



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



Donizeti Willian Santos

**Ultrassonografia com Power Doppler como  
Instrumento de Avaliação Funcional da Resposta  
à Quimioterapia no Câncer da Mama.**

Uberlândia-MG

Janeiro/2014

Donizeti Willian Santos

**Ultrassonografia com Power Doppler como  
Instrumento de Avaliação Funcional da Resposta  
à Quimioterapia no Câncer da Mama.**

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:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Angélica Lemos  
Debs Diniz (FAMED – UFU)

**Co-orientador:** Prof. Dr. Paulo César  
Fernandes Júnior (FAMED – UFU)

Uberlândia-MG

Janeiro/2014

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

---

S237u  
2014

Santos, Donizeti Willian, 1975-

Ultrassonografia com Power Doppler como instrumento de avaliação funcional  
da resposta à quimioterapia no câncer da mama /

Donizeti Willian Santos. -- 2014.

50 f. : il.

Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.

Coorientador: Paulo César Fernandes Júnior.

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. Quimioterapia -  
Teses. 4. Mamas - Imagem ultra-sônica - Teses. I. Diniz, Angélica Lemos Debs. II.  
Fernandes Júnior, Paulo César. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa  
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

---

**Donizeti Willian Santos**

**Ultrassonografia com Power Doppler como  
Instrumento de Avaliação Funcional da Resposta  
à Quimioterapia no Câncer da Mama.**

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, 28 de fevereiro de 2014.**

---

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

**Orientadora – Faculdade de Medicina -UFU**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosekeila Simões Nomeline**

**Universidade Federal do Triângulo Mineiro- UFTM**

---

**Prof. Dr. Francisco Cyro R. de C. P. Filho**

**Universidade Federal de Uberlândia - UFU**

## **Dedicatória**

À minha família, em especial minha esposa, Shirley, e meus pais, Juarez e Maria.

À dignidade e à bravura das mulheres que, ao longo de todos estes anos, lutaram contra o Câncer de mama no Hospital de Clínicas de Uberlândia.

”E as mamas que, suavemente, se levantam como as colinas do paraíso.”

Canção Estudantil Medieval

“As mamas, para as mulheres, encarnam literalmente a tensão existencial entre Eros e Tanatos – a vida e a morte – em uma forma visível e palpável.”

Marilyn Yalom, 1997

“A doença é a zona noturna da vida, uma cidadania mais onerosa. Todos que nascem têm dupla cidadania, no reino dos sãos e no reino dos doentes. Apesar de todos preferirmos só usar o passaporte bom, mais cedo ou mais tarde nos vemos obrigados, pelo menos por um período, a nos identificarmos como cidadãos desse outro lugar.”

Susan Sontag

“Males que crescem desesperadamente. Só podem ser aliviados com mecanismos desesperados.”

William Shakespeare, Hamlet

“O Câncer começa e termina nas pessoas. Em meio às abstrações científicas, às vezes esta verdade fundamental pode ser esquecida [...]. Médicos tratam doenças, mas também tratam pessoas, e esta condição de sua existência profissional por vezes os empurra em duas direções ao mesmo tempo.”

June Goodfield

“Aliviar seus efeitos é uma tarefa diária, curá-la, uma ardente esperança.”

William Castle

## AGRADECIMENTOS

À DEUS, que em todos os dias da minha vida sempre me deu forças para nunca desistir frente às adversidades momentâneas.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Angélica Lemos Debs Diniz, por seu apoio e amizade, além de sua dedicação, competência profissional e científica, formação humanística e especial atenção nas revisões e sugestões, fatores fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Uberlândia, na pessoa do Prof. Dr. Miguel Hernandez 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.

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 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 colega de mestrado, Dr. Cairo Antônio Guedes Júnior, pela amizade e apoio em todas as fases desta pesquisa.

Aos meus pais, Juarez Francisco dos Santos e Maria Abadia dos Santos, pelos anos de dedicação e abnegação para formação do meu caráter e estímulo aos estudos.

## RESUMO

**OBJETIVO:** O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do *Power Doppler* (PD), por meio da quantificação da Densidade Vascular (Índice de Vascularidade - IV), como um novo instrumento clínico preditor de resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama. **MÉTODO:** para este estudo observacional prospectivo recrutou-se 20 pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma mamário infiltrante e indicação de quimioterapia neoadjuvante. Foram avaliados a densidade vascular do tumor pelo IV e o maior diâmetro tumoral, antes, após 2 ou 3 ciclos de quimioterapia e após o final deste tratamento. Estes achados foram comparados e se avaliou a associação com a resposta patológica, bem como a concordância interobservador. Foram utilizados o teste exato de *Fisher*, o teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney*, coeficiente de correlação de *Spearman* e coeficiente de *Pearson*. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativos e positivos para resposta histológica também foram calculados. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. **RESULTADOS:** o IV mostrou sensibilidade de 88,88%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e negativo de 91,66% para resposta patológica, bem como, fortemente, associou-se com esta. O variação do IV, tanto aumento quanto diminuição, após 2 ou 3 ciclos de quimioterapia, predisse significativamente a resposta histológica final. **CONCLUSÃO:** o PD, pela quantificação do IV, evidenciou forte correlação e poder preditivo de resposta histológica à quimioterapia neoadjuvante.

**Palavras-chave:** Neoplasia da mama, Quimioterapia, Neovascularização Patológica, Ultrassonografia Doppler em Cores.



## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate the efficacy of *Power Doppler* (PD), by quantifying the Vascular Density (Vascularity Index - VI), as a new predictor clinical tool of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, in order to guide the clinician on the effectiveness of chemotherapy as well as the choice of surgical technique by the surgeon. **METHOD:** For this prospective observational study, 20 patients were recruited with a histological diagnosis of infiltrating breast carcinoma and an indication for neoadjuvant chemotherapy. The tumor vascular density and largest tumor diameter before treatment, after 2 or 3 cycles of chemotherapy and at the end of treatment were evaluated by ultrasound *Power Doppler*. These findings were compared, and the association with the pathologic response was analyzed. *Fisher's* exact test, *Wilcoxon-Mann-Whitney* test, *Spearman's* correlation coefficient and *Pearson's* coefficient were used. The sensitivity, specificity and positive and negative predictive values for the histological response were also calculated. P values < 0.05 were considered statistically significant. **RESULTS:** VI showed a sensitivity of 88.88%, specificity of 100%, positive predictive value of 100% and negative predictive value of 91.66% for the pathologic response, as well as being strongly associated with it. The variation of VI, in terms of either an increase or decrease after 2 or 3 cycles of chemotherapy, significantly predicted the final histological response. **CONCLUSION:** By quantifying of the VI, PD showed a strong correlation with and predictive power for the histological response to neoadjuvant chemotherapy.

**Keywords:** breast neoplasm, chemotherapy, pathologic neovascularization, Doppler color Ultrasonography.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>PD</b>	Power Doppler
<b>IV</b>	Índice de Vascularidade
<b>GLOBOCAN</b>	Global Cancer Statistics
<b>SEER</b>	Surveillance Epidemiology and End Results
<b>CLI</b>	Carcinoma Lobular Invasor
<b>CDI</b>	Carcinoma Ductal Invasor
<b>RPC</b>	Resposta Patológica Completa
<b>FAC</b>	5-Fluorouracil, Adriamicina e Ciclofosfamida
<b>HER-2</b>	Receptor para Fator de Crescimento Epidérmico Humano tipo 2
<b>RE</b>	Receptor de Estrogênio
<b>US</b>	Ultrassonografia Bidimensional
<b>RM</b>	Ressonância Magnética Mamária
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>PET</b>	Tomografia por Emissão de Pósitrons
<b>18-FDG</b>	18-Fluordesoxiglicose
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>VEGF</b>	Fator de Crescimento Vásculo-Endotelial
<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
<b>QTneo</b>	Quimioterapia Neoadjuvante

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>MRM</b>	Mastectomia Radical Modificada
<b>CCM</b>	Cirurgia Conservadora da Mama
<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 $\leq 2$ cm 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>&gt; Ø</b>	Maior diâmetro tumoral
<b>CD</b>	Molécula de adesão que pertence à família de glicoproteínas transmembranas.
<b>MUC1</b>	Proteína transmembrana do tipo 1 expressa no epitélio ductal
<b>STARD</b>	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy
<b>TAUxy</b>	Grau de associação para variáveis ordinais

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> RM evidenciando realce heterogêneo precoce em mama esquerda. ....	20
<b>Figura 2:</b> Tomografia por emissão de pósitrons acoplada a Tomografia computadorizada revelando aumento da captação de FDG na mama. ....	21
<b>Figura 3:</b> Angiogênese fisiológica (a) e patológica (b). ....	24
<b>Figura 4:</b> Protocolo de avaliação de resposta.. ....	30
<b>Figura 5:</b> Conceito de Índice de Vascularidade. ....	30
<b>Figura 6:</b> Diagrama de avaliação de resposta ao <i>Power Doppler</i> .....	32

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> Características tumorais.....	28
<b>Tabela 2:</b> Resposta Patológica em relação à variação do IV após 2 ou 3 ciclos de quimioterapia. ....	35
<b>Tabela 3:</b> Associação entre as respostas morfológica e funcional com a resposta patológica .....	35
<b>Tabela 4:</b> Propriedades dos testes funcional (Power Doppler) e morfológico (ultrassonografia bidimensional) para resposta patológica. ....	36
<b>Tabela 5:</b> Concordância interobservador avaliada nas 10 últimas pacientes recrutadas. ....	36

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1. Conceito e Epidemiologia.....	15
1.2. Terapia Neoadjuvante .....	16
1.3. Métodos de Diagnóstico .....	18
1.4. Angiogênese.....	22
1.5. Ultrassonografia com <i>Power Doppler</i> .....	24
1.6. Justificativa .....	25
<b>2. OBJETIVO .....</b>	<b>26</b>
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>27</b>
3.1. Considerações Éticas .....	27
3.2. Casuística e Critérios de Inclusão e Exclusão .....	27
3.3. Método .....	29
3.4. Análise Estatística.....	32
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>7. REFERÊNCIAS: .....</b>	<b>42</b>
<b>ANEXO I .....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO II.....</b>	<b>51</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Conceito e Epidemiologia

O câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres, depois do câncer de pele não melanoma, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Cerca de 1,45 milhões de casos novos dessa neoplasia foram diagnosticados no ano de 2008 em todo o mundo, o que representa 23% de todos os tipos de câncer em mulheres. Segundo a Organização Mundial de Saúde, o número de casos de câncer de mama no mundo nos últimos 25 anos duplicou (aumento de 113%) (Parkin; Bray; Ferlay et al., 2002). Em 2012, são esperados, para o Brasil, 52.680 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres, sendo considerada a principal causa de morte por neoplasia maligna feminina neste país, responsável por 10.834 óbitos no ano de 2006, seguido dos cânceres de pulmão com 6.599 óbitos e cólon-retosigmoides com 5.679 óbitos (Ministério da Saúde, 2009). Nos Estados Unidos são estimados 232.340 novos casos e 39.620 mortes por câncer de mama em 2013 (Silva; Hortale, 2012), o que o torna um importante problema de saúde pública. Segundo dados da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer, por meio de seu grupo de estudo GLOBOCAN, há pelo menos um risco 4 vezes maior de desenvolver câncer de mama em mulheres que habitam países desenvolvidos, como da América do Norte e Europa, quando comparadas àquelas que habitam as áreas menos desenvolvidas, em especial, África e Ásia (Ferlay; Bray; Pisani *et al.*, 2002). De acordo com os Registros Hospitalares do Instituto Nacional do Câncer do Brasil, no período de 2000 a 2001, 50% dos tumores de mama foram diagnosticados nos estádios III e IV (Menonça; Silva; Cauda, 2004), enquanto nos Estados Unidos, os dados divulgados pelo SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) mostram que 61% dos casos são diagnosticados enquanto a doença está confinada ao seu sítio primário (equivalente ao estádios I e IIa), enquanto apenas 6% dos casos apresentam metástases (estádio IV) no momento do diagnóstico. Os restantes 31% apresentam doença regional, e em apenas 2% não se conhece o estadiamento inicial (Ries; Melbert; Krapcho *et al.*, 2005). Nas últimas décadas vem se observando queda de letalidade por câncer de mama nos Estados Unidos, decorrente, dentre outros, do amplo rastreamento mamográfico, mas parece não ser esse o único determinante na queda de letalidade, pois, embora tenha

havido aumento da taxa de diagnóstico em estádios iniciais (carcinoma *in situ* e estágio I), não houve diminuição do diagnóstico em estádios mais avançados (estádios II a IV). Portanto, a redução da letalidade por câncer de mama nessa população não pode ser explicada somente pelo rastreamento mamográfico (Schoutman; Jeffe; Reschke et al., 2004; Marmot; Altman, 2013). Como os casos em estágio avançado tem se mantido em percentuais inalterados nos últimos anos, associado ao aumento das expectativas estéticas em relação ao tratamento oncológico, há uma tendência ao aumento da indicação da terapia sistêmica neoadjuvante.

## **1.2.Terapia Neoadjuvante**

A terapia sistêmica neoadjuvante, tais como quimioterapia, hormonioterapia e, atualmente, a terapia-alvo, é definida como uma terapia sistêmica iniciada antes do tratamento locorregional. Inicialmente, a quimioterapia neoadjuvante, também denominada quimioterapia primária ou pré-operatória, era indicada em pacientes com câncer de mama inflamatório ou locorregionalmente avançado. Atualmente, esta indicação foi estendida a pacientes com câncer de mama operável, mesmo em estádios iniciais, que não seriam candidatas à cirurgia conservadora da mama sem a realização da mesma (Tardivon; Ollivier; Khoury; Thibault, 2006). Os estudos randomizados não mostraram diferenças entre a quimioterapia neoadjuvante e a quimioterapia adjuvante quanto à sobrevida global ou à sobrevida livre de doença (Rastogi; Anderson; Bear *et al.*, 2008). Assim, pacientes com indicação de quimioterapia adjuvante podem realizar o mesmo esquema na neoadjuvância, com possibilidade de converter uma mastectomia em cirurgia conservadora da mama.

Idealmente, a quimioterapia neoadjuvante deve ser utilizada quando: 1) a paciente receberia o mesmo tratamento na adjuvância; 2) há entendimento e comprometimento da paciente quanto ao esquema proposto e 3) existe equipe multidisciplinar. Esta última é essencial para avaliar o diagnóstico inicial, planejar o tratamento pré e pós-operatório sistêmico, definir o manejo cirúrgico, determinar quem está ou não respondendo ao tratamento proposto e determinar o tratamento radioterápico pós-operatório.

A quimioterapia neoadjuvante permite uma avaliação *in vivo* do efeito do tratamento. É um instrumento promissor da pesquisa clínica para o desenvolvimento de



um tratamento mais individualizado, baseado na avaliação clínica, imagenológica e patológica do tumor (Wolff; Berry; Carey *et al.*, 2008). A resposta patológica é um meio de identificação de resposta à quimioterapia neoadjuvante. Tumores maiores e com maior comprometimento linfonodal apresentam menor probabilidade de resposta, enquanto tumores pouco diferenciados e com alto grau nuclear parecem ser mais sensíveis à quimioterapia pré-operatória (Petit; Wilt; Velten *et al.*, 2004). Uma análise retrospectiva de pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante, contendo antraciclina, mostrou que carcinomas lobulares infiltrantes (CLI) apresentam menores taxas de resposta patológica completa (RPC) do que carcinomas ductais infiltrantes (CDI) (3% *versus* 15%;  $p < 0,001$ ), mesmo após ajuste para o *status* do receptor hormonal. Apesar da menor taxa de RPC, pacientes com CLI apresentam sobrevida global e sobrevida livre de doença significativamente maiores do que pacientes com CDI (Tubiana-Hulin; Stevens D; Lasry *et al.*, 2006). Níveis elevados de proliferação celular (avaliados através de Ki-67) têm sido relacionados com uma maior taxa de resposta à quimioterapia neoadjuvante (Petit; Wilt; Velten *et al.*, 2004).

Vários estudos mostram que o *status* do receptor hormonal é uma variável independente significativamente associada à RPC. Tumores com receptor de estrogênio negativo têm maior sensibilidade à quimioterapia neoadjuvante do que aqueles com receptor de estrogênio positivo (Guarneri; Broglio; Kau *et al.*, 2006).

Um estudo retrospectivo que avaliou 534 pacientes tratadas com paclitaxel e 5-fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida (FAC) neoadjuvante mostrou que tumores HER-2 (receptor para fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2) positivos apresentam maiores taxas de RPC após quimioterapia primária (33% *versus* 15%,  $p < 0,001$ ). Após a estratificação por *status* do receptor de estrogênio (RE) taxas de RPC foram de 50% para HER-2+/ER-, 30% par HER-2-/ER-, 19% para HER-2+/ER+ e 6% para HER-2-/ER+. Pacientes com câncer de mama triplo-negativo (receptores hormonais e HER-2 negativos) apresentam maiores taxas de RPC à quimioterapia do que pacientes não triplo-negativos (22% *versus* 11%,  $p < 0,034$ ). No entanto, a presença de doença residual leva a uma piora de sobrevida nos triplo-negativos em relação aos não triplo-negativos (Andre; Mazouni; Liedtke *et al.*, 2008; Burcombe; Maktis; Richman *et al.*, 2005).

Quando se avaliam os subgrupos de câncer de mama por perfil de expressão gênica (luminal A, luminal B, basal, normal e HER-2), sendo luminal A definido como

tumores com RE e/ou RP positivos e HER2 negativo, luminal B os tumores com RE e/ou positivos e HER2 positivo, basal os com RE, RP e HER2 negativos e HER2, os com RE e RP negativos e HER2 positivo. Os subgrupos basal (maioria RE negativo) e HER-2 positivo apresentam maiores taxas de RPC que os tumores luminais (RE positivos) (Rouzier; Perou; Symmans *et al.*, 2005; Carey; Dees; Sawyer *et al.*, 2007).

Na maioria dos estudos publicados, a quimioterapia primária também aumenta sobrevida global em pacientes que experimentam uma resposta patológica completa (Newman, 2004), quando comparadas com aquelas que ainda apresentam doença residual. Resposta patológica completa que tem sido cada vez mais frequente com os novos esquemas de quimioterapia, com superior qualidade de vida nas pacientes que tiveram suas mamas preservadas (Kumar; Singh; Pradhan *et al.*, 2007; Mauri; Pavlidis; Ioannidis, 2005). Infelizmente, nem todas as pacientes respondem à quimioterapia neoadjuvante, sendo importante avaliar a resposta individualmente. Aproximadamente 20 a 30% dos casos não respondem ou respondem pouco à quimioterapia (Kuo; Chen; Hsieh *et al.*, 2008). Para este subgrupo de pacientes, predição precoce de resistência é desejável, para diminuição de custos e poupar as pacientes de sofrimento desnecessário, mas, sobretudo, para não se perder a janela de oportunidade de controle local, com deterioração da condição clínica geral e evolução para inoperabilidade, situação em que também se espera pouca resposta à radioterapia. Por tudo isso, faz-se necessária a existência de um método de alta acurácia na avaliação de resposta tumoral à quimioterapia.

