

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

BIANCA CERATTI ZARDO

**ANÁLISE VOLUMÉTRICA DO TECIDO FIBROGLANDULAR DE
PACIENTES SUBMETIDAS À MASTECTOMIA PRESERVADORA DE PELE E
COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Porto Alegre

2016

BIANCA CERATTI ZARDO

**ANÁLISE VOLUMÉTRICA DO TECIDO FIBROGLANDULAR DE
PACIENTES SUBMETIDAS À MASTECTOMIA PRESERVADORA DE PELE E
COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Gerontologia Biomédica.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Marques da Silva

Co-Orientador: Prof. Dr. Antônio Frasson

Porto Alegre

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Z36a Zardo, Bianca Ceratti

Análise volumétrica do tecido fibroglandular de pacientes submetidas à mastectomia preservadora de pele e complexo aréolo-papilar pela ressonância magnética / Bianca Ceratti Zardo. – Porto Alegre, 2016.
73 f. : il. tab.

Dissertação (Mestrado em Gerontologia Biomédica) – Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Maria Marques da Silva.
Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Frasson.

1. Medicina. 2. Neoplasias da Mama. 3. Mastectomia Subcutânea. 4. Espectroscopia de Ressonância Magnética. 5 Tecido Fibroglandular. II. Frasson, Antônio. III. Título.

CDD 616.99449
CDU 618.19-089.97
NLM WP 870

Ficha Catalográfica elaborada por Vanessa Pinent

CRB 10/1297

BIANCA CERATTI ZARDO

**ANÁLISE VOLUMÉTRICA DO TECIDO FIBROGLANDULAR DE
PACIENTES SUBMETIDAS À MASTECTOMIA PRESERVADORA DE PELE E
COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Gerontologia Biomédica.

Profa. Dra. Ana Maria Marques da Silva (Orientadora)
IGG- PUCRS

Prof. Dr. Antônio Frasson (Co-Orientador)
PUCRS

Profa. Dra. Carla Helena Augustin Schwanke
IGG - PUCRS

Profa. Dra. Adrea Pires Souto Damin
HCPA

Prof. Dr. Claus Dieter Stobäus
IGG - PUCRS

Porto Alegre
2016

AGRADECIMENTOS

Às pacientes do Centro de Mama da PUCRS, pelo aprendizado proporcionado durante minha especialização e por, gentilmente, aceitarem participar desta pesquisa.

A minha orientadora, Profa. Ana Maria Marques da Silva, pela incansável orientação, dedicação, apoio, paciência e compreensão em todas as etapas deste longo processo.

Ao meu professor e co-orientador, Prof. Dr. Antônio Frasson, pela idealização desta pesquisa e por toda colaboração no meu aprendizado.

Minha eterna gratidão aos meus, também, professores Dra. Betina Vollbrecht, Dr. Felipe Zerwes e Dra. Janaína Viegas, por todo o ensino e contribuição na minha formação profissional.

A minha família (meus avós Hélio e Mirza e meus pais Eliete e Erasmo) pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha trajetória. Agradeço, especialmente, a meu pai, pelo exemplo, incentivo e carinho nesta etapa.

Ao Leopoldo Lara por sempre me apoiar, encorajar e mostrar que a vida, sempre, pode surpreender e ser, ainda, melhor.

À acadêmica de física, Jerusa Finatto, pelo auxílio no desenvolvimento e interpretação dos resultados desta pesquisa

Agradeço aos serviços de Radiologia da PUCRS e Hospital Mãe de Deus, em especial, a Dra. Adriana Valadão e ao Dr. Lúcio de Carli pela parceria neste trabalho e na análise das imagens.

A todos os professores do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS e, em especial, a professora Dra. Carla Schwanke.

