



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Cairo Antônio Guedes Júnior

**Mapeamento *power* Doppler  
do câncer de mama em pacientes sob  
quimioterapia neoadjuvante segundo os  
subtipos tumorais intrínsecos**

Uberlândia-MG  
Fevereiro/2015

Cairo Antônio Guedes Júnior

**Mapeamento *power* Doppler do câncer de mama em pacientes sob quimioterapia neoadjuvante segundo os subtipos tumorais intrínsecos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Profª. Drª. Angélica Lemos Debs Diniz (FAMED – UFU)

**Co-orientador:** Prof. Dr. Paulo Cesar Fernandes Junior (FAMED – UFU)

Uberlândia-MG

Fevereiro/2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

G924m Guedes Júnior, Cairo Antônio, 1975-  
2015 Mapeamento power Doppler do câncer de mama em pacientes sob  
quimioterapia neoadjuvante segundo os subtipos tumorais intrínsecos /  
Cairo Antônio Guedes Júnior. - 2015.  
53 f. : il.

Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.  
Coorientador: Paulo Cesar Fernandes Junior.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Mamas - Câncer - Teses. 3. Mamas -  
Imagen ultrassônica - Teses. 4. Doppler, Ultrassonografia - Teses. I.  
Diniz, Angélica Lemos Debs, 1966-. II. Fernandes Junior, Paulo  
Cesar. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

Cairo Antônio Guedes Júnior

**Mapeamento power Doppler do câncer de mama em pacientes sob quimioterapia neoadjuvante segundo os subtipos tumorais intrínsecos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Uberlândia, 26 de fevereiro de 2015.

---

**Prof. Dra. Ana Lúcia Kefalas Oliveira Melo**

**Departamento de Radiologia - UFTM**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Paula Philbert Lajolo**

**Departamento de Clinica Médica - Faculdade de Medicina -UFU**

---

**Prof. Dr. Paulo Cesar Fernandes Junior**

**Co-orientador - Faculdade de Medicina -UFU**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Angélica Lemos Debs Diniz**

**Orientadora – Faculdade de Medicina -UFU**

## **Dedicatória**

À minha família, em especial à minha esposa Melissa, à minha filha Ana Clara, aos meus pais, Cairo e Carmen e, aos meus sogros, Raif e Kátia.

À bravura das mulheres com as quais convivo na luta contra o câncer. A estas, o meu agradecimento por me tornarem uma pessoa melhor.

*“Lute com determinação, abrace a vida com paixão, perca com classe e vença com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito para ser insignificante.”*

*(Charles Chaplin)*

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”*

*(Charles Chaplin)*

*“Pensamos demasiadamente e sentimos muito pouco. Necessitamos mais de humildade que de máquinas. Mais de bondade e ternura que de inteligência. Sem isso, a vida se tornará violenta e tudo se perderá.”*

*(Charles Chaplin)*

*“Podem até maltratar meu coração, que meu espírito ninguém vai conseguir quebrar.”*

*(Renato Russo)*

*“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito.”*

*(Chico Xavier)*

*“Deixe algum sinal de alegria, onde passes.”*

*(Chico Xavier)*

## **AGRADECIMENTOS**

À DEUS, e aos espíritos de luz que sempre me guiaram e protegeram ao longo do caminho até aqui. Em todos os momentos tive certeza de nunca estar sozinho.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Angélica Lemos Debs Diniz, pela amizade sincera com que sempre pude contar em todas as situações vividas não só durante a realização desta pesquisa, mas também como uma orientadora para vida. Um exemplo de competência, dedicação e persistência. Características que pretendo aprimorar e manter durante a vida.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Uberlândia, na pessoa do Prof. Dr. Miguel Hernandes Neto, pelo apoio à minha participação no mestrado.

Aos professores e médicos assistentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização e conclusão desta pesquisa.

Em especial aos amigos Gizeli, Ionaldo, Francisco Cyro, Alfeno e Paulo Cesar, que indiretamente contribuíram muito para que eu pudesse finalizar este trabalho.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Paula Philbert que muito contribuiu neste trabalho acompanhando e recrutando nossas pacientes em quimioterapia.

Aos professores aposentados do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Uberlândia, representados na pessoa do Dr. Delcides Faleiros, por incitarem este caminho no cuidado com as mulheres.

Aos professores da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFU (PGCS-UFU), Prof. Dr. Miguel Tanus Jorge, Prof. Dr. Paulo Tanus Jorge, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Nívea de Macedo Oliveira Morales e Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vânia Olivetti Steffen Abdallah, que em muito foram determinantes para minha formação.

Às secretárias da PGCS-UFU, Gisele e Viviane, pelo carinho especial e competência no suporte de nossas necessidades acadêmicas.

Ao secretário do Departamento de Ginecologia, Rafael, pelo apoio durante a pesquisa.

Ao Dr. Túlio Augusto Alves Macedo, pelo altruísmo científico, ao permitir a utilização do programa SysArea®, do qual foi um dos idealizadores, para realização desta pesquisa.

Ao meu grande amigo e médico, Donizeti Willian Santos, exemplar no cuidado e atenção às pacientes com câncer. Graças a sua inestimável ajuda esta pesquisa foi

possível. É uma honra poder trabalhar ao lado de alguém como você que sempre coloca a mulher portadora de um câncer a frente de sua patologia.

## RESUMO

**Introdução:** Alterações vasculares e mudanças na imagem na ressonância magnética (RM), durante a quimioterapia neoadjuvante (QTN), têm sido relatadas para predizer resposta patológica (RP), no câncer de mama. Tumores mamários com os mesmos tipos histológicos, estádios e graus de diferenciação podem apresentar desfechos distintos em relação aos fatores prognósticos e às respostas aos tratamentos instituídos. Além disso, subtipos moleculares respondem diferentemente à quimioterapia neoadjuvante.

**Objetivo:** Avaliar a acurácia do mapeamento power Doppler (PD) como método preditor da resposta patológica no câncer mamário, frente ao tratamento quimioterápico neoadjuvante em relação aos subtipos tumorais triplo negativo (TN), receptor hormonal positivo (RH+) e HER2 negativo (HER2-) e, HER2 positivo (HER2+). **Métodos:** Incluídas pacientes com CMLA atendidas no Hospital das Clínicas da UFU. Todas foram submetidas a ultrassonografia power Doppler antes, após 2 a 3 ciclos e ao término da quimioterapia. Foram medidos os diâmetros tumorais e calculado o índice de vascularidade da massa tumoral por meio do PD. Classificou-se como respondedoras aquelas que tiveram redução completa ou maior que 30% da vascularização e dos diâmetros iniciais. Não respondedoras pacientes com redução menor que 30% ou aumento menor que 20% ou, aumento maior de 20% em relação às avaliações iniciais. Foram identificados subtipos tumorais e relacionados com os padrões de resposta. Aplicou-se o teste Spearman com  $p = 0,05$ .

**Resultados:** 40 casos em recrutados e 26 casos finalizados. Após 2 a 3 ciclos de QTN o VPN foi 75% no geral, de 60% nos TN, 100% nos HER2+ e 80% nos RH+HER2-. A acurácia neste mesmo tempo foi de 73,91% no geral e nos subtipos TN, HER2+ e RH+HER2- foi de 57,14%, 75% e 83,33% respectivamente. Ao término da quimioterapia o VPN geral foi 92,85% e de 83,33%, 100% e 100% para os subtipos TN, HER2+ e RH+HER2- respectivamente; com acurácia ao final do tratamento de 92% na avaliação geral e, de 87,50%, 80% e 100% para os subtipos TN, HER2+ e RH+HER2- respectivamente, quando avaliados em separados.

**Conclusão:** Verifica-se que a ultrassonografia com power Doppler pode ser uma importante ferramenta para avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante e que sua associação com os subtipos tumorais mamários pode auxiliar na predição

de resposta a quimioterapia e no planejamento cirúrgico na avaliação da possibilidade ou não de uma cirurgia conservadora.

**Palavras Chaves:** Câncer de mama, ultrassonografia *power Doppler*, receptores hormonais, subtipos tumorais

## ABSTRACT

**Introduction:** Vascular changes and changes in the image, magnetic resonance imaging (MRI) during neoadjuvant chemotherapy (QTN), have been reported to predict pathological response (PR) in breast cancer .Tumors with the same histological types , stages and degrees of differentiation may have different outcomes in relation to prognostic factors and responses to established treatments. Moreover, molecular subtypes respond differently to neoadjuvant chemotherapy.

**Objective:** To evaluate the accuracy of power Doppler (PD) mapping method as a predictor of pathological response in breast cancer, compared to chemotherapy neoadjuvant towards triple negative tumor (TN) subtypes, positive homonal receptor (HR +) and HER2 negative (HER2-) and HER2 positive (HER2+). **Methods:** Included patients with LABC treated at the Hospital of the UFU. All were subjected to Power Doppler ultrasonography before, after 2-3 cycles and at the end of chemotherapy. Tumor diameters were measured and calculated the rate of vascularization of the tumor mass by the PD. Were classified as responders those who had complete reduction to or greater than 30% of the initial vasculature and diameters. Non-responder that patients with lower than 30% reductions or increases less than 20% or greater increase of 20% compared to the initial evaluation. Tumor subtypes were identified and associated with response patterns. Spearman test was used with  $p = 0.05$ .

**Results:** 40 patients enrolled and 26 completed in cases. After 2 or 3 cycles of the VPN QTN was 75% overall, 60% in TN in HER2 + 100% and 80% in RH + HER2 -. The accuracy even this time was 73.91% overall and TN subtypes HER2 + RH + and HER2- was 57.14%, 75% and 83.33% respectively. At the end of chemotherapy general VPN was 92.85% and 83.33%, 100% and 100% for subtypes TN, HER2 + and RH + HER2-, respectively; accurately at the end of treatment 92% of the overall assessment, and 87.50%, 80% and 100% for TN subtypes HER2 + and RH+ HER2-, respectively, when evaluated separately. Conclusion: It appears that ultrasound with power Doppler can be an important tool for evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy and its association with breast tumor subtypes can aid in predicting response to chemotherapy and surgical planning in assessing whether or not a conservative surgery.

