

**FILIFE RAMOS BARRA**

**MAMOGRAFIA DIGITAL COM MEIO DE CONTRASTE NO ESTADIAMENTO  
LOCOREGIONAL E NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA  
NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA: COMPARAÇÃO COM A  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

**BRASÍLIA, 2018**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

FILIPPE RAMOS BARRA

**MAMOGRAFIA DIGITAL COM MEIO DE CONTRASTE NO ESTADIAMENTO  
LOCOREGIONAL E NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA  
NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA: COMPARAÇÃO COM A  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Riccardo Pratesi

Co-orientador: Prof. Dr. Luciano Farage

BRASÍLIA

2018

**FILIPE RAMOS BARRA**

**MAMOGRAFIA DIGITAL COM MEIO DE CONTRASTE NO ESTADIAMENTO  
LOCOREGIONAL E NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA  
NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE MAMA: COMPARAÇÃO COM A  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

**Aprovado em 14 de dezembro de 2018**

**BANCA EXAMINADORA**

**Riccardo Pratesi - presidente**

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

**Fatima Vogt**

Hospital Universitário de Brasília

**Paulo Tadeu de Souza Figueiredo**

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

**Alexandre Sérgio de Araújo Bezerra**

Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

**Livia Bravo Maia**

Secretaria de Saúde do DF

*Dedico esse trabalho aos meus pais pelo  
exemplo de pessoas e profissionais e por terem dado  
todas as oportunidades para ser quem eu sou*

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, pelo dom da vida, por todas as graças, por colocar em meu caminho pessoas tão especiais e por me dar forças frente às dificuldades.

Aos meus pais, meus maiores exemplos. Vocês são minha maior referência de pessoas, profissionais, gestores e de família. Agradeço pelo apoio incondicional, pelo incentivo aos estudos, pelo apoio as minhas escolhas e por ter me dado a oportunidade de traçar um caminho correto na vida. Obrigado pela compreensão nos momentos de estresse e rebeldia e pelo incentivo incondicional desde pequeno.

Ao meu irmão, grande companheiro de vida. Obrigado pelo apoio, em especial desde a época da faculdade. Agradeço por ser um bom ouvinte, pelos exemplos e conselhos. Admiro muito sua perseverança e dedicação nos estudos e na vida profissional.

À Paula, minha esposa, pela cumplicidade e apoio. Obrigado pelo carinho diário, pelas conversas, pelas risadas e por sempre achar um jeitinho e me agradar e me deixar feliz. Você me ensina a ser uma pessoa melhor a cada dia e faz tudo parecer mais fácil e simples. Não tenho palavras para expressar a gratidão de ter me dado a oportunidade de fazer parte da sua vida e da vida da Mariana e do Pedro.

À minha cunhada, Isabel, pela agradável convivência, pelo carinho com os meus filhos e por fazer meu irmão cada dia mais feliz.

Ao Professor Doutor Riccardo Pratesi, meu orientador, grande referência de dedicação à vida acadêmica, pela paciência e por permitir a condução do meu projeto.

Ao Professor Doutor Luciano Farage pela compreensão e paciência. Agradeço todos os ensinamentos durante a residência e pelo exemplo de profissional e humildade a assumir que erramos na nossa prática diária de radiologista.

Aos Professores Doutores Paulo Figueiredo e André Ferreira Leite que conheci durante o mestrado e se tornaram grandes amigos e inspirações de dedicação na realização de pesquisas e trabalhos científicos.

À Professora Doutora Livia Bravo pela amizade, por todo o ensinamento das punções de tireoide e de patologia e pelo apoio e incentivo para terminar esse projeto.

Aos técnicos de radiologia Plínio, Normando, Lúcio, Igor pela grande ajuda no acesso aos prontuários e dados das pacientes do estudo no Hospital de Base do Distrito Federal.

Aos colegas médicos radiologistas do departamento de imagiologia mamária do IMEB, Amanda, Lara, Olivier e Rosi por tornar o ambiente de trabalho um lugar harmonioso e com um bom clima para se trabalhar. Agradeço pelo apoio durante minha ausência enquanto estava em Nova Iorque.

Aos funcionários do IMEB pelo atendimento sempre atencioso e gentil às pacientes e pela colaboração durante a pesquisa.

Aos amigos do Serviço de Mastologia do Hospital de Base do DF pela dedicação às pacientes e excelente trabalho, mesmo com diversas dificuldades.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a realização do presente estudo.

*Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.*

*(Leonardo da Vinci)*

## RESUMO

**Introdução.** A quimioterapia neoadjuvante (QTNEO) pode diminuir a extensão do tumor, aumentando as chances de sucesso da cirurgia de conservação da mama e fornecer informações prognósticas para avaliar a resposta ao tratamento, por isso é cada vez mais utilizada no tratamento do câncer de mama. Para avaliar a resposta à QTNEO a ressonância magnética é o melhor método, infelizmente, a disponibilidade limitada de ressonância magnética e seu alto custo podem restringir seu acesso aos pacientes. A mamografia com contraste (MGMC) é um novo método de imagem que usa a técnica de dupla energia para combinar os benefícios da mamografia digital com a utilização de contraste intravenoso. Tem sensibilidade mais alta para a detecção do câncer de mama em comparação com as sensibilidades da mamografia digital isolada ou combinada com a ultrassonografia. Existem poucos estudos sobre a utilização da mamografia digital com meio de contraste na avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante.

**Objetivo.** Avaliar o desempenho da mamografia digital com meio de contraste (MGMC) em comparação com a ressonância magnética (RM) para estimar o tamanho do tumor residual após quimioterapia neoadjuvante (QTNEO) em mulheres com câncer de mama recém-diagnosticado.

**Métodos.** Este estudo prospectivo incluiu mulheres com câncer de mama recém-diagnosticado que foram submetidas a MGMC e RM de mama no final do último ciclo de QTNEO e antes da cirurgia definitiva. Tamanho do tumor residual na MGMC e RM pós-QTNEO foi comparado com o estudo histopatológico da peça cirúrgica. Concordâncias e correlações das medidas da MGMC e RM com o tamanho histológico foram avaliadas.

**Resultados.** Trinta e três pacientes foram incluídas com uma média de idade de 45 anos (intervalo 22-76). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para detecção de doença residual da MGMC foram 76%, 87,5%, 95% e 86,4%, e da RM foram 92%, 75%, 92% e 75%. Comparando MGMC com RM, a diferença média foi de -0,8 cm, o coeficiente de concordância foi de 0,7 e a correlação de Pearson foi de 0,7 ( $p = 0,0003$ ). O coeficiente de concordância entre as medidas de cada modalidade de imagem e tamanho do tumor patológico foi de

0,7 para a MGMC e 0,4 para a RM. A correlação de Pearson foi de 0,8 para MGMC e 0,5 para RM. As diferenças médias entre a MGMC, a RM e o tamanho do tumor histopatológico residual foram de 0,8 cm e 1,8 cm, respectivamente.

**Conclusões:** A mamografia digital com meio de contraste apresenta boa correlação e concordância com o estudo histopatológico para mensurar a doença residual após a quimioterapia neoadjuvante. A MGMC foi comparável à RM, mostrando alto valor preditivo positivo e especificidade para detectar doença residual.

Palavras-chave: câncer de mama; MEC; MGMC; RM; pCR; QT

## ABSTRACT

**Introduction.** Neoadjuvant chemotherapy (NAC) may decrease the extent of the tumor, increasing the chances of success of breast surgery and provide prognostic information to evaluate the response to treatment, so it is increasingly used in the treatment of breast cancer. To evaluate response to chemotherapy, magnetic breast resonance (MRI) is the gold standard, unfortunately, the limited availability of MRI and its high cost may restrict its access for patients. Contrast-enhanced mammography (CEM) is a new imaging tool that uses a dual-energy technique to combine the benefits of digital mammography with intravenous contrast utilization. It has a higher sensitivity for breast cancer detection compared with the sensitivities of full-field digital mammography (FFDM) alone and FFDM combined with ultrasound. There are few studies on the use of contrast-enhanced mammography in the evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy.

**Objective.** To evaluate the performance of contrast-enhanced mammography compared to magnetic resonance imaging for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in women with newly diagnosed breast cancer.

**Methods.** This prospective study included women with newly diagnosed breast cancer who underwent breast CEM and MRI at the end of the last cycle of NAC and before definitive surgery. Size of residual malignancy on post-NAC CEM and MRI was compared with surgical pathology. Agreements and correlations of CEM and MRI measurements with histological size were assessed.

**Results.** Thirty-three patients were included with a mean age of 45 years (range 22-76). The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value for detection of residual disease of CEM were 76%, 87.5%, 95% and 86.4%, and of MRI were 92%, 75%, 92% and 75%. Comparing CEM to MRI, the mean difference was -0.8 cm, concordance coefficient was 0.7, and Pearson correlation was 0.7 ( $p = 0,0003$ ). The concordance coefficient between measurements of each imaging modality and pathologic tumor size was 0.7 for CEM, and 0.4 for MRI. Pearson correlation was 0.8 for CEM, and 0.5 for MRI. Mean differences between CEM, MRI, and residual histopathological tumor size were 0.8 cm, and 1.8 cm, respectively.

**Conclusions:** CEM has good correlation and agreement with histopathology for measuring residual disease after NAC. CEM was comparable to MRI, showing high positive predictive value and specificity for detecting residual disease.

**Keywords:** breast cancer; CEM; CEDM; MRI; pCR; NAC

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Coeficiente de atenuação do iodo, do gadolínio e da mama 50% densa em função da energia do raio-X. ....	22
Figura 2 - Espectro dos raio-X dos feixes de baixa e de alta energia. ....	23
Figura 3 - Mamografia digital com meio de contraste. Aquisição craniocaudal direita. Imagem cruas de baixa (a) e alta energia (b), imagem de baixa energia processada (c) e imagem recombinação (d). ....	24
Figura 4 - Protocolo de aquisição da mamografia digital com meio de contraste.....	25
Figura 5 - Dose glandular média das imagens de baixa e alta energia e total por incidência em relação à espessura mamária tendo como referência os limites desejáveis (linha vermelha) e aceitáveis (linha azul) da Sociedade Europeia de Radiologia. ....	26
Figura 6 - Mulher com 47 anos e mamas densas. Exame normal. Imagens de mamografia digital (linha superior) e recombinação (linha inferior). ....	27
Figura 7 - Rastreamento alto risco. História familiar de CA de ovário e de mama com mamas densas. MGMC na incidência MLO. Mamas densas com acentuado realce de fundo sem achados de suspeição, semelhante à RM. ....	28
Figura 8 - Avaliação complementar. Ultrassonografia evidenciou nódulo ovoide, hipoecoico, paralelo a pele, circunscrito. Mamografia digital com meio de contraste na incidência CC da mama direita mostra nódulo ovoide, obscurecido, de alta densidade, na região retroareolar, sem realce. Punção aspirativa confirmou ectasia ductal com conteúdo espesso. ....	30
Figura 9 - CDI - estadiamento. Imagens de baixa energia e recombinação de MGMC. Mamas adiposas. Assimetria focal com distorção arquitetural e realce não nodular, focal, heterogêneo, de intensidade acentuada, no quadrante superolateral esquerdo. Nódulo redondo, circunscrito, de alta densidade, com realce heterogêneo, de alta intensidade, no quadrante inferolateral esquerdo. ....	31
Figura 10 - CDI – avaliação de resposta à quimioterapia. Mamografia digital com meio de contraste: imagens da mama esquerda. O exame de estadiamento (superior) mostra assimetria no quadrante superolateral com realce não nodular segmentar, heterogêneo de intensidade acentuada além de outros focos e de realce.	

Após a quimioterapia (inferior) observa-se redução das dimensões da assimetria e do realce além de ausência dos focos adicionais. ....	32
Figura 11 - CDIS – margens positivas. Mamografia digital com meio de contraste: imagens MLO da mama direita. Cirurgia conservadora com margens cirúrgicas positivas. Fragmento de fio de agulhamento periareolar com realce não nodular, focal, heterogêneo. O fio metálico gerou importante artefato de susceptibilidade magnética na ressonância magnética, impossibilitando a avaliação.....	33
Figura 12 - Gráficos de dispersão demonstrando as medidas (em cm) do tumor residual após o término da quimioterapia nos métodos de imagem em relação ao estudo histopatológico.....	50
Figura 13 - Gráfico de Bland-Altman comparando as dimensões do tumor residual na mamografia digital com meio de contraste e na ressonância magnética com o estudo histopatológico .....	51
Figura 14 - Mulher de 39 anos. Carcinoma ductal invasivo com resposta patológica completa. MG (a), MGMC (b) e RM (c) pré e pós-QTNEO. Assimetria focal é vista no quadrante externo na MG (a). A MGMC pré-QTNEO (b) e a ressonância magnética (c) mostram realce não-nodular segmentar. A MG pós-QTNEO (a) e a ressonância magnética (c) mostraram incorretamente doença residual, enquanto a MGMC foi negativa.....	53
Figura 15 - Mulher de 52 anos. Carcinoma ductal invasivo com resposta patológica completa. Exame após o término da quimioterapia neoadjuvante. A assimetria focal é detectada no quadrante superior externo da mama direita (a). Não se observam lesões na mamografia digital com meio contraste (b) nem na ressonância magnética .....	54
Figura 16 - Mulher de 42 anos. Carcinoma ductal invasivo após quimioterapia neoadjuvante com doença residual. MG (a), MGMC (b) e RM (c) Pré-QTNEO (linha superior) e pós-QTNEO (linha inferior). Um nódulo com calcificações e distorção pode ser visto na MG (*). Realce nodular com margens irregulares foi evidenciado na MGMC (seta aberta) e RM (seta).....	55
Figura 17 - Mulher de 34 anos. Carcinoma ductal invasivo com doença progressiva. Realce segmentar não-nodular foi detectado no quadrante inferomedial da mama esquerda na mamografia digital com meio de contraste (a) e ressonância magnética (c) antes da QTNEO. Após QTNEO, um realce não-nodular difuso foi detectado na MGMC (b) e RM (d).....	56

Figura 18 - Gráfico de dispersão comparando as medidas na mamografia com meio de contraste com as da ressonância magnéticas das mamas .....57

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra.....	49
Tabela 2 – Comparação das modalidades de imagem com o estudo histopatológico .....	51
Tabela 3 – Dados do diagrama de Bland-Altman.....	51
Tabela 4 – Desempenho das modalidades de imagem na detecção de tumor residual pós QTNEO.....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	<i>Area under the curve</i>
CAD	<i>Computer aided diagnosis</i>
CC	Craniocaudal
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CEDM	<i>Contrast-enhanced digital mammography</i>
CEM	<i>Contrast-enhanced mammography</i>
CLI	Carcinoma lobular invasivo
DE	Doença estável
DP	Doença em progressão
DWI	Imagem ponderada em difusão
EPI	Imagem eco-planar
FOV	Campo de visão
FSGE	<i>Fast spoiled gradient echo</i>
keV	Quilo eV
LOA	Limites de concordância
MG	Mamografia digital
MGMC	Mamografia digital com meio de contraste
MLO	Médio-lateral-oblique
MR	Ressonância magnética
pDE	Doença patológica estável
pDP	Doença patológica em progressão
pRC	Resposta patológica completa
pRP	Resposta patológica parcial
QTNEO	Quimioterapia neoadjuvante
RC	Resposta completa
RM	Ressonância magnética
RP	Resposta parcial
SD	Desvio padrão
SE	<i>Spin echo</i>
STIR	<i>Short-TI inversion recovery</i>

T1W	Ponderada em T1
TE	Tempo de eco
TI	Tempo de inversão
TR	Tempo de repetição
US	Ultrassonografia
VIBRANT	<i>Volume imaging for breast assessment</i>
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>20</b>
2.1	Mamografia digital com meio de contraste .....	20
2.2	Ressonância magnética das mamas .....	33
2.3	Estadiamento e avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante .....	36
2.3.1	Mamografia Digital com Meio de Contraste.....	37
2.3.2	Ressonância Magnética das Mamas .....	38
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>40</b>
3.1	Objetivo Primário .....	40
3.2	Objetivos secundários .....	40
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b> <b>41</b>	
4.1	Pacientes .....	41
4.2	Critérios de inclusão .....	41
4.3	Critérios de exclusão .....	41
4.4	Exames de imagem .....	42
4.4.1	Aquisição dos exames.....	42
4.4.1.1	Mamografia Digital Com Meio de Contraste .....	42
4.4.1.2	Ressonância Magnética das Mamas .....	43
4.4.2	Interpretação das Imagens.....	44
4.5	Tratamento .....	45
4.6	Padrão ouro .....	45
4.7	Estatística .....	46
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>48</b>
5.1	Caracterização da amostra.....	48

5.2	Avaliação das dimensões tumorais .....	50
5.3	Resposta patológica completa e tumor residual .....	52
5.4	Comparação entre Mamografia Digital com Meio de Contraste e Ressonância Magnéticas das Mamas .....	57
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>58</b>
6.1	Limitações .....	59
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>62</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais incide entre as mulheres em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. No Brasil, em 2018, são estimados 59.700 mil casos novos, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres. Excluindo os tumores de pele não melanoma, é o tipo de câncer mais frequente em todas as regiões brasileiras, com exceção da região Norte (1). A taxa de mortalidade ainda é alta, especialmente devido ao diagnóstico em estágio avançados.

O câncer de mama é detectado, na maioria dos casos, devido a sintomas clínicos ou por meio da mamografia de rastreamento. A abordagem padrão para lesões suspeitas é tripla: mamografia (MG), ultrassonografia (US) e biópsia orientada por imagem. Quando um câncer é detectado, a ressonância magnética das mamas (RM) pode ser utilizada para avaliar a extensão da doença, detectar lesões satélites e investigar a mama contralateral (2). A RM é melhor que a mamografia na avaliação da extensão do câncer e na detecção de lesões adicionais, na mesma mama ou na mama contralateral, porém o benefício na redução na taxa de reoperação e na sobrevida livre de doença ainda não foi comprovada, com exceção nos casos de carcinoma lobular invasivo (3,4).