RESUMO

A cirurgia de mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo-papilar (MPPCAP) possibilita reconstruir um corpo mamário simétrico e bastante natural. Esta técnica pode ser uma alternativa segura à Mastectomia Radical Modificada em pacientes com Câncer de Mama bem selecionadas, além de causar menor impacto na qualidade de vida. Contudo, a MPPCAP tem sua segurança oncológica questionada pelo risco teórico de permanência de tecido fibroglandular mamário (TFG), juntamente com o envelope cutâneo e o complexo aréolo-papilar, o que poderia aumentar o risco de recidivas. O objetivo deste estudo foi desenvolver um método para a determinação do volume de TFG remanescente, após cirurgia de MPPCAP, a partir de imagem por ressonância magnética e, através desta metodologia, avaliar a presença e o volume de TFG residual de um grupo de pacientes submetidas à cirurgia de MPPCAP. A análise estatística descritiva de frequência, média, desvio padrão e intervalo de confiança para o volume médio de TFG foi realizada através do programa SPSS 17. Inicialmente foi verificado se havia diferença entre os resultados obtidos em distintos equipamentos/fabricantes. Foi verificado se havia correlações entre o volume resultante do método e as variáveis. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk e um nível de significância de 5%. O método desenvolvido, neste trabalho, para a segmentação do TFG utilizou ferramentas de segmentação semiautomática, baseadas nas ferramentas *level set* e *live wire*, além de outros recursos disponíveis no software MIPAV. A metodologia inicia pelo pré-processamento das imagens e pela retirada de todos os tecidos que não constituem o TFG, denominadas Regiões de Não Interesse (RNI). Esses tecidos são excluídos da imagem e constituem-se nas seguintes regiões: a prótese mamária (RNI-1), a pele (RNI-2), o tecido gorduroso (RNI-3) e o músculo peitoral (RNI-4). O volume do TFG residual foi calculado em uma amostra de 18 mamas, com um volume médio de $1,47 \pm 1,69 \text{ cm}^3$ (mínimo $0,12 \text{ cm}^3$ e o máximo $7,11 \text{ cm}^3$). A média da

proporção do volume de TFG residual em relação ao volume total estimado da mama foi de $0,419 \pm 0,328\%$, (mínimo 0,0268% e máximo 1,067%). Apesar da totalidade das pacientes demonstrarem alguma quantidade de TFG residual, a proporção do volume de TFG residual nas pacientes, relativa ao volume total da mama, foi extremamente baixo e poderia justificar a segurança oncológica da MPPCP demonstrada nos estudos retrospectivos anteriores.

Palavras-chave: Câncer de mama. Mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo-papilar. Ressonância magnética. Tecido fibroglandular.

ABSTRACT

The Nipple-areolar Complex-sparing Mastectomy (NSM) enables rebuild a symmetrical and quite natural breast body. This technique can be a safe alternative to Modified Radical Mastectomy in patients with well-selected breast cancer and cause less impact on quality of life. However, NSM has its oncological safety questioned by the theoretical risk of persistence of breast fibroglandular tissue (BFT) along with the skin envelope and the nipple-areolar complex, which could increase the risk of recurrence. The objective of this study was to develop a methodology for determining the remaining BFT volume after NSM surgery using magnetic resonance imaging and through it, to evaluate the presence and the residual BFT volume of a group of patients. Descriptive statistical analysis of frequency, mean, standard deviation and confidence interval for the mean volume of BFT was performed using SPSS 17 program. Initially it was verified if that there was a difference between the results obtained on different hardware / manufacturers. It was tested whether there was a correlation between the resulting volume method and variables. For this sample we used the Shapiro-Wilk test and a significance level of 5%. The method developed in this paper for targeting the BFT used semi-automatic segmentation tools, based on *level set* and *live wire*, and other features available in MIPAV software. The methodology starts by pre-processing the images and the withdrawal of all tissues that do not constitute the BFT, called Regions of No-Interest (RNI). These tissues are excluded from the image and constitute the following regions: the breast implant (RNI-1), the skin (RNI-2), the fatty tissue (RNI-3) and the pectoralis muscle (RNI-4). The residual BFT volume was calculated in a sample of 18 breasts, with an mean volume of $1.47 \pm 1.69 \text{ cm}^3$ (at least 0.12 cm^3 and 7.11 cm^3 maximum). The mean proportion of residual BFT volume in relation to the estimated total volume of the breast was $0.419 \pm 0.328\%$. In spite of all patients show some amount of residual BFT, the proportion of the residual volume BFT in patients relative to the

total volume of the breast was extremely low and could justify oncological safety of NSM demonstrated in previous retrospective studies.