**Keywords:** Breast cancer, power Doppler ultrasound, hormone receptors, tumor subtypes

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

|             |   |
|-------------|---|
| <b>QTN</b>  | Quimioterapia Neoadjuvante                                  |
| <b>QT</b>   | Quimioterapia   |
| <b>RM</b>   | Ressonância Magnética                                       |
| <b>HER2</b> | Receptor para Fator de Crescimento Epidérmico Humano tipo 2 |
| <b>RH</b>   | Receptor Hormonal   |
| <b>TN</b>   | Triplo-Negativo   |
| <b>RE</b>   | Receptor de Estrogênio                                      |
| <b>RP</b>   | Receptor de Progesterona                                    |
| <b>MMG</b>  | Mamografia  |
| <b>IV</b>   | Índice de Vascularidade                                     |
| <b>UICC</b> | União Internacional Contra o Câncer                         |
| <b>ACT</b>  | Adriamicina, Ciclofosfamida e Docetaxel                     |
| <b>MHZ</b>  | MegaHertz   |
| <b>PRF</b>  | Frequência de repetição de pulsos                           |
| <b>KHZ</b>  | KiloHertz   |
| <b>JPEG</b> | Joint Photographic Experts Group                            |

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

|               |  |
|---------------|--|
| <b>RECIST</b> | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors   |
| <b>RC</b>     | Resposta Completa                              |
| <b>RP</b>     | Resposta Parcial                               |
| <b>DE</b>     | Doença estável                                 |
| <b>DP</b>     | Doença progressiva                             |
| <b>pT1</b>    | Tumor ≤ 2cm à patologia                        |
| <b>N0</b>     | Linfonodos sem metástase                       |
| <b>rs</b>     | Response score                                 |
| <b>ns</b>     | Não significativo                              |
| <b>p</b>      | Nível de significância                         |
| <b>STARD</b>  | Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy |
| <b>TAUxy</b>  | Grau de associação para variáveis ordinais     |
| <b>USG</b>    | Ultrassonografia                               |
| <b>CMLA</b>   | Câncer de Mama Locorregionalmente Avançado     |

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1:</b> População brasileira em 2015 .....   | 18 |
| <b>Figura 2:</b> População de Minas Gerais em 2015 .....  | 19 |
| <b>Figura 3:</b> Pirâmide etária Brasil/Minas Gerais .....  | 19 |
| <b>Figura 4:</b> Distribuição porcentual de homens e mulheres do Brasil e de Minas Gerais.....  | 20 |
| <b>Figura 5:</b> Índice de envelhecimento do Brasil e de Minas Gerais.....  | 20 |
| <b>Figura 6:</b> Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma (INCA,2014) .....   | 20 |
| <b>Figura 7:</b> Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2014, segundo Unidade de Federação (neoplasia maligna de mama feminina) Fonte: (INCA, 2014).....                                   | 21 |
| <b>Figura 8:</b> Avaliação evolutiva da resposta vascular por meio do power Doppler de um tumor RH+/HER2- em QTN.....   | 34 |
| <b>Figura 9:</b> Avaliação evolutiva da resposta vascular por meio do power Doppler de um tumor HER2+ em QTN.....   | 34 |
| <b>Figura 10:</b> Conceito de Índice de Vascularidade (IV): número de <i>pixels</i> coloridos dentro da seção tumoral (área demarcada por pontilhado fino) / número total de <i>pixels</i> na mesma seção (área demarcada por pontilhado grosso). ..... | 34 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1:</b> Média de idade e quantidade de pacientes portadoras de câncer mamário submetidas a quimioterapia neoadjuvante avaliadas por subtipo tumoral intrínseco nos tempos 2 e 3.....                    | 38 |
| <b>Tabela 2:</b> Respostas vascular e patológica à quimioterapia neoadjuvante segundo os subtipos tumorais intrínsecos no tempo 2 (pós 2º ou 3º ciclos de QTN) .....   | 40 |
| <b>Tabela 3:</b> Respostas vascular e patológica à quimioterapia neoadjuvante segundo os subtipos tumorais intrínsecos no tempo 3 (pós término dos ciclos de QTN) .....  | 41 |
| <b>Tabela 4:</b> Acurácia do método <i>power Doppler</i> geral e por subtipos tumorais intrínsecos nos tempos 2 e 3 e o grau de associação entre resposta vascular e patológica dos tumores de mama em QTN ..... | 42 |
| <b>Tabela 5:</b> Concordância inter-observador avaliada nas 10 últimas pacientes recrutadas. ....  | 43 |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>  | 18 |
| <b>1.1 Conceito e Epidemiologia .....</b>  | 18 |
| <b>1.2. Quimioterapia e Métodos de Imagem preditores de resposta ao tratamento .....</b> | 22 |
| <b>1.3. Subtipos tumorais intrínsecos.....</b>   | 26 |
| <b>1.4. Justificativa .....</b>  | 29 |
| <b>2 OBJETIVO.....</b>   | 30 |
| <b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>  | 31 |
| <b>3.1. Considerações Éticas .....</b>   | 31 |
| <b>3.2. Casuística e Critérios de Inclusão e Exclusão .....</b>                          | 31 |
| <b>3.3. Método .....</b>   | 32 |
| <b>3.4. Análise Estatística.....</b>   | 35 |
| <b>4 RESULTADOS .....</b>  | 37 |
| <b>5 DISCUSSÃO .....</b>   | 44 |
| <b>6 CONCLUSÃO.....</b>  | 47 |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>  | 48 |
| <b>ANEXO 1 Planilha da relação de pacientes.....</b>                                     | 52 |
| <b>ANEXO II - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos ....</b>         | 53 |

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Conceito e Epidemiologia

Brasil, 2015. Um país com mais de 200 milhões de habitantes e aproximadamente metade da sua população do sexo feminino (IBGE, 2015).

Nos tempos modernos, as mulheres conquistaram o mercado de trabalho com carga horária igualitária a dos homens. Com isso, veio acompanhada uma dupla jornada com o acúmulo das atividades domésticas e cuidados com os filhos.

Não bastasse esgotamento e o stress que acompanha o dia a dia da vida moderna, a consequência de tudo isso são os riscos à saúde da mulher, entre eles, o câncer de mama.

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres e o segundo tipo mais freqüente no mundo respondendo por 25% dos casos novos de câncer diagnosticados a cada ano. A estimativa para o ano de 2014, segundo dados do INCA, foi de 57.120 novos casos, com um risco estimado de 52 casos a cada 100mil mulheres. Se diagnosticado e tratado oportunamente, o prognóstico é considerado satisfatório. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Mais de 80% dos cânceres de mama têm origem no epitélio ductal, enquanto a minoria se origina do epitélio lobular. Nos últimos 40 anos, a sobrevida vem aumentando nos países desenvolvidos e, atualmente, é de 85% em cinco anos, enquanto, nos países em desenvolvimento, permanece com valores entre 50% e 60% (INCA, 2014).



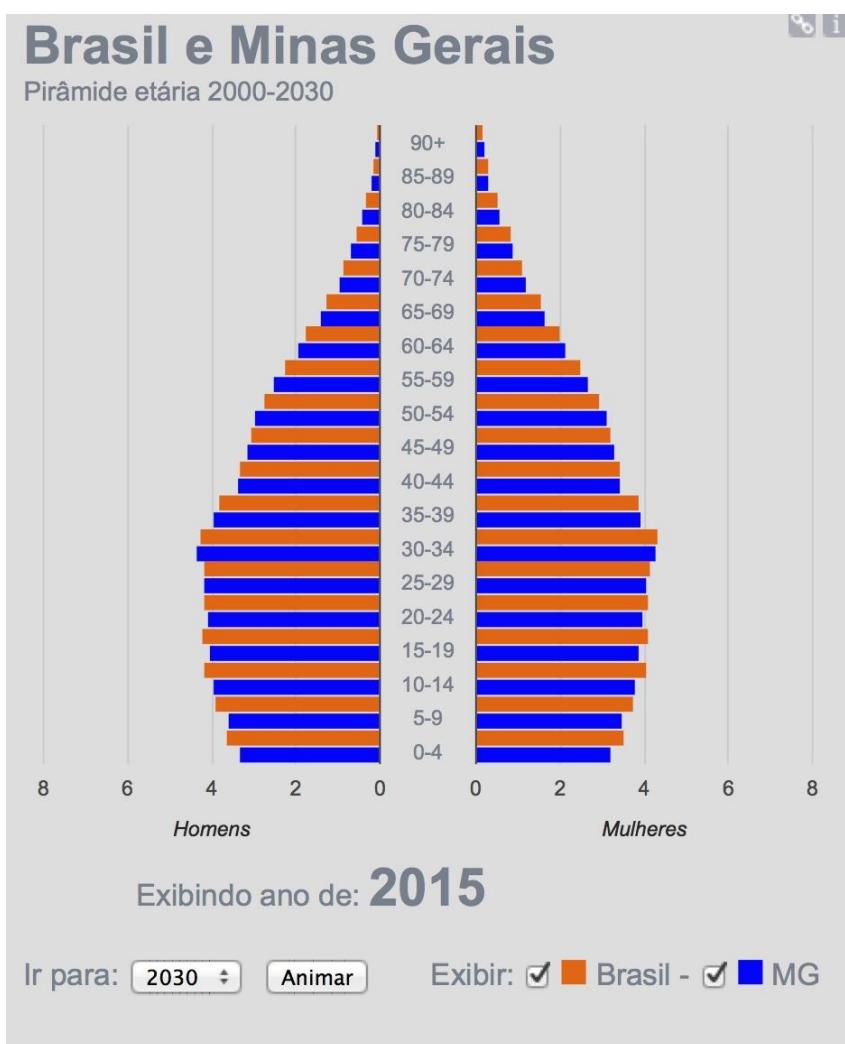
**Figura 1:** População brasileira em 2015

Fonte: (IBGE, 2015)



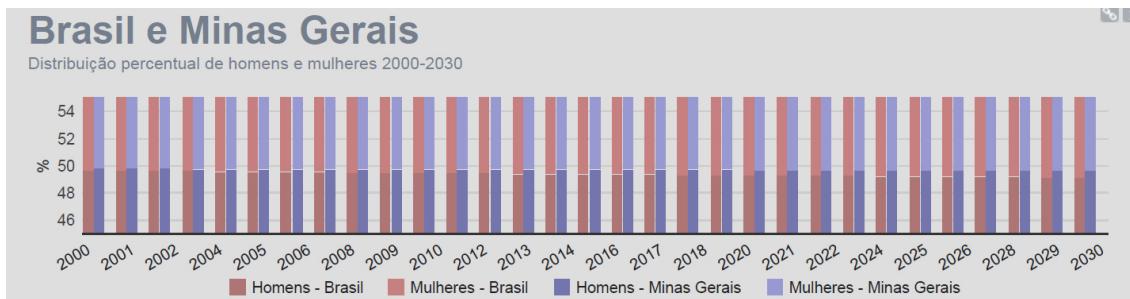
**Figura 2:** População de Minas Gerais em 2015

Fonte: (IBGE, 2015)