### **1.3. Métodos de Diagnóstico**

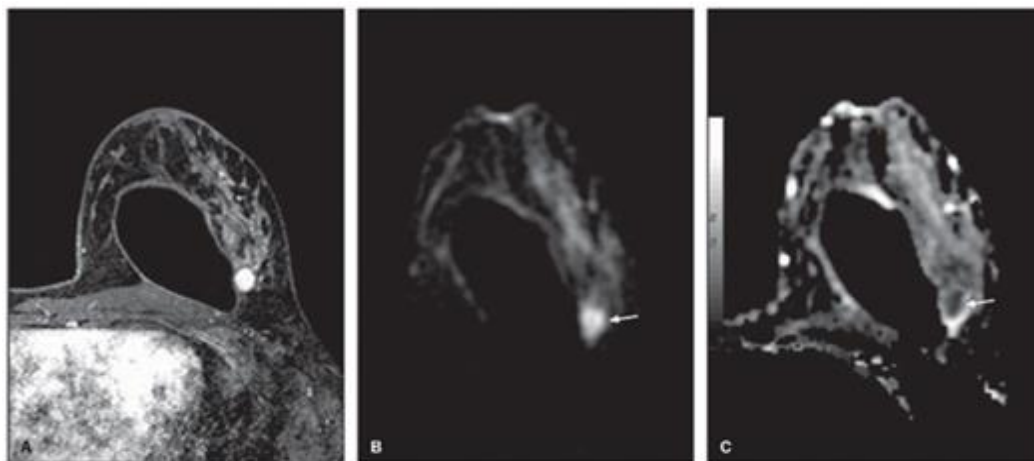
As modalidades diagnósticas disponíveis atualmente para identificação de resposta tumoral mamária à quimioterapia neoadjuvante incluem o exame físico, mamografia, ultrassom bidimensional (US) e ressonância magnética (RM). Os métodos de imagem parecem ser promissores na monitorização da resposta do câncer de mama à quimioterapia neoadjuvante. No entanto, tais exames avaliam as alterações morfológicas do câncer, como o tamanho, apresentando acurácia limitada e fraca reprodutibilidade em determinar o tamanho tumoral e suas alterações, pois, em pacientes com doença residual após quimioterapia neoadjuvante, esses métodos diagnósticos não distinguem tumor viável de tecido cicatricial fibrótico. Além disso, a

reação desmoplásica e a esteatonecrose, associada ao trauma da biópsia, podem também comprometer a eficácia do exame físico (LAGALLA, 1998). Já a ressonância, embora um método de alta sensibilidade, apresenta moderada concordância interobservador e, talvez por isso, especificidade variável de 37 a 97%, custo elevado em relação aos demais métodos e está disponível em poucos centros, o que o inviabiliza nos países em desenvolvimento (Kim; Lee et al., 2004; Keune; Jeffe et al., 2010; Denis; Chapron et al., 2004; Yeh; Slanetz; Kopans et al., 2005). O método ideal de imagem deveria não só avaliar aspectos anatômicos da massa tumoral, mas principalmente a presença de células viáveis, o que em última análise determinaria o grau de resposta ao tratamento. Existem várias formas de se determinar a presença de função celular: por meio da quantificação de seu metabolismo, através, por exemplo, da captação de glicose através da Tomografia por emissão de pósitrons – 18 Fluorodesoxiglicose; avaliando atividade de membrana pela absorção de Tecnécio99 – Sestamibi na cintilografia mamária; ou caracterizando a angiogênese tumoral (vascularidade) pela Ressonância mamária, um aspecto da função celular ligado à produção de fatores de crescimento pelo tumor em resposta à hipóxia (FOURNIER, 2007).

Os primeiros exames de ressonância magnética das mamas, utilizando contraste venoso paramagnético (gadolínio), foram realizados no final da década de 1980, em mulheres portadoras de carcinoma já conhecidos. Esses estudos demonstraram que os carcinomas mamários apresentavam intenso realce após administração de contraste venoso, e que a maior intensidade do realce, na maioria dos tumores, era observada nos primeiros 5 minutos (kuhl, 2007).

A RM mamária é baseada no aumento da intensidade de sinal nas lesões malignas, obtido com a administração intravenosa do meio de contraste paramagnético, ocasionado pela presença de maior número de vasos (densidade vascular) e vasos anômalos (maior permeabilidade). Isto ocorre porque as células tumorais liberam fatores angiogênicos, promovendo crescimento e aumento de capilares preexistentes e criação de novos vasos com endotélio descontínuo. Consequentemente, nas lesões malignas, ocorrerá uma passagem mais rápida e com volume maior do meio de contraste para o espaço extravascular. No entanto, a angiogênese não é a mesma para todas as lesões malignas. Ela é mais intensa nas lesões invasoras que apresentam maior agressividade, refletida pela impregnação pelo meio de contraste mais intensa e precoce. Por outro lado, nas lesões de menor agressividade, há uma menor densidade vascular,

como no carcinoma ductal *in situ*. O grau de atividade angiogênica, que parece ser pré-requisito para invasão tecidual e crescimento tumoral maligno, parece não ser o habitual para o carcinoma ductal *in situ*, onde a interação entre células tumorais e o estroma adjacente não é sempre encontrada (Mameri; Kemp; Goldman, *et al.*, 2008).



**Figura 1:** RM evidenciando realce heterogêneo precoce em mama esquerda.

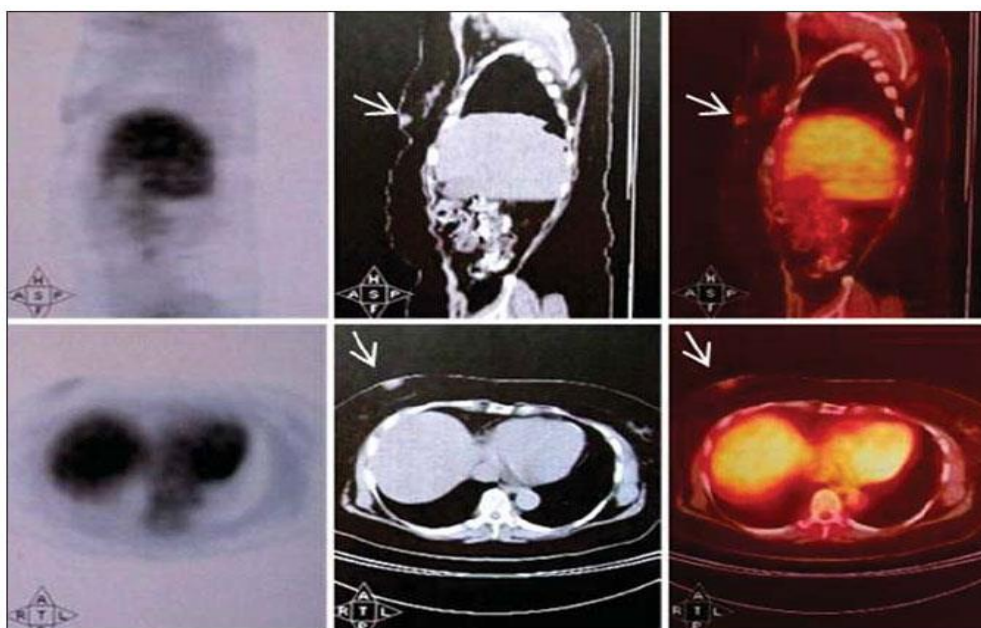
Fonte: Fernanda P A Pereira, *Radiologia Brasileira*, 2009.

A Ressonância Magnética mamária tem maior acurácia que os métodos convencionais para monitorizar resposta à quimioterapia (QT) neoadjuvante. O critério funcional da RM é mais fidedigno que o critério anatômico na correlação com os achados da anatomia patológica, o que na prática significa que a área captante residual à RM tem maior correspondência com o tamanho do tumor verificado no espécime cirúrgico, em comparação com o diâmetro da lesão medido na mamografia ou na US (Balu-Maestro; Chapellier; Bleuse *et al.*, 2002).

Uma das características mais preocupantes dos tumores malignos é sua capacidade de metastatizar. A idéia de um exame que identifique células cancerosas em todo o corpo ainda continua fora da atual realidade científica. Dentro deste contexto, dispomos de um exame capaz de apontar pequenos aglomerados celulares que tenham como característica um intenso metabolismo celular e, como consequência, um consumo de glicose aumentado. Como os tumores malignos, em sua grande maioria, têm intenso metabolismo na formação de novas células, podemos identificar esses aglomerados. Marca-se a glicose de maneira a ser identificada, administra-se ao paciente e observa-se a concentração da glicose modificada nos tecidos. Quando concentrada em algum local, um equipamento é capaz de identificar esses aglomerados

celulares. Tem-se, então, um processo muito útil em oncologia. O aparelho é a Tomografia por emissão de pósitrons (PET), que já está em uso clínico desde 1990, e a glicose marcada é a 18-fluorodesoxiglicose (18-FDG) (KIM, 2004).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é um exame de imagem da Medicina Nuclear que utiliza radiotraçadores de meia-vida curta e ultracurta, emissores de pósitrons, que ao sofrerem decaimento (mudança nos constituintes do núcleo – prótons e nêutrons) emitem pósitrons, uma partícula de massa igual ao elétron, porém de carga oposta. Tal procedimento de imagem molecular tem uma sensibilidade em detectar alterações bioquímicas dos tecidos, sendo, atualmente, capaz de revelar a existência de áreas com até 4 mm. É importante entender que as alterações moleculares e metabólicas dos tecidos ocorrem antes de haver alterações morfológicas. A PET, portanto, é capacitada para demonstrar anormalidades antes que ocorram alterações anatômicas evidenciáveis pelos métodos de imagens convencionais (Ueda; Tsuda; Asakawa *et al.*, 2008).



**Figura 2:** Tomografia por emissão de pósitrons acoplada a Tomografia computadorizada (FDG-PET/TC) revelando aumento da captação de FDG na mama (setas).

Fonte: Vieira S C, *Radiologia Brasileira*, 2011.