O tratamento do câncer de mama, durante décadas, foi iniciado pela cirurgia e solidificado por seus principais adjuvantes, tais como a quimioterapia, radioterapia, terapia endócrina e terapias alvo, conforme o estadiamento clínico-patológico e informações imuno-histoquímicas do tumor. No início, a quimioterapia neoadjuvante era utilizada somente para os casos de neoplasia localmente avançada e para os tumores para os quais cirurgias mais radicais eram indicadas (5). A quimioterapia neoadjuvante reduz a recorrência e a mortalidade do câncer de mama pois tem-se a chance de diminuir o volume tumoral e o comprometimento axilar, aumentando a possibilidade de cirurgia conservadora (5).

A melhora tecnológica disponível para a mamografia digital em conjunto com o conhecimento adquirido com a angiografia digital, densitometria óssea, tomografia de dupla energia e ressonância magnética das mamas permitiu novas abordagens e levou ao desenvolvimento de outros métodos, tais como mamografia espectral, tomossíntese e mamografia digital com meio de contraste (6,7). Combinando a

mamografia digital com avaliação do comportamento vascular tem-se a mamografia digital com meio de contraste (MGMC), também chamada de mamografia espectral com meio de contraste (6,8–10).

A mamografia digital com meio de contraste, assim como a RM, avalia a forma e a vascularização das lesões, com a vantagem de apresentar menor custo (11,12) Em relação à ressonância, a mamografia com meio de contraste apresentou maior grau de satisfação e aceitação, com menor ansiedade na realização do exame (13). As dimensões das lesões aferidas na mamografia digital com meio de contraste são mais próximas do estudo histopatológico ao comparar com a mamografia digital e ressonância. Além disso, a taxa de identificação de lesões malignas é semelhante à da ressonância (11,12,14–16).

Aparelhos de ressonância magnética não são amplamente disponíveis nem mesmo nos grandes centros e, quando disponíveis, costumam possuir grande demanda por serem utilizados para a realização de outros exames, em especial do sistema nervoso e musculoesquelético. A mamografia digital com meio de contraste pode ser alternativa à RM, atual padrão ouro no estadiamento e na avaliação de resposta à quimioterapia do câncer de mama.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 MAMOGRAFIA DIGITAL COM MEIO DE CONTRASTE**

A mamografia é a modalidade de imagem mais utilizada para o rastreamento e diagnóstico do câncer de mama, sendo responsável por uma redução na mortalidade por este em até 30% (17). É um exame barato e amplamente disponível, no entanto, sua sensibilidade é limitada, podendo chegar a 30 a 50% em mulheres de alto risco com mamas densas (18,19). Uma vez feito o diagnóstico do câncer de mama, a mamografia pode subestimar o tamanho e a extensão de um tumor, resultando em reoperação naquelas pacientes submetidas a cirurgias conservadoras (20). Além disso, a mamografia tem baixa performance na identificação de focos adicionais após o diagnóstico de câncer de mama (4,21).

Houve melhorias significativas na conversão da mamografia analógica para digital, muito embora esta não tenha demonstrado impacto na sensibilidade global da mamografia. O uso da mamografia digital permite a manipulação das imagens, sendo possível ajustar o nível da janela (faixa de visualização da densidade digital ou brilho da imagem obtida), ampliar a imagem (zoom digital), inverter a janela para melhor identificação de microcalcificações e até mesmo utilizar programas de computador para ajudar na detecção e caracterização de lesões mamárias (CAD – em tradução livre, diagnóstico assistido por computador) (22). Mesmo com todas essas ferramentas, a mamografia digital ainda possui algumas limitações advindas, especialmente, da bi dimensionalidade do método e da falta de contraste tecidual entre as estruturas. A sobreposição tecidual bem como o aumento da densidade mamária esconde lesões ou dificulta a identificação destas. A falta de contraste radiográfico entre o tecido mamário normal e alguns tipos de câncer impossibilita a identificação destes, mesmo quando já conhecido, até mesmo quando se utiliza técnicas tridimensionais (tomossíntese).

O conhecimento adquirido com a densitometria óssea, tomografia de dupla energia, angiografia e ressonância proporcionou o desenvolvimento da mamografia digital com meio de contraste. A escolha do meio de contraste para a mamografia levou em consideração sua disponibilidade, segurança e atenuação em raio-X de diferentes energias. Cada tipo de material demonstra uma mudança relativamente específica na atenuação entre imagens obtidas com um espectro de alta energia e obtidas com um espectro de baixa energia. Esta diferença de atenuação permite uma caracterização precisa de diferentes materiais. O meio de contraste utilizado é o iodo, de preferência não-ionico, hipo ou isoosmolar (6). A energia da camada K do iodo é 33,17 keV, o que determina uma alteração no coeficiente de atenuação do iodo neste ponto, conforme demonstrado na Figura 1. Com isto tem-se uma diferença entre coeficiente de atenuação do iodo e do tecido mamário em imagens obtidas com energia menor e maior que 33,17 keV (6).

A mamografia digital tradicional produz raio-X com energia entre 18-22 keV utilizando filtros de ródio, molibdênio ou prata. Para se obter uma imagem com raio-X de energia acima de 33,17 keV, ou seja, de alta energia, pode-se aumentar a quilovoltagem, determinando um aumento significativo na dose de radiação, ou alterar o filtro utilizado, mudando o espectro dos raio-X. Na mamografia digital com meio de contraste, as imagens de alta energia são obtidas com a utilização de um

filtro de cobre, gerando raio-X com energia entre 33-38 keV, ou seja, acima de 33,17 keV (Figura 2).

Os primeiros relatos da mamografia digital utilizando contraste iodado são de 2002 e 2003 e, desde então, diversos estudos foram publicados sobre o desenvolvimento da técnica de mamografia digital com meio de contraste e sua aplicação clínica (6,8–10). Em 2010, o primeiro modelo de equipamento tornou-se comercialmente disponível na Europa e em 2011 no Brasil e nos Estados Unidos da América (23).

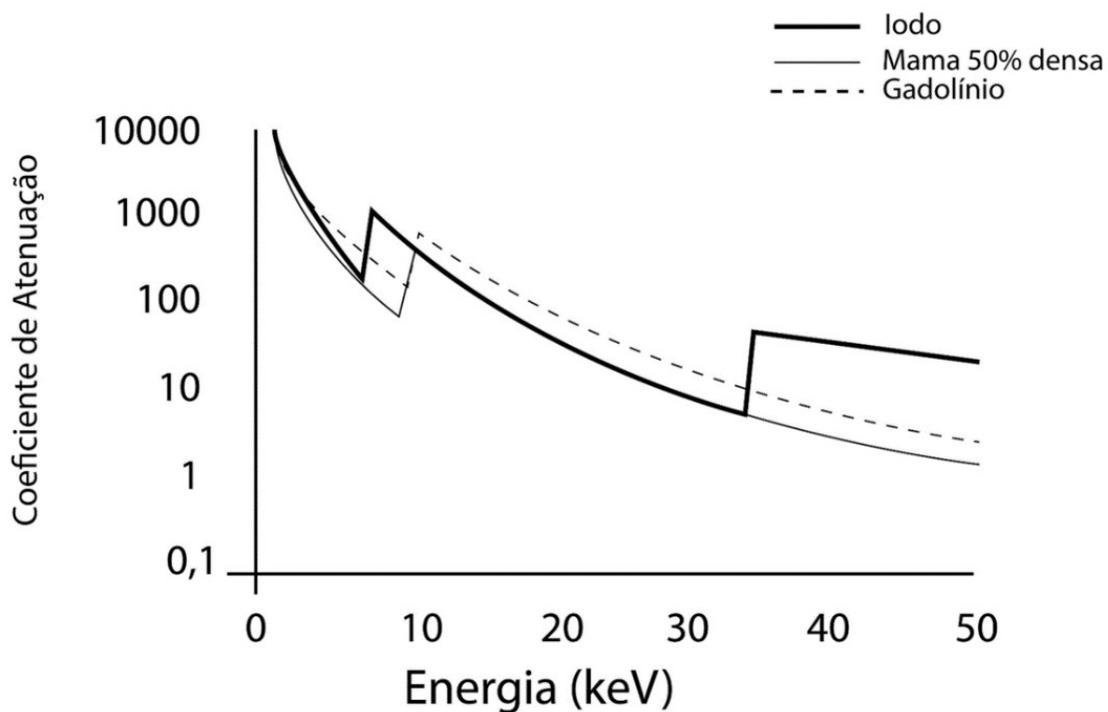


Figura 1 - Coeficiente de atenuação do iodo, do gadolínio e da mama 50% densa em função da energia do raio-X. Fonte: Barra FR (24)

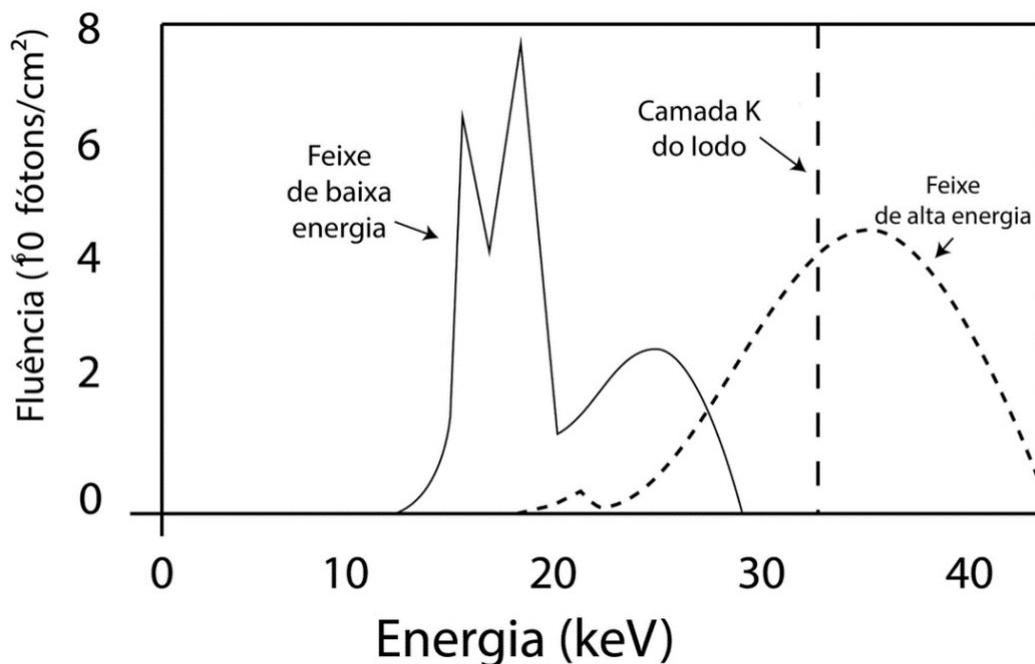


Figura 2 - Espectro dos raios-X dos feixes de baixa e de alta energia. Fonte: Barra FR (24)

Todo novo método diagnóstico é apresentando com diferentes terminologias. Na literatura, o método foi descrito como: angiogramografia, mamografia contrastada, mamografia espectral com contraste, mamografia de dupla energia com contraste, mamografia digital com meio de contraste.

Os equipamentos atualmente utilizados para a realização da mamografia digital com meio de contraste são aparelhos comercialmente disponíveis há alguns anos no Brasil e no mundo submetidos a algumas alterações para possibilitar a exposição de raio-X com dupla energia. A principal alteração realizada é a adição de mais um filtro para a aquisição das imagens de alta energia. Aos tradicionais filtros de molibdênio, ródio e prata se adiciona um filtro de cobre ou de uma combinação de cobre e alumínio (25). Além da adição de um novo filtro, o mamógrafo e a estação de trabalho precisam ser atualizadas para realizar a subtração das imagens de alta energia pela de baixa.

A realização do exame é semelhante ao da mamografia tradicional: com a paciente em pé são adquiridas imagens nas incidências craniocaudal e médio-lateral oblíqua de ambas as mamas. Imagens adicionais também podem ser adquiridas (23).

Cada aquisição é composta por um par de imagens, uma de baixa e outra de alta energia, adquiridas sob a mesma compressão. A imagem com raio-X de baixa

energia é adquirida com o mesmo filtro da mamografia digital, ródio, molibdênio ou prata. A imagem com raio-X de alta energia é adquirida utilizando filtro de cobre. A imagem de baixa energia é subtraída da de alta, gerando uma terceira imagem, chamada de “imagem recombinada”, ou de subtração (Figura 3). Cada incidência, ou seja, um par de imagens, leva entre 10 a 15 segundos para ser adquirido, dependendo da composição e espessura mamária. O exame todo tem duração inferior a 10 minutos (23).

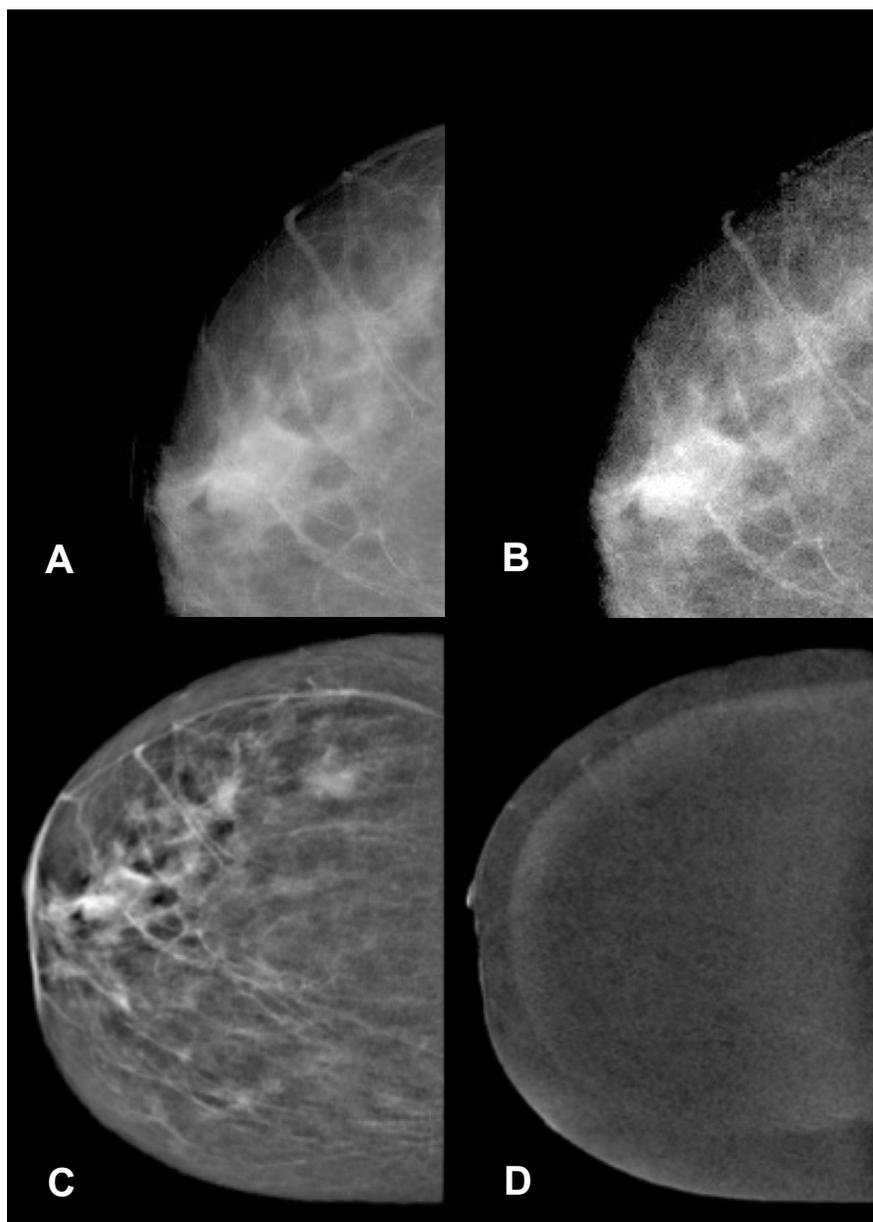


Figura 3 - Mamografia digital com meio de contraste. Aquisição craniocaudal direita. Imagem cruas de baixa (a) e alta energia (b), imagem de baixa energia processada (c) e imagem recombinada (d).

O comportamento das lesões ao contraste iodado e ao gadolínio é semelhante, havendo uma concordância significativa quando se comparou a tomossíntese com meio de contraste à ressonância (26). Os tumores malignos tendem a mostrar o fenômeno de clareamento pelo meio de contraste (*washout*), enquanto as lesões benignas não apresentam realce, ou apresentam realce do tipo persistente.

A sequência de aquisição das imagens ideal ainda não foi definida. O protocolo proposto baseia-se nos conhecimentos adquiridos com a ressonância magnética das mamas (27).

A primeira aquisição é feita 90 a 120 segundos após a administração do meio de contraste. Quando existe uma mama de maior suspeição, inicia-se por ela. Aquisições subsequentes são realizadas, alternando as mamas, conforme a Figura 4. Incidências adicionais podem ser adquiridas, caso necessário (27). A escolha da incidência para se iniciar a aquisição depende da experiência do serviço. A médio-lateral-oblíqua tem como vantagem a visualização de maior quantidade de tecido mamário, porém tem maior susceptibilidade a artefatos, especialmente de movimento. A incidência craniocaudal contempla uma menor quantidade de tecido mamário, porém tem menor susceptibilidade a artefatos.

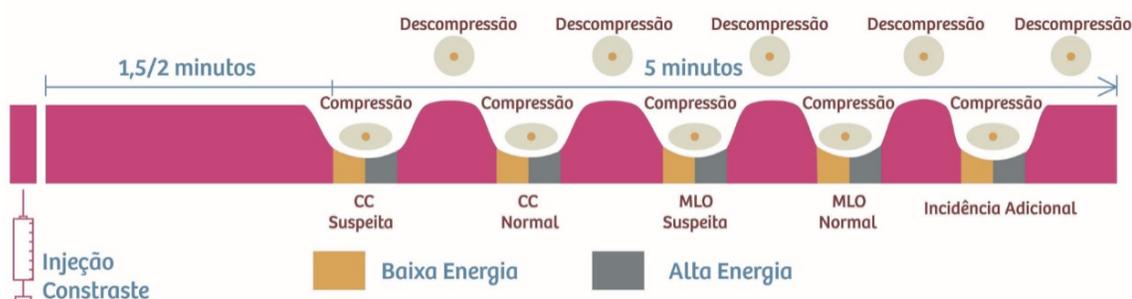


Figura 4 - Protocolo de aquisição da mamografia digital com meio de contraste. Fonte: Barra FR (24)

A mamografia digital com meio contraste produz um par de imagens por aquisição. Automaticamente, imagina-se que a dose de radiação é dobrada, porém isso não acontece. A imagem de alta energia é uma imagem muito filtrada; o filtro de cobre limita o espectro de radiação, barrando raio-X de baixa energia.