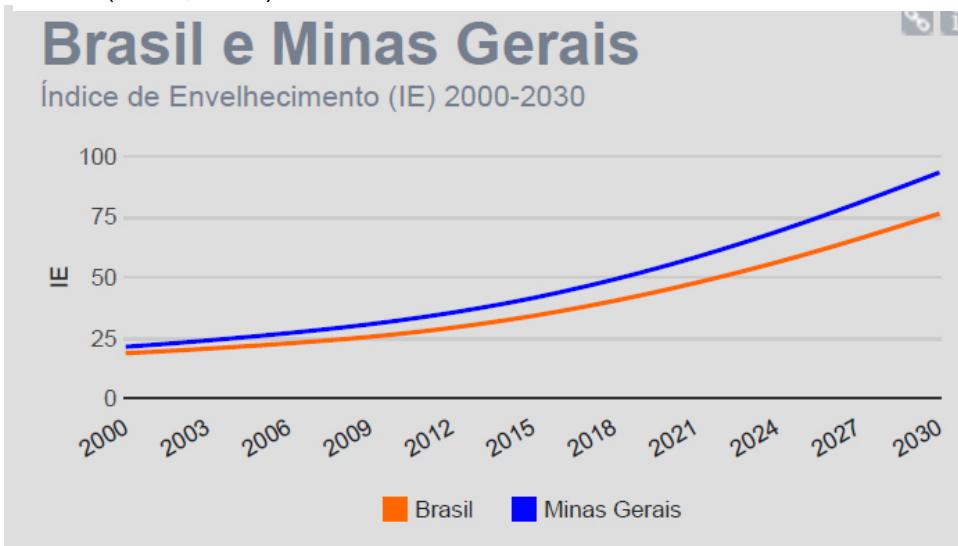
**Figura 3:** Pirâmide etária Brasil/Minas Gerais

Fonte: (IBGE, 2015)



**Figura 4:** Distribuição porcentual de homens e mulheres do Brasil e de Minas Gerais.

Fonte: (IBGE, 2015)



**Figura 5:** Índice de envelhecimento do Brasil e de Minas Gerais

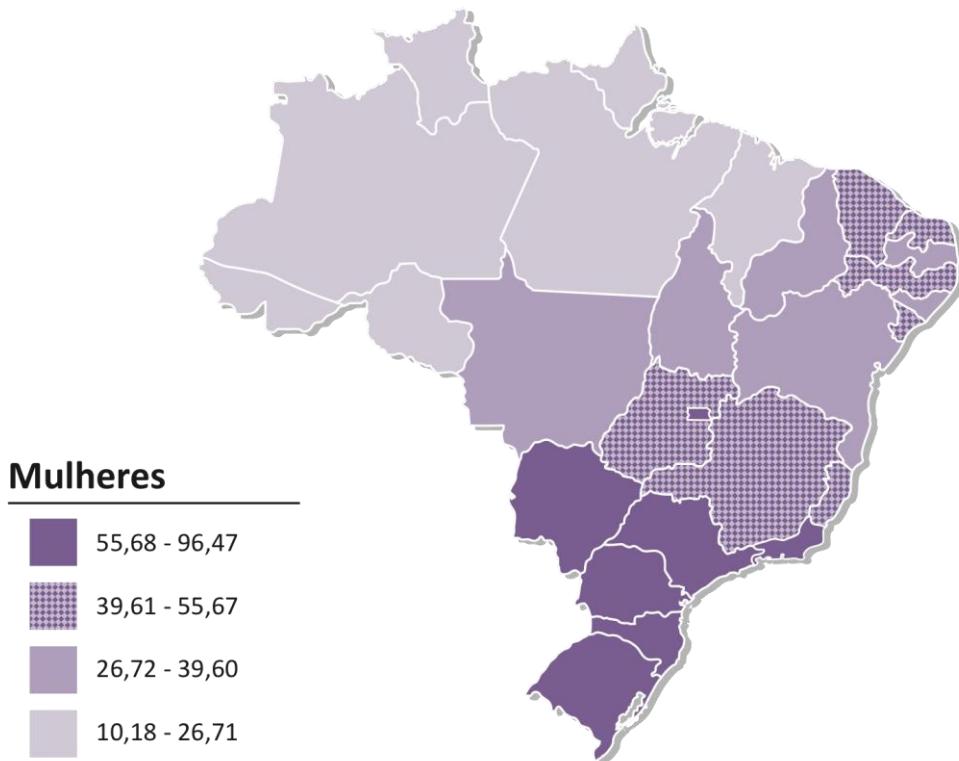
Fonte: (IBGE, 2015)

| Localização primária        | casos  | %     |               |  | Localização primária        | casos  | %     |
|-----------------------------|--------|-------|---------------|--|-----------------------------|--------|-------|
| Próstata                    | 68.800 | 22,8% | <b>Homens</b> |  | Mama Feminina               | 57.120 | 20,8% |
| Traqueia, Brônquio e Pulmão | 16.400 | 5,4%  |               |  | Côlon e Reto                | 17.530 | 6,4%  |
| Côlon e Reto                | 15.070 | 5,0%  |               |  | Colo do Útero               | 15.590 | 5,7%  |
| Estômago                    | 12.870 | 4,3%  |               |  | Traqueia, Brônquio e Pulmão | 10.930 | 4,0%  |
| Cavidade Oral               | 11.280 | 3,7%  |               |  | Glândula Tireoide           | 8.050  | 2,9%  |
| Esôfago                     | 8.010  | 2,6%  |               |  | Estômago                    | 7.520  | 2,7%  |
| Laringe                     | 6.870  | 2,3%  |               |  | Corpo do Útero              | 5.900  | 2,2%  |
| Bexiga                      | 6.750  | 2,2%  |               |  | Ovário                      | 5.680  | 2,1%  |
| Leucemias                   | 5.050  | 1,7%  |               |  | Linfoma não Hodgkin         | 4.850  | 1,8%  |
| Sistema Nervoso Central     | 4.960  | 1,6%  |               |  | Leucemias                   | 4.320  | 1,6%  |

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

**Figura 6:** Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma.

Fonte: (INCA 2014).



**Figura 7:** Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2014, segundo Unidade de Federação (neoplasia maligna de mama feminina)

Fonte: (INCA 2014).

O câncer de mama é considerado uma doença heterogênea e o câncer de mama localmente avançado apresenta uma alta incidência de recorrência loco-regional após o tratamento cirúrgico e aparecimento de metástases a distância.

Carcinomas de mama localmente avançados representam um grupo relativamente heterogêneo de entidades clínicas, biológicas e anatomo-patológicas. Conseqüentemente, também do ponto de vista prognóstico, esse grupo abriga entidades distintas. Pacientes com câncer de mama localmente avançado, mesmo sem metástases à distância, tem pior prognóstico devido tanto à dificuldade em conseguir controle local quanto ao eventual desenvolvimento de metástases, quando empregada uma única modalidade de tratamento. O fator comum a esse conjunto de neoplasias de mama é a necessidade imperiosa de que o planejamento terapêutico seja coordenado por uma equipe multidisciplinar, que envolva a participação do mastologista, oncologista clínico, radioterapeuta e imanogenologista.

Os critérios utilizados na definição de doença locorregionalmente avançada, segundo União Internacional Contra o Câncer (UICC, 2004), incluem:

- Tumores com diâmetro superior a 5 cm(T3);
- Envolvimento linfonodal extenso, incluindo adenomegalia axilar fixa (N2) ou supra- clavicular ipsilateral (N3);
- Envolvimento direto de pele e/ou parede torácica (T4a, b, c);
- Carcinoma inflamatório de mama (T4d).

## **1.2. Quimioterapia e Métodos de Imagem preditores de resposta ao tratamento**

A quimioterapia neoadjuvante (QTN) foi inicialmente investigada em pacientes portadoras de neoplasia localmente avançada de mama. Os primeiros relatos passaram a descrever respostas clínicas freqüentes, incluindo 3% a 10% de respostas patológicas completas (FISHER et al., 1998)

Embora estudos randomizados não tenham demonstrado impacto na sobrevida global com a quimioterapia de indução, resposta patológica completa após QTN é um marcador de sobrevida global aumentada (BONADONNA et al., 1998; NEWMAN, 2004).

O tratamento neoadjuvante oferece diversas vantagens teóricas em relação à administração pós-operatória do tratamento:

- Administração de medicações através de sistema vascular intacto;
- Tratamento precoce de doença micrometastática;
- Avaliação *in vivo* da resposta ao tratamento;
- Oportunidade de investigar efeitos biológicos da quimioterapia e sua relação com parâmetros clínicos e biológicos importantes;
- Redução do volume tumoral permitindo tornar operáveis lesões inicialmente irressecáveis, buscando proporcionar cirurgia conservadora às mulheres nas quais seria inicialmente necessária realização de mastectomia.

Além disso, a quimioterapia neoadjuvante para o câncer de mama é igualmente efetiva a quimioterapia pós-cirúrgica em termos de tempo livre de doença e sobrevida global (WOLMARK et al., 2001; RASTOGI et al., 2008).

Outro ponto a ser considerado é o de que a resposta à quimioterapia é muito variável, ocorrendo resposta mínima ou até mesmo progressão tumoral. Mas, nos casos em que há resposta satisfatória, a quimioterapia neoadjuvante nos tumores de mama localmente avançados, aumenta o controle local e oferece um tratamento cirúrgico com menor agressão e melhores resultados cosméticos.

Por tudo isso, uma avaliação acurada da resposta quimioterapêutica é de fundamental importância. O exame clínico tem sido a abordagem mais amplamente utilizada de avaliação de resposta, com a vantagem de ser simples, rápido, fácil, barato e não invasivo, no entanto, pode ter sua precisão comprometida por espessura de pele, desmoplasia, obesidade, trauma cirúrgico prévio e experiência do examinador.

Warr ; Mckinney ; Tannock, (1984) encontraram uma falsa avaliação clínica de resposta parcial tumoral de 1,3% e 12,6% para nódulos maiores e menores respectivamente. Feldman e outros (1986) observaram que 45% das pacientes com resposta clinicamente completa, após a cirurgia, tinham tumor macroscópico grosseiro, enquanto 60% daquelas com nenhum tumor macroscópico grosseiro foram incorretamente julgadas, ao exame clínico, como tendo tumor residual pós-QT. No mesmo estudo, 40% das pacientes com resposta clínica completa tinham tumor residual na histologia, enquanto 55% das com resposta patológica completa tinham tumor palpável no exame clínico. Vários métodos de imagem não invasivos estão sendo investigados atualmente, como a mamografia, ultrassonografia modo B, ressonância nuclear magnética, tomografia por emissão de pósitrons, cintimamografia e dopplervelocimetria.