O uso de quimioterapia (QT) em neoadjuvância, adjuvância e na recidiva tumoral tem um custo financeiro, físico e psicológico importante para o paciente, sua família e a sociedade. É de importância crítica saber, precocemente, o impacto do

tratamento sobre o tumor, para que seja possível continuar, parar ou mudar o regime quimioterápico. A redução na intensidade do metabolismo tumoral é indicio de resposta terapêutica satisfatória. PET pode ser muito útil nesta avaliação, apesar do alto custo e pouca disponibilidade, e capaz de, no início do tratamento, demonstrar alterações metabólicas induzidas pela quimioterapia (Ho; Rostom, 2007). A PET pode demonstrar a não resposta do tumor à terapia convencional. Observa-se boa correlação entre o estudo realizado ao término do primeiro ciclo de quimioterapia e a resposta patológica ao término do tratamento. Estudo recente observou que declínio de captação de FDG igual ou superior a 50% é indicativo de sensibilidade ao esquema quimioterápico, enquanto alterações de captação mais modestas estão relacionadas com tumores não responsivos. Em neoadjuvância e recidiva tumoral, a PET é mais útil do que o exame clínico e a mamografia no acompanhamento da terapêutica e na distinção entre fibrose e tumor residual (Juweid; Cheson, 2006).

#### **1.4. Angiogênese**

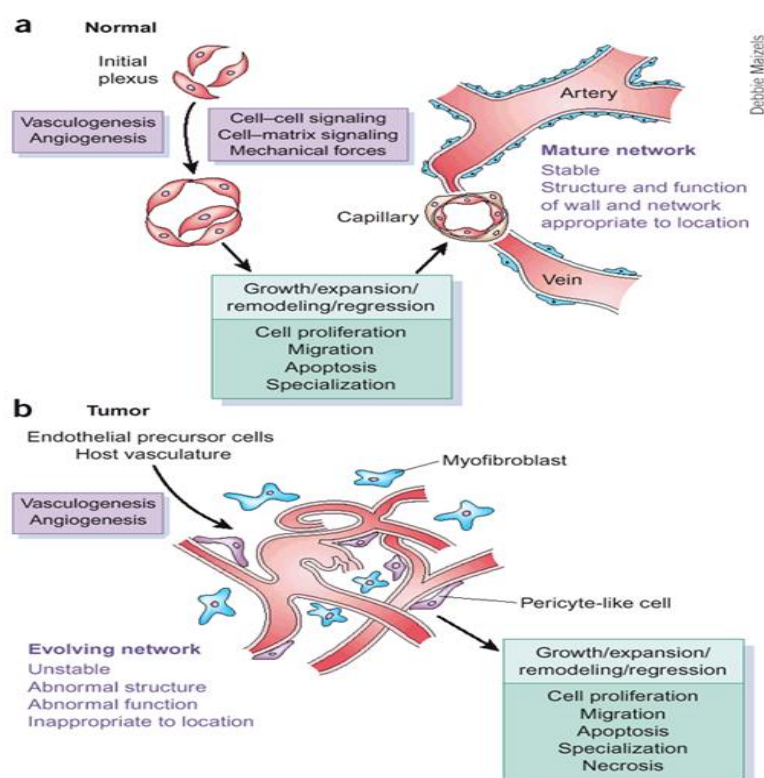
A angiogênese é essencial à sobrevivência de tumores. Apesar das anormalidades genéticas que promovem o crescimento tumoral, a sobrevivência das células neoplásicas agrupadas em formações sólidas não seria possível a partir do diâmetro de 1mm não fosse a formação de novos vasos sanguíneos. A exígua medida de 1mm representa a distância máxima através da qual oxigênio e nutrientes podem ser oferecidos por simples difusão nos tecidos, dispensando a irrigação de vasos sanguíneos próprios. Além deste tamanho, na ausência de vascularização neoformada, o tumor deixa de aumentar e ocorre morte celular induzida pela hipóxia. Essa transição, a partir de algo em torno de 1mm, é conhecida como “ativação angiogênica”. Quando o tumor ultrapassa essa fase, novos vasos são formados continuamente. A hipóxia em áreas necróticas do tumor é um estímulo permanente para o crescimento da vascularização (Folkman *et al.*, 2003).

A maior parte dos carcinomas iniciam seu desenvolvimento a partir de pequenos nódulos avasculares, equilibrados entre a proliferação e apoptose, até iniciarem a ativação angiogênica. O déficit na tensão tecidual de oxigênio e a conseqüente liberação de óxido nítrico suscitam a ativação de genes para a transcrição de fator de crescimento vâsculo-endotelial (VEGF) (Hicklin; Ellis, 2005). O VEGF é um dos mais potentes

indutores de permeabilidade vascular sendo 50.000 vezes mais potente que a histamina. Sua síntese e liberação resulta em vasodilatação na rede vascular mais próxima. A permeabilidade vascular aumenta a partir da formação de fenestrações nesta rede capilar que possibilita a fuga de macromoléculas, proteínas e diversos fatores que retardam a absorção do edema intersticial e transformam um estroma normalmente anti-angiogênico em um ambiente pró-angiogênico.

O crescimento vascular no ambiente tumoral passa a ser constante, o que é atribuído por Bergers à perda do balanço apropriado entre fatores pró e anti-angiogênicos. Como reflexo deste desequilíbrio, a vasculatura tumoral tem características particulares em relação à forma, dilatação, tortuosidade e a ocorrência, freqüente, de terminações em fundo cego. Os novos vasos em torno do tumor não chegam a se organizar em vênulas, arteríolas e capilares, possuem fluxo caótico e lento, são frágeis e tendem a sangrar facilmente por influência da superprodução de VEGF. Em tecidos normais, contrariamente, a densidade de vasos é controlada dinamicamente pela necessidade metabólica de nutrientes e oxigênio. Segundo a autora, as anormalidades estruturais e funcionais refletem a sua natureza patológica e o desequilíbrio na expressão e função dos fatores angiogênicos (Bergers; Benjamim, 2003).





**Figura 3:** Angiogênese fisiológica (a) e patológica (b).

Fonte: Donald M McDonald, *Nature Medicine*, 2003.

As células endoteliais recém formadas em volta de um tumor sólido são, provavelmente, o grupo mais ativo biologicamente entre as células de seu estroma e chegam a representar 25% do global da massa tumoral.

O VEGF é produzido tanto pelas células tumorais quanto pelas células endoteliais próximas. Áreas de hipóxia e necrose tumoral funcionam com estímulo permanente à angiogênese, garantindo o aporte nutricional necessário e oferecendo via de acesso para que células tumorais possam atingir a circulação do hospedeiro e migrar para outros tecidos distantes na formação das metástases (Bergers; Benjamim, 2003). A relação próxima entre angiogênese e tumorigênese, e a evolução biológica dos tumores já foi confirmada (Wang; Dan; Fan; Wen, 2010).

### 1.5. Ultrassonografia com *Power Doppler*

Um método cada vez mais utilizado na avaliação de pequenos vasos sanguíneos



em oncologia é a ultrassonografia com mapeamento *Doppler*. Empregando o modo *Doppler* colorido e pulsado, a vascularidade pode ser avaliada *in vivo*, com identificação de vasos tão pequenos quanto 0,2mm de diâmetro (Laking; West *et al.*, 2006).

As alterações na vascularização do tumor têm correspondência com a resposta histopatológica e, por isso, o estudo da vascularidade pode ser usado como um instrumento objetivo complementar para avaliação de resposta à quimioterapia no câncer de mama. A vascularidade tumoral diminuída ao final do tratamento indica boa resposta, enquanto a vascularidade aumentada ou não alterada indica ausência de resposta (Kim; Lee *et al.*, 2004). Em 50% destas pacientes, as mudanças dos padrões de vascularização, detectadas por meio do *Doppler*, apareceram 4 semanas antes da alteração de tamanho ser detectada usando a ultrassonografia modo B (Lagalla; Caruso; Finazzo, 1998; Singh; Pradhan; Shukla, *et al.*, 2005). Reporta-se uma acurácia geral entre 85 e 90% do *Color Doppler*, mas há casos onde os achados histopatológicos demonstraram a presença de células tumorais, sem que algum sinal *Color* pudesse ser detectado. O *Power Doppler*, a mais recente técnica de imagem de fluxo sanguíneo, pelo mapeamento da densidade de células nos vasos sanguíneos ao invés de sua velocidade e que é ângulo independente, apresenta maior sensibilidade analítica de sinais de fluxo, mesmo em regiões mais profundas da mama e para vasos de pequeno calibre e fluxo lento, do que o *Color Doppler* (Lagalla; Caruso; Finazzo, 1998).

O Índice de Vascularidade (IV), ou Densidade Vascular, é um parâmetro baseado nos achados do *Doppler* colorido, para quantitativamente avaliar *in vivo* a vascularidade aumentada, oferecendo a vantagem de cobrir a área de corte tumoral inteira, evitando um viés de sinal a partir de porções selecionadas da respectiva área tumoral (Chen; Cheng; Liang *et al.*, 2000).

## 1.6. Justificativa

Aumentar a experiência mundial, em relação a um método de imagem de avaliação funcional de resposta tumoral à quimioterapia, com menor custo a outros exames de imagem já estabelecidos, podendo se tornar um instrumento preditivo de biologia neoplásica, na orientação das terapêuticas clínica e cirúrgica.

## **2. OBJETIVO**

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do método *Power Doppler*, por meio da quantificação da Densidade Vascular (Índice de Vascularidade), como um novo instrumento clínico preditor de resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama.