A imagem de alta energia corresponde a 25-30% da dose total da MGMC. A dose da imagem de baixa energia é 15% maior que a da mamografia digital

tradicional realizada com dose normal (28–31). A dose glandular média total da mamografia digital com meio de contraste é menor que o limite aceitável determinado pela sociedade europeia para um exame de rastreamento e diagnóstico de câncer de mama (Figura 5).

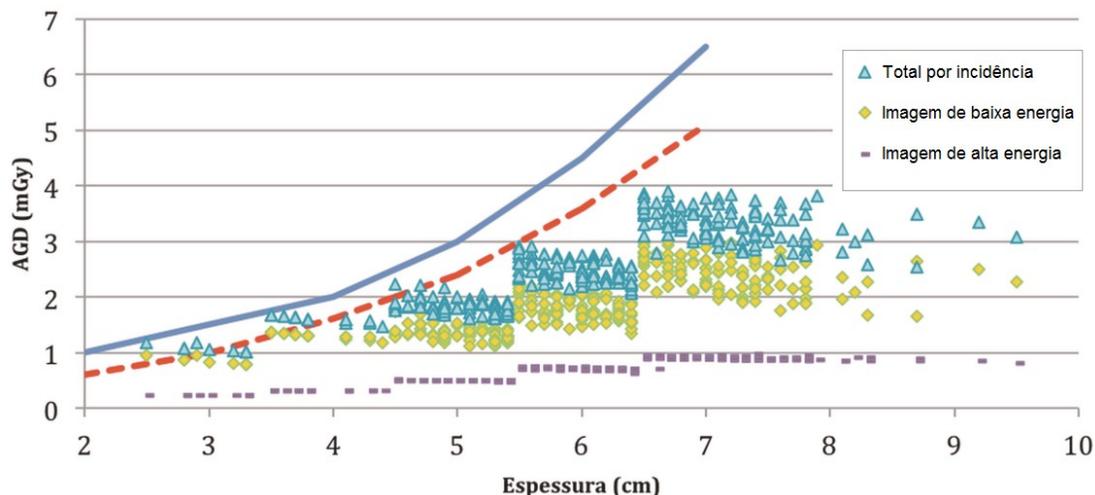


Figura 5 - Dose glandular média das imagens de baixa e alta energia e total por incidência em relação à espessura mamária tendo como referência os limites desejáveis (linha vermelha) e aceitáveis (linha azul) da Sociedade Europeia de Radiologia. Fonte: Barra FR (24)

A imagem de baixa energia visualmente é semelhante à mamografia digital. A administração prévia de contraste endovenoso é a única diferença entre a imagem de baixa energia e a da mamografia digital tradicional (Figura 6). O posicionamento da paciente é o mesmo da mamografia tradicional, assim como a tensão do tubo utilizada na exposição da imagem de baixa energia. Tudo isso motivou vários estudos para validação da imagem de baixa energia como uma imagem de mamografia digital, em especial nos Estados Unidos (32–34).

Foram comparadas a qualidade de visualização da superfície cutânea, de estruturas vasculares, do músculo peitoral, dos ligamentos de Cooper e das microcalcificações bem como a espessura mamária, a força de compressão e a quantidade de tecido visualizado e a conclusão foi que a imagem de baixa energia é equivalente à da mamografia digital. Isso é de fundamental importância pois demonstra que a mamografia digital com meio de contraste pode substituir a mamografia digital além de acrescentar informações sobre o realce das estruturas,

ou seja, não é necessário realizar uma mamografia digital extra, antes ou depois da mamografia digital com meio de contraste (32–34).

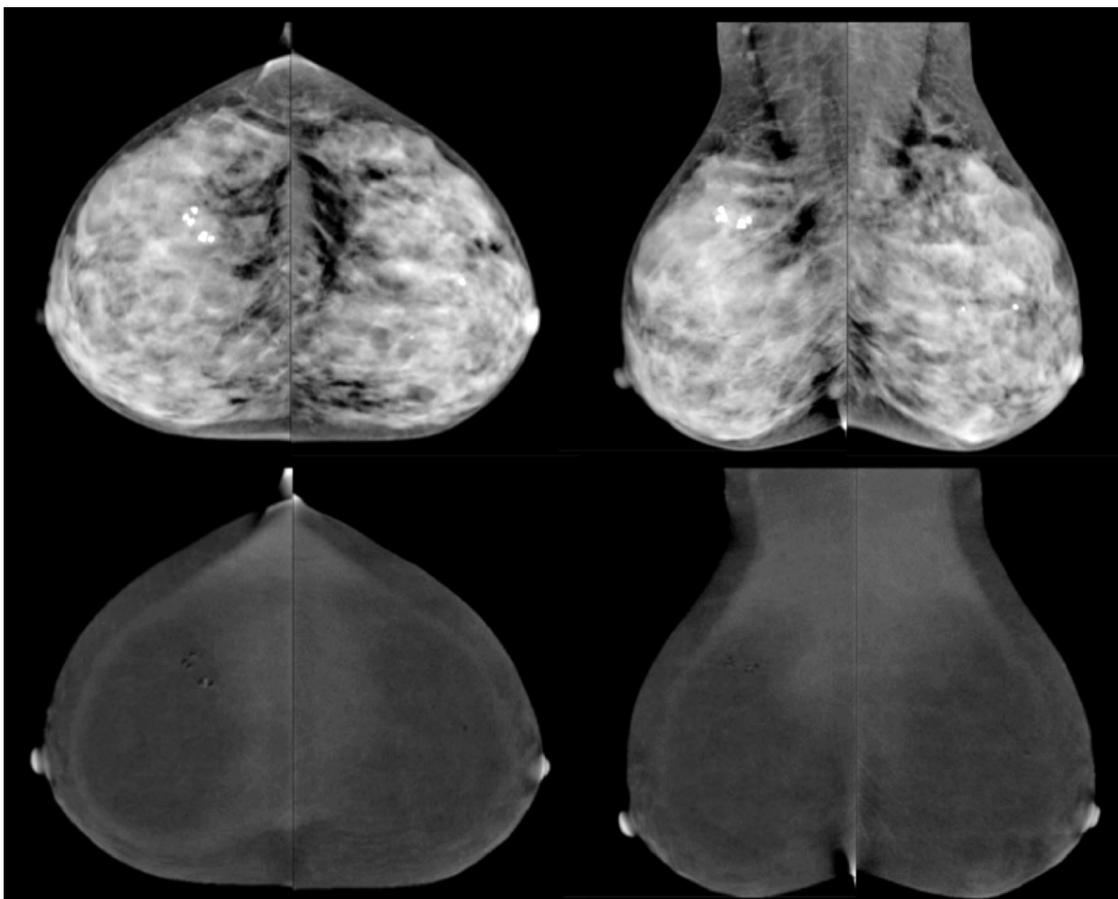


Figura 6 - Mulher com 47 anos e mamas densas. Exame normal. Imagens de mamografia digital (linha superior) e recombinaadas (linha inferior).

A mamografia digital com meio de contraste é um método novo, ainda com poucos estudos com grande amostra populacional. Pode ser utilizada nos casos conhecidos de menor performance da mamografia tradicional, como complemento de achados duvidosos da mamografia, ultrassonografia e do exame físico e também como alternativa à ressonância magnética. As indicações do seu uso ainda não estão bem estabelecidas, mas, com base nas publicações e utilizações atuais, pode-se citar:

- Rastreamento de mulheres de risco elevado

Alternativa à ressonância para rastreamento de mulheres com alto risco para desenvolvimento de câncer de mama (risco de vida superior a 20%), tais como aquelas com mutação dos genes BRCA-1 e BRCA-2 (35–37).

Pela simplicidade da interpretação do método e menor taxa de falsos positivos, as mulheres com risco moderado e até mesmo baixo podem se beneficiar do rastreamento utilizando a mamografia digital com meio de contraste, por exemplo, mulheres com neoplasia lobular intraepitelial, hiperplasia ductal atípica, história pessoal de câncer de mama, incluindo CDIS (Figura 7).

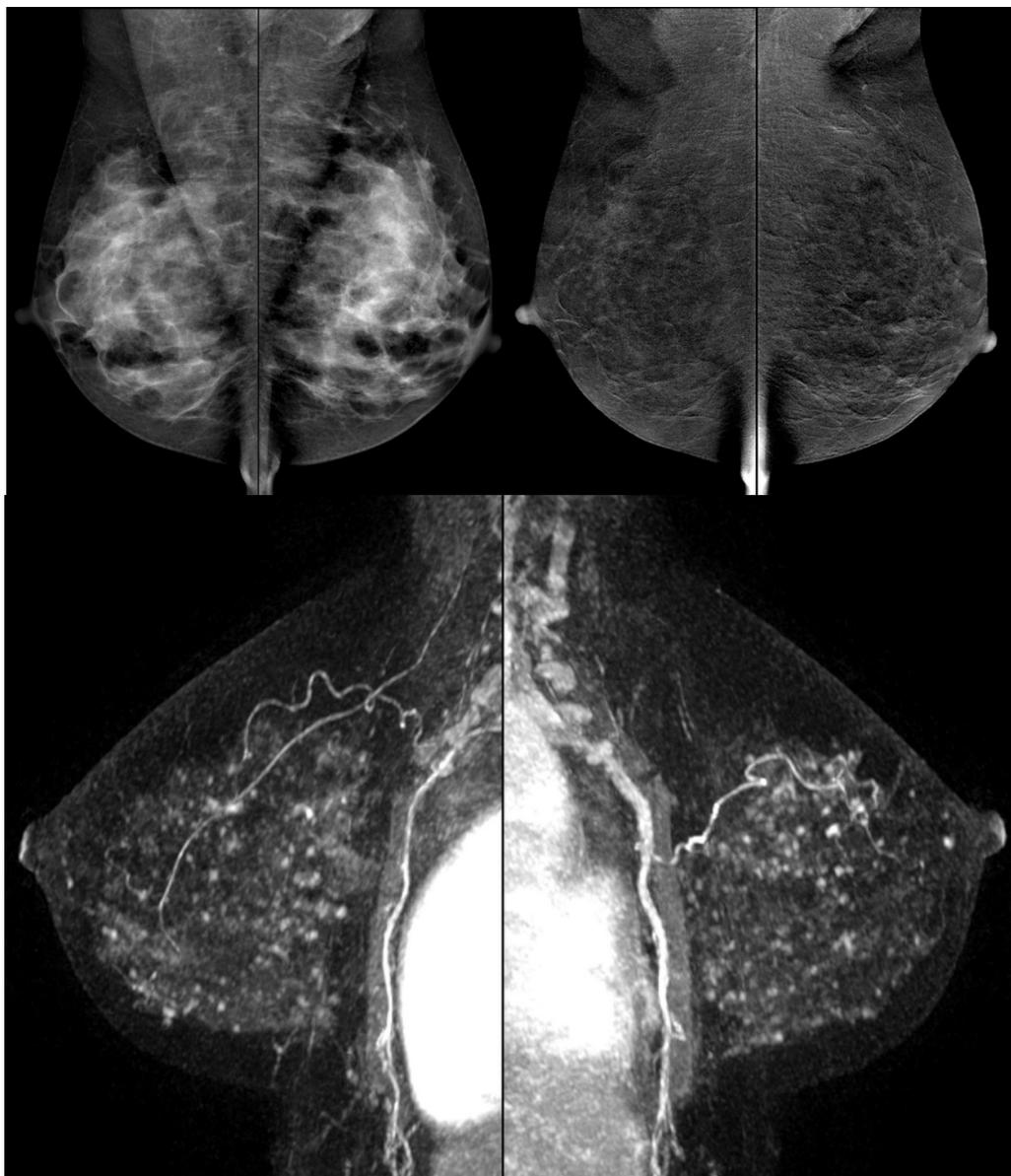


Figura 7 - Rastreamento alto risco. História familiar de CA de ovário e de mama com mamas densas. MGMC na incidência MLO. Mamas densas com acentuado realce de fundo sem achados de suspeição, semelhante à RM.

- Rastreamento de mulheres com mamas densas

A mamografia tem menor performance em mulheres com mamas densas, mesmo associada à ultrassonografia. Em alguns estados dos Estados Unidos os radiologistas são obrigados a citar, no relatório da mamografia, informações sobre a alta densidade mamária, a associação entre mamas densas e o aumento do risco de câncer de mama, as limitações da mamografia na detecção do câncer em mulheres com mamas densas e ainda a necessidade de exames adicionais. A mamografia digital com meio de contraste, por não ter sua performance influenciada pela densidade mamária (imagens de subtração), pode fornecer informações adicionais com aumento na detecção do câncer de mama oculto na mamografia devido a densidade mamária (Figuras 6 e 7) (37–42).

- Solução de problemas

A primeira utilização da mamografia digital com meio de contraste foi para avaliar achados inconclusivos da mamografia tradicional. Nos casos de achados duvidosos na mamografia, ultrassonografia e/ou no exame físico, a mamografia digital com meio de contraste pode ser utilizada para solucionar os problemas e determinar a natureza benigna ou artefactual dos achados ou mesmo elevar o grau de suspeição, determinando a necessidade de investigação histopatológica (42–45).

A mamografia digital com meio de contraste pode ser utilizada para avaliar assimetrias, assimetrias focais, nódulos vistos em apenas uma incidência, nódulos ou adensamentos palpáveis sem expressão ultrassonográfica ou mamográfica (Figura 8). Na presença de múltiplos nódulos, a mamografia digital com meio de contraste pode ajudar a identificar aqueles com maior risco de malignidade, reduzindo biópsias desnecessárias (46,47).

- Avaliação de extensão de doença

A mamografia digital com meio de contraste pode ser útil para determinar a extensão exata da lesão, bem como para identificar focos adicionais na mama ipsi e contralateral (Figura 9). O correto estadiamento é fundamental para a escolha da abordagem cirúrgica adequada bem como da necessidade de uso de quimioterapia ou radioterapia. Estudos demonstraram sensibilidade semelhante à da ressonância magnética para a avaliação da extensão de doença (12,16,30,48).

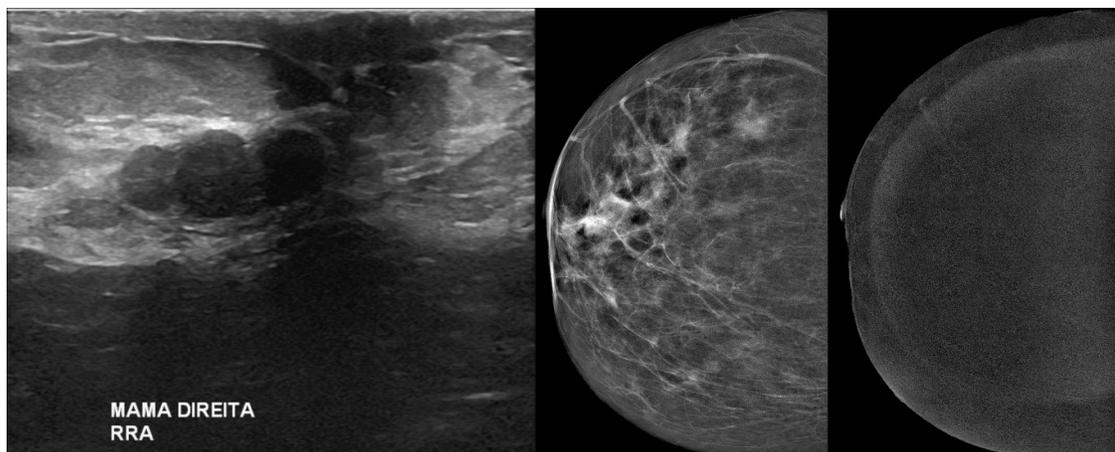


Figura 8 - Avaliação complementar. Ultrassonografia evidenciou nódulo ovoide, hipoeicoico, paralelo a pele, circunscrito. Mamografia digital com meio de contraste na incidência CC da mama direita mostra nódulo ovoide, obscurecido, de alta densidade, na região retroareolar, sem realce. Punção aspirativa confirmou ectasia ductal com conteúdo espesso.

- Avaliação de resposta a quimioterapia

O exame clínico, a mamografia e a ultrassonografia tem baixa performance na avaliação das dimensões tumorais após a quimioterapia. A ressonância magnética apresenta grande utilidade neste cenário, porém costuma superestimar o tumor residual. A mamografia digital com meio de contraste é uma boa alternativa por ser rápida e mais barata que a ressonância. Publicações iniciais demonstraram boa correlação entre a mensuração do tamanho das lesões na mamografia digital com meio de contraste com a ressonância e o estudo histopatológico (Figura 10) (49–52).

- Após cirurgia conservadora com margens positivas

A mamografia digital com meio de contraste pode ser útil para avaliação de lesão residual em pacientes submetidas a cirurgia conservadora com lesão residual na peça cirúrgica, em especial naquelas com contraindicação à ressonância magnética (Figura 11).

- Estudo dirigido de achados identificados somente na ressonância

Realces identificados na ressonância magnética das mamas sem expressão mamográfica ou ultrassonográfica podem ser avaliados com a mamografia digital com meio de contraste a fim de confirmar a existência, e para tentar correlacionar com achados da mamografia tradicional para posterior intervenção (30).