Em torno de 20 a 30% dos tumores não respondem ao tratamento quimioterápico e, reconhecendo este grupo precocemente, pode-se intervir, alterando o protocolo de tratamento para modalidades mais efetivas, poupando as pacientes de sofrimento desnecessário e diminuindo custos do tratamento. A resposta do tumor primário pode ser usada como marcador substituto de resposta da doença micrometastática subclínica, uma indicação clássica tanto de quimioterapia primária quanto adjuvante em oncologia e com impacto significativo na

sobrevida global. Além disso, havendo resposta, muitas vezes é possível dar a opção de um tratamento cirúrgico conservador, com melhora da auto-estima e qualidade de vida. Com a mesma indicação, um maior número de estudos tem sido feitos com a RM Dinâmica, com altíssima acurácia (LOO et al., 2011; GÓMEZ-RAPOSO et al., 2012)

Para a avaliação de resposta patológica nas pacientes em QTN, vários métodos foram avaliados e comparados em revisão da literatura que mostrou acurácia para o exame físico da mama de 57%, para a mamografia de 74%, ultrassom bidimensional de 79% e RM de 84%. Destacando ainda para a RM um VPN de 65% (CROSHAW et al., 2011). Estes mesmos autores fizeram análise retrospectiva de 61 pacientes onde estas foram avaliadas antes da QTN e após o término desta, um mês antes da cirurgia, por exame físico da mama, mamografia digital, ultrassom e RM. Os resultados foram semelhantes ao da revisão com acurácia de 54% ao exame físico, 71% para a MMG, 80% a USG e 70% a RM. Em todas as modalidades o VPP foi acima de 75% para identificar a presença de doença residual e, o VPN de todos os métodos foram abaixo de 50% (CROSHAW, et al. 2011).

A relação entre a resposta a QTN e os subtipos tumorais vem sendo amplamente estudada e tumores com subtipos tumorais diferentes respondem diferentemente à quimioterapia (ROUZIER,et al., 2005; RONDE, 2010; OOE et al., 2013)

A avaliação da resposta a QTN por meio da RM também vem sendo proposta com acurácia similar aos estudos já citados. Em 2011, um estudo prospectivo avaliou 188 mulheres através de RM antes e após 6 a 8 semanas do início da QTN e, relacionou com a presença ou ausência de tumor residual na peça cirúrgica. Além disso, os autores separaram os grupos pelos subtipos tumorais intrínsecos em TN, HER2+ e, RH+/HER2-. Eles encontraram tumor residual à patologia em 66% dos TN, 61% dos HER2+ e 93% dos RH+/HER2-. A associação de resposta com a RM se mostrou significativa nos TN e HER2+ e, não houve associação para os tumores RH+/HER2- (LOO et al., 2011)

No entanto, segundo Singh e colaboradores (2005), o valor preditivo negativo da dopplervelocimetria para resposta patológica completa é de 92,3%, comparável à

da RM, com um custo bem mais acessível e sem a toxicidade renal do contraste paramagnético de gadolínio.

Entre os vários métodos disponíveis, um que esteja relacionado à atividade angiogênica deveria prover uma evidência mais funcional de células tumorais viáveis e, com isso, superar as limitações de métodos convencionais estritamente morfológicos. Logo, a ultrassonografia com Dopplerfluxometria colorida, que demonstra a distribuição vascular no interior dos tumores de mama, pode servir como método de análise funcional independente para objetivamente aferir a resposta tumoral à quimioterapia (HUBER et al., 2000.)

A diminuição da vascularização tumoral indica boa resposta enquanto vascularização aumentada ou não alterada indica ausência de resposta. Adicionalmente, os achados de dopplervelocimetria devem ser integrados com aqueles do ultrassom modo B, que acuradamente retrata as mudanças no volume e ecotextura da lesão (KEDAR; COSGROVE, 1994).

O modo color Doppler tem demonstrado uma acurácia de 85 a 90% em predizer resposta patológica final. Já o modo *power* Doppler é um novo método que mapeia a densidade das células sanguíneas no interior dos vasos de pequeno calibre e com fluxo mais lento, mesmo na mama profunda, com maior sensibilidade que o modo color (FIORENTINO et al., 2001).

A avaliação da vascularidade tumoral também vem sendo proposta para avaliar resposta à QTN. Em um estudo prospectivo com 70 pacientes foram identificados 29 lesões hipervasculares, quando 2 ou mais vasos eram identificados e; 41 lesões hipovasculares, quando nenhum ou apenas 1 vaso era observado. Estes grupos também foram divididos em presença de vasos no interior do tumor e vasos na periferia tumoral. Os autores então encontraram 5 padrões de vascularidade: hipervasculardade com vasos no interior do tumor; hipervasculardade com vasos na periferia tumoral; hipovascularidade com único vaso no interior do tumor; hipovascularidade com único vaso na periferia tumoral e, ausência de vasos na lesão. A resposta a QTN foi relacionada aos critérios radiológico de resposta tumoral da OMS. Encontraram então que, a maior taxa de

resposta a QTN aconteceu no grupo com padrão hipovascular com único vaso no interior do tumor, com 33,3% de resposta (BOONJUNWETWAT et al., 2005).

As mudanças nos padrões de fluxos ao estudo Doppler permitem prever resposta 6 semanas antes das alterações morfológicas, em média, em mais de 50% dos tumores (KUO et al., 2008).

O *color e power Doppler* se tornam, portanto, um excelente instrumento para auxiliar o oncologista, de forma objetiva, na decisão de mudar protocolo de QT, evitando ciclos e sofrimento da paciente desnecessários. Além disso, este exame pode orientar o tratamento cirúrgico definitivo, quanto à possibilidade de cirurgia conservadora, já que a especificidade do exame físico e mamografia fica em torno de 50 a 65% e o *Doppler*, de acordo com estudo de Singh e colaboradores (2005) é de 75% com VPN de 92,3%, comparável ao da RM.

### **1.3. Subtipos tumorais intrínsecos**

Conceitualmente, entende-se por fator prognóstico qualquer marcador, à época do diagnóstico ou do tratamento cirúrgico, que possa ser associado ao tempo livre de doença ou sobrevida global na ausência de terapia sistêmica adjuvante. O fator preditivo representa qualquer marcador associado à previsão da obtenção de resposta, ou à sua falta, em uma terapia específica, ou seja, ele seleciona a melhor terapia para um determinado paciente. A utilização dos fatores prognósticos e preditivos tem sido realizada com maior valor na terapia do câncer de mama mais que em qualquer outro tumor.

Algumas variáveis podem ser, ao mesmo tempo, preditivas e prognósticas, o que confere maior complexidade à análise destes fatores. Classicamente, fatores que possuem estas duas características são os receptores hormonais (RH) e o Receptor para Fator de Crescimento Epidérmico Humano tipo 2 (HER2).

A determinação do status dos receptores hormonais é essencial para a seleção de pacientes que podem beneficiar-se do uso de terapia hormonal, tornando-se, portanto, um fator preditivo importante para consideração da

terapêutica. Para mulheres que possuem tumores que não expressam receptores de estrogênio e progesterona, o uso de tamoxifeno está contra-indicado, por não haver benefícios. O HER2 é um protooncogene e sua superexpressão está associada a maior agressividade tumoral, taxas de recorrência mais altas e maior mortalidade em pacientes com linfonodos positivos. A influência desta superexpressão em pacientes com linfonodos negativos é variável.

Os avanços no conhecimento da Biologia Molecular têm proporcionado melhor entendimento dos mecanismos fundamentais que regulam a proliferação e diferenciação celulares, bem como o desenvolvimento de metástases tumorais (ANDRIOLI, 1996)

A utilização dos marcadores tumorais na avaliação do prognóstico do câncer de mama tem crescido muito nos últimos anos. Muitos desses marcadores, os quais foram inicialmente identificados por meio de estudos moleculares ou bioquímicos, podem agora ser localizados em cortes de tecido pelo uso da imunohistoquímica ou da hibridização *in situ*. Incluem-se nesta ampla categoria uma variedade de proteínas, algumas das quais estão associadas aos oncogenes e medidores da atividade proliferativa do tumor (ROSEN, 1997).

Três subtipos maiores do câncer de mama são identificáveis pela imunohistoquímica: triplo-negativo (TN), receptor de estrogênio(RE), receptor de progesterona (RP) e HER2 negativos; HER2 positivo (HER2 positivo, RE e RP podem ser positivos ou negativos), e RE positivo ( RE positivo, HER2 negativo, RP pode ser positivo ou negativo).

Estes subtipos tumorais foram subdivididos em cinco subtipos moleculares: luminal A, luminal B, superexpressão do HER2, basal e normal breast-like. O subtipo luminal A, cujo fenótipo é RE positivo e HER2 negativo, foi caracterizado pela elevada expressão de genes representados pelas células epiteliais luminas, como, por exemplo, as citoqueratinas 7, 8, 18 e 19. Este fenótipo está associado à assinatura de melhor prognóstico e responde à terapêutica com antiestrogênicos. O subtipo luminal B, cujo fenótipo é RE positivo e HER2 positivo, foi caracterizado por baixa ou moderada expressão de genes expressos pelas células epiteliais luminas. Este fenótipo está associado a pior prognóstico, sendo particularmente relacionado à

recidiva tumoral, por apresentar possíveis similaridades com os tumores RE negativos (subtipos superexpressão do HER2 e basal).

O subtipo superexpressão do HER2, cujo fenótipo é RE negativo e HER2 positivo, foi caracterizado pela superexpressão de uma das moléculas da família dos receptores de fator de crescimento epidérmico, o HER2. A amplificação do oncogene HER2 e, concomitantemente, a superexpressão de sua proteína, é atualmente implicada como um importante biomarcador de prognóstico no carcinoma de mama. Estes tumores apresentam boas respostas a drogas que bloqueiam a atividade do HER2, como, por exemplo, o anticorpo monoclonal trastuzumabe. O subtipo basal, cujo fenótipo é RE negativo e HER2 negativo, foi caracterizado pela expressão de vários genes expressos nas células progenitoras ou células basais/mioepiteliais. De acordo com as mais recentes publicações, este fenótipo mostra positividade para CK5, CK6, CK14, CK17, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), P-caderina e p63, que são proteínas expressas nas células basais/mioepiteliais. Este perfil está ligado a mutações genéticas no BRCA1, e é um dos mais intrigantes subtipos tumorais, pois tem associação com pior prognóstico e não possui alvo terapêutico definido, como os outros subtipos. Portanto, não responde ao tratamento com drogas antiestrogénicas nem com o anticorpo monoclonal anti-HER2.

A rigor, a grande maioria dos casos de carcinoma de mama são casos esporádicos e não têm associação com história familiar. Entretanto, 5 a 10% dos carcinomas da mama são hereditários – a maior parte atribuída a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Esses genes estão presentes em aproximadamente 40 a 70% dos casos hereditários, bem como em carcinomas de ovário, e atuam como genes supressores tumorais com função no reparo do DNA. Mutações no BRCA1 e no BRCA2 podem ocorrer em qualquer ponto ao longo do gene e são relativamente incomuns na população geral. Os carcinomas de mama que carreiam alterações no BRCA1 são freqüentemente receptores de estrógeno/progesterona negativos. Nos casos esporádicos de carcinomas do subtipo basal, embora o tumor não apresente mutações no BRCA1, estudos recentes mostram que este gene está inativado por mecanismos como a metilação.