### 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

Este estudo clínico observacional descritivo-analítico prospectivo recrutou 27 pacientes com diagnóstico histológico de Carcinoma Infiltrante de mama e indicação de quimioterapia neoadjuvante, estádios IIB, III e IV, segundo critérios da União Internacional Contra o Câncer (UICC – 6ª edição, 2004). Elas foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante para proporcionar operabilidade tumoral ou cirurgia conservadora da mama. O recrutamento foi feito de forma consecutiva, após as pacientes serem convidadas a participar do estudo, durante o período de 24 de maio de 2011 a outubro de 2012, nos ambulatórios de mastologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. As pacientes deveriam ter como achado ultrassonográfico, nódulo mamário cujo diâmetro máximo englobasse a área escaneada pelo transdutor linear, 6 cm, bem como ser identificado no interior do nódulo a presença de fluxo vascular ao estudo *Power Doppler*. Das 27 pacientes que iniciaram o estudo, duas faleceram antes da cirurgia, duas desistiram de continuar o tratamento, uma não apresentava condições clínicas para cirurgia, uma não seguiu o protocolo do estudo, pois fez radioterapia primária, após progressão clínica do tumor com 2 ciclos de quimioterapia e uma apresentava angiogênese difusa além do alcance da janela do transdutor de ultrassom. Portanto, foram efetivamente avaliadas 20 pacientes, 17 terminaram o protocolo de quimioterapia neoadjuvante e 3 o interromperam após 3 ciclos, devido à progressão tumoral, segundo avaliação da equipe de oncologia clínica da instituição, sendo submetidas à mastectomia radical modificada. Não foram recrutadas pacientes com tratamento prévio, local ou sistêmico, para a neoplasia em

questão, com tumores que não apresentassem vascularização ao *Doppler*, bem como pacientes em tratamento sistêmico para outra neoplasia concomitante.

A idade das pacientes variou de 33 a 81 anos (média de  $52,26 \pm 14,31$ ). Clinicamente, o maior diâmetro tumoral variou de 3 a 10 cm (média de  $6,26 \pm 1,54$ ). Nove pacientes foram estadiadas clinicamente como estágio IIB, dez como estágio III e apenas uma paciente como estágio IV, que estava em boas condições clínicas e tinha metástase óssea isolada. As características histológicas e imunohistoquímicas dos tumores estão descritas na tabela 1. 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).

**Tabela 1:** Características tumorais

<b>Característica</b>	<b>Número total de pacientes (n=20)</b>
<b>Histologia</b>	
Carcinoma ductal invasivo	20(100%)
Carcinoma lobular invasivo	0
<b>Grau tumoral</b>	
I	
II	1(5%)
III	13(65%)
	6(30%)
<b>Receptor de Estrógeno</b>	
Positivo	
Negativo	14(70%)
Desconhecido	6(30%)
	0
<b>Receptor de Progesterona</b>	
Positivo	
Negativo	10(50%)
Desconhecido	10(50%)
	0
<b>Receptor para fator de crescimento epidérmico humano do tipo II</b>	
Positivo	
Negativo	2(10%)
Desconhecido	17(85%)
	1(5%)

### 3.3. Método

As pacientes foram submetidas ao exame de ultrassonografia sob uso de equipamento Medison Sonoace X6<sup>®</sup> Samsung, com transdutor linear de 5 a 12 MHz, antes, depois dos 2 ou 3 primeiros ciclos e após a quimioterapia, conforme ilustrado pela figura 4. Após a identificação da massa, foi realizada a mensuração dos diâmetros longitudinal, ântero-posterior e látero-lateral, com o transdutor posicionado no eixo longitudinal para as duas primeiras medidas e axial para a última medida. Em seguida, acionou-se o modo *Power Doppler*; com ajuste de filtro de 50, PRF (*Pulse Repetition Frequency*) em 1,5 KHz e janela acústica englobando todo o tumor. Com o transdutor nas posições axial e longitudinal, foram realizadas varreduras lentas nos sentidos crânio-caudal e látero-lateral, com o objetivo de se identificar a imagem com maior número de vasos sanguíneos. A fim de não subestimar a intensidade da vascularização, a sonda foi posicionada suavemente sobre a pele com mínima compressão. Todas as pacientes foram avaliadas pelo mesmo imagenologista, com larga experiência em imagem mamária, sendo as dez últimas pacientes também avaliadas por um segundo imagenologista, cegado em relação à avaliação do primeiro, a fim de se determinar a concordância interobservador do método.

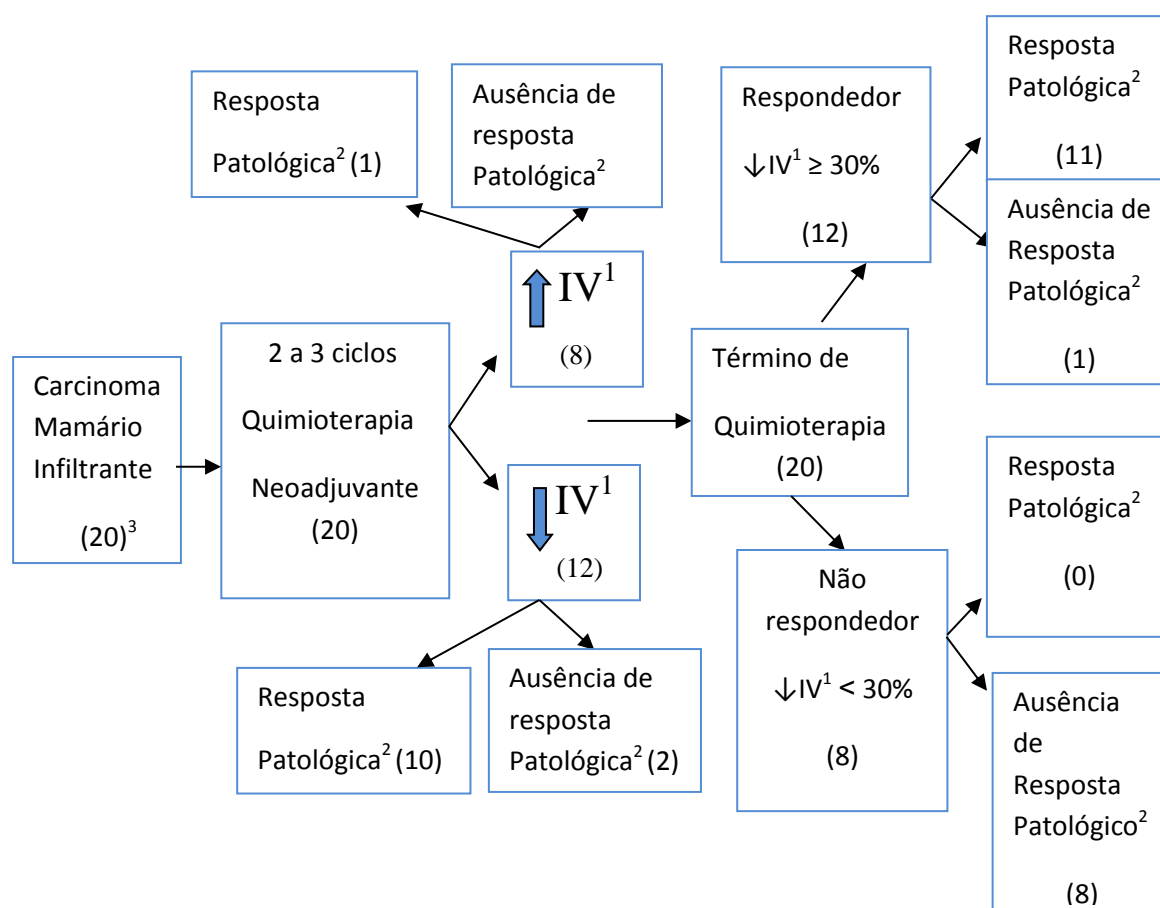
Foram obtidas três imagens do tumor com mapeamento vascular pelo método *Power Doppler* e as imagens foram armazenadas no computador em formato JPEG. Após o exame, as imagens previamente armazenadas foram recuperadas para quantificação da densidade vascular. A margem do tumor foi contornada usando um cursor e a quantificação dos sinais vasculares coloridos dentro da área demarcada foi feita automaticamente pelo programa *SysArea©1.1*. (Instituto de Radiologia, Universidade de São Paulo). O resultado vem expresso como *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), ilustrado na figura 5. Para cada tumor, o maior índice de vascularidade dentre as três seções tumorais registradas, em cada momento da quimioterapia, foi usado para análise estatística.



maior diâmetro tumoral e para densidade vascular. Considerou-se resposta completa (RC) o desaparecimento da imagem nodular mamária ao ultrassom (maior diâmetro tumoral) e desaparecimento dos sinais vasculares na lesão mamária ao *Power Doppler*. Foi considerada resposta parcial (RP) quando a diminuição do maior diâmetro tumoral e do IV foi de 30% ou mais, sem aparecimento de novas lesões. Considerou-se doença estável (DE) quando a redução do tumor mamário e do IV fosse menor do que 30% ou houvesse aumento menor do que 20%, sem o aparecimento de novas lesões. A doença progressiva (DP) foi 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.

As pacientes foram reunidas em dois grandes grupos. O primeiro foi composto por pacientes com resposta completa e parcial, e denominado grupo de *respondedoras* e o segundo por pacientes que apresentaram doença estável e progressiva, sendo denominado grupo de *não respondedoras*.

Levando-se em consideração um dos objetivos da quimioterapia neoadjuvante, possibilitar cirurgia conservadora da mama, na avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica final, pós-quimioterapia, considerou-se arbitrariamente como *respondedoras* as pacientes que apresentaram neoplasia residual na mama  $\leq 2$  cm e axila negativa, ou ausência de neoplasia residual e como *não-respondedoras* as demais. A avaliação foi feita por patologista experiente e sem conhecimento das respostas clínicas apresentadas ao ultrassom *Power Doppler*, bem como do esquema e ciclos de quimioterapia realizados, conforme figura 6.



**Figura 1:**Diagrama de avaliação de resposta ao Power Doppler. 1 = Índice de Vascularidade; 2 = Resposta Patológica ( $\leq$  pT1 e N0); Ausência de Resposta Patológica ( $>$  pT1 e/ou  $>$  pN0); 3 = número de pacientes avaliadas em cada momento.