Keywords: Breast Cancer. Nipple-areolar Complex-sparing Mastectomy. Breast Fibroglandular Tissue. Magnetic Resonance Imaging.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASCO - American Society of Clinical Oncology

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA - Instituto Nacional de Câncer

CAP - Complexo Aréolo-papilar

MPP - Mastectomia com preservação de pele

MPPCAP - Mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo-papilar

TFG - Tecido Fibroglandular

RM - Ressonância Magnética

PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

NSABP - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

MIPAV - Medical Image Processing, Analysis and Visualization

NIH - National Institute of Health

RI - Região de Interesse

RNI - Regiões de Não Interesse

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – (a) Corte da imagem por RM de mama original, com seu respectivo histograma; (b) Resultado da aplicação da operação de transformação do histograma, com seu respectivo histograma.....	33
Figura 2 – (a) Corte da imagem por RM de mama original; (b) Resultado da aplicação da operação de filtragem espacial utilizando o filtro mediana.....	34
Figura 3 – Delimitação da região de não interesse da prótese mamária, em um corte da imagem, denominada RNI-1.....	35
Figura 4 – Delimitação da região de não interesse da pele, em um corte da imagem, denominada RNI-2.	36
Figura 5 – Delimitação da região de não interesse do tecido gorduroso, em um corte da imagem, denominada RNI-3.....	37
Figura 6 – Delimitação da região de não interesse do músculo peitoral, em um corte da imagem, denominada RNI-4.....	38
Figura 7 – (a) Sobreposição de todas as regiões de não interesse; (b) máscara binária resultante, com a delimitação da região de TFG em amarelo em um dos cortes do volume.....	39
Figura 8 – Gráfico Fração do volume de TFG residual em relação ao volume total estimado da mama (FRAC).	45
Figura 9 – Dados da fração do volume de TFG residual em relação ao volume total da mama em função do volume estimado da mama.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características do protocolo de aquisição dos equipamentos produtores das imagens da população.	31
Tabela 2 – Estimativas dos volumes das mamas, estimados para os dois grupos de pacientes.	41
Tabela 3 – Estimativas dos volumes de TFG, volumes estimados das mamas e fração de TFG em relação ao volume estimado da mama para os dois grupos de pacientes.....	43

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E O CÂNCER DE MAMA	16
2.2	EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DE MAMA	18
2.3	MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE E DE COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR	20
2.4	IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	23
3	OBJETIVOS	25
3.1	OBJETIVO GERAL.....	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4	MÉTODOS	26
4.1	ESTUDO 1 – DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA PARA A DETERMINAÇÃO DA VOLUMETRIA DO TFG.....	26
4.1.1	Delineamento	26
4.1.2	Interpretação das imagens de RM	26
4.2	ESTUDO 2 – ESTUDO DE UMA SÉRIE DE CASOS UTILIZANDO A METODOLOGIA DESENVOLVIDA	28
4.2.1	Delineamento	28
4.2.2	População	29
4.2.3	Critérios de Inclusão	29
4.2.4	Critérios de Exclusão	29
4.2.5	Coleta de Dados	29
4.2.5.1	Seleção e Entrevista	29
4.2.5.2	Variáveis do Estudo	30
4.2.6.	Análise Estatística	30
5	RESULTADOS	31
5.1	ESTUDO 1 - METODOLOGIA DE DETERMINAÇÃO DO VOLUME DE TECIDO FIBROGLANDULAR	31
5.1.1	Imagens por Ressonância Magnética	31
5.1.2	Metodologia de Volumetria do Tecido Fibroglandular	32