O subtipo normal breast-like foi o último grupo identificado por Perou e outros, (2000) por meio do aumento da expressão de muitos genes conhecidos por serem expressos pelo tecido adiposo e por outros tipos de células não epiteliais. Estes tumores também mostraram forte expressão para genes epiteliais basais e baixa expressão para genes do epitélio luminal. Apesar disso, atualmente ainda não está clara sua distinção nem seu valor clínico (VIEIRA, 2008)

Mesmo nestes subgrupos, a resposta a quimioterapia é extremamente variável e, se conhecendo o comportamento em cada um deles, poderíamos reconhecer aqueles em que há falha na resposta com possibilidade de adaptar o tratamento.

A maioria dos tumores nunca excederia 1-2 mm de tamanho se eles não fabricassem novos vasos sanguíneos e há uma forte correlação entre vascularização e crescimento tumoral. A neovascularização é devido a fatores angiogênicos secretados pelas células tumorais viáveis. Por meio destes novos vasos é que ocorrem as metástases e por onde chegam os antineoplásicos.

#### **1.4. Justificativa**

Há na literatura vários estudos que abordam o valor da ressonância magnética no seguimento do tumor mamário em pacientes sob QT neoadjuvante. Entretanto a RM é um método caro e não acessível a população de baixa renda.

Tendo em vista a escassez de estudos que abordam o valor da dopplerfluxometria colorida como método de abordagem do câncer de mama locoregionalmente avançado, torna-se importante aumentar o número de publicações nessa área. Além disso, apresentar um instrumento acessível e de baixo risco que consiga prever resposta ou refratariedade à quimioterapia neoadjuvante, de acordo com os perfis tumorais intrínsecos e, se existe associação entre padrão power Doppler com estes perfis.

## 2 OBJETIVO

Avaliar a acurácia do mapeamento *power Doppler* como método preditor da resposta patológica no câncer mamário frente ao tratamento quimioterápico neoadjuvante em relação aos subtipos tumorais triplo negativo, receptor hormonal positivo e HER2 negativo e, HER2 positivo.

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1. Considerações Éticas**

Todas as pacientes assinaram o termo de Consentimento Informado, de acordo com o protocolo do Comitê de Ética em Pesquisa, análise final nº. 235/11 para o protocolo registro CEP/UFU 021/11.

#### **3.2. Casuística e Critérios de Inclusão e Exclusão**

Foram convidadas a participar deste estudo 40 pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma mamário infiltrante e que tinham indicação de quimioterapia neoadjuvante. Pacientes com estádio clínico IIB, III e IV, segundo critérios da União Internacional Contra o Câncer (UICC, 2004). Este recrutamento foi realizado nos Ambulatórios de Mastologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia entre maio de 2011 a outubro de 2014.

Além do diagnóstico histológico de carcinoma invasor, e doença locoregionalmente avançada que caracteriza o estadiamento citado anteriormente com tumores com diâmetro superior a 5 cm(T3); envolvimento linfonodal extenso, incluindo adenomegalia axilar fixa (N2) ou supra-clavicular ipsilateral (N3); envolvimento direto de pele e/ou parede torácica (T4a, b, c); carcinoma inflamatório de mama (T4d), as pacientes deveriam ter achado ultrassonográfico de tumoração na qual pudesse ser totalmente englobada pelo transdutor linear do aparelho de ultrassonografia, ou seja, tumores até 6cm no maior diâmetro. Além disso, deveria apresentar fluxo vascular à aplicação do power Doppler.

Nenhuma das pacientes recrutadas poderia ter realizado qualquer tratamento prévio de qualquer modalidade para a doença atual, bem como para qualquer outra neoplasia.

Foram excluídas também deste estudo as pacientes nas quais os tumores não apresentaram vascularização ao *Doppler*, paciente em tratamento sistêmico para outra neoplasia concomitante; paciente que já tenha sido submetida a tratamento biológico com anticorpos anti-fatores de crescimento ou paciente não submetida à cirurgia por falta de condições clínicas.

Após avaliação ultrassonográfica, as pacientes seriam então encaminhadas para quimioterapia neoadjuvante.

Este foi um estudo observacional prospectivo descritivo-analítico.

### 3.3. Método

Todas as pacientes recrutadas para a pesquisa apresentavam diagnóstico de câncer de mama localmente avançado confirmado por biópsia, do tipo histológico carcinoma infiltrante.

Após avaliação histológica, os tumores foram classificados em três grupos segundo os subtipos pela imunohistoquímica: TN(RE, RP e HER2 negativos), RH positivo/HER2 negativo(RE positivo, HER2 negativo, RP podendo estar positivo ou negativo) e HER2 positivo(HER2 positivo, RE e RP podendo ser positivos ou negativos).

Todas as pacientes foram submetidas ao exame ultrassonográfico com *power Doppler* com o aparelho Medison<sup>r</sup> X6, com transdutor linear de 5 a 12 MHZ. As pacientes foram avaliadas em decúbito dorsal com mãos elevadas repousando atrás da cabeça. A fim de não subestimar a intensidade da vascularização, a sonda foi posicionada levemente sobre a pele com mínima compressão. A massa tumoral foi avaliada e calculados diâmetros longitudinal e ântero-posterior. Foi acionado modo *power Doppler*, com ajuste do Box englobando todo o tumor usando *pre-set* de mama, com aquisição do mapa color da tumoração. Adotamos o seguinte *pre-set* de Doppler: filtro de 50Hz; pulso de repetição de freqüência de 1,5 KHz; ganho de 50-60; potência de 90; *dynamic range* de 105 decibéis; zona focal entre 2 e 3 centímetros.

A fim de quantificar a vascularização do tumor, a densidade de *pixels* de cor foi calculada da seguinte forma: as imagens digitais contendo o tumor mamário foram armazenadas em discos ópticos na "Data Exchange File Format - Deff" (CRI) . As imagens foram armazenadas com Doppler colorido, quando os vasos se apresentavam mais proeminentes (ou seja, máximo de enchimento da fase sistólica). Esses arquivos foram enviados para uma estação de trabalho externo

equipado com software para cálculo do índice de vascularidade (IV) (SysArea © versão 1.1).

Esta avaliação ultrassonográfica com *power Doppler* foi realizada em 3 momentos: antes de iniciar o tratamento quimioterápico que chamamos de tempo 1, após 2 a 3 ciclos de quimioterapia, tempo 2, e, ao final da quimioterapia, chamado de tempo 3.

Todas as pacientes foram avaliadas pelo mesmo imanologista, com larga experiência em imagem mamária, sendo que as dez últimas pacientes foram avaliadas por um segundo imanologista. Os dois imanologistas obtiveram as imagens no mesmo tempo, porém de forma cega, com armazenamento das mesmas para posterior análise.

O esquema de quimioterapia foi baseado em antraciclina (A), ciclofosfamida (C) e taxane (T). A quimioterapia intravenosa foi administrada aproximadamente a cada 3 semanas, por 8 ciclos, esquema 4AC-4T (adriamicina - 60 mg/m<sup>2</sup>, endovenosa em 1h, e ciclofosfamida – 600 mg/m<sup>2</sup>, endovenosa em 1h, concomitantemente, por 4 ciclos, seguidas por mais 4 ciclos de docetaxel – 100 mg/m<sup>2</sup>, endovenosa em 1h).

Foram obtidas três imagens as quais foram consideradas pelo imanologistas como as que possuíam maior vascularização do tumor com mapeamento vascular pelo método *power Doppler* e as imagens foram armazenadas no computador em formato JPEG. Estas imagens foram então recuperadas para a quantificação da densidade vascular onde a margem do tumor e as margens vasculares do tumor com maior vascularidade, foram contornadas com um cursor para o cálculo da densidade vascular, que foi realizado automaticamente pela quantificação dos sinais vasculares coloridos pelo programa SysArea©1.1. (Instituto de Radiologia, Universidade de São Paulo).



**Figura 8:** Avaliação evolutiva da resposta vascular por meio do power Doppler de um tumor RH+/HER2- em QTN.

Fonte: O autor (2015).



**Figura 9:** Avaliação evolutiva da resposta vascular por meio do power Doppler de um tumor HER2+ em QTN.

Fonte: O autor (2015).

O resultado deste cálculo vem expresso em Índice de Vascularidade - IV (razão entre o número de *pixels* coloridos dentro da área demarcada pelo número total de *pixels* da mesma área de seção tumoral).

Para a análise da concordância inter-observador em relação ao cálculo do índice de vascularidade, dois profissionais fizeram os cálculos no grupo de pacientes do estudo (SANTOS et al., 2013).



**Figura 10:** Conceito de Índice de Vascularidade (IV): número de *pixels* coloridos dentro da seção tumoral (área demarcada por pontilhado fino) / número total de *pixels* na mesma seção (área demarcada por pontilhado grosso).

Fonte: O autor (2015).

Chamamos de respondedores aqueles que apresentaram resposta completa (RC) o desaparecimento dos sinais vasculares na lesão mamária ao power Doppler, ou, resposta parcial (RP) quando a diminuição do IV foi de 30% ou mais, sem aparecimento de novas lesões. E, não respondedores, aqueles que apresentaram doença estável (DE) quando a redução do IV fosse menor do que 30% ou houvesse aumento menor do que 20%, sem o aparecimento de novas lesões, ou, doença progressiva (DP) , definida como aumento maior ou igual a 20%, ou surgimento de novas lesões. A definição desses parâmetros, para a densidade vascular, foi feita de forma arbitrária, extrapolando o critério morfológico RECIST 1.1 – 2009 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

A resposta à QTN segundo o cálculo do IV nos tempos 2 e 3 foram feitas em relação ao IV encontrado no tempo 1.

Após o término da quimioterapia, e realização da última avaliação imanográfica pela ultrassonografia power Doppler, as pacientes foram encaminhadas para a cirurgia, sendo proposta a mastectomia radical modificada ou quadrantectomia com esvaziamento axilar conforme a resposta tumoral.

As peças cirúrgicas foram então encaminhadas para análise anatomo-patológica.

Para avaliação de resposta patológica, foi chamado de respondedor patológico quando na avaliação anatomo-patológica pós-cirurgia foi encontrado ausência de tumor ou tumor residual  $\leq 2\text{cm}$  e ausência de acometimento linfonodal e, não respondedor patológico todos os casos que não obedeceram este critério. Critério este, escolhido arbitrariamente para proposta de cirurgia conservadora.

### **3.4. Análise Estatística**

Foram calculados médias e desvios padrões para variáveis numéricas, bem como análise de normalidade dos dados usado teste de Lilliefors. Para correlação entre os dados utilizou-se coeficiente de *Spearman*. A sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativos e positivos para resposta histológica foram calculados. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

A concordância inter-observador, na aquisição das imagens de mapeamento vascular, foi testada pelo coeficiente de correlação de *Pearson*. Já a concordância inter-observador, na aplicação do software *SysArea*®, foi determinada pelo coeficiente de concordância de *Kendall*.