### 3.4. Análise Estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão. Foram calculadas frequência e porcentagem para as variáveis nominais. As pacientes foram agrupadas de acordo com as suas respostas ao *Power Doppler* (Índice de Vascularidade), maior diâmetro tumoral e resposta patológica. Sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo dos diversos parâmetros ultrassonográficos foram calculados para predição de resposta patológica. A diferença entre dois grupos foi determinada pelo teste exato de *Fisher* para variáveis nominais e pelo teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney*, em escala ordinal. O estudo do grau de associação foi realizado por meio coeficiente de correlação de *Spearman*. A concordância interobservador, na aquisição das imagens de mapeamento vascular, foi testada pelo coeficiente de correlação de *Pearson*. Já a concordância interobservador, na



aplicação do *software SysArea*®, foi determinada pelo coeficiente de concordância de *Kendall*. Foi realizado o teste de normalidade de todas as variáveis estudadas, pelo teste de *Lilliefors*, determinando-se que tanto o maior diâmetro tumoral, quanto a densidade vascular, antes e após a quimioterapia, apresentaram distribuição livre. O mesmo foi encontrado para a distribuição da resposta patológica pós-quimioterapia e para os valores de densidade vascular nas últimas dez pacientes avaliadas para análise de concordância interobservador na aplicação do *software SysArea*®. Em relação à análise de concordância na aquisição de imagens de mapeamento vascular das dez últimas pacientes, a distribuição foi normal, justificando o uso de um teste paramétrico. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos em todas as análises. 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

Entre as 20 pacientes que finalizaram o protocolo, 9 foram não respondedoras ao anatomopatológico final e 11 respondedoras. Já em relação à Densidade Vascular, 8 não respondedoras e 12 respondedoras. Na avaliação pelo maior diâmetro tumoral 15 responderam e 5 não responderam. As taxas de respostas foram de 60% nas avaliações pelo Índice de Vascularidade, de 55% pela patologia, e 75% pelo maior diâmetro tumoral. O IV médio pré-quimioterapia do grupo respondedor patológico foi de  $6.52\% \pm 10.83$  e do não respondedor de  $6.14\% \pm 8.36$  ( $p = 0,5978$ ). A mediana do IV pré-quimioterapia foi de 4.65% para as respondedoras e de 2.99% para as não respondedoras, conforme tabela 2. Uma variação típica observada no grupo com resposta patológica foi a queda do IV após 2 ou 3 ciclos de quimioterapia, em relação ao IV pré-quimioterapia, o que ocorreu em 90,1% dos casos. Já no grupo não respondedor, o IV variou para cima em 77,77% dos casos após 2 ou 3 ciclos ( $p = 0,0055$ ), tabela 2. A mediana do IV após 2 ou 3 ciclos de quimioterapia foi de 1.89% para o grupo respondedor (anatomopatológico) e de 4.97% para o não respondedor ( $p = 0,0724$ ). A distribuição dos valores de IV tanto pré-quimioterapia quanto pós-quimioterapia não foi normal ( $p < 0,01$ ). A resposta ao *Power Doppler*, avaliada pelo IV, segundo critério arbitrário extrapolado do RECIST, pós-quimioterapia, correlacionou-se fortemente com a resposta anatomopatológica, com rs (*response score*) de 0,8167 ( $p < 0,0001$ ), tabela 3. Já a correlação entre a resposta pelo maior diâmetro tumoral e a anatomopatológica foi moderada, rs de 0,4658 ( $p = 0,0288$ ). Não houve correlação entre resposta morfológica, pelo maior diâmetro tumoral, e resposta funcional, determinada pelo IV (rs de 0,2609 e  $p = 0,2409$ ), tabela 3. Houve uma fraca concordância entre as variações percentuais da densidade vascular, IV, e o maior diâmetro tumoral, segundo critérios RECIST,  $TAU_{xy} = 0,3283$  ( $p = 0,0187$ ). O *Power Doppler*, por meio do IV pós-quimioterapia, apresentou sensibilidade de 88,88% para resposta patológica, bem como especificidade de 100%, valores preditivos positivo de 100% e negativo de 91,66%, com acurácia de 95%. A avaliação da resposta pelo maior diâmetro tumoral, pós-quimioterapia, teve sensibilidade de 44,44%, especificidade de 90,90%, valores preditivos positivo de 80% e negativo de 66,66%, e acurácia de 70%, tabela 4. Houve uma forte concordância interobservador, na aquisição das imagens, tanto na avaliação do IV quanto do maior diâmetro tumoral,  $r$  (*Pearson*) = 0,9977 (IC95%: 0,99 – 1,00) e  $p < 0,0001$ , para cálculo

do IV, e  $r = 0,9993$  (IC95%: 0,99 – 1,00) com  $p < 0,0001$ , para maior diâmetro tumoral. A concordância interobservador na aplicação do programa *SysArea*® para cálculo do IV nas dez últimas pacientes também foi forte,  $TAU_{xy}$  (*Kendall*) = 0,8222 ( $p = 0,0005$ ). As concordâncias são mostradas na tabela 5.

**Tabela 2:** Resposta Patológica em relação à variação do IV após 2 ou 3 ciclos de quimioterapia.

Variável	Nº de pacientes (%)	Nº de Respondedores (%)	Nº de Não Respondedores (%)	Valor de p ( <i>Mann-Whitney</i> )
Nº pacientes (%)	20 (100%)	11 (55%)	9 (45%)	
IV <sup>1</sup> pré-quimioterapia médio		6.52% ± 10.83	6.14% ± 8.36	ns* (p=0,5978)
Mediana (IV) pré-quimioterapia		4.65%	2.99%	ns
IV pós 2 ou 3 ciclos de quimioterapia:	20 (100%)	11 (100%)	9 (100%)	
↑IV	8 (40%)	1 (9,1%)	7 (77,8%)	p=0,0055 (Fisher)
↓IV	12 (60%)	10 (90,9%)	2 (22,2%)	
Mediana (IV) pós 2 ou 3 ciclos		1,89%	4,97%	ns (p=0,0724)

1 – Índice de Vascularidade; \* – não significativo.

**Tabela 3:** Associação entre as respostas morfológica e funcional com a resposta patológica

Resposta	Resposta Patológica (rs <sup>3</sup> )	Resposta <i>Power Doppler</i> (rs)	Coefficiente Correlação <i>Spearman</i> (valor-p)
Resposta-IV <sup>1</sup>	rs=0,8167		p < 0,0001
Resposta Morfológica (>Ø <sup>2</sup> - RECIST <sup>4</sup> )	rs=0,4658	rs=0,2609	p < 0,0288 p < 0,2409

1 – Índice de Vascularidade; 2 – >Ø = maior diâmetro tumoral; 3 – rs = grau de associação; 4 – RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1-2009*)

**Tabela 4:** Propriedades dos testes funcional (Power Doppler) e morfológico (ultrassonografia bidimensional) para resposta patológica.

Propriedade do teste	Power Doppler(IV) <sup>1</sup>	Ultrassonografia bidimensional
Sensibilidade	88,88% (IC95%: 63 – 113%)	44,44% (IC95%: 6 – 82%)
Especificidade	100% (IC95%: 83 – 117%)	90,90% (IC95%: 72 – 110%)
Valor preditivo positivo	100%	80%
Valor preditivo negativo	91,66%	66,66%
Acurácia	95%	70%

1 – IV = Índice de Vascularidade.

**Tabela 5:** Concordância interobservador avaliada nas 10 últimas pacientes recrutadas.

Concordância	Aquisição da Imagem		SysArea© (IV)	Significância
	IV <sup>1</sup>	>Ø <sup>2</sup>		
	<b>r = 0,9977</b>			<b>p &lt; 0,0001</b>
	<b>(Pearson)<sup>3</sup></b>			
Concordância		<b>r = 0,9993</b>		<b>p &lt; 0,0001</b>
Interobservador		<b>(Pearson)</b>		
			<b>TAUxy=0,8222</b>	<b>p = 0,0005</b>
			<b>(Kendall)</b>	

1 – Índice de Vascularidade; 2 – Maior diâmetro tumoral; 3 – Teste estatístico aplicado.

## 5. DISCUSSÃO

A incidência crescente do câncer de mama, tanto em países desenvolvidos, mas principalmente em países em desenvolvimento tem impacto marcante nas políticas de saúde, sobretudo a partir de novos dados questionando a queda da mortalidade pela diminuição do estadiamento (Marmot; Altman, 2013), o que tem mantido os gastos elevados com tratamentos citotóxicos complexos e muitas vezes ineficazes. As doenças em estádios III e IV permaneceram com os mesmos percentuais, mesmo após o advento do rastreamento mamográfico, que aumentou o diagnóstico de lesões precursoras, muitas das quais jamais evoluiriam para carcinoma invasor. A queda da mortalidade poderia ser explicada pela melhora das terapias sistêmicas, com novos agentes citotóxicos, terapias-alvo modernas e esquemas de hormonioterapia mais sofisticados, com os programas de rastreamento tendo menor impacto nessa queda (Marmot; Altman, 2013). Portanto, como os casos em estágio avançado tem se mantido em percentuais inalterados nos últimos anos, associado ao aumento das expectativas estéticas com o tratamento oncológico, há uma tendência ao aumento da indicação da terapia sistêmica neoadjuvante, principalmente com o objetivo de proporcionar cirurgias mais conservadoras, muitas vezes com preservação da mama, de encontro ao anseio das mulheres que fazem os exames de rastreamento, desejosas não somente do aumento de cura, como também menor probabilidade de terem suas mamas extirpadas. A quimioterapia neoadjuvante permitiria identificar um subgrupo de mulheres resistentes, que pode chegar até a 30%, diminuindo custos e morbidade do tratamento, e, por outro lado, também identificar as pacientes que apresentaram resposta completa histológica, com impacto positivo na sobrevida global (Hortobaguy, 2000). Para que tais objetivos da quimioterapia neoadjuvante sejam alcançados, é preciso que se tenha um método de avaliação de resposta de alta acurácia preditiva, forte correlação com o achado patológico pós-quimioterapia e reprodutível, de forma a ser aplicado na prática clínica corrente, critérios que não são preenchidos pelos métodos de imagem puramente morfológicos, que tem acurácia preditiva de 50 a 60%, ou pelo exame clínico, sensibilidade 44,44% (Singh; Pradhan; Shukla et al. 2005). Mesmo a Ressonância Magnética, considerado o método de imagem de maior sensibilidade na avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante, tem essa propriedade devido à sua avaliação da angiogênese tumoral pela curva cinética de contrastação, apresentando sensibilidade e

especificidade menores quando da análise apenas das características morfológicas das lesões (Nadrljanski; Milošević et al. 2013).