5.1.2.4	Extração do Tecido Gorduroso (RNI-3).....	36
5.1.2.5	Extração do Músculo (RNI-4)	37
5.1.2.6	Máscara das Regiões de Não Interesse	38
5.2	ESTUDO 2 - VOLUME DO TFG REMANESCENTE DA SÉRIE DE CASOS UTILIZANDO A METODOLOGIA DESENVOLVIDA	39
5.2.1.	Metodologia de Volumetria Total da Mama	40
5.2.2.	Metodologia de Volumetria de TFG residual e da Fração de TFG da Mama.....	42
6	DISCUSSÃO	47
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
	REFERÊNCIAS	54
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	61
	APÊNDICE B – ARTIGO	64
	APÊNDICE C - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO ARTIGO.....	75
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMISSÃO CIENTÍFICA DO INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA DA PUCRS	75
	ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ E ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DA PUCRS	

1 INTRODUÇÃO

O ritmo de crescimento da população idosa tem sido sistemático e consistente. Segundo estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o grupo etário de 65 anos, ou mais, que correspondia em 2000 a 5,61% da população brasileira, representará 13,4%, em 2030. A projeção para o Rio Grande do Sul é de que este grupo represente 18,3% dos gaúchos (IBGE, 2015).

A expectativa média de vida, também, aumentou acentuadamente no país. Este aumento do número de anos de vida, no entanto, precisa ser acompanhado pela melhoria ou manutenção da saúde e qualidade de vida.

O prejuízo à saúde, durante o envelhecimento, é caracterizado pelo predomínio das enfermidades crônicas (doenças cardiovasculares, neoplasias, diabetes) sobre as agudas e infecciosas (VERAS; MURPHY, 1994).

Uma das principais causas de mortalidade, nessa população, são as neoplasias. Segundo dados do ministério da Saúde e do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama é o tumor mais incidente na população feminina, se não considerarmos os tumores de pele não melanoma, com um número estimado para 2014 de, aproximadamente, 57 mil casos novos (INCA, 2015a). Devido a essa alta incidência, políticas públicas nessa área vêm sendo desenvolvidas no Brasil desde meados dos anos 80.

A idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco para o câncer de mama (INCA, 2015b). Atualmente, cerca de 50% dos casos de câncer de mama ocorrem entre as mulheres com mais de 65 anos de idade (ELOMRANI; ZINE; AFIF et al., 2015; REGINELLI; CALVANESE; RAVO et al., 2014).

Uma mudança importante no tratamento do câncer de mama iniciou a partir da década de 70, com os primeiros estudos demonstrando que o tratamento cirúrgico com ressecções parciais, que possibilitava a preservação da mama, poderia ter resultados semelhantes aos obtidos com mastectomias radicais, além de beneficiar as pacientes com menos incapacidade e deformidade (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011). No entanto, cerca de 22% a 38% dos tumores de mama, atualmente, ainda necessitam de mastectomias (HEIL; RAUCH; SZABO, 2013). Pensando nestes tumores, os cirurgiões procuraram por procedimentos que obtivessem melhores resultados cosméticos e surgiram inovações na técnica da mastectomia, inovações estas que mantêm o envelope cutâneo da glândula mamária e o sulco inframamário, com ou sem a preservação do complexo aréolo-papilar (CAP), sendo seguidas de reconstrução imediata da mama, denominadas, respectivamente, como mastectomia com preservação de pele (MPP) e mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo-papilar (MPPCAP) (ADAM; BYGDESON; BONIFACE, 2014; PORUK; YING; CHIDESTER, et al, 2015).

A cirurgia de MPPCAP possibilita reconstruir um corpo mamário simétrico e bastante natural e parece ser uma alternativa segura à mastectomia radical modificada em pacientes bem selecionadas, além de causar menor impacto na qualidade de vida (HUDSON, 2004). Apesar de não haver estudos randomizados, a maioria das coortes retrospectivas que avaliaram mortalidade e riscos de recidivas em pacientes submetidas a estes procedimentos não demonstrou maiores índices de recorrência (FRASSON; NOVITA; MILLEN, et al., 2013; CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011).