Todos os cálculos foram feitos por meio dos pacotes estatísticos *Statistical Package for Social Sciences* - SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) e *Biostat 5.0* (Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá, Tefé, Amazonas, Brasil).

#### 4 RESULTADOS

Foram recrutadas 40 pacientes de forma consecutiva. Destas 40 pacientes, 2 foram a óbito, 3 realizaram somente a ultrassonografia com *power Doppler* antes de iniciar a quimioterapia, 1 realizou cirurgia pré-quimioterapia, 1 não apresentou condições cirúrgicas, 1 não operou por já apresentar metástases a distância, 1 não apresentou tumor vascularizado ao Doppler, 1 desistiu do tratamento durante a pesquisa, 3 não corresponderam ao protocolo para critérios de inclusão, 1 não apresentou critérios para quimioterapia neoadjuvante durante avaliação posterior .

Para análise final dos dados, foram utilizados 26 pacientes, sendo que 23 se submeteram a avaliação com ultrassonografia *power Doppler* no tempo 1 (antes do início da quimioterapia) e no tempo 2 (após 2 a 3 ciclos de quimioterapia), divididas em 7 pacientes com tumor TN, 4 HER2+ e, 12 RH+/HER2-. E, 25 pacientes fizeram avaliação de vascularidade do tumor no tempo 1 e tempo 3 (ao final da quimioterapia), onde 8 pacientes eram TN, 5 HER2+ e, 12 RH+/HER2-.

A idade média geral das pacientes no tempo 2, não se dividindo por subtipo tumoral foi de 55,39 anos (36-86 anos). Quando esta idade no tempo 2 foi dividida por subtipos tumorais, a idade média foi de 53 anos (36-83 anos) nos tumores TN; de 49,50 anos (45-52 anos) nos tumores HER2+ e, de 58,75 anos (39-76 anos) nos RH+/ HER2-.

No tempo 3, a idade média geral das pacientes avaliadas foi de 54,88 anos (36-83 anos) quando não se dividiu por subtipo tumoral. Quando a idade foi avaliada por subtipo tumoral foi de 52,25 anos (36-83 anos) nos TN; de 52,80 anos(46-66 anos) nos HER2+ e, de 57,50 anos ( 39-76 anos) nos tumores RH+/HER2-.

**Tabela 1:** Média de idade e quantidade de pacientes portadoras de câncer mamário submetidas a quimioterapia neoadjuvante avaliadas por subtipo tumoral intrínseco nos tempos 2 e 3.

|  | Tempo 2 (pós 2º ou 3º ciclos de QTN) | Tempo 3 (término da QTN) |
|--|--------------------------------------|--------------------------|
| Idade média geral (anos)                             | 55,39(36-83)                         | 54,88(36-83)             |
| <b>Idade média por subtipo (anos)</b>                | 53(36-83)                            | 52,25(36-83)             |
| TN   |                                      |                          |
| HER2+  | 49,50(45-52)                         | 52,80(45-66)             |
| RH+/HER2-  | 58,75(39-76)                         | 57,50(39-76)             |
| <b>Quantidade de pacientes avaliadas por subtipo</b> |                                      |                          |
| TN   | 7                                    | 8                        |
| HER2+  | 4                                    | 5                        |
| RH+/HER2-  | 12                                   | 12                       |

QTN, quimioterapia neoadjuvante; TN, triplo negativo; RH, receptor hormonal; HER2, receptor para fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2

A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e acurácia também foram calculados numa avaliação geral (sem dividir por subtipos tumorais) bem como para cada um deles nos tempos 2 e 3.

Na avaliação geral no tempo 2, para resposta vascular foi encontrado 52,17% (12/23) de respondedores ; 52,17% (12/23) foram classificados como respondedores patológicos, com sensibilidade para 72,72%, especificidade de 75%, VPP de 72,72% e, VPN de 75%.

Quando avaliados por subtipo tumoral, ainda considerando o tempo 2, encontramos para os tumores TN uma resposta vascular de 71,42% (5/7), resposta patológica de 57,14% (4/7), uma sensibilidade de 33,33%, especificidade de 75%, VPP de 50% e, VPN de 60%.

Na avaliação de resposta nos tumores HER2+ no tempo 2 encontramos resposta vascular de 50% (2/4), resposta patológica de 75% (3/4), sensibilidade de 100%, especificidade de 66,66%, VPP de 50% e VPN de 100%.

E, para os tumores RH+/HER2- no tempo 2 temos 41,66% (5/12) de respondedores vascular, 41,66% (5/12) de respondedores à patologia, com 85,71% de sensibilidade, 80% de especificidade, 85,71% de VPP e, 80% de VPN.

No tempo 3 (pós-término da quimioterapia) foram encontrados os seguintes valores na avaliação geral: 56% (14/25) de resposta vascular, 56% (14/25) de resposta patológica, com 90,90% de sensibilidade, 92,85% de especificidade, 90,90% de VPP e, 92,85% de VPN.

Aqui, quando novamente avaliados por subtipo tumoral, para os TN temos 75% (6/8) de respondedores vascular, 62,50% (5/8) de respondedores patológicos, uma sensibilidade de 66,66%, especificidade de 100%, com VPP de 100% e VPN de 83,33%.

No tempo 3, para os tumores HER2 + encontramos 60% (3/5) de resposta vascular, 80% (4/5) de respondedores à avaliação patológica, com 100% de sensibilidade, 75% de especificidade, um VPP de 50% e VPN de 100%.

Nos tumores RH+/HER2- no tempo 3 foram encontrados 41,66% (5/12) de respondedores vascular, 41,66% (5/12) de resposta patológica na avaliação da peça cirúrgica, 100% de sensibilidade, 100% de especificidade, com VPP de 100% e VPN também de 100%.

A acurácia geral do método no tempo 2 foi de 73,91% (17/23), com associação moderada entre respostas vascular e patológica,  $r$  (Spearman) = 0,4773 ( $p=0,0212$ ); e de 92% (23/25) com associação forte,  $r$  = 0,8377 ( $p<0,0001$ ), quando avaliadas no tempo 3.

Aqui também avaliamos a acurácia por subtipo tumoral nos dois tempos. No tempo 2, para os tumores triplo negativo, o método apresentou acurácia de 57,14% (4/7) e associação discreta,  $r$  = 0,0913 ( $p=0,8475$ ), e acurácia de 87,50% (7/8) com boa associação,  $r$  = 0,7454 ( $p=0,0337$ ) no tempo 3.

Nos tumores HER2+, a acurácia para o método foi de 75% (3/4) com moderada associação,  $r$  = 0,5774 ( $p=0,4226$ ), no tempo 2, e acurácia de 80% (4/5) e moderada associação,  $r$  = 0,6325 ( $p=0,1777$ ), no tempo 3.

E, por fim, nos tumores RH+/HER2-, a acurácia do método foi de 83,33% (10/12) com boa associação,  $r$  = 0,6571 ( $p=0,0202$ ), no tempo 2, e 100% (12/12) de

acurácia com associação perfeita,  $r = 1,0000$  ( $p<0,0001$ ), quando avaliado no tempo 3.

Estes resultados encontram-se expostos nas tabelas 2, 3, 4.

**Tabela 2:** Respostas vascular e patológica à quimioterapia neoadjuvante segundo os subtipos tumorais intrínsecos no tempo 2 (pós 2º ou 3º ciclos de QTN)

|                     | TN<br>n=7  | HER2+<br>n=4 | RH+/HER2-<br>n=12 | Geral<br>n=23 |
|---------------------|------------|--------------|-------------------|---------------|
| Resposta Vascular   | 5 (71,42%) | 2 (50%)      | 5 (41,66%)        | 12 (52,17%)   |
| Resposta Patológica | 4 (57,14%) | 3 (75%)      | 5 (41,66%)        | 12 (52,17%)   |
| Sensibilidade       | 33,33%     | 100%         | 85,71%            | 72,72%        |
| Especificidade      | 75%        | 66,66%       | 80%               | 75%           |
| VPP                 | 50%        | 50%          | 85,71%            | 72,72%        |
| VPN                 | 60%        | 100%         | 80%               | 75%           |

QTN, quimioterapia neoadjuvante; TN, triplo negativo; RH, receptor hormonal; HER2, receptor para fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

**Tabela 3:** Respostas vascular e patológica à quimioterapia neoadjuvante segundo os subtipos tumorais intrínsecos no tempo 3 (pós término dos ciclos de QTN)

|                     | TN<br>n=8  | HER2+<br>n=5 | RH+/HER2-<br>n=12 | Geral<br>n=25 |
|---------------------|------------|--------------|-------------------|---------------|
| Resposta Vascular   | 6 (75%)    | 3 (60%)      | 5 (41,66%)        | 14 (56%)      |
| Resposta Patológica | 5 (62,50%) | 4 (80%)      | 5 (41,66%)        | 14 (56%)      |
| Sensibilidade       | 66,66%     | 100%         | 100%              | 90,90%        |
| Especificidade      | 100%       | 75%          | 100%              | 92,85%        |
| VPP                 | 100%       | 50%          | 100%              | 90,90%        |
| VPN                 | 83,33%     | 100%         | 100%              | 92,85%        |

QTN, quimioterapia neoadjuvante; TN, triplo negativo; RH, receptor hormonal; HER2, receptor para fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo

**Tabela 4:** Acurácia do método power Doppler geral e por subtipos tumorais intrínsecos nos tempos 2 e 3 e o grau de associação entre resposta vascular e patológica dos tumores de mama em QTN

|  | Tempo 2 (pós 2º ou 3º ciclos de QTN) | Tempo 3 (término da QTN) |
|--|--------------------------------------|--------------------------|
|  | n=23                                 | n=25                     |
| Acurácia geral                             | 17/23 (73,91%)                       | 23/25 (92%)              |
| <b>Acurácia por subtipo</b>                |                                      |                          |
| TN   | 4/7 (57,14%)                         | 7/8 (87,50%)             |
| HER2+                                      | 3/4 (75%)                            | 4/5 (80%)                |
| RH+/HER2-                                  | 10/12 (83,33%)                       | 12/12 (100%)             |
| Coeficiente de Spearman (geral)            | 0,4773                               | 0,8377                   |
|  | <i>p</i> =0,0212                     | <i>p</i> <0,0001         |
| <b>Coeficiente de Spearman por subtipo</b> |                                      |                          |
| TN   | 0,0913                               | 0,7454                   |
|  | <i>p</i> =0,8475                     | <i>p</i> =0,0337         |
| HER2+                                      | 0,5774                               | 0,6325                   |
|  | <i>p</i> =0,4226                     | <i>p</i> =0,1777         |
| RH+/HER2-                                  | 0,6571                               | 1,0000                   |
|  | <i>p</i> =0,0202                     | <i>p</i> <0,0001         |

QTN, quimioterapia neoadjuvante; TN, triplo negativo; RH, receptor hormonal; HER2, receptor para fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2

Houve uma forte concordância inter-observador, na aquisição das imagens, na avaliação do IV,  $r$  (Pearson) = 0,9977 (IC95%: 0,99 – 1,00) e  $p < 0,0001$ . A concordância inter-observador na aplicação do programa SysArea© para cálculo do IV nas dez últimas pacientes também foi forte, TAUxy (Kendall) = 0,8222 ( $p = 0,0005$ ). As concordâncias são mostradas na tabela 5.