Este é o primeiro estudo que correlaciona a Densidade Vascular (Índice de Vascularidade), determinada pelo *Power Doppler*, com o resultado patológico pós-quimioterapia.

Como não houve diferença significativa, ao anatomopatológico, entre os grupos respondedor e não respondedor com relação aos valores de IV pré-quimioterapia, a densidade vascular inicial não pode ser considerada preditora de resposta patológica à quimioterapia. Este achado está em concordância com outros da literatura (Kuo; Chen; Hsieh et al. 2008; Boonjunwetwat; Prueksadee et al. 2005). A resposta tumoral não é determinada apenas pela presença de vasos sanguíneos, de forma a chegar o agente citotóxico, de tal forma que atualmente a pesquisa científica está concentrada cada vez mais no *perfilamento genético* dos tumores, por meio da expressão de genes que se associam a maior índice mitótico, invasividade e metastatização, bem como mecanismos de resistência tumoral a agentes genotóxicos. Alguns imunoperfis, como as células malignas CD44+CD24- ou as que expressam a proteína MUC1, apresentam este comportamento (Hattrup; Gendler, 2006; Abraham; Fritz; McClellan et al. 2005).

O comportamento típico do IV após 2 ou 3 ciclos de quimioterapia no grupo respondedor mostra que o método pode ser um possível instrumento preditor precoce de resposta ou resistência tumoral, o que tem aplicação prática extremamente importante, pois uma das maiores dificuldades em oncologia clínica é determinar quem está ou não respondendo a tratamentos muitas vezes caros e de alta toxicidade, inclusive com potencial de causar óbito, individualizando a terapêutica. Nossos dados vão contra os achados de Kuo WH et al. (Kuo; Chen; Hsieh, et al. 2008), que encontraram o aumento do IV no início da quimioterapia associado à resposta tumoral. No entanto, no estudo deste autor a correlação do comportamento do IV é feito com a resposta morfológica à ultrassonografia, o que demonstramos se correlacionar apenas moderadamente e com significância discreta com a resposta patológica, nosso padrão-ouro, além de não ter usado o critério RECIST, para definição de resposta pelo maior diâmetro tumoral, mais fácil de ser calculado, com maior precisão e concordância interobservador do que a análise volumétrica segundo critério da Organização Mundial de Saúde (Eisenhauer; Therasse; Bogaerts et al. 2009). Ainda, avaliação morfológica tem baixa sensibilidade, 44,44% segundo nossos dados, o que pode ter aumentado a taxa de falsos negativos

associados ao aumento da angiogênese após 1 a 2 ciclos daquele estudo, comparando-se à resposta patológica (Kedar; Cosgrove; Smith et al. 1994).

É sabido que métodos de imagem puramente anatômicos têm limitações na avaliação da extensão tumoral residual, em função de modificações induzidas pela quimioterapia, como necrose tumoral, fibrose estromal, estatonecrose, bem como pelo padrão de resposta, que pode ser por diminuição concêntrica do tumor ou por fragmentação deste (Singh; Pradhan; Shukla et al. 2005; Peintinger; Kuerer et al. 2006). Sabe-se também que o crescimento de tumores se correlaciona fortemente com a atividade angiogênica induzida por hipóxia local. Logo uma avaliação desta atividade proveria uma prova funcional associada à presença de células neoplásicas viáveis (Laking; West et al. 2006). O IV é uma medida quantitativa simples, menos sujeita à subjetividade, do que o que vem sendo mostrado na literatura, onde se leva em consideração ou a contagem de vasos no interior e periferia do tumor, ou o cálculo de índices de resistência e pulsatilidade, com baixa reprodutibilidade, bem como o uso de complexos escores, de pouca aplicação prática (Kumar; Singh; Pradhan et al. 2007; Singh; Pradhan; Shukla et al. 2005). Este estudo encontrou sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo semelhantes aos da ressonância magnética e cintilografia mamária, exames já estabelecidos na literatura para esta indicação, mas de alto custo e pouco disponíveis, sobretudo em países em desenvolvimento (Ollivier; Balu-Maestro; Leclère, 2005). A ultrassonografia *Power Doppler*, por outro lado, é mais acessível, prontamente disponível, sem uso de meio de contraste ou radiação (Kuo; Chen; Hsieh et al. 2008).

Nossos achados de concordância interclasse, tanto na aquisição de imagens de mapeamento vascular, quanto na aplicação do programa *SysArea*®, foram quase exatos, sugerindo grande reprodutibilidade do método e curva de aprendizagem rápida, já que foram analisados os dez últimos casos. Tal aspecto é importante, pois está associado a melhor especificidade do teste, ao contrário do que é encontrado nos estudos de ressonância magnética (kuhl, 2007; Ollivier, 2005). Não houve, na literatura científica atual, qualquer estudo avaliando esta propriedade da Ultrassonografia *Power Doppler*, nesta indicação, o que é considerado fundamental na avaliação da qualidade de uma pesquisa sobre testes diagnósticos, sobretudo em imagem. Tal propriedade, concordância interclasse, faz parte de uma lista de checagem chamada *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD)*, introduzida em 2003 (Bossuyt, 2003). O

critério STARD é considerado pelos principais periódicos do mundo, na revisão de uma pesquisa em teste diagnóstico. Em última análise, a concordância é um parâmetro de validação de um teste, pois mede a propriedade de se obter os mesmos resultados após várias repetições, inclusive por examinadores diferentes (Selman, 2011).

Este estudo, por meio de seu achados, propõe, ao Índice de Vascularidade, aplicação não só na predição precoce de resposta tumoral à quimioterapia, como, sobretudo, na orientação do cirurgião quanto à possibilidade de conservação da mama, já que os padrões de resposta do IV evidenciaram maior grau de associação e sensibilidade do que aqueles do maior diâmetro tumoral, em relação à resposta patológica pós-quimioterapia.

Um novo estudo com maior número de pacientes e com avaliações de marcadores moleculares prognósticos e preditivos deve ser realizado com perspectiva prognóstica e preditiva de resposta a medicamentos com ou sem alvo molecular definido.



## 6. CONCLUSÃO

O Índice de Vascularidade (densidade vascular), determinado a partir do *Power Doppler*, demonstrou ser um método eficaz na monitorização das alterações vasculares tumorais induzidas pela quimioterapia, com forte correlação à resposta patológica final, além de potencialmente poder prever tal resposta precocemente, logo no 2º ciclo do tratamento.

## 7. REFERÊNCIAS:

SILVA RCF, HORTALE VA. Rastreamento do Câncer de Mama no Brasil: Quem, Como e Por quê? **Revista Brasileira de Cancerologia**, Brasil, v. 58, n. 1, p. 67-71, 2012.

MENONÇA GAS, SILVA AM, CAUDA WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. **Cad Saúde Pública**, Brasil, v. 20, p. 1232-9, 2004.

SCHOOTMAN M, JEFFE D, RESCHKE A, et al. The full potential of breast cancer screening use to reduce mortality has not yet been realized in the United States. **Br Cancer Res Treat.**, v. 85, p. 219-22, 2004.

TARDIVON AA, OLLIVIER L, KHOURY CE, THIBAUT F. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. **Eur Radiol.**, v. 16, p. 2549-2558, 2006.

NEWMAN LA. Management of patients with Locally Advanced Breast Cancer. **Curr Oncol Rep.**, v. 6, p. 53-61, 2004.

KUMAR A, SINGH S, PRADHAN S, et al. Doppler ultrasound scoring to predict chemotherapeutic response in advanced breast cancer. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 5, p. 99, 2007.

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

KIM SJ, KIM SK, LEE ES, et al. Predictive value of 18-FDG PET for pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. **Annals of Oncology.**, v. 15, p. 1352-1357, 2004.

WANG Y, DAN HJ, FAN JH, WEN SB. Evaluation of the Correlation between Colour Power Doppler Flow Imaging and Vascular Endothelial Growth Factor in Breast Cancer. **The Journal of International Medical Research**, v. 38, p. 1077-1083, 2010.

LAGALLA R, CARUSO G, FINAZZO M. (1998) Monitoring treatment response with color and Power Doppler. **European Journal of Radiology**, v. 28, p. 149-156, 1998.

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

CHEN CN, CHENG YM, LIANG JT, LEE PH, HSIEH FJ, YUAN RH, WANG SM, CHANG MF, CHANG KJ. Color Doppler vascularity index can predict distant metastasis and survival in colon cancer patients. **Cancer Res.**, v. 60, p. 2892–2897, 2000.

EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). **European Journal of Cancer.**, v. 45, p. 228-247, 2009.

HORTOBAGUY GN. Developments in chemotherapy of breast cancer. **Cancer.**, v. 88(Suppl. 12), p. 3073-3079, 2000.

BOONJUNWETWAT D, PRUEKSADEE J, et al. Does Color Doppler ultrasound vascularity predict the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? **J Med Assoc Thai.**, v. 88, n. 10, p. 1367-1372, 2005.

HATTRUP CL, GENDLER SJ. (2006) MUC1 alters oncogenic events and transcription in human breast cancer cells. **Breast Cancer Research.**, v. 8, n. 4, R37, 2006.

ABRAHAM BK, FRITZ P, MCCLELLAN M, et al. Prevalence of CD44+/CD24-/low cells in breast cancer may not be associated with clinical outcome but may favor distant metastasis. **Clinical Cancer Research.**, v. 11, n. 3, p. 1154-9, 2005.