A avaliação de parâmetros de segurança oncológica é importante para pacientes e médicos no momento da decisão do tratamento. Existe um risco teórico de permanência de TFG mamário, juntamente com o envelope cutâneo e o CAP, que poderiam aumentar o risco de recidivas. Nenhum estudo, até o momento, avaliou a presença e o volume deste TFG remanescente na mama no período pós-operatório de pacientes submetidas a essa cirurgia.

O seguimento destas pacientes, seja apenas com exame físico, ou juntamente com exames de imagem, é uma área controversa, ainda, não estudada.

Considerando a faixa etária das pacientes acometidas pelo câncer de mama e o impacto psicológico de seu tratamento na autoestima dessas pacientes, com repercussões já bem reconhecidas, idealizou-se esta pesquisa no programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da PUCRS. Este trabalho se propõe a estudar a presença e o volume de TFG de pacientes submetidas à MPPCAP, através do uso de imagens de Ressonância Magnética (RM).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E O CÂNCER DE MAMA

A população mundial está envelhecendo rapidamente. Estima-se que entre 2000 e 2050, a proporção de indivíduos acima de 60 anos vai dobrar de 11% para 22%. Países de baixa e média renda vão experimentar essa mudança demográfica, de forma mais rápida e dramática. Demorou mais de 100 anos para a parcela da população da França com 65 anos ou mais dobrar. Em contraste, países como Brasil e China irão atingir o mesmo crescimento em menos de 25 anos (OMS, 2014). A população feminina idosa é mais prevalente e com maior expectativa de vida do que a masculina. Atualmente no Brasil segundo dados do IBGE, mulheres vivem em média 7 anos a mais que os homens, experimentando ainda mais os agravos associados ao envelhecimento (IBGE, 2015a).

O câncer de mama é um tumor comum em idosas e a sua incidência aumenta com a idade (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011; SAMI; RICHARD; GARY, 2000; SIERINK; CASTRO; RUSSELL; et al., 2014; WYLD; REED, 2003; WILDIERS; KUNKLER; BIGANZOLI, et al., 2007). Cerca de 50% dos tumores de mama ocorrem em mulheres com idade acima de 65 anos e 30% acima de 70 anos (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011).

As idosas têm tumores menos agressivos e com perfil biológico mais favorável (SAMI; RICHARD; GARY, 2000). Apesar desse padrão de doença, esses tumores são maiores e mais comumente se apresentam metastáticos ao diagnóstico. Cerca de 48% das pacientes que se apresentam com metástases ao diagnóstico tem 65 anos ou mais (RIES; EISNER; KOSARY, 2009). Possivelmente isso se deve ao arrefecimento no rastreamento mamográfico ao longo do envelhecimento (ELOMRANI; ZINE; AFIF et al., 2015; CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011).

A mortalidade, de causa específica, é alta em mulheres com idade superior a 75 anos e isso pode ser atribuído ao subtratamento e ao diagnóstico em fases mais avançadas (CHAGAS, MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011). O câncer de mama foi a causa da morte de 12 a 16% das pacientes acima de 75 anos acometidas por essa patologia (SAMI; RICHARD; GARY, 2000; SIERINK; CASTRO; RUSSELL; et al., 2014).

As evidências demonstram que pacientes mais velhas são menos propensas a receber as terapias padrão (SAMI; RICHARD; GARY, 2000; SIERINK; CASTRO; RUSSELL; et al., 2014; CUMMINGS; GRAY; TORMEY, et al., 1993). O tratamento cirúrgico, seja com mastectomia ou com setorectomia, incluindo a abordagem axilar é a conduta padrão no tratamento primário de câncer de mama invasor, inclusive na paciente idosa com expectativa de vida superior a cinco anos, com um risco de mortalidade cirúrgica de 0,3 a 1% nessa faixa etária (WYLD; REED, 2003; CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011). As mesmas opções terapêuticas apresentadas às pacientes mais jovens devem, também, estar disponíveis às idosas, considerando-se as comorbidades e reserva funcional. A idade avançada, por si só, não deve ser uma limitação ao tratamento (ELOMRANI; ZINE; AFIF et al., 2015).