**Tabela 5:** Concordância inter-observador avaliada nas 10 últimas pacientes recrutadas.

| Aquisição da Imagem<br>(IV)      | SysArea <sup>©</sup> (IV)                            | Significância |
|----------------------------------|--|---------------|
| r = 0,9977                       |  | p < 0,0001    |
| (Pearson)                        |  |               |
| Concordância<br>Inter-observador | TAU <sub>xy</sub> =0,8222<br>p = 0,0005<br>(Kendall) | p = 0,0005    |

## 5 DISCUSSÃO

Nossos resultados acompanham o que já se sabe a respeito dos cânceres de mama com subtipos tumorais intrínsecos diferentes no que diz respeito a respostas diferentes à QTN. Em 2005, Rouzier (2005), acompanharam 82 pacientes com câncer de mama e avaliaram a resposta patológica após a QTN por subtipo tumoral. Encontraram resposta patológica completa em avaliação de peça pós-cirurgia em 45% dos tumores TN e HER2+ e, apenas 6% nos tumores tumores do tipo luminal. Nosso estudo também mostrou que os tumores que apresentaram as melhores respostas patológicas ao tratamento quimioterápico também foram os TN e HER2+ com resposta ao final da QTN de 62,50% e 80% respectivamente.

Para a predição da resposta tumoral à QTN, vários métodos vêm sendo propostos com acurárias diferentes porém próximas (CROSHAW, et al. 2011). No entanto, o melhor método deveria ser aquele que além de acertar mais, seja mais acessível e com menor risco na sua realização.

A acurácia do *power Doppler* para demonstrar resposta ou refratariedade ao tratamento do câncer de mama em QTN, no atual estudo, se mostrou promissora como ferramenta importante no planejamento cirúrgico conservador. Para os tumores TN, HER2+ e RH+/HER2- foram de 87,50%, 80% e 100% respectivamente com VPN de 83,33% para os TN, 100% para os HER2+ e, 100% para os RH+/HER2- no tempo 3.

Numa avaliação de 188 mulheres com monitorização da resposta a QTN por meio de RM, mostrou associação significante apenas nos tumores TN e HER2+ entre tumor residual e mudanças no diâmetro na RM, sugerindo que a monitorização da resposta durante a QT pela RM é preditiva de resposta patológica apenas nos tumores TN e HER2+ (LOO, et al. 2011).

Um outro estudo com 24 mulheres, também mostrou esta associação de resposta patológica completa com uma redução maior que 23% no diâmetro tumoral e alto coeficiente de difusão aparente na RM nos TN e HER2+, em comparação aos RH+/HER2-, demonstrando que tumores altamente proliferativos respondem melhor a QT(GÓMEZ-RAPOSO, et al. 2012).

Contrário a estes achados, nosso estudo utilizando o power Doppler como preditor de resposta a QTN, demonstrou forte correlação com os tumores RH+/HER2- e nos TN.

O índice de vascularidade foi proposto para avaliação de resposta a QTN avaliando 30 mulheres que demonstrou que pacientes que tiveram um aumento no índice de vascularidade  $> 5\%$  ou pico  $> 10\%$  tiveram boa resposta a QT. Os não respondedores não demonstraram esta flutuação no IV, mostrando portanto que há inicialmente um aumento na vascularidade seguido de uma queda naqueles tumores que melhor responderam a QTN. (KUO, et al. 2008).

O atual estudo não mostrou associação entre as respostas vascular no tempo 2 e patológica nos subtipos TN e HER2; porém houve associação moderada no subtipo RH+/HER2-. Estes achados são comparáveis com o estudo Kuo e colaboradores, (2008), que encontraram um aumento do índice de vascularidade após 2 ciclos de quimioterapia nos respondedores, o que sugere aumento de angiogênese devido à liberação de fatores de crescimento pela resposta tumoral. Tal resultado também corrobora nossos achados por imunohistoquímica, onde os subtipos mais agressivos (TN e HER2), não apresentaram associação significativa com a resposta patológica no tempo 2. Ou seja, a melhor resposta patológica deveria ocorrer naqueles tumores com aumento do IV após 2 a 3 ciclos, portanto não apresentariam boa associação entre a queda do IV inicial e a resposta patológica.

O raciocínio inverso se aplica aos RH+HER2-, subtipo menos agressivo com melhor resposta vascular inicial e pior resposta patológica. Estes achados estão de acordo com os dados descritos por Gómez-Raposo e outros (2012), e Chen e outros (2013).

Portanto, até o momento atual, baseado neste estudo e na literatura, há uma tendência de associação da ausência de resposta vascular inicial com uma melhor resposta patológica. Ou seja, os tumores que inicialmente apresentam aumento do IV(TN e HER positivo) respondem melhor a quimioterapia, e o mapeamento com power Doppler se mostrou um método promissor para predizer resposta patológica comparável aos resultados da ressonância magnética.

Quando avaliados separadamente, a acurácia e os VPP e VPN nos dois tempos, o método *power* Doppler também se mostra promissor na avaliação de resposta à quimioterapia.

O achado de VPN no tempo 2 de 75% e no tempo 3 de 92,85% também favorecem a proposta da pesquisa em se determinar quais pacientes que após QTN seriam elegíveis ao tratamento cirúrgico conservador.

Com exceção do TN no tempo 2, todos os demais subtipos apresentaram VPN satisfatórios ou até melhores que na avaliação dos tumores de forma geral.

Mesmo frente aos critérios rígidos adotados no nosso estudo para definição de resposta patológica e para resposta vascular, observou-se um número significante de respondedores à quimioterapia.

Para resposta vascular extrapolamos os critérios RECIST (EISENHAUER et al., 2009), onde a adoção destes critérios tornou rigorosa a aceitação de resposta. Provavelmente um critério menos rigoroso, como qualquer queda no índice de vascularidade, poderia tornar o achado de respondedores mais frequente.

Da mesma forma, para a resposta patológica, onde optamos por tumores  $\leq$  2cm e ausência de acometimento linfonodal, visando a cirurgia conservadora da mama. Talvez se optássemos por qualquer queda no diâmetro também encontrariamos provavelmente maior número de respondedores.

Este estudo apresenta importantes limitações, principalmente relacionadas ao pequeno número de casos, e à classificação tumoral por subtipos usando imunohistoquímica e não técnicas mais precisas como a expressão RNAm. Novos estudos com maior número de casos serão necessários para validação da técnica na rotina de acompanhamento dos pacientes com câncer de mama em QTN.

Nenhum estudo na literatura propôs o método *power* Doppler como auxiliar no planejamento cirúrgico conservador nas pacientes pós tratamento quimioterápico neoadjuvante.

## 6 CONCLUSÃO

O ultrassom *power Doppler* é um método acurado para predizer a resposta patológica no câncer de mama frente ao tratamento quimioterápico neoadjuvante por meio do índice de vascularidade de acordo com os subtipos tumorais, sendo a melhor acurácia encontrada nos subtipos RH+ HER2-. Portanto, pode auxiliar no planejamento cirúrgico evitando cirurgias radicais desnecessárias.

## REFERÊNCIAS

ANDRIOLI, A. Marcadores tumorais. **Rev. Bras. Med.**, São Paulo, v.53, p.641-653,1996.

BONADONNA, G. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. **J. Clin.Oncol.**, New York,v. 16,p.93-100,1998.

BOONJUNWETWAT, D. Does Color Doppler Ultrasound Vascularity Predict the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer? **J. Med. Assoc. Thai** , Bangkok, v.10, n.88, p.1367-1372, 2005.

CHEN, S.T. et al. Power Doppler breast ultrasound: association of vascularization and ER/c-erbB-2 co-expression in invasive breast carcinoma. **Breast Cancer**, [S.I], v.20, n.2, p.152-158, Apr. 2013. Disponível em:  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12282-011-0317-y>. Acesso em: 29 nov. 2014.

CROSHAW, R. et al. Accuracy of Clinical Examination, Digital Mammogram, Ultrasound, and MRI in Determining Postneoadjuvant Pathologic Tumor Response in Operable Breast Cancer Patients. **Ann. Surg .Oncol.** , New York, v.18, p.3160-3163, 2011.

EISENHAUER, E. A. et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). **European Journal of Cancer**. [S.I],v. 45, p. 228-247, 2009.

FELDMAN, L.D, et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. **Cancer Res**, Fisco, v.46, p.2578-2581, 1986.

FIORENTINO, C. et al: Accuracy of mammography and echography versus clinical palpation in the assessment of response to primary chemotherapy in breast cancer patients with operable disease. **Breast Cancer Res. Treat**, Fisco, p. 69, p.143-151, 2001.

FISHER, B. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. **J .Clin. Oncol.**, New York, v.16, p.2672-2685, 1998.

GÓMEZ-RAPOSO, C. et al. Relevance of breast cancer subtypes for magnetic resonance imaging response monitoring during neoadjuvant chemotherapy. **Clin. Transl. Oncol.**, Barcelona, v.14, p.486-488, 2012.

HUBER, S. et al. Locally advanced breast carcinoma: Computer assisted semi quantitative analysis of Color Doppler ultrasonography in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemotherapy. **J. Ultrasound. Med.**, Hong Kong, v.19, p.601-607, 2000.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2014:** incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Coordenação de Prevenção e Vigilância, 2014. Disponível em : <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>> Acesso em : 22 jan.2015.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [2015]. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/>>. Acesso em: 22 jan. 2015.

KEDAR, R. P.; COSGROVE, D.O. Breast carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color Doppler flow imaging. **Radiology**, [S.I], v.190, p. 825-830, 1994.

KUO, W.H. et al. Vascularity Change and Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Breast Cancer. **Ultrasound in Med. & Biol.**, Oxford, v. 34, n. 6, p. 857-866, 2008.

LOO, C.E. et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. **J. Clin. Oncol.**, Barcelona, v. 29, p.660–666, 2011.

NEWMAN, L .A. Management of patients with locally advanced breast cancer. **Curr. Oncol. Rep.**, Philadelphia, v.6, p.53-61, 2004.

OOE, A. et al. Relationship between intrinsic subtypes and tumor responses to neoadjuvant chemotherapy in patients. **Breast Disease**, New Delhi, v.34, p.9-17, 2013.

PEROU, C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**. 406(6797): 747 - 752, 2000.