- Alternativa à ressonância magnética das mamas

A mamografia digital com meio de contraste mostrou-se ser boa alternativa a ressonância magnética nas principais indicações, mas principalmente quando das limitações do uso da ressonância magnética, tais como marca-passo, claustrofobia, implantes metálicos, obesidade ou deformidades que dificultem o posicionamento, mamas muito volumosas, materiais metálicos nas mamas como expansores, cateter de quimioterapia, fios cirúrgicos de sutura ou agulhamentos (Figura 11) (33,53,54).

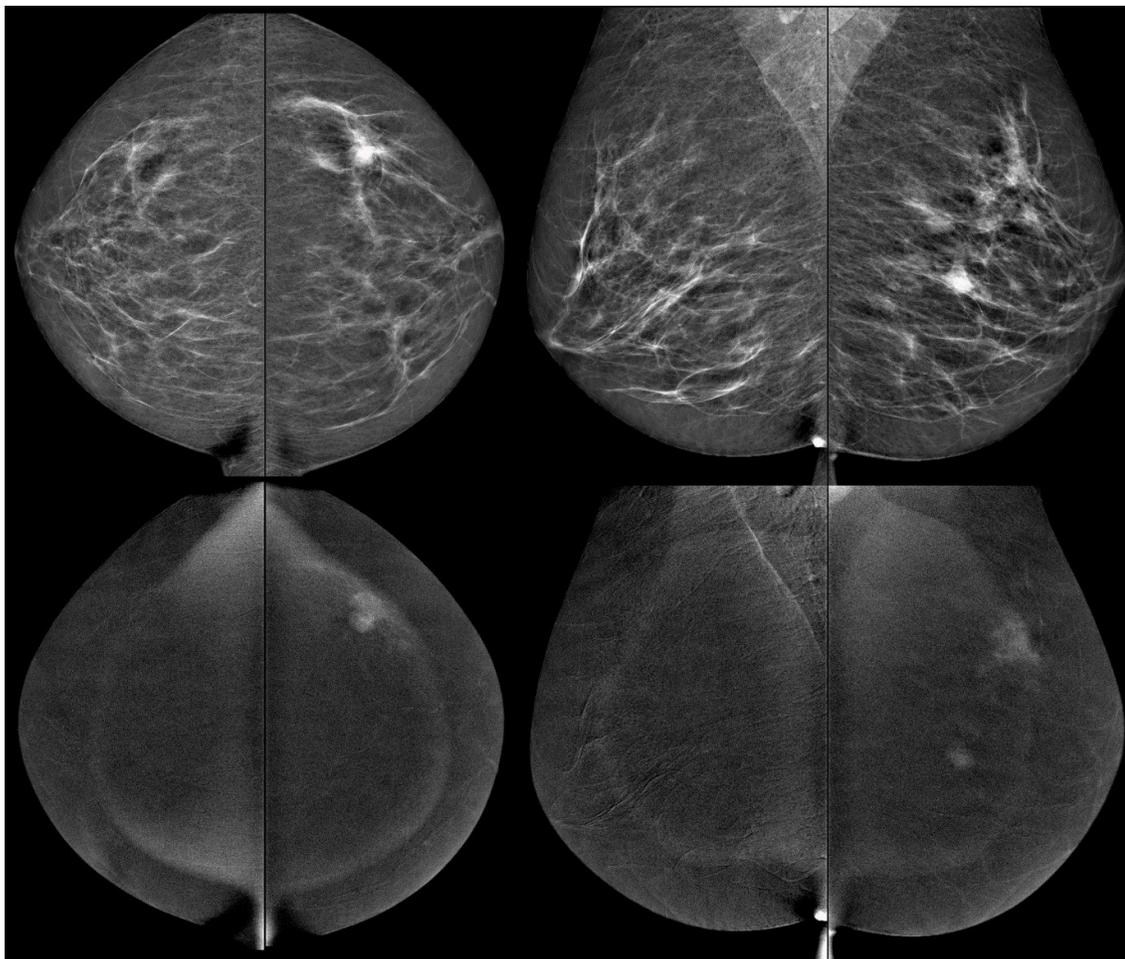


Figura 9 - CDI - estadiamento. Imagens de baixa energia e recombinadas de MGMC. Mamas adiposas. Assimetria focal com distorção arquitetural e realce não nodular, focal, heterogêneo, de intensidade acentuada, no quadrante superolateral esquerdo. Nódulo redondo, circunscrito, de alta densidade, com realce heterogêneo, de alta intensidade, no quadrante inferolateral esquerdo.

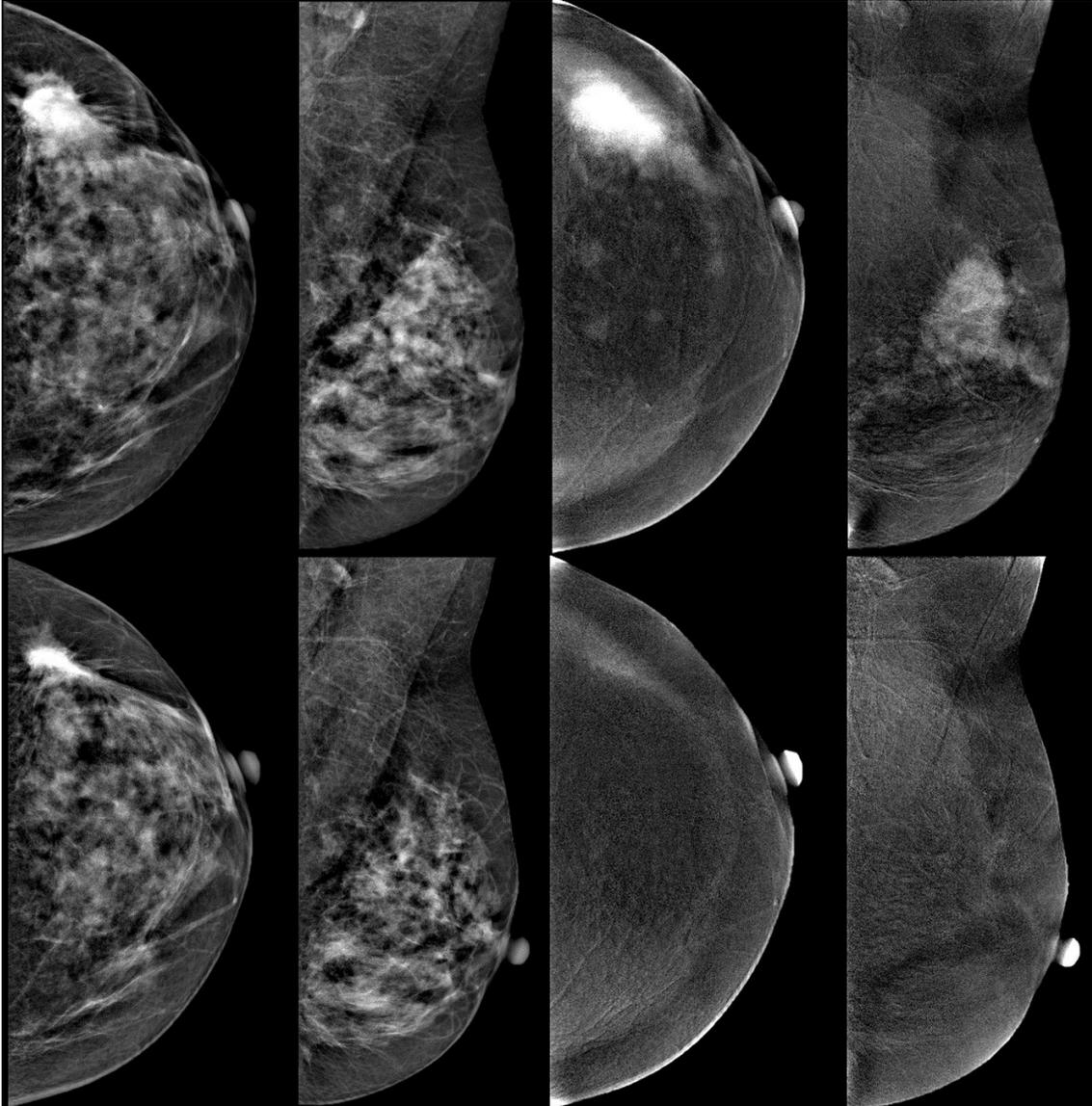


Figura 10 - CDI – avaliação de resposta à quimioterapia. Mamografia digital com meio de contraste: imagens da mama esquerda. O exame de estadiamento (superior) mostra assimetria no quadrante superolateral com realce não nodular segmentar, heterogêneo de intensidade acentuada além de outros focos e de realce. Após a quimioterapia (inferior) observa-se redução das dimensões da assimetria e do realce além de ausência dos focos adicionais.

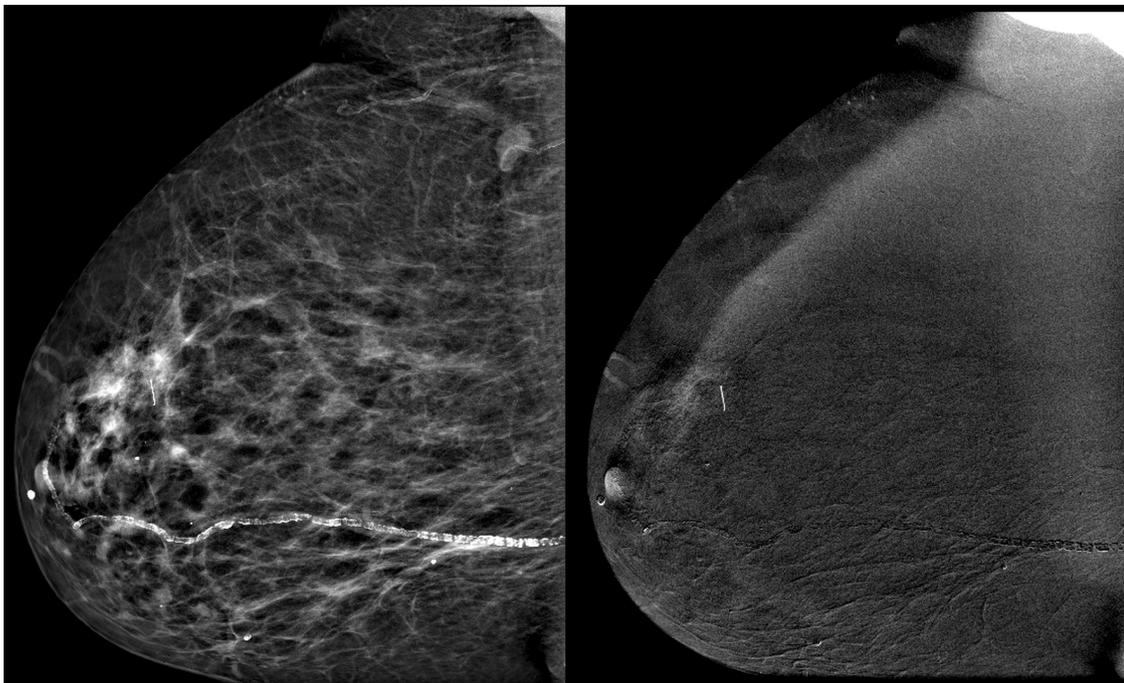


Figura 11 - CDIS – margens positivas. Mamografia digital com meio de contraste: imagens MLO da mama direita. Cirurgia conservadora com margens cirúrgicas positivas. Fragmento de fio de agulhamento periareolar com realce não nodular, focal, heterogêneo. O fio metálico gerou importante artefato de susceptibilidade magnética na ressonância magnética, impossibilitando a avaliação.

## 2.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DAS MAMAS

Um fato amplamente conhecido é que tumores são mais vascularizados que o tecido normal. Para o crescimento tumoral é necessário aporte adequado de oxigênio e nutrientes. Este aporte é dado pela formação de novos vasos, processo de neoangiogênese. A neoangiogênese é um determinante independente de prognóstico, correlacionado positivamente com o grau de metástase, recorrência e taxa de sobrevida. Estes novos vasos tendem a ser malformados, desorganizados, tortuosos e de paredes finas, permitindo que os agentes de contraste intravenosos extravasem para o espaço extra vascular.

Os primeiros estudos que observaram o potencial da neoangiogênese na avaliação do câncer de mama foram realizados na década de 80, utilizando tomografia computadorizada em 1982 (55) e angiografia em 1985 (56,57); porém, nenhuma destas abordagens foi consistente ao ponto de tornar-se uma ferramenta

de uso clínico. Ainda na década de 80, em 1985 e 1986 (58,59), os dois primeiros estudos utilizando a ressonância magnética com administração endovenosa de gadolínio na avaliação das mamas foram publicados.

A ressonância magnética com aquisição de imagens seriadas antes e depois da administração do meio de contraste, fase dinâmica, permitiu estudar a farmacocinética do meio de contraste. Foi observado que lesões malignas apresentam realce inicial rápido com clareamento (“washout”) enquanto lesões benignas apresentam realce inicial lento e progressivo.

A ressonância magnética possui primeiros estudos publicados há mais de 30 anos, porém os estudos clínicos iniciaram na década de 90 (58–60). A ressonância magnética das mamas é hoje o principal método de imagem para diagnosticar doenças mamárias em conjunto com a mamografia, ultrassonografia e a biopsia guiada por imagem. Baseia-se na utilização de um forte campo magnético e ondas eletromagnéticas de baixa energia emitidas e recebidas por bobinas especiais posicionadas próximas das mamas, possibilitando a obtenção de imagens de alta resolução temporal e espacial, permitindo a identificação de lesões e anormalidades mamárias (2). Para o diagnóstico e identificação precisa do carcinoma mamário, a administração endovenosa de contraste paramagnético a base de gadolínio é imprescindível (2).

As principais desvantagens da ressonância magnética das mamas incluem o custo do exame e do equipamento, a disponibilidade de equipamentos capazes de realizar exames de mama com qualidade satisfatória, o longo tempo do exame e as suas contraindicações e dificuldades relacionadas aos pacientes, tais como claustrofobia, insuficiência renal grave, marca-passos e objetos metálicos no corpo (2,3). Quanto ao custo, um exame de ressonância magnética das mamas custa cerca de 10-20 vezes mais do que uma mamografia ou uma ultrassonografia mamária. O tempo habitual de um exame de ressonância magnética das mamas com administração de meio de contraste varia entre 25 e 40 minutos, 2 a 4 vezes mais que a mamografia digital com meio de contraste.

Apesar de ser um dos exames mais completos da atualidade para avaliação mamária, as sociedades europeias e americanas restringem seu uso para indicações com benefício comprovado (3,61). As atuais indicações incluem:

- Rastreamento de mulheres com alto risco para câncer de mama

A ressonância magnética das mamas comprovadamente aumenta a taxa de detecção de câncer de mama em mulheres de risco elevado, ou seja, aquelas com risco absoluto relativo  $\geq 20\%$ . Neste grupo encontram-se mulheres com mutação genética (BRCA 1 e BRCA 2), com história de radioterapia torácica para linfoma de Hodgkin. Está indicada também no rastreamento de mulheres com risco intermediário (15% a 20%), tais como aquelas com história pessoal de câncer de mama e mamas densas ou aquelas com diagnóstico de câncer de mama com menos de 50 anos.

- Estadiamento pré-operatório ipsi e contralateral de mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama

Mulheres com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo e carcinoma ductal in situ se beneficiam da ressonância magnética para determinar a extensão da doença bem como a presença de multifocalidade e multicentralidade. A ressonância é o melhor exame para avaliar a relação do tumor com a fáscia muscular e identificar a extensão para o músculo peitoral maior, serrátil anterior e/ou intercostais.

- Avaliação após cirurgia conservadora com margem positiva

A ressonância magnética das mamas pode ser útil em mulheres com diagnóstico de carcinoma mamário submetidas a cirurgia conservadora com margens cirúrgicas positivas no estudo anatomopatológico para identificar doença multifocal ou multicêntrica oculta.

- Avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante

A ressonância magnética das mamas pode ser útil antes, durante e/ou depois da quimioterapia neoadjuvante para avaliar a resposta e a extensão do tumor residual para planejamento cirúrgico. Ao ser utilizada antes e durante o tratamento quimioterápico, pode ser utilizada para avaliar a resposta medicamentosa, dando a oportunidade de troca precoce de medicação nos casos de ausência de resposta ou progressão de doença.

- Avaliação de mulheres com próteses mamárias de silicone

A ressonância é o melhor exame para avaliação de alterações em implantes e próteses mamárias de silicone bem como de injeções de silicone livre e expansores mamários, salinos ou de silicone. Ao adquirir sequências de imagem onde o silicone fica evidente e/ou suprimido é possível a diferenciação deste com água e solução salina. Na ressonância é possível identificar complicações tais como

rotação da pastilha de localização, contratura capsular, seromas pericapsulares e em especial rotura intra e extracapsular.

- Investigação de carcinoma mamário oculto

Em mulheres com carcinoma mamário metastático axilar ou distante sem alterações mamárias na mamografia ou exame físico, a ressonância pode ser útil para a identificação do tumor mamário oculto.

- Avaliação de mulheres com história pessoal de carcinoma mamário que apresenta suspeita de recorrência

A ressonância mamária pode ser útil na investigação de mulheres com história pessoal de câncer de mama que apresenta suspeita de recorrência quando o exame clínico, mamográfico e/ou ultrassonográfico é inconclusivo.

- Caracterização de lesões

Em raros casos a ressonância pode ser utilizada para a caracterização de lesões quando os exames de imagem e o exame físico são inconclusivos e biópsia guiada por imagem não pode ser realizada. A utilização da ressonância magnética para avaliação de achados suspeitos ou dúbios na mamografia, ultrassonografia e/ou exame físico para descartar ou confirmar uma biópsia não possui evidências e não é recomendada, porém é muito utilizada.

## **2.3 ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

O câncer de mama muitas vezes não é único, podendo ser multifocal e multicêntrico de 6% a 60% dos casos (62). O tamanho do tumor é um forte preditor de recorrência locoregional e a influência da presença de mais de um tumor na mesma mama ainda é controversa (62). O correto estadiamento pré-operatório do câncer de mama é fundamental para a escolha do melhor tratamento cirúrgico bem como para a escolha de tratamento sistêmico neo ou adjuvante.

