of the Biograph mMR; p 16. Erlangen: Siemens; 2010 [cited 2024 Oct 31]. Available from: <https://abrir.link/VRhcn>.

45. Dodelzon K, McGinty G, Melsaether A. PET/MRI in breast cancer patients: added value, barriers to implementation, and solutions. *Clin Imaging*. 2020;68:24–8.
46. Melsaether AN, Raad RA, Pujara AC, Ponzo FD, Pysarenko KM, Jhaveri K, et al. Comparison of whole-body 18F FDG PET/MR imaging and whole-body 18F FDG PET/CT in terms of lesion detection and radiation dose in patients with breast cancer. *Radiology*. 2016;281(1):193–202.
47. Romeo V, D'Aiuto M, Frasci G, Imbriaco M, Nicolai E. Simultaneous PET/MRI assessment of response to cytotoxic and hormone neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer: a preliminary report. *Medical Oncology*. 2017;34(2):18.
48. de Mooij CM, van Nijnatten TJ, Goorts B, Kooreman LF, Raymakers IW, van Meijl SP, et al. Prediction of primary tumour and axillary lymph node response to neoadjuvant chemo(Targeted) therapy with dedicated breast [18F]FDG PET/MRI in breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):401.
49. Sekine C, Uchiyama N, Watase C, Murata T, Shiino S, Jimbo K, et al. Preliminary experiences of PET/MRI in predicting complete response in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Mol Clin Oncol*. 2022;16(2):50.
50. Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform*. 2014;48:193-204.
51. Eroles P, Bosch A, Alejandro Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(6):698–707.
52. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast*. 2016;29:181–5.
53. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796–804.
54. Chmura Kraemer H, Periyakoil VS, Noda A. Kappa coefficients in medical research. *Stat Med*. 2002;21(14):2109–29.
55. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al.; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–21.
56. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1090–100.
57. Osdoit M, Yau C, Symmans WF, Boughey JC, Ewing CA, Balassanian R, et al. Association of residual ductal carcinoma in situ with breast cancer recurrence in the neoadjuvant I-SPY2 trial. *JAMA Surg*. 2022;157(11):1034–41.

58. Litton JK, Regan MM, Puztai L, Rugo HS, Tolaney SM, Garrett-Mayer E, et al. Standardized definitions for efficacy end points in neoadjuvant breast cancer clinical trials: NeoSTEEP. *J Clin Oncol*. 2023;41(27):4433–42.

## Abstract

**Introduction:** Accurate assessment of the response to neoadjuvant therapy in breast cancer patients is essential for effective surgical planning. Magnetic resonance imaging (MRI) is recognized as the most reliable imaging modality for evaluating residual disease following systemic therapy. Positron Emission Tomography / Magnetic Resonance Imaging (PET/MRI) is a hybrid tool that combines the spatial resolution and sensitivity of MRI for breast lesions with the high specificity of PET, holding the potential to enhance the evaluation of residual tumors in these patients. **Purpose:** The main objective of the study is to evaluate the accuracy, in addition to sensitivity, specificity, as well as positive predictive values and negative predictive values of PET/MRI (positron emission tomography / magnetic resonance imaging) in estimating residual tumor in patients with invasive breast carcinoma undergoing neoadjuvant therapy. **Methods:** This prospective and multicenter study included 42 patients diagnosed with invasive breast carcinoma who underwent neoadjuvant systemic therapy before surgical treatment. PET/MRI scans were conducted both before and after neoadjuvant treatment. The imaging protocols included both whole-body scans and dedicated breast studies. The PET/MRI equipment used was a Siemens Biograph mMR System. All PET/MRI scans were interpreted by a board-certified breast imaging radiologist, a radiologist with experience in whole-body MRI (magnetic resonance imaging) and a nuclear medicine physician with expertise in interpreting PET images. The imaging exam findings were correlated with the anatomopathological findings of the surgical specimens. Statistical analysis was performed to evaluate the accuracy of this new method in estimating residual tumor in these patients. **Results:** The overall accuracy of the PET/MRI method in predicting residual tumor in patients with invasive breast carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy was 78.5%. PET/MRI scans demonstrated a sensitivity of 85.3% (95% CI: 68.9-95.0) and a specificity of 50% (95% CI: 15.7-84.3) in predicting residual tumor in these patients. The positive predictive value was 87.9% (95% CI: 67.8-96.6), and the negative predictive value was 44.4% (95% CI: 13.7-78.8). **Conclusion:** PET/MRI exam showed high sensitivity, PPV and accuracy (85.3, 87.9 and 78.5%) in the evaluation of residual tumor in breast cancer patients following neoadjuvant treatment, although with low specificity and NPV (50 and 44.4%).

**Keywords:** Neoadjuvant therapy; Breast neoplasms; PET/MRI; Positron emission tomography computed tomography; Magnetic resonance imaging