RASTOGI, P. et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 26, n. 5, p. 778-85, 2008.

RONDE, J. J. et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. **Breast Cancer Res Treat**, Boston, v.119, p.119-126, 2010.

ROSEN, P.P. **Breast Pathology**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

ROUZIER, R. et al. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. **Clin. Cancer Res.**, Denville, v.11, p. 5678-5685, 2005.

SANTOS, D. W. et al. Power Doppler Sonography as a Predictor Method of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast cancer: Preliminary study. In: CONGRESS OF THE WORLD FEDERATION FOR ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, 14, 2013, **Anais...São Paulo: Ultrasound in Medicine & Biology**, 2013. p. 42

SINGH, S. et al. Color Doppler Ultrasound as an Objective Assessment Tool for Chemotherapeutic Response in Advanced Breast Cancer. **Breast Cancer**, [S.I], v. 12, p. 45-51, 2005.

UICC. International Union Against Câncer. 6<sup>a</sup>. ed. 2004. Disponível em:  
<<http://www.uicc.org/node/7735>> Acesso em: 17 fev. 2013.

VIERA, D.S.C. Carcinoma de mama:novos conceitos na classificação. **Rev. Bras Ginecol. Obstet.**, São Paulo, v.30, n.1, p.42-47, 2008.

WARR, D.; MCKINNEY, S.; TANNOCK, I. Influence of measurement error on Assessment of response to anticancer chemotherapy: proposal for new criteria of tumor response. **J. Clin. Oncol.**, Lewes, v. 2, p.1040-1046, 1984.

WOLMARK, N. et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer:nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. **J. Natl. Cancer Inst. Monogr.** , Washington, v.30, p. 96-102, 2001

## ANEXO 1 Planilha da relação de pacientes

| NOME           | Idade | RE       | RP       | HER2     | IV PRÉ QT | IV PÓS 2/3 QT | VARIAÇÃO IV PRÉ/PÓS 2-3QT | IV PÓSQT | VARIAÇÃO IV PRÉ/PÓS QT | RESPATOL  | Resp. Doppler Pós 2/3 QT | Resposta Doppler Pós QT | Resp. Patológ. |
|----------------|-------|----------|----------|----------|-----------|---------------|---------------------------|----------|------------------------|---|--------------------------|-------------------------|----------------|
| APS            | 45    | NEGATIVO | NEGATIVO | NEGATIVO | 37%       | 1,23%         | -96,68%                   | 9,23%    | -75,05%                | CDIG3, 3,3 cm, ULCERA PELE, LNF -   | 1                        | 1                       | 2              |
| ACSS           | 42    | NEGATIVO | NEGATIVO | NEGATIVO | 5,99%     | 5,09%         | -15,03%                   | 0,00%    | -100,00%               | AUSÊNCIA NEO RESIDUAL, LNF -  | 2                        | 1                       | 1              |
| AFL            | 83    | NEGATIVO | NEGATIVO | NEGATIVO | 1,2084    | 1,4282        | 18,19%                    | 1,4282   | 18%                    | CDIG3, 8cm, extensa necrose, Inf 3+   | 2                        | 2                       | 2              |
| LMS            | 36    | NEGATIVO | NEGATIVO | NEGATIVO | 1,79      | 0             | -100,00%                  | 0,1255   | -93%                   | ausência de neoplasia residual, LFN -   | 1                        | 1                       | 1              |
| CFC            | 47    | NEGATIVO | NEGATIVO | NEGATIVO | 5,2976    | 2,1441        | -59,53%                   | 0        | -100%                  | CDIG3, residual(R1), microscópico, multifocal, linf. -  | 1                        | 1                       | 1              |
| MIO            | 49    | NEGATIVO | NEGATIVO | NEGATIVO | 4,92      | 1,25          | -74,60%                   | 0        | -100%                  | ausência neoplasia residual e linf. -   | 1                        | 1                       | 1              |
| MLO            | 69    | NEGATIVO | NEGATIVO | NEGATIVO | 6,32%     | 0             | -100%                     | 5,45%    | -14%                   | CDIG3, ASSOCIADO A CDIS, o tumor mede 2,5cm sendo 0,2 cm do componente in situ, metástase em 8/16 | 1                        | 2                       | 2              |
| SAMN           | 47    | NEGATIVO | NEGATIVO | NEGATIVO | 1,05%     |               |                           | 0        | -100%                  | CDI, medindo 0,8cm, com áreas de ductal in situ   |                          | 1                       | 1              |
| Respondedor    | 1     |          |          |          |           |               |                           |          |                        |   |                          |                         |                |
| N. Respondedor | 2     |          |          |          |           |               |                           |          |                        |   |                          |                         |                |

| NOME           | Idade | RE       | RP       | HER2     | IV PRÉ QT | IV PÓS 2/3 QT | VARIAÇÃO IV PRÉ/PÓS 2-3QT | IV PÓSQT | VARIAÇÃO IV PRÉ/PÓS QT | RESPATOL                                 | Resp. Doppler Pós 2/3 QT | Resposta Doppler Pós QT | Resp. Patológ. |
|----------------|-------|----------|----------|----------|-----------|---------------|---------------------------|----------|------------------------|--|--------------------------|-------------------------|----------------|
| MRSL           | 51    | NEGATIVO | POSITIVO | POSITIVO | 4,38%     | 1,64%         | -62,56%                   | 1,64%    | -62,56%                | CDIG2, 1,5X1,1cm, LNF -                  | 1                        | 1                       | 1              |
| BMR            | 66    | POSITIVO | NEGATIVO | POSITIVO | 1,39%     |               |                           | 1,39%    | 0,00%                  | Cd5, 0,1cm, LNF -                        |                          | 2                       | 1              |
| BVCSC          | 45    | POSITIVO | POSITIVO | POSITIVO | 5,19%     | 2,47%         | -52,41%                   | 2,90%    | -44,12%                | CDIG2 multifocal, 0,4cm/Cd5 multi cribri | 1                        | 1                       | 1              |
| REKS           | 50    | POSITIVO | NEGATIVO | POSITIVO | 4,13%     | 5,00%         | 21,07%                    | 1,32%    | -68,04%                | AUSÊNCIA NEO RESIDUAL, LNF -             | 2                        | 1                       | 1              |
| LMF            | 52    | POSITIVO | NEGATIVO | POSITIVO | 3,0177    | 5,8294        | 93,17%                    | 19,66%   | 93%                    | CDIG3, 10x10x4cm, pele ulcerada, Nx      | 2                        | 2                       | 2              |
| Respondedor    | 1     |          |          |          |           |               |                           |          |                        |  |                          |                         |                |
| N. Respondedor | 2     |          |          |          |           |               |                           |          |                        |  |                          |                         |                |

| NOME           | Idade | RE       | RP       | HER2     | IV PRÉ QT | IV PÓS 2/3 QT | VARIAÇÃO IV PRÉ/PÓS 2-3QT | IV PÓSQT | VARIAÇÃO IV PRÉ/PÓS QT | Resp. Doppler Pós 2/3 QT | Resposta Doppler Pós QT | Resp. Patológ. |  |
|----------------|-------|----------|----------|----------|-----------|---------------|---------------------------|----------|------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------|--|
| JMSA           | 54    | POSITIVO | POSITIVO | NEGATIVO | 31,76%    | 0,00%         | -100,00%                  | 0,00%    | -100,00%               | 1                        | 1                       | 1              |  |
| ELA            | 70    | POSITIVO | POSITIVO | NEGATIVO | 2%        | 7,65%         | 334,66%                   | 7,65%    | 334,66%                | 2                        | 2                       | 2              |  |
| AVP            | 73    | POSITIVO | POSITIVO | NEGATIVO | 7,25%     | 1,27%         | -82,48%                   | 8,99%    | 24,00%                 | 1                        | 2                       | 2              |  |
| AMA            | 47    | POSITIVO | POSITIVO | NEGATIVO | 2,40%     | 6,42%         | 167,50%                   | 3,83%    | 59,58%                 | 2                        | 2                       | 2              |  |
| SOD            | 57    | POSITIVO | POSITIVO | NEGATIVO | 0,3167    | 0             | -100,00%                  | 0,1614   | -49%                   | 1                        | 1                       | 1              |  |
| MCB            | 68    | POSITIVO | POSITIVO | NEGATIVO | 1,0168    | 0             | -100,00%                  | 0        | -100%                  | 1                        | 1                       | 1              |  |
| ANV            | 76    | POSITIVO | NEGATIVO | NEGATIVO | 2,97      | 5,4068        | 82,05%                    | 5,6161   | 89%                    | 2                        | 2                       | 2              |  |
| ABM            | 45    | POSITIVO | POSITIVO | NEGATIVO | 1,8956    | 4,9764        | 162,52%                   | 23,46%   | 163%                   | 2                        | 2                       | 2              |  |
| PPMP           | 52    | POSITIVO | NEGATIVO | NEGATIVO | 3,787     | 4,3354        | 14,48%                    | 4,7272   | 25%                    | 2                        | 2                       | 2              |  |
| VLN            | 39    | POSITIVO | POSITIVO | NEGATIVO | 3,7222    | 8,9798        | 141,25%                   | 7,9492   | 114%                   | 2                        | 2                       | 2              |  |
| MBM            | 66    | POSITIVO | POSITIVO | NEGATIVO | 7,53      | 4,47          | -40,63%                   | 4,7      | -38%                   | 1                        | 1                       | 1              |  |
| ACMS           | 58    | POSITIVO | POSITIVO | NEGATIVO | 26%       | 21,77%        | 16,30%                    |          |                        | 2                        |                         | 1              |  |
| DMAF           | 43    | POSITIVO | POSITIVO | NEGATIVO | 5,44%     |               |                           | 1,01%    | -81%                   |                          | 1                       | 1              |  |
| Respondedor    | 1     |          |          |          |           |               |                           |          |                        |                          |                         |                |  |
| N. Respondedor | 2     |          |          |          |           |               |                           |          |                        |                          |                         |                |  |

QT – quimioterapia IV – índice de vascularidade

## ANEXO II - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos



Universidade Federal de Uberlândia  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 – Bloco A – Sala 224 - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –  
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: [cep@prop.ufu.br](mailto:cep@prop.ufu.br); [www.comissoes.prop.ufu.br](http://www.comissoes.prop.ufu.br)

ANÁLISE FINAL Nº. 235/11 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU  
021/11

Projeto Pesquisa: Avaliação pela Dopplervelocimetria da resposta à quimioterapia neoadjuvante do câncer de mama locoregionalmente avançada.

Pesquisador Responsável: Angelica Lemos Debs Diniz

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Entrega de Relatório Parcial: julho de 2012

Entrega de Relatório Final: julho de 2013

SITUAÇÃO: APROVADO O PROTOCOLO

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 29 de abril de 2011.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado  
Coordenadora do CEP/UFU