A quimioterapia neoadjuvante se tornou um importante componente do tratamento multidisciplinar do câncer de mama localmente avançado (63). A principal vantagem da administração da quimioterapia anteriormente à cirurgia é a redução das dimensões tumorais, possibilitando um aumento das chances de tratamento

cirúrgico conservador (64). Outra vantagem é a possibilidade de monitoramento in vivo do tratamento quimioterápico, permitindo a mudança de regime para garantir melhores respostas.

A mensuração precisa do tamanho do tumor residual é essencial para a decisão da cirúrgica. A habilidade de identificar pacientes com resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante ajuda na identificação daqueles que eventualmente necessitam de tratamento adjuvante adicional. Predizer o tamanho do tumor residual é um desafio, não havendo consenso sobre o melhor método a se utilizar (65). A mamografia e ultrassonografia, comumente utilizadas para avaliação das dimensões tumorais no momento do diagnóstico, possuem limitações na mensuração do tumor residual devido a vários fatores, incluindo fibrose, fragmentação e alteração da densidade do tecido tumoral (66,67).

### **2.3.1 Mamografia Digital com Meio de Contraste**

Keune e colaboradores compararam a mamografia com a ultrassonografia para mensuração do tumor residual após quimioterapia neoadjuvante. A mamografia foi inferior na identificação dos tumores residuais na ausência de resposta completa, porém quando positiva, teve performance semelhante à da ultrassonografia na mensuração do tumor residual (68).

No diagnóstico e estadiamento do carcinoma de mama, a mamografia digital com meio de contraste tem performance superior à mamografia digital e à ultrassonografia, sozinhas ou em conjunto, sendo esta semelhante à da ressonância magnética mamária (11,12,14,15,30,43,69–72).

No estadiamento, avaliando a correlação entre as dimensões tumorais na mamografia digital com meio de contraste e no estudo histopatológico, Wang e colaboradores observaram uma diferença média de 0,2 cm, semelhante à da ressonância magnética, enquanto no estudo de Blum e colaboradores a média foi de 0,3 cm, melhor que a da ultrassonografia (16,73).

Em mulheres com diagnóstico recente de carcinoma de mama, Tarfivel e colaboradores observaram que a mamografia digital com meio de contraste é capaz de identificar lesões adicionais e descartar achados previamente suspeitos, levando

a mudança de abordagem cirúrgica, podendo aumentar ou reduzir a extensão da cirurgia, acrescentar quimioterapia neoadjuvante ao tratamento e até mesmo evitar biopsias (70).

Até o momento existem quatro artigos sobre a sua utilização na avaliação de resposta à quimioterapia, sendo um deles os resultados iniciais do nosso estudo. A especificidade da mamografia digital com meio de contraste para detecção de tumor residual variou entre 84% e 95%, sendo comparável à ressonância magnética (49,50,52,74).

O menor estudo, desenvolvido no Instituto do Câncer do Cairo, Egito, incluiu 21 mulheres e avaliou a mamografia digital com meio de contraste apenas no final da quimioterapia neoadjuvante, antes da cirurgia definitiva. A especificidade para avaliação de tumor residual foi de 91% com um valor preditivo positivo de 80% (50).

Um estudo iniciado em 2012 no Hospital Santa Maria Nuova, na região de Régio da Emília, na Itália, comparou a mamografia digital com meio de contraste à ressonância magnética antes, durante e depois a quimioterapia neoadjuvante em 46 mulheres (49). A concordância entre a mamografia digital com meio de contraste e a ressonância magnética foi bem melhor durante o estadiamento do que durante ou após a quimioterapia. A sensibilidade e a especificidade na detecção de resposta patológica completa foram melhores na mamografia digital com meio de contraste que na ressonância magnética.

O maior estudo já publicado, realizado na Mayo Clinic de Phoenix, Arizona, comparou a mamografia digital com meio de contraste com a ressonância magnética em um grupo de 65 mulheres submetidas a quimio ou endocrinoterapia neoadjuvante (52). A sensibilidade e especificidade da mamografia digital com meio de contraste e da ressonância magnética na detecção de tumor residual foram semelhantes, ambas tendo um valor preditivo positivo de mais de 95%.

### **2.3.2 Ressonância Magnética das Mamas**

A ressonância magnética mamária tem sensibilidade superior a mamografia, ultrassonografia e ao exame físico para detecção de câncer de mama tanto in situ quanto invasivo com maior precisão na mensuração das dimensões do tumor (75). A

utilização da ressonância magnética das mamas para o estadiamento locorregional e avaliação da extensão de doença é recomendada pela Sociedades Europeia de Radiologia, pelo Colégio Americano de Radiologia e pela Sociedade de Imagem Mamária dos Estados Unidos, porém ainda não foi comprovado o aumento da sobrevida, a redução da taxa de reoperação e dos custos (75). Ao se utilizar a ressonância magnética no estadiamento, há mudança da abordagem cirúrgica variando entre 4% e 43% (76).

A ressonância magnética mamária tem capacidade de identificar resposta patológica completa e também pode diferenciar resposta patológica completa de carcinoma ductal in situ residual (77–79). Alguns estudos observaram que a performance da ressonância varia de acordo com o grau histológico, expressão dos receptores hormonais e até mesmo o tamanho do tumor antes do tratamento (58,59). Uma das principais críticas à utilização da ressonância magnética para o estadiamento locorregional é a dificuldade de realização de biopsias orientadas por imagem, previamente a abordagem cirúrgica, sendo que, muitas vezes, o tratamento cirúrgico é modificado sem a confirmação histopatológica (76).

Marinovich e colaboradores realizaram uma meta-análise sobre a concordância entre as dimensões do tumor residual após quimioterapia neoadjuvante mensurados na ressonância magnética das mamas com o estudo histopatológico (80). A ressonância magnética superestimou as dimensões do tumor residual tendo uma média da diferença de +0,1 cm, similar à ultrassonografia (+0,1 cm) e menor que a mamografia (+0,4 cm) e o exame físico (-0,3 cm). Além disto, a ressonância apresentou limites de concordância mais estreitos e maior concordância com o estudo histopatológico.

Lobbes e colaboradores, em uma revisão sistemática da literatura que incluiu 35 estudos, observaram que a ressonância magnética pode tanto super quanto subestimar as dimensões do tumor residual, apresentando correlação quase forte com o estudo histopatológico ( $r = 0,698$ ), tendo performance melhor que a mamografia, ultrassonografia e exame físico (81)

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

O objetivo geral do trabalho é avaliar a performance da mamografia digital com meio de contraste na avaliação de resposta à quimioterapia em pacientes com diagnóstico inicial de carcinoma mamário.

#### **3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Comparar a performance da mamografia digital com meio de contraste com a mamografia digital simples na avaliação de resposta do carcinoma de mama à quimioterapia neoadjuvante.

Comparar a performance da mamografia digital com meio de contraste com a ressonância magnética das mamas na avaliação de resposta do carcinoma de mama à quimioterapia neoadjuvante.

Comparar a avaliação das dimensões das lesões realizadas na mamografia digital com meio de contraste, na mamografia digital simples e na ressonância com o estudo histopatológico.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 PACIENTES**

Estudo prospectivo, de validação, com um único grupo, com inclusão amostral por conveniência. O projeto foi apresentado à equipe de mastologia do Hospital de Base do Distrito Federal para maior engajamento da equipe médica. Às mulheres atendidas no ambulatório respectivo com diagnóstico recente de carcinoma de mama foi oferecida a opção de participar do estudo e realizar dois exames de imagem: mamografia digital com meio de contraste e ressonância magnética das mamas.

### **4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Mulher de qualquer raça ou etnia
- Idade maior que 18 anos
- Diagnóstico recente de carcinoma mamário, independentemente do tipo histológico e/ou molecular
- Ler, concordar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido

### **4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Gestante ou lactante
- Implante ou prótese mamária de silicone
- Expansor mamário de silicone ou solução salina
- História de reação alérgica ao meio de contraste iodado

- História de reação alérgica ao gadolínio
- Insuficiência renal grave
- Hipertireoidismo não tratado
- Marca-passo, implantes metálicos ou qualquer outra contraindicação formal à ressonância
- História pessoal de câncer de mama tratado com quimioterapia

#### **4.4 EXAMES DE IMAGEM**

##### **4.4.1 Aquisição dos exames**

###### **4.4.1.1 Mamografia Digital Com Meio de Contraste**

Os exames de mamografia digital com meio de contraste foram realizados em um único aparelho, GE Senographe DS ® (GE Healthare, BUC, França) atualizado para realização de exames de mamografia digital com meio de contraste, recebendo o nome de GE SenoBright ®. A atualização inclui a adição de um filtro composto de cobre e alumínio e troca do computador de aquisição.

Estando a paciente sentada, foi realizada uma punção venosa utilizando um cateter intravenoso periférico de 20G. Uma veia ante cubital ou uma veia calibrosa do antebraço foi utilizada, de preferência do lado contralateral a lesão mamária primária. Com a paciente ainda sentada próxima ao mamógrafo, tendo as mamas livres, foi administrado, meio de contraste iodado não-iônico na concentração de 300mg/ml (Iohexol, Omnipaque ®, GE Healthcare), com o volume de 1,5 ml/kg em um fluxo contínuo de 3 ml/s com o auxílio de uma injetora automática de meio de contraste (Ulrich Ohio Tandem®, Ulrich Medical, Alemanha).

Após a administração do meio de contraste por via endovenosa, a paciente foi levada ao aparelho de mamografia para a realização do exame. Foram realizadas

pelo menos 5 incidências. Em cada incidência, um par de imagens (uma de baixa e outra de alta energia) foi obtido em apneia.

O protocolo do exame de mamografia digital com meio de contraste já foi detalhado por nós previamente (27) e consiste da seguinte sequência de aquisição:

- 80 segundos: incidência craniocaudal da mama com diagnóstico de câncer
- 160 segundos: incidência craniocaudal da mama contralateral
- 240 segundos: incidência médio-lateral-oblíqua da mama com câncer
- 320 segundos: incidência médio-lateral-oblíqua da mama contralateral
- 400 segundos: incidência craniocaudal da mama com diagnóstico de câncer
- 480 segundos: incidência adicional, caso necessário

#### **4.4.1.2 Ressonância Magnética das Mamas**

Os exames de ressonância magnética foram realizados em um aparelho de ressonância magnética de 1.5 Tesla, GE Signa HDxT, com bobina dedicada para avaliação mamária de 8 canais. Foi administrado, por via endovenosa, meio de contraste paramagnético (Gadodiamida, Omniscan®, GE HealthCare) na dose de 0,2 ml/kg com o auxílio de uma injetora automática de meio de contraste (Ulrich Ohio M®, Ulrich Medical, Alemanha).

O protocolo de exame consistiu nas seguintes sequências, na exata ordem de aquisição:

- sequência 2D T1W FSGE no plano axial oblíquo (flip 90°, TR/TE - 467,0/11,0 ms, largura de banda de 62,5 kHz, FOV 20 cm × 20 cm, matriz 384 × 384, corte/espacamento 4/0,4 mm);

- sequência 2D STIR bilateral no plano axial oblíquo (flip 90°, TR/TE/TI 6000/32/150 ms, largura de banda 31,25 kHz, FOV 36 cm × 36 cm, matriz 320 × 192, corte/espacamento 5/1 mm);

- sequência 2D DWI SE EPI no plano axial oblíquo (valor de b de 0 e 750 s/mm<sup>2</sup>, TR/TE 12500/78,2 ms, largura de banda 250 kHz, FOV 32 cm × 32 cm, matriz 256 × 192, corte/espacamento 4/0,4 mm);

- sequência 3D T1W VIBRANT® com supressão de gordura bilateral no plano sagital (flip 15° , TR/TE/TI 4,8/1,8/7,0 ms, largura de banda 50 kHz, FOV 24 cm × 20 cm, matriz 352 × 256, corte/espacamento 3/0 mm) adquirido de forma dinâmica (1 aquisição antes da administração do meio de contraste e 3 aquisições após) com resolução temporal de 87s;

- sequência 3D T1W VIBRANT® com supressão de gordura bilateral no plano axial (flip 15°, TR/TE/TI 4,6/2,1/16,0 ms, largura de banda 62,5 kHz, FOV 32 cm × 32 cm, matriz 320×320, corte/espacamento 1/0mm).

Os exames de mamografia digital com meio de contraste e de ressonância magnética foram realizados no mesmo dia ou o mais próximo possível.

#### **4.4.2 Interpretação das Imagens**

As imagens foram interpretadas por um radiologista com especialização em imagiologia mamária com mais de 5 anos de experiência na interpretação de mamografia digital, mamografia digital com meio de contraste e ressonância magnética mamária.

Os exames de mamografia foram analisados em uma estação de trabalho dedicada para a avaliação de mamografia com dois monitores em escala de cinza de 5MP e um monitor colorido de 1MP (Seno Iris, GE Healthcare). As imagens de baixa energia foram analisadas à parte e foram consideradas como mamografia digital, visto que já foi comprovado que as imagens de baixa energia da mamografia digital com meio de contraste são comparáveis às da mamografia digital de campo total (32–34,82). Para a mamografia digital com meio de contraste, as imagens recombinadas foram analisadas e as mensurações realizadas com base no realce das estruturas ao meio de contraste.

Os exames de ressonância magnética foram avaliados em uma estação de trabalho dedicada com 2 monitores coloridos de 1MP com um programa específico para avaliação dinâmica de ressonância mamária (Advantage Workstation 4.7, GE Healthcare com Ready View e SER). Todo o exame de ressonância foi avaliado, porém as medidas foram realizadas na primeira aquisição pós-contraste da sequência Vibrant, no plano oblíquo, para incluir a maior dimensão tumoral.

O critério de avaliação de resposta de tumores sólidos (RECIST), versão 1,1 (83) foi utilizado para avaliar a resposta do tumor à quimioterapia. A maior dimensão tumoral em cada método foi calculada e, em caso de mais de uma lesão, a soma das dimensões foi considerada como referência.

A resposta à quimioterapia foi classificada da seguinte forma:

- resposta completa (RC): desaparecimento de todas as lesões;
- resposta parcial (RP): redução tumoral  $\geq 30\%$ ;
- doença estável (DE): entre redução de até 30% ou aumento menor que 20%;
- doença em progressão (DP): aumento  $\geq 20\%$  nas dimensões tumorais.

#### **4.5 TRATAMENTO**

O tratamento foi individualizado e decidido em conjunto pelas equipes de mastologia e oncologia do Hospital de Base de Brasília após discussão com a paciente. A escolha do tipo de cirurgia (conservadora ou mastectomia), da abordagem axilar (linfonodo sentinela, esvaziamento axilar) e do tratamento complementar (quimioterapia ou radioterapia neoadjuvante ou adjuvante e/ou hormonioterapia) foi baseada no melhor benefício de sobrevida e qualidade de vida, levando em conta as informações médicas mais atuais sobre o tema. Tanto a abordagem cirúrgica quanto a quimioterapia e radioterapia, quando indicadas como forma de tratamento, foram realizadas no Hospital de Base do Distrito Federal seguindo o protocolo da instituição.

#### **4.6 PADRÃO OURO**

O padrão ouro considerado foi a análise histopatológica da ressecção cirúrgica total das lesões. Todas as pacientes se submeteram a cirurgia ao término do regime de quimioterapia neoadjuvante. A escolha da abordagem cirúrgica ficou a

critério das equipes de mastologia e oncologia em conjunto com as pacientes, podendo ser resseção mamária segmentar ou total.

A avaliação histopatológica dos procedimentos cirúrgicos ou percutâneos foi realizada pelo serviço de anatomia patológica do Hospital de Base do Distrito Federal. O principal intuito foi manter os resultados no prontuário das pacientes e obter uma consistência na análise dos achados.

Os parâmetros avaliados no estudo histopatológico foram subtipo histológico, dimensões tumorais e expressão de receptores de estrogênio, progesterona e proteína HER2. Nos casos de tumor multifocal, a soma dos diâmetros das lesões foi calculada. A ausência de tumor invasivo independente do envolvimento linfonodal e da presença de carcinoma ductal in situ foi considerada como resposta patológica completa (pRC), ou seja, ypT0/is.

#### **4.7 ESTATÍSTICA**

Os relatórios finais dos exames bem como o resultado dos estudos histopatológicos foram tabulados em uma planilha no programa Excel 2013. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do programa de computador MedCalc versão 18.10.2 64bit (MedCalc Software, Bélgica). Um valor de  $p < 0,05$  dos testes foi considerado significativamente estatístico.

As dimensões das lesões mensuradas na mamografia digital com meio de contraste, mamografia digital e ressonância magnética das mamas foram comparadas com as dimensões do estudo histopatológico, considerado padrão ouro. Além disso, as dimensões obtidas na mamografia e mamografia digital com meio de contraste foram comparadas às da ressonância magnética, considerada atualmente o padrão ouro de imagem.

A correlação entre as dimensões foi expressa em gráficos de dispersão e foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson e de concordância de Lin. O coeficiente de correlação de Pearson é uma medida de quão intimamente relacionadas duas variáveis estão de forma linear. O Pearson fornece uma medida de covariação linear entre dois conjuntos de pontuações, sem especificar qualquer grau de correspondência entre os dois conjuntos de valores. O coeficiente de

concordância de Lin, por outro lado, foi criado para fornecer uma medida de confiabilidade baseada na covariação e na correspondência (84).

Além disto, a concordância entre essas medidas foi demonstrada utilizando gráficos de diferenças (Bland-Altman) e foram calculadas a média da diferença, os limites de concordância e a regressão (85). A sensibilidade de um teste foi definida como a proporção de pacientes com um estudo de imagem positivo entre aqueles com tumores residuais no estudo histopatológico. Especificidade foi definida como a proporção de pacientes com um estudo de imagem negativo entre aqueles com resposta patológica completa.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Após as exclusões, foram analisadas 33 mulheres com diagnóstico histologicamente comprovado de carcinoma de mama submetidas a quimioterapia neoadjuvante. A média da idade das mulheres foi de 45 anos, tendo a mais nova 22 anos e a mais velha, 76 anos. Quanto ao estado menstrual, 27 (81,8%) mulheres estavam com ciclos menstruais regulares e 6 (18,2%), na menopausa. A maioria das mulheres estudadas (n=22, 66,7%) possuía mamas densas ou heterogeneamente densas. Mastectomia foi a abordagem cirúrgica mais utilizada (n=24, 72,7%).