KEDAR RJ, COSGROVE DO, SMITH IE, et al. Breast Carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color Doppler flow imaging.

**Radiology.**, v. 190, p. 824-30, 1994.

PEINTINGER F, KUERER HM, et al. Accuracy of the Combination of Mammography and Sonography in Predicting Tumor Response in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy. **Annals of Surgical Oncology.**, v. 13, n. 11, p. 1443–1449, 2006.

LAKING GR, WEST C, et al. Imaging vascular physiology to monitor cancer treatment. **Critical Reviews in Oncology/Hematology.**, v. 58, p. 95–113, 2006.

OLLIVIER L, BALU-MAESTRO C, LECL`ERE J. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment. **Cancer Imaging.**, v. 5, p. 27–31, 2005.

KEUNE JD, JEFFE DB, et al. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **The American Journal of Surgery.**, v. 199, p. 477-484, 2010.

DENIS F, CHAPRON C, et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging underestimates residual disease following neoadjuvant docetaxel based chemotherapy for breast cancer. **Eur J Surg Oncol.**, v. 30, p. 1069-76, 2004.

YEH E, SLANETZ P, KOPANS DB, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. **Am J. Roentgenol.**, v. 184, p. 868 –77, 2005.

International Union Against Cancer - 6<sup>a</sup> ed., 2004. Disponível em:

<http://www.uicc.org/node/7735>, acessado em 17/02/2011.

MARMOT MG, ALTMAN DG. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. **British Journal of Cancer.**, v. 108, p. 2205-2240, 2013.

PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, et al. Global cancer statistics. **Cancer J Clin.**, v. 55, n. 2, p. 74-108, 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. *Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM)*. URL: <http://www.datasus.gov.br>. 2009<sup>a</sup>, acessado em 08/04/2011.

FERLAY J, BRAY F, PISANI P, et al. Globocan 2002: *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. **IARC Cancer Base**, nº. 5, version 2.0. Lyon: IARCPress, 2004.

RIES LAG, MELBERT D, KRAPCHO M, et al. (Eds.). SEER cancer statistics review, 1975-2005, **National Cancer Institute. Bethesda**. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/crs/1975\\_2005](http://seer.cancer.gov/crs/1975_2005), acessado em 12/11/2013.

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

WOLFF AC, BERRY D, CAREY LA et al. Research issues affecting preoperative systemic therapy for operable breast cancer. **J Clin Oncol.**, v. 26, n. 5, p. 806-13, 2008.

MAURI D, PAVLIDIS N, IOANNIDIS JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. **J Natl Cancer Inst.**, v. 97, n. 3, p. 188-94, 2005.

PETIT T, WILT M, VELTEN M et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. **Eur J Cancer.**, v. 40, n. 2, p. 205-11, 2004.

TUBIANA-HULIN M, STEVENS D, LASRY S *et al.* Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. **Ann Oncol.**, v. 17, n. 8, p. 1228-33, 2006

GUARNERI V, BROGLIO K, KAU SW *et al.* Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. **J Clin Oncol.**, v. 24, n. 7, p. 1037-44, 2006.

ANDRE F, MAZOUNI C, LIEDTKE C *et al.* HER-2 expression and efficacy of preoperative paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. **Breast Cancer Res Treat.**, v. 108, n. 2, p. 183-90, 2008.

BURCOMBE RJ, MAKTIIS A, RICHMAN PI *et al.* Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. **Br J Cancer**, v. 92, n. 1, p. 147-55, 2005.

ROUZIER R, PEROU CM, SYMMANS WF *et al.* Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. **Clin Cancer Res.**, v. 11, n. 16, p. 5678-85, 2005.

CAREY LA, DEES EC, SAWYER F *et al.* The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. **Clin Cancer Res.**, v. 13, n. 8, p. 2329-34, 2007.

KUHL CK. The current status of breast MR imaging part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. **Radiology**, v. 244, n. 2, p. 356-78, 2007.

MAMERI CS, KEMP C, GOLDMAN SM *et al.* Impact of breast MRI on surgical treatment, axillary approach, and systemic therapy for breast cancer. **Breast J.**, v. 14, n. 3, p. 236-44, 2008.

BALU-MAESTRO C, CHAPPELLIER C, BLEUSE A *et al.* Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. **Breast Cancer Res Treat.**, v. 72, p. 145-52, 2002.

UEDA S, TSUDA H, ASAKAWA H *et al.* Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. **BMC Cancer**, v. 8, p. 165, 2008.

HO GF, ROSTOM A. Impact of FDG-PET Scan on the staging and management of patients with breast cancer. **Clinical Oncology**, v. 19, p. S3-S4, 2007.

JUWEID ME, CHESON BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. **N Engl J Med.**, v. 354, p. 496-507, 2006.

FOLKMAN J *et al.* Angiogenesis and apoptosis. **Semin Cancer Biol.**, v. 13, n. 2, p. 159-167, 2003.

FOLKMAN J *et al.* Angiogenesis. **Ann Rev Med.**, v. 57, p. 1-18, 2006.

HICKLIN DJ, ELLIS LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. **J Clin Oncol.**, v. 23, n. 5, p. 1011-1027, 2005.

BERGERS G, BENJAMIM LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. **Nat Rev Cancer**, v. 3, n. 6, p. 401-410, 2003.

NADRLJANSKI MM, MILOŠEVIC ZC *et al.* MRI in the evaluation of breast cancer patient response to neoadjuvant chemotherapy: predictive factors for breast conservative surgery. **Diagn Interv Radiol.**, v. 19, n. 6, p. 463-70, 2013.

SELMAN TJ, MORRIS RK, ZAMORA J, KHAN KS. (2011) The quality of reporting of primary test accuracy studies in obstetrics and gynaecology: application of the STARD criteria. **BioMed Central Women's Health.**, v. 11, p. 8, 2011.

BOSSUYT PM, REITSMA JB, BRUNS DE, GATSONIS CA, GLASZIOU PP, IRWIG LM, LIJMER JG, MOHER D, RENNIE D, DE VET HC. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. **BMJ**, v. 326, n. 7379, p. 41-44, 2003.

FOURNIER LS, CUÉNOD CA, CLÉMENT O, SIAUVE N, FRIJA G. Imaging of Response to Treatment in Oncology. **J Radiol.**, v. 88, p. 829-43, 2007.



## ANEXO I

### Planilha da relação de pacientes

NOME	DIÂM 1 PRÉ QT	DIÂM 1 PÓS QT	IV PRÉ QT	IV PÓS 2/3 QT	RESP PATOL
APS	4,1	2,9	37%	1,23%	CDIG3, 3,3 cm, ULCERA PELE, LNF -
JMSA	3,6	2,3	31,76%	0,00%	CDIG2, 0.3X0.2 cm, LNF 1+/6
MRS�	2,13	1,73	4,38%	1,64%	CDIG2, 1,5X1,1 cm, LNF -
ELA	5,68	6,06	2%	7,65%	CDIG3, 8cm, ulcera pele, Inf -
AVP	4,8	2,35	7,25%	1,27%	CDIG2, 5cm, LNF 1+/10
ACSS	4,22	0	5,99%	5,09%	AUSÊNCIA NEO RESIDUAL, LNF -
AMA	2,8	1,5	2,40%	6,42%	CDIG2, 2,8cm, 1/2 InfSN c/ 2 micro 0.1cm
BVCSC	3,91	0	5,19%	2,47%	CDIG2 multifocal, 0.4cm/Cdis multi cribri
REKS	2,95	1,4	4,13%	5,00%	AUSÊNCIA NEO RESIDUAL, LNF -
SOD	5,4	1,85	0,3167	0	ausência neo residual, LNF-
AFL	4,85	6,9	1,2084	1,4282	CDIG3, 8cm, extensa necrose, Inf 3+
MCB	2,3	1,2	1,0168	0	Cdis, residual, linf.neg, 14/14-
ANV	2	2,35	2,97	5,4068	CDIG1, 2,5cm, multifocal, Inf 2+/2
ABM	4,51	2,9	1,8956	4,9764	CDIG2, 2,7x2cm, derme infiltrada, 5/13 linf.+
LMS	4,23	1,31	1,79	0	ausência de neoplasia residual. LFN -
LMF	6,2	2,1	3,0177	5,8294	CDIG3, 10x10x4cm, pele ulcerada, Nx
VLN	5.9	2.6	3,7222	8,9798	CDIG2, pT2pN1a, derme infiltrada
CFC	3.82	0	5,2976	2,1441	CDIG3, residual(R1), microscópico, multifocal, linf. -
MIO	3,5	0	4,92	1,25	ausência neoplasia residual e linf. -
MBM	2	0,87	7,53	4,47	CDIG2, 0.5cm, LS negativo
Respondedor	1				
N. Respondedor	2				

<b>NOME</b>	<b>Resposta Doppler Pós QT</b>	<b>Resp.&gt;Diâm.</b>	<b>Resp.Patológ.</b>	<b>IV Donizeti</b>	<b>IV Cairo</b>
APS	1	2	2		
JMSA	1	1	1	28,96	33,01
MRS�	1	2	1	3,64	7,82
ELA	2	2	2	2,57	2,66
AVP	2	1	2		
ACSS	1	1	1	6,97	6,58
AMA	2	1	2		
BVCSC	1	1	1		
REKS	1	1	1		
SOD	1	1	1		
AFL	2	2	2		
MCB	1	1	1		
ANV	2	2	2	33,69	34,27
ABM	2	1	2	2,12	2,33
LMS	1	1	1	1,91	2,7
LMF	2	1	2	3,48	3,48
VLN	2	1	2		
CFC	1	1	1	7,52	7,93
MIO	1	1	1		
MBM	1	1	1	4,96	4,71
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  
COMITÊ 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@propp.ufu.br](mailto:cep@propp.ufu.br); [www.comissoes.propp.ufu.br](http://www.comissoes.propp.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 locorregionalmente 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.

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