O tempo médio entre os estudos de imagem e a cirurgia foi de 40 dias para a mamografia digital com meio de contraste e mamografia digital e 47 dias para ressonância magnética. O tempo médio entre o término da quimioterapia neoadjuvante e a cirurgia foi de 55 dias, variando de 20 a 122 dias.

Quanto ao tipo histológico, a maioria dos tumores avaliados foi de carcinoma ductal invasivo (n=29, 87,9%), seguido por carcinoma invasivo misto (n=3, 9,1%) e carcinoma lobular invasivo (n=1, 3%). A distribuição do subtipo molecular em ordem decrescente foi: luminal B (n=16, 48,5%), luminal A (n=6, 18,2%), triplo negativo (n=10, 30,3%), e HER-2 superexpresso (n=1, 3%). A Tabela 1 apresenta características detalhadas de todas as pacientes da amostra.

Tabela 1 - Características gerais da amostra

Densidade	Tipo histológico	Tipo molecular	Regime QT	Resposta MGMC	Resposta MG	Resposta RM	Resposta histopatológica
ACR c	CDI	Luminal B	TAC	RP	RP	RP	pRP
ACR d	CDI	Luminal B	AC-T	RC	RP	RP	pRC
ACR d	CDI	Luminal B	AC-T	RC	RC	RC	pRP
ACR c	Misto	Luminal B	FAC	RP	RP	RP	pRP
ACR d	CDI	Luminal A	AC-T	DE	DE	DE	pDE
ACR b	CDI	Her2+	TCH	RP	DE	RP	pRP
ACR d	CDI	Luminal B	TAC	RC	RP	RP	pRP
ACR d	CDI	Luminal A	AC	DP	RC	DP	pDP
ACR a	CDI	Luminal B	AC-T	RP	RP	RP	pRP
ACR b	CDI	Tripla negativo	AC-T	RP	RC	RP	pRC
ACR d	CDI	Tripla negativo	AC	DE	RC	DE	pDE
ACR d	CDI	Tripla negativo	AC	RP	RP	DE	pRP
ACR c	CDI	Tripla negativo	AC-T	RC	RC	RC	pRC
ACR b	Misto	Luminal B	AC-T	RP	RP	RP	pRP
ACR b	CDI	Tripla negativo	AC-T	RP	RP	RP	pRP
ACR c	CDI	Luminal B	AC-T	RC	RP	RP	pRP
ACR b	CDI	Luminal B	AC-TH	RC	RP	RC	pRC
ACR b	CDI	Luminal B	FAC-T	RP	RP	RP	pRP
ACR b	CDI	Tripla negativo	AC-T	RC	RC	RC	pRC
ACR d	CLI	Luminal A	AC-T	DE	DE	DE	pDE
ACR c	CDI	Luminal B	AC-T	RP	RP	RP	pRP
ACR b	CDI	Luminal A	AC-T	RC	RC	RP	pRP
ACR c	CDI	Tripla negativo	AC-T	RC	RC	RC	pRP
ACR c	CDI	Luminal B	TAC	RC	RC	RC	pRC
ACR a	CDI	Tripla negativo	AC-T	DE	DE	DE	pDE
ACR c	CDI	Luminal A	AC-T	RP	RC	RP	pRP
ACR c	CDI	Luminal B	AC-T	RC	RP	RC	pRC
ACR d	CDI	Luminal B	AC-T	DP	DP	DP	pDP
ACR c	IDC	Luminal B	AC-T	RC	RC	RC	pRC
ACR c	Misto	Luminal B	AC-T	RC	RP	RP	pRP
ACR b	CDI	Tripla negativo	AC-T	RP	RP	RP	pRP
ACR d	CDI	Luminal A	FAC-T	RP	RP	RP	pRP
ACR c	CDI	Tripla negativo	FAC-T	RP	RP	RP	pRP

ACR a: mamas predominantemente adiposa; b: mamas com densidades fibroglandulares esparsas; c: mamas heterogeneamente densas; d: mamas extremamente densas. CDI: carcinoma ductal invasivo. CLI: carcinoma lobular invasivo. RC: resposta completa. RP (pRP): resposta parcial (patológica). DE: doença estável. DP: doença em progressão.

## 5.2 AVALIAÇÃO DAS DIMENSÕES TUMORAIS

O tamanho tumoral médio no estudo histopatológico após a quimioterapia neoadjuvante foi de 1,6 cm, variando de 0 e 7,5 cm. Resposta patológica completa foi observada no estudo histopatológico do tecido mamário ressecado ao término da quimioterapia em 8 das 33 mulheres analisadas (Tabela 1).

A média do tamanho das lesões foi de 2,4 cm na mamografia digital com meio de contraste, variando de 0 e 13,1 cm; 2,4 cm na mamografia digital, variando de 0 a 7,2 cm, e 3,6 cm na ressonância magnética, variando de 0 a 12,5 cm (Figura 12).

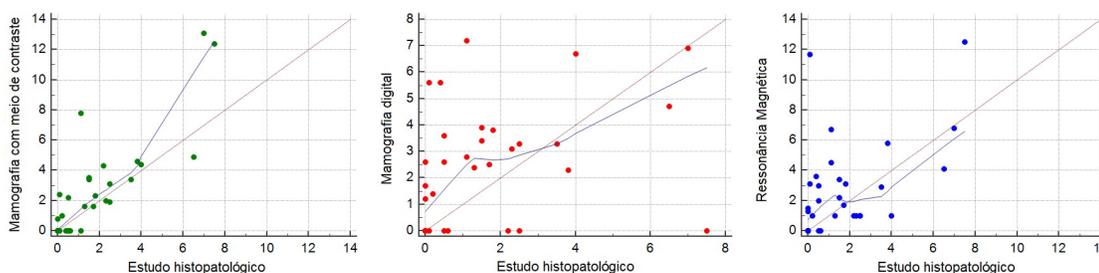


Figura 12 - Gráficos de dispersão demonstrando as medidas (em cm) do tumor residual após o término da quimioterapia nos métodos de imagem em relação ao estudo histopatológico

As medidas tumorais na mamografia digital com meio de contraste divergiram em menos de 1 cm do estudo histopatológico em 23 mulheres (69,7%) e foram superestimadas em mais de 1 cm em 8 (24,2%). Na mamografia digital em 13 mulheres (24,2%) as medidas divergiram em menos de 1 cm e foram superestimadas em mais de 1 cm em 15 (45,4%). Na ressonância, as mensurações divergiram em menos de 1 cm em 12 mulheres (36,3%) e foram superestimadas em 19 (57,6%).

O coeficiente de concordância de Lin entre as medidas realizadas em cada método de imagem e o estudo histopatológico foi de 0,7 para a mamografia digital com meio de contraste, 0,3 para a mamografia digital e 0,4 para a ressonância (Tabela 2). A correlação de Pearson foi de 0,8 para a mamografia digital com meio de contraste, 0,3 para a mamografia digital e 0,5 para a ressonância magnética mamária (Tabela 2).

	Concordância (95% IC)	Correlação (valor de p)	Média da diferença (SD)
<b>MG</b>	0,3 (0,01-0,6)	0,3 (0,06)	0,7 (1,9)
<b>MGMC</b>	0,7 (0,6-0,8)	0,8 (< 0,001)	0,8 (2,5)
<b>RM</b>	0,4 (0,1-0,7)	0,5 (0,01)	1,8 (2,9)

Tabela 2 – Comparação das modalidades de imagem com o estudo histopatológico

A média da diferença entre as medidas na mamografia digital com meio de contraste, mamografia digital e ressonância com o tumor residual no estudo histopatológico foi de 0,8 cm, 0,7 cm e 1,8 cm, respectivamente. Os limites de concordância e dados mais detalhados do diagrama de Bland-Altman estão expostos na Tabela 3 e na Figura 13.

	Média (p)	Limite inferior (95% IC)	Limite superior (95% IC)
<b>MG</b>	0,8 (0,08)	-4,1 (-5,7 a -2,6)	5,7 (4,1 a 7,3)
<b>MGMC</b>	0,8 (0,02)	-2,9 (-4,1 a -1,7)	4,5 (3,3 a 5,6)
<b>RM</b>	1 (0,04)	-4,3 (-6 a -2,7)	6,3 (4,6 a 8)

Tabela 3 – Dados do diagrama de Bland-Altman

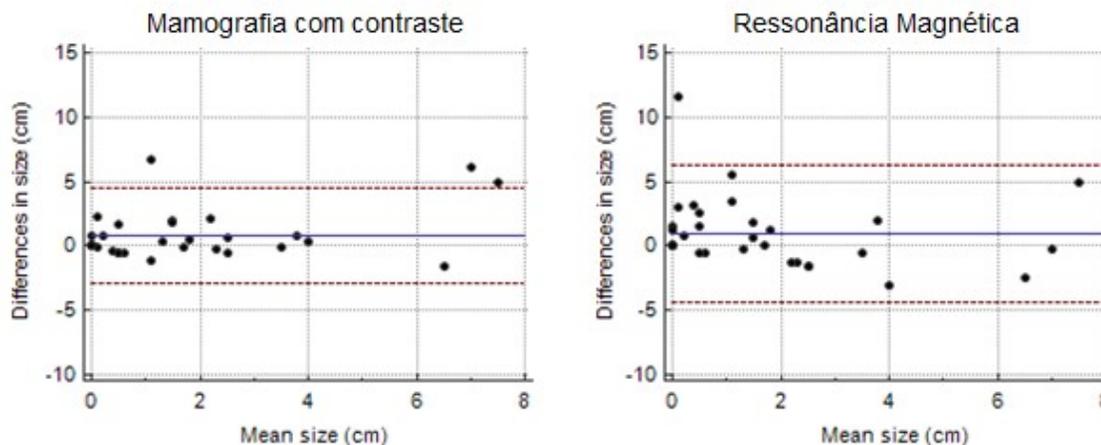


Figura 13 - Gráfico de Bland-Altman comparando as dimensões do tumor residual na mamografia digital com meio de contraste e na ressonância magnética com o estudo histopatológico

### 5.3 RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA E TUMOR RESIDUAL

Resposta patológica completa foi obtida em 8 casos (24,2%); todos CDI, 6 (75%) luminal B e 2 (25%) triplo negativo. Resposta radiológica completa foi observada em 13 mulheres (39,4%) na mamografia digital com meio de contraste, 11 (33,3%) na mamografia digital e 6 (18,2%) na ressonância magnética. Entre as oito pacientes que tiveram resposta patológica completa, a mamografia digital com meio de contraste apresentou resultado falso positivo em apenas um caso enquanto a mamografia digital foi positiva em três e a ressonância magnética em dois (Figura 14). A especificidade da mamografia digital com meio de contraste para identificar a resposta patológica completa foi de 87,5%, melhor que o encontrado pela ressonância magnética, 75% (Tabela 4). Na mamografia digital, três assimetrias focais foram incorretamente caracterizadas como doença residual, medindo 1,2 cm e 1,7 cm (Figura 15).

Entre as 25 mulheres que apresentaram tumor residual no estudo histopatológico, a mamografia digital com meio de contraste e a mamografia digital foram positivas em 19 delas enquanto a ressonância magnética foi positiva em 23 (Figura 16). Doença em progressão foi corretamente descrita na mamografia digital com meio de contraste e na ressonância magnética das mamas nos dois casos existentes, um deles incorretamente caracterizado como resposta completa à mamografia (Figura 17).

Maior sensibilidade foi encontrada pela ressonância magnética, 92%, seguida pela mamografia digital com meio de contraste e mamografia digital, ambas 76% (Tabela 4). O valor preditivo positivo (VPP) para detecção de doença residual foi de 95% para mamografia digital com meio de contraste, 86,4% para mamografia digital e 92% para ressonância magnética. O valor preditivo negativo (VPN) foi de 53,8% para mamografia digital com meio de contraste, 45,4% para mamografia digital e 75% para ressonância magnética das mamas.

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	AUC
<b>MG</b>	76%	62,5%	86,4%	45,4%	0,8
<b>MGMC</b>	76%	87,5%	95%	53,8%	0,8
<b>RM</b>	92%	75%	92%	75%	0,9

Tabela 4 – Desempenho das modalidades de imagem na detecção de tumor residual pós QTNEO

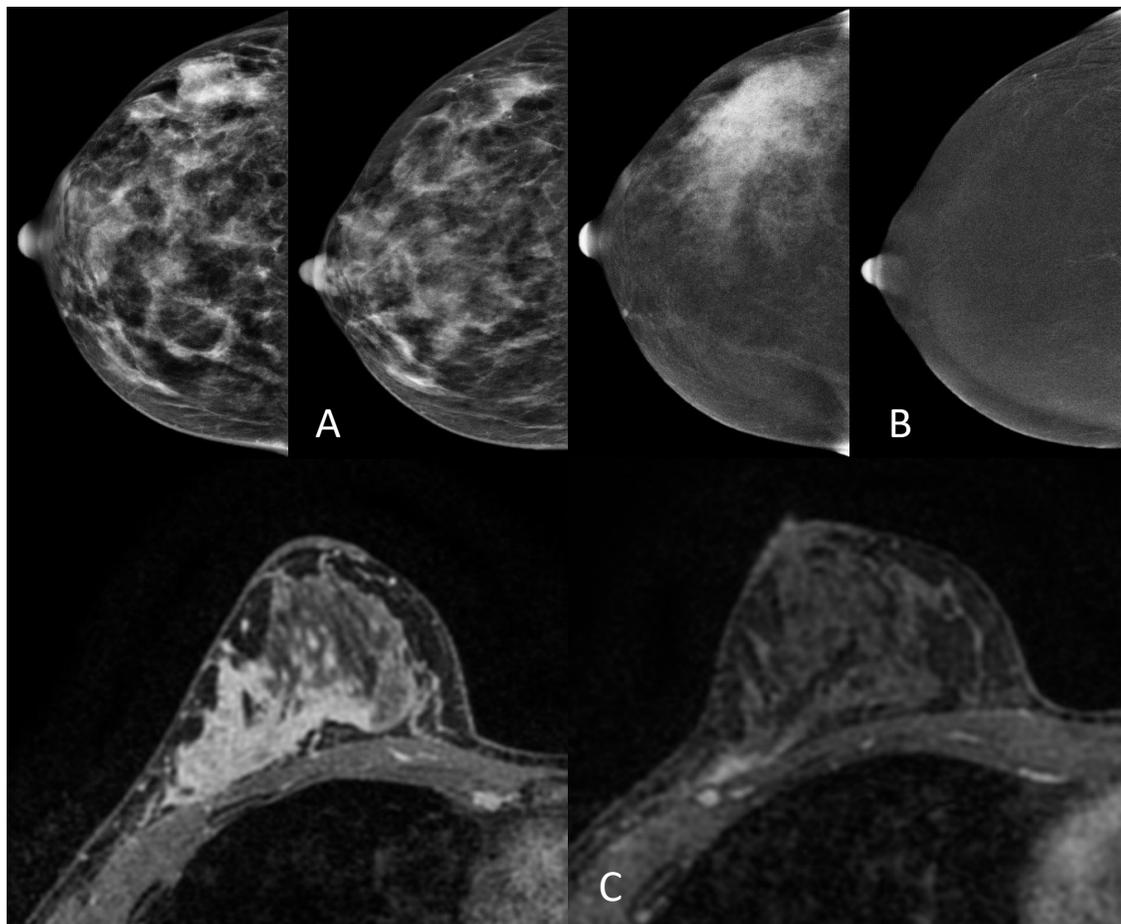


Figura 14 - Mulher de 39 anos. Carcinoma ductal invasivo com resposta patológica completa. MG (a), MGMC (b) e RM (c) pré e pós-QTNEO. Assimetria focal é vista no quadrante externo na MG (a). A MGMC pré-QTNEO (b) e a ressonância magnética (c) mostram realce não-nodular segmentar. A MG pós-QTNEO (a) e a ressonância magnética (c) mostraram incorretamente doença residual, enquanto a MGMC foi negativa.

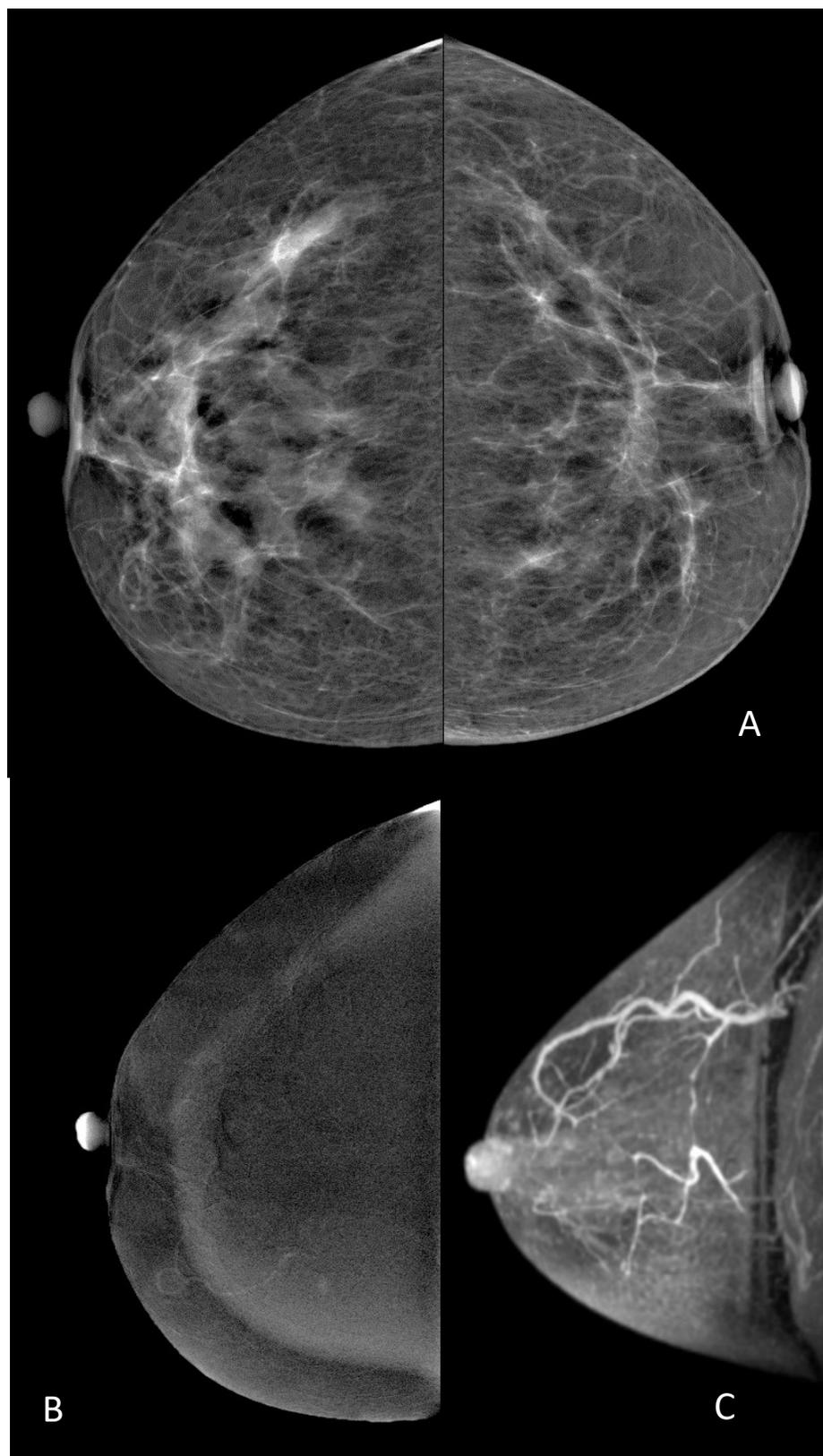


Figura 15 - Mulher de 52 anos. Carcinoma ductal invasivo com resposta patológica completa. Exame após o término da quimioterapia neoadjuvante. A assimetria focal é detectada no quadrante superior

externo da mama direita (a). Não se observam lesões na mamografia digital com meio contraste (b) nem na ressonância magnética

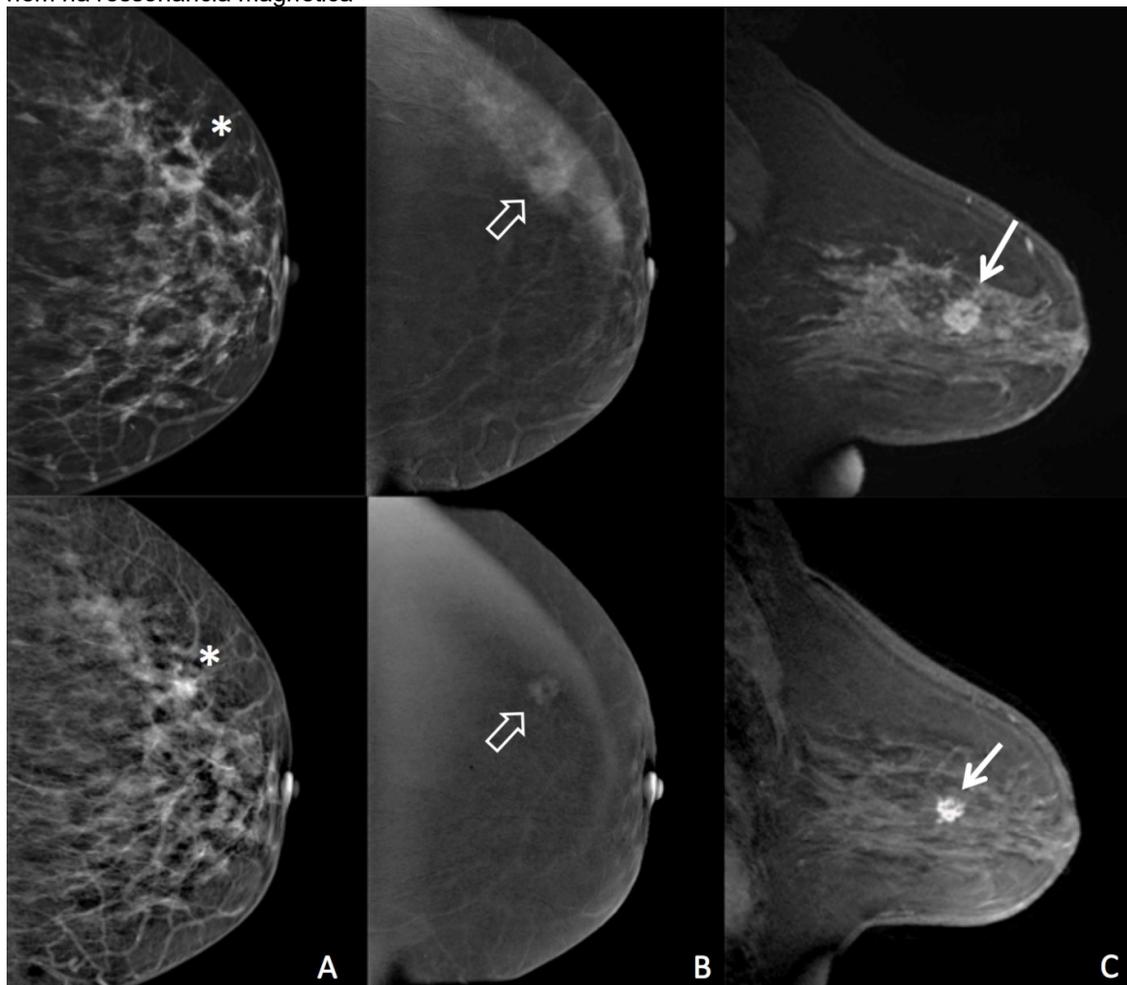


Figura 16 - Mulher de 42 anos. Carcinoma ductal invasivo após quimioterapia neoadjuvante com doença residual. MG (a), MGMC (b) e RM (c) Pré-QTNEO (linha superior) e pós-QTNEO (linha inferior). Um nódulo com calcificações e distorção pode ser visto na MG (\*). Realce nodular com margens irregulares foi evidenciado na MGMC (seta aberta) e RM (seta).

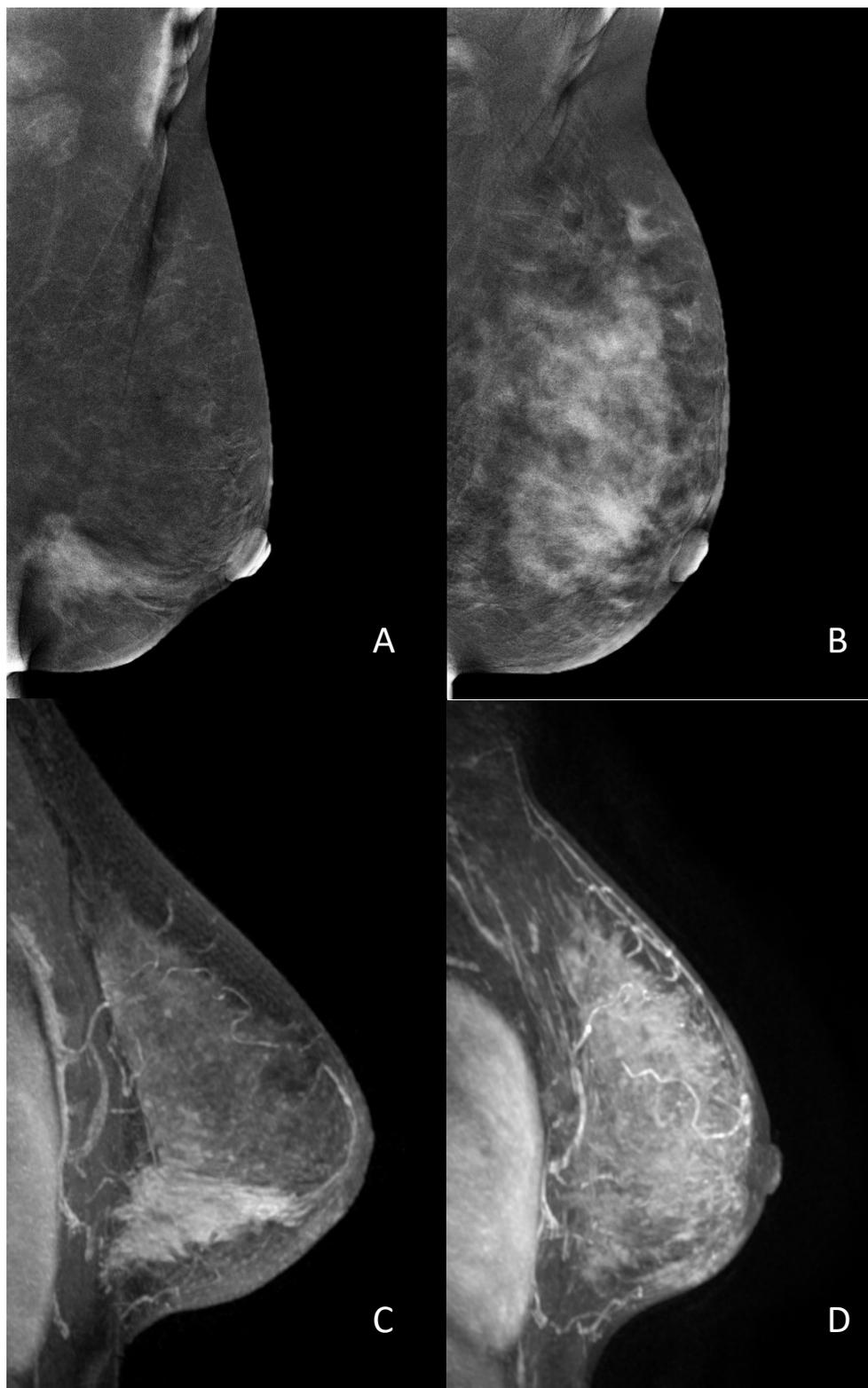


Figura 17 - Mulher de 34 anos. Carcinoma ductal invasivo com doença progressiva. Realce segmentar não-nodular foi detectado no quadrante inferomedial da mama esquerda na mamografia

digital com meio de contraste (a) e ressonância magnética (c) antes da QTNEO. Após QTNEO, um realce não-nodular difuso foi detectado na MGMC (b) e RM (d).

#### 5.4 COMPARAÇÃO ENTRE MAMOGRAFIA DIGITAL COM MEIO DE CONTRASTE E RESSONÂNCIA MAGNÉTICAS DAS MAMAS

A média das diferenças das mensurações entre a mamografia digital com meio de contraste e a ressonância magnética das mamas foi de -0,8 cm (DP = 2,8). O coeficiente de concordância de Lin foi de 0,7 (IC 95% 0,4 a 0,8) e a correlação de Pearson foi de 0,7 ( $p = 0,0003$ ). Os limites de concordância entre as modalidades foram de -6,3 a 4,7 cm. Em comparação com a ressonância magnética, as mensurações na mamografia digital com meio de contraste divergiram em menos de 1 cm em 54,5% e subestimaram o tamanho em mais de 1 cm em 31,8% dos casos. Todos as pacientes consideradas como tendo uma resposta radiológica completa na ressonância magnética tiveram estudos negativos na mamografia digital com meio de contraste.

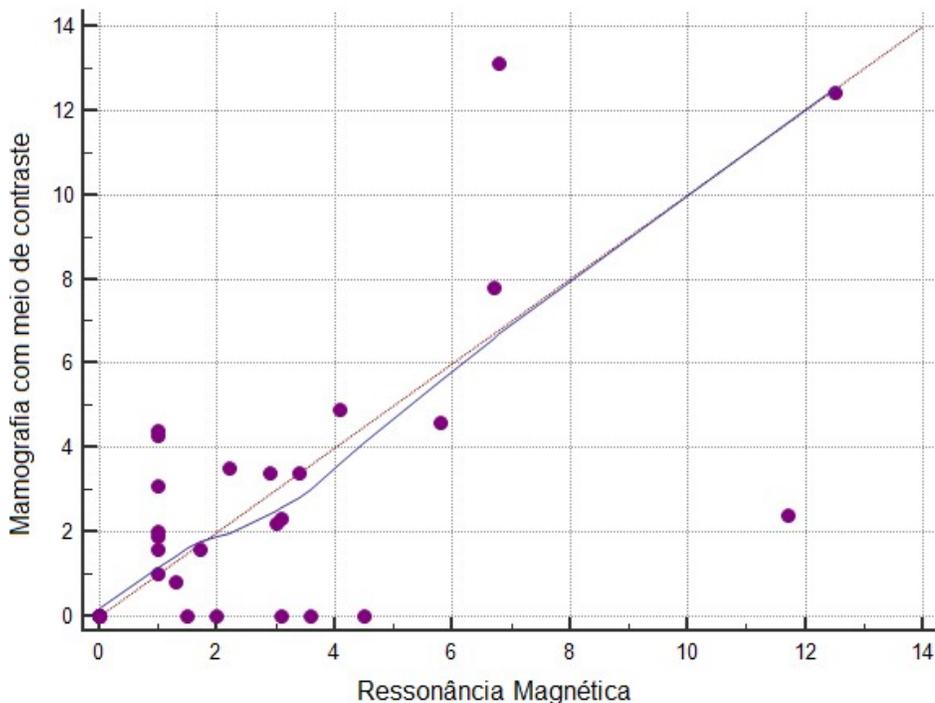


Figura 18 - Gráfico de dispersão comparando as medidas na mamografia com meio de contraste com as da ressonância magnética das mamas

## 6 DISCUSSÃO

A avaliação precisa da doença residual no final da quimioterapia neoadjuvante é imperativa para o planejamento cirúrgico. Atualmente, a RM é aceita como o melhor método de imagem para o monitoramento do tratamento (79,81,86). A mamografia digital com meio de contraste foi proposta como uma alternativa à RM devido ao seu menor tempo de exame, melhor tolerância, menor preço e tempo de leitura. Demonstrou-se que a mamografia digital com meio de contraste é comparável à ressonância magnética em relação à detecção do câncer e avaliação da extensão da doença (14,87–90).

Em nosso estudo, avaliamos a mamografia digital com meio de contraste para detectar e medir o tumor residual após QTNEO. Todos os métodos de imagem superestimaram o tamanho do tumor residual na maioria dos pacientes. A diferença entre a QTNEO e os resultados histopatológicos foi de 1 cm em quase 70% dos casos. Diferença similar foi relatada em estudo recente com pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante e terapia endócrina (52). O limite de concordância com o tumor residual foi menor para a mamografia digital com meio de contraste e mais amplo para a ressonância, o oposto do encontrado por Patel e colegas (52). Isso pode ser explicado porque, em nosso estudo, a ressonância magnética superestimou o tamanho do tumor residual em quase 60% dos casos. A mamografia digital com meio de contraste apresentou um bom coeficiente de concordância e uma boa correlação com o tamanho do tumor patológico. Coeficiente de concordância de Lin semelhante, próximo a 0,8, foi relatado em estudos realizados nos Estados Unidos e na Itália (49,52).

A ressonância magnética apresentou a melhor sensibilidade e área sob a curva característica do operador do receptor (AUC) para detectar tumor residual após QTNEO. A mamografia digital com meio de contraste apresentou melhor especificidade e VPP do que a RM e a MG. Dois dos três estudos que avaliaram a mamografia digital com meio de contraste também encontraram alta especificidade e VPP da mamografia digital com meio de contraste em mulheres com câncer de mama localmente avançado (50,52). Um exame de mamografia digital com meio de

contraste positivo, realizado no final da quimioterapia neoadjuvante, está altamente associado ao tumor residual na patologia e pode ajudar na decisão do tratamento.

Muito importante na prática clínica é comparar a mamografia digital com meio de contraste com o atual padrão ouro de imagem, a ressonância magnética das mamas. Iotti e colaboradores avaliaram 46 mulheres antes, durante e depois da quimioterapia neoadjuvante (49). Os exames de mamografia digital com meio de contraste positivos tiveram correlação com tumor residual no estudo histopatológico em todos os casos (VPP de 100%) enquanto os exames de ressonância magnética tiveram performance um pouco inferior (VPP de 96%). Nossos dados são semelhantes, tendo a mamografia digital com meio de contraste apresentado VPP de 95% e a ressonância magnética de 92%. A concordância das dimensões da mamografia digital com meio de contraste e da ressonância com o estudo histopatológico encontrado por Iotti também se assemelhou aos nossos resultados, 0,8/0,6 e 0,7/0,4, respectivamente. Ao se comparar a mamografia digital com meio de contraste com a ressonância magnética no final da quimioterapia neoadjuvante, o coeficiente de concordância de Lin foi o mesmo, ambos, 0,7. Patel e colaboradores compararam a mamografia digital com meio de contraste com a ressonância magnética na avaliação de resposta em sessenta e cinco mulheres submetidas a quimio e endocrinoterapia neoadjuvante (52) e encontraram valores preditivos positivos na MGMC e na RM similares, 96,7% e 96,9%, um pouco melhores que os do no nosso estudo, 95% e 92%. No nosso estudo, todas as mulheres sem realce residual na RM apresentaram estudos negativos na MGMC.

## 6.1 LIMITAÇÕES

Este estudo teve potenciais limitações. Foi um estudo de instituição única, e a pequena população de estudo, a predominância de carcinoma ductal e a distribuição de subtipos moleculares podem limitar a aplicabilidade de nossos resultados à população em geral.

Para uma melhor comparação com a ressonância magnética, a análise da mamografia digital com meio de contraste baseou-se apenas em imagens recombinadas. Existe o risco de se perder calcificações sem realce, o que pode

subestimar as medidas residuais do tumor muito embora, em nosso estudo, não foi identificado nenhum caso de microcalcificações residuais pós quimioterapia.

Embora o radiologista tenha sido cegado para os resultados do estudo histopatológico ao revisar a mamografia digital com meio de contraste e a ressonância magnética das mamas, todos os estudos foram revisados pelo mesmo radiologista, introduzindo viés inerente. A mensuração das dimensões tumorais foi realizada apenas por um radiologista em um único momento. Além do viés de memória, apesar da boa reprodutividade e pequena variação interobservador da mamografia com meio de contraste, em especial na avaliação de pequenas lesões residuais pós quimioterapia, existe uma variabilidade inter e intraobservador inerente a qualquer método de imagem.

A população estudada foi pequena e heterogênea. Não foi possível realizar análise estatísticas da relação dos agentes quimioterápicos, histologia do tumor e subtipo molecular no desempenho da mamografia digital com meio de contraste.

## 7 CONCLUSÕES

Nossos dados sugerem utilidade da mamografia digital com meio de contraste na avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante e determinação da presença de tumor residual.

A mamografia digital com meio de contraste apresentou alta correlação e concordância com a histopatologia para mensuração de tumores residuais após a quimioterapia neoadjuvante.

A mamografia digital com meio de contraste apresentou melhor performance na detecção de tumor residual que a mamografia digital tendo também melhor concordância e correlação com o estudo histopatológico.

Em relação à ressonância magnética, observamos que a mamografia digital com meio de contraste apresentou alta concordância e correlação e na presença de tumor residual tendo especificidade e valor preditivo positivo semelhantes.

Nossos achados são encorajadores, uma vez que a mamografia digital com meio de contraste pode ser útil para pacientes com contra-indicações à ressonância magnética e pacientes em regiões com disponibilidade limitada de ressonância magnética ou falta de reembolso pelos planos de saúde.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil/ Estimate 2018: Cancer Incidence in Brazil/ Estimación 2018: Incidencia de Cáncer en Brasil. 2018.
2. Kuhl C. The Current Status of Breast MR Imaging Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice. *Radiology*. 2007;244(2):356-78.
3. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *European Radiology*. 2015;25(12):3669-78.
4. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter BW, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. *Radiology*. 2004;233(3):830-49.
5. Dębska-Szmich S, Krakowska M, Czernek U, Habib-Lisik M, Zięba A, Potemski P. The role of preoperative systemic treatment in patients with breast cancer. *Contemporary oncology (Poznań, Poland)*. 2016;20(2):93-101.
6. Skarpathiotakis M, Yaffe MJ, Bloomquist AK, Rico D, Muller S, Rick A, et al. Development of contrast digital mammography. *Medical Physics*. 2002;29(10):2419-26.
7. Niklason L, Christian B, Niklason L, Kopans D, Castleberry D, Opsahl-Ong B, et al. Digital tomosynthesis in breast imaging. *Radiology*. 1997;205(2):399-406.
8. Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, Larke FJ. Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Subtraction Mammography: Feasibility. *Radiology*. 2003;229(1):261-8.
9. Diekmann F, Diekmann S, Jeunehomme F, Muller S, Hamm B, Bick U. Digital Mammography Using Iodine-Based Contrast Media: Initial Clinical Experience With Dynamic Contrast Medium Enhancement. *Investigative Radiology*. 2005;40(7):397.
10. Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, Shumak RS, Danjoux NM, Guneseckara A, et al. Contrast-enhanced Digital Mammography: Initial Clinical Experience. *Radiology*. 2003;228(3):842-50.
11. Fallenberg E, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Jngh, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection

- of breast cancer and assessment of tumour size. *European Radiology*. 2014;24(1):256–64.
12. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Heerdt AS, Thornton C, Moskowitz CS, et al. Bilateral Contrast-enhanced Dual-Energy Digital Mammography: Feasibility and Comparison with Conventional Digital Mammography and MR Imaging in Women with Known Breast Carcinoma. *Radiology*. 2013;266(3):743–51.
13. Hobbs MM, Taylor DB, Buzynski S, Peake RE. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2015;59(3):300–5.
14. Łuczyńska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E, Dyczek S, Ryś J, Herman K, et al. Comparison between Breast MRI and Contrast-Enhanced Spectral Mammography. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2015;21:1358–67.
15. Thibault F, Balleyguier C, Tardivon A, Dromain C. Contrast enhanced spectral mammography: better than MRI? *European Journal of Radiology*. 2012;81:S162–4.
16. Wang Q, Li K, Wang L, Zhang J, Zhou Z, Feng Y. Preclinical study of diagnostic performances of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI for breast diseases in China. *SpringerPlus*. 2016;5(1):763.
17. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ*. 1988;297(6654):943–8.
18. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(17):1773–83.
19. Tabár L, Vitak B, Chen T, Yen A, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*. 2011;260(3):658–63.
20. An Y, Kim S, Kang B. Residual microcalcifications after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: comparison of the accuracies of mammography and MRI in predicting pathological residual tumor. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15(1):198.
21. Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Liberman L. Imaging Breast Cancer. *Radiologic Clinics of North America*. 2007;45(1):45–67.

22. Rafferty EA. Digital Mammography: Novel Applications. *Radiologic Clinics of North America*. 2007;45(5):831–43.
23. Barra F, Barra R, Sobrinho A. Novos métodos funcionais na avaliação de lesões mamárias. *Radiologia Brasileira*. 2012;45(6):340–4.
24. Barra FR, de Souza FF. Mamografia espectral com contraste. Em: *Mama CBR*. 1st ed. Elsevier ; 2019. p. 1071.
25. Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delalogue S. Contrast-enhanced digital mammography. *European journal of radiology*. 2009;69(1):34–42.
26. Froeling V, Diekmann F, Renz DM, Fallenberg EM, Steffen IG, Diekmann S, et al. Correlation of contrast agent kinetics between iodinated contrast-enhanced spectral tomosynthesis and gadolinium-enhanced MRI of breast lesions. *European Radiology*. 2013;23(6):1528–36.
27. Barra FR, Ribeiro AC, Mathieu OD, Rodrigues AC. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: Examination protocol. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2014;95(3):351–2.
28. Jeukens C, Lalji UC, Meijer E, Bakija B, Theunissen R, Wildberger JE, et al. Radiation Exposure of Contrast-Enhanced Spectral Mammography Compared With Full-Field Digital Mammography. *Investigative Radiology*. 2014;49(10):659.
29. Tzamicha E, Yakoumakis E, Tsalafoutas IA, Dimitriadis A, Georgiou E, Tsapaki V, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: Glandular dose estimation using a Monte Carlo code and voxel phantom. *Physica Medica*. 2015;31(7):785–91.
30. Badr S, Laurent N, Régis C, Boulanger L, Lemaillé S, Poncelet E. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography in routine clinical practice in 2013. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2014;95(3):245–58.
31. Yakoumakis E, Tzamicha E, Dimitriadis A, Georgiou E, Tsapaki V, Chalazonitis A. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: patient radiation dose estimation using a Monte Carlo code. *Radiation protection dosimetry*. 2015;165(1–4):369–72.
32. Francescone MA, Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Hughes MC, Zheng J, et al. Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM). *European Journal of Radiology*. 2014;83(8):1350–5.
33. Fallenberg E, Dromain C, Diekmann F, Renz DM, Amer H, Ingold-Heppner B, et

- al. Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014;146(2):371–81.
34. Lalji U, Jeukens C, Houben I, Nelemans P, van Engen R, van Wylick E, et al. Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. *European Radiology*. 2015;25(10):2813–20.
35. Zhu X, Huang J, Zhang K, Xia L, Feng L, Yang P, et al. Diagnostic value of Contrast-enhanced Spectral Mammography for screening Breast Cancer: A Systematic Review and Meta analysis. *Clinical breast cancer*. 2018;18(5):e985–95.
36. Jochelson MS, Pinker K, Dershaw DD, Hughes M, Gibbons GF, Rahbar K, et al. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study. *European Journal of Radiology*. 2017;97:37–43.
37. Sorin V, Yagil Y, Yosepovich A, Shalmon A, Gotlieb M, Neiman OH, et al. Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Women With Intermediate Breast Cancer Risk and Dense Breasts. *AJR American journal of roentgenology*. 2018;211(5):W267–74.
38. Mokhtar O, Mahmoud S. Can contrast enhanced mammography solve the problem of dense breast lesions? *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2014;45(3):1043-52.
39. Moustafa A, Kamal E, Hassan MM, Sakr M, Gomaa M. The added value of contrast enhanced spectral mammography in identification of multiplicity of suspicious lesions in dense breast. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018;49(1):259-64.
40. Mori M, Akashi-Tanaka S, Suzuki S, Daniels M, Watanabe C, Hirose M, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography in comparison to conventional full-field digital mammography in a population of women with dense breasts. *Breast Cancer*. 2017;24(1)104-10.
41. Cheung Y-CC, Lin Y-CC, Wan Y-LL, Yeow K-MM, Huang P-CC, Lo Y-FF, et al. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. *European radiology*. 2014;24(10):2394–403.
42. Sreeba T, Subapradha A, Ramachandran M, Krishnaswami M. Role of dual-energy contrast-enhanced digital mammography as a problem-solving tool in dense

- breasts: A case report. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2013;23(3):219–22.
43. Lalji U, Houben I, Prevos R, Gommers S, van Goethem M, Vanwetswinkel S, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. *European Radiology*. 2016;26(12):4371–9.
44. Kariyappa KD, Gnanaprakasam F, Anand S, Krishnaswami M, Ramachandran M. Contrast enhanced dual energy spectral mammogram, an emerging addendum in breast imaging. *The British Journal of Radiology*. 2016;89(1067):20150609.
45. Patel BK, Naylor ME, Kosiorek HE, Lopez-Alvarez YM, Miller AM, Pizzitola VJ, et al. Clinical utility of contrast-enhanced spectral mammography as an adjunct for tomosynthesis-detected architectural distortion. *Clinical Imaging*. 2017;46:44–52.
46. Patel BK, Lobbes MBI, Lewin J. Contrast Enhanced Spectral Mammography: A Review. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2018;39(1):70–9.
47. James JJ, Tennant SL. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM). *Clinical radiology*. 2018;73(8):715–23.
48. Patel BK, Davis J, Ferraro C, Kosiorek H, Hasselbach K, Ocal T, et al. Value Added of Preoperative Contrast-Enhanced Digital Mammography in Patients With Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Clinical breast cancer*. 2018;18(6):e1339–45.
49. Iotti V, Ravaioli S, Vacondio R, Coriani C, Caffarri S, Sghedoni R, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Research*. 2017;19(1):106.
50. ElSaid N, Mahmoud H, Salama A, Nabil M, ElDesouky ED. Role of contrast enhanced spectral mammography in predicting pathological response of locally advanced breast cancer post neo-adjuvant chemotherapy. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2017;48(2):519–27.
51. Barra F, Sobrinho A, Barra R, Magalhães M, Aguiar L, de Albuquerque G, et al. Contrast-Enhanced Mammography (CEM) for Detecting Residual Disease after Neoadjuvant Chemotherapy: A Comparison with Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI). *Biomed Res Int*. 2018;2018:1–9.
52. Patel BK, Hilal T, Covington M, Zhang N, Kosiorek HE, Lobbes M, et al. Contrast-Enhanced Spectral Mammography is Comparable to MRI in the Assessment of Residual Breast Cancer Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Annals of*

- Surgical Oncology. 2018;25(5):1350–6.
53. Richter V, Hatterman V, Preibsch H, Bahrs SD, Hahn M, Nikolaou K, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients with MRI contraindications. *Acta Radiologica*. 2017;59(7):798–805.
54. Xing D, Lv Y, Sun B, Xie H, Dong J, Hao C, et al. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Comparison to Magnetic Resonance Imaging in Breast Lesions. *J Comput Assist Tomo*. 2018; Publish Ahead of Print,
55. Chang C, Nesbit D, Fisher D, Fritz S, Dwyer S, Templeton A, et al. Computed tomographic mammography using a conventional body scanner. *AJR American journal of roentgenology*. 1982;138(3):553–8.
56. Watt CA, Ackerman LV, Shetty PC, Burke M, Flynn M, Grodzinsky C, et al. Differentiation between benign and malignant disease of the breast using digital subtraction angiography of the breast. *Cancer*. 1985;56(6):1287–92.
57. Watt A, Ackerman L, Windham J, Shetty P, Burke M, Flynn M, et al. Breast lesions: differential diagnosis using digital subtraction angiography. *Radiology*. 1986;159(1):39–42.
58. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, et al. MR Imaging of the Breast Using Gadolinium-DTPA. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1986;10(2):199-204.
59. Kaiser W. MRI of the female breast. First clinical results. *Arch Int Phys Bioch*. 1985;93(5):67–76.
60. el Yousef SJ, O'Connell DM, Duchesneau RH, Smith MJ, Hubay CA, Guyton SP. Benign and malignant breast disease: magnetic resonance and radiofrequency pulse sequences. *Am J Roentgenol*. 1985 Jul;145(1):1-8
61. American College of Radiology. ACR Practice Parameter for the Performance of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast - Revision 34 [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Contrast-Breast.pdf>
62. Lynch S, Lei X, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz T, Zhang H, et al. Breast Cancer Multifocality and Multicentricity and Locoregional Recurrence. *The Oncologist*. 2013;18(11):1167–73.
63. Wolff AC, Davidson NE. Primary Systemic Therapy in Operable Breast Cancer. *JCO*. 2000;18(7):1558–69.

64. van der Hage JA, van de Velde C, Julien J-P, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *JCO*. 2001;19(22):4224–37.
65. Londero V, Bazzocchi M, Frate C, Puglisi F, Loreto C, Francescutti G, et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *European Radiology*. 2004;14(8):1371–9.
66. Huber S, Medl M, Vesely M, Czembirek H, Zuna I, Delorme S. Ultrasonographic tissue characterization in monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer (work in progress). *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2000;19(10):677–86.
67. El-Didi MH, Moneer MM, Khaled HM, Makarem S. Pathological Assessment of the Response of Locally Advanced Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy and Its Implications for Surgical Management. *Surgery Today* 2000;30(3):249–54.
68. Keune JD, Jeffe DB, Schootman M, Hoffman A, Gillanders WE, Aft RL. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2010;199(4):477–84.
69. Daniaux M, Zordo T, Santner W, Amort B, Koppelstätter F, Jaschke W, et al. Dual-energy contrast-enhanced spectral mammography (CESM). *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015;292(4):739–47.
70. Tardivel A, Balleyguier C, Dunant A, Delalogue S, Mazouni C, Mathieu M, et al. Added Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Postscreening Assessment. *The Breast Journal*. 2016;22(5):520–8.
71. Lobbes MB, Lalji U, Houwers J, Nijssen EC, Nelemans PJ, van Roozendaal L, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. *European Radiology*. 2014;24(7):1668–76.
72. Dromain C, Thibault F, Diekmann F, Fallenberg EM, Jong RA, Koomen M, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Research*. 2012;14(3):R94.
73. Blum KS, Rubbert C, Mathys B, Antoch G, Mohrmann S, Obenauer S. Use of Contrast-Enhanced Spectral Mammography for Intramammary Cancer Staging Preliminary Results. *Academic Radiology*. 2014;21(11):1363–9.

74. Barra F, de Souza F, Camelo R, de Ribeiro A, Farage L. Accuracy of contrast-enhanced spectral mammography for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a feasibility study. *Radiologia Brasileira*. 2017;50(4):224–30.
75. Basic N, Wisner DJ, Joe BN. Breast MR Imaging for Extent of Disease Assessment in Patients with Newly Diagnosed Breast Cancer. *Magn Reson Imaging C*. 2013;21(3):519–32.
76. Gavenonis SC, Roth S. Role of Magnetic Resonance Imaging in Evaluating the Extent of Disease. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2010;18(2):199–206.
77. Wu L-M, Hu J-N, Gu H-Y, Hua J, Chen J, Xu J-R. Can diffusion-weighted MR imaging and contrast-enhanced MR imaging precisely evaluate and predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;135(1):17–28.
78. Kim M, Kim E-K, Park S, Moon H, Kim S, Park B-W. Evaluation with 3.0-T MR imaging: predicting the pathological response of triple-negative breast cancer treated with anthracycline and taxane neoadjuvant chemotherapy. *Acta Radiol*. 2015;56(9):1069–77.
79. Park S, Yoon J, Sohn J, Park H, Moon H, Kim M, et al. Magnetic Resonance Imaging after Completion of Neoadjuvant Chemotherapy Can Accurately Discriminate between No Residual Carcinoma and Residual Ductal Carcinoma In Situ in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *PLOS ONE*. 2016;11(2):e0149347.
80. Marinovich M, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, von Minckwitz G, Mamounas E, et al. Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2013;109(6):1528–36.
81. Lobbes I, Prevost R, Tjan-Heijnen V, van Goethem M, Schipper R, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights into Imaging*. 2013;4(2):163–75.
82. Blum KS, Antoch G, Mohrmann S, Obenaus S. Use of low-energy contrast-enhanced spectral mammography (CESM) as diagnostic mammography-proof of concept. *Radiography*. 2015;21(4):352–8.
83. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.

- New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
84. Lin L. A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. *Biometrics*. 1989;45(1):255.
85. Bland MJ, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;327(8476):307–10.
86. Abedi M, Farrokh D, Homaei F, Joulaee A, Anbiaee R, Zandi B, et al. The validity of MRI in evaluation of tumor response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Iranian journal of cancer prevention*. 2013;6(1):28–35.
87. Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, Ingold-Heppner B, Balleyguier C, Diekmann F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI – clinical performance in a multi-reader evaluation. *European Radiology*. 2017;27(7):2752–64.
88. Chou C-P, Lewin JM, Chiang C-L, Hung B-H, Yang T-L, Huang J-S, et al. Clinical evaluation of contrast-enhanced digital mammography and contrast enhanced tomosynthesis—Comparison to contrast-enhanced breast MRI. *European Journal of Radiology*. 2015;84(12):2501–8.
89. Lobbes M, Lalji UC, Nelemans PJ, Houben I, Smidt ML, Heuts E, et al. The Quality of Tumor Size Assessment by Contrast-Enhanced Spectral Mammography and the Benefit of Additional Breast MRI. *Journal of Cancer*. 2015;6(2):144–50.
90. Lee-Felker SA, Tekchandani L, Thomas M, Gupta E, Andrews-Tang D, Roth A, et al. Newly Diagnosed Breast Cancer: Comparison of Contrast-enhanced Spectral Mammography and Breast MR Imaging in the Evaluation of Extent of Disease. *Radiology*. 2017;285(2):161592.