O mesmo se aplica aos tratamentos adjuvantes com radioterapia, hormonioterapia e quimioterapia que, também, devem ser oferecidos com as mesmas indicações das pacientes jovens, porém eles devem ser individualizados, considerando o estado geral da paciente e estimativa de vida (WILDIERS; KUNKLER; BIGANZOLI, et al., 2007; FRASSON; NOVITA; MILLEN et al., 2013).

Após o tratamento cirúrgico do câncer de mama as pacientes idosas, também, devem seguir as diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica ou *American Society of Clinical Oncology* – ASCO (KHATCHERESSIAN; HURLEY; BANTUG, et al., 2013) e da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) que recomendam o seguimento destas pacientes com exame físico e rastreamento mamográfico, porém sem menção de até que idade

isso deve ser mantido (GRADISHAR; ANDERSON; BALASSANIAN et al., 2016). Esse acompanhamento mostrou benefício na sobrevida, inclusive de pacientes mais idosas (LASH; FOX; BUIST, et al., 2007).

O atendimento ideal à idosa portadora do câncer de mama é através da abordagem multiprofissional e multidisciplinar, sempre considerando as preferências pessoais da paciente, sua idade psicológica e sua expectativa de vida (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011; WILDIERS; KUNKLER; BIGANZOLI, et al 2007).

2.2 EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DE MAMA

A era moderna do tratamento cirúrgico do câncer de mama começou, aproximadamente, em 1890, com a introdução de mastectomia radical por Halsted e Meyer (COTLAR; DUBOSE; ROSE, 2003). A mastectomia radical envolvia a remoção de todo o tecido da mama, juntamente com a pele que a recobria, ambos os músculos peitorais, em conjunto com a remoção completa em bloco dos gânglios linfáticos axilares. Algumas das pacientes submetidas a este procedimento foram curadas de sua doença, por isso, pela primeira vez, os médicos obtiveram um tratamento eficaz para o câncer de mama e a mastectomia radical tornou-se, rapidamente, o padrão de tratamento para a doença (HALSTED, 1894).

Em 1930, a radioterapia de ortovoltagem foi adicionada à mastectomia em muitos centros de tratamento e, com o seu advento, foi possível realizar cirurgias menos agressivas. Patey, neste período, introduziu a mastectomia radical com a manutenção do músculo grande peitoral (ZURRIDA; BASSI; ARNONE, et al., 2011). A partir de 1948, os cirurgiões passaram a realizar apenas a retirada da mama, preservando os músculos peitorais, desde a publicação de um estudo de McWhirter (1948) com quase 2000 pacientes submetidas à mastectomia e radioterapia, com sobrevida livre de doença em 5 anos em 62% dos casos (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011).

Os primeiros grandes ensaios clínicos randomizados, que investigaram a possibilidade da conservação da mama associada à radioterapia, começaram aproximadamente em 1970 (STRAUS; LICHTER, 1992; VERONESI; SACCOZZI; DEL VECCHIO, et al., 1981). Na década de 90, após o acompanhamento de mais de 20 anos dos ensaios clínicos randomizados do grupo do Veronesi e do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), a cirurgia conservadora associada à radioterapia consolidou-se como o tratamento de primeira escolha para o câncer de mama em estádios iniciais I e II, e tem sido assim até os dias atuais (NIH, 1991; VERONESI; CASCINELLI; MARIANI, et al., 2002; FISHER; ANDERSON; BRYANT, et al., 2002; GRADISHAR; ANDERSON; BALASSANIAN et al., 2015.). Este foi um avanço muito importante, pois a mutilação e a deformidade causadas pelo tratamento do câncer de mama através mastectomia foram consideravelmente reduzidas pela abordagem conservadora, com a mesma segurança oncológica. No entanto, muitas vezes a cirurgia conservadora da mama não pode ser realizada, como em doença avançada ou multicêntrica, em pacientes com relação tamanho do tumor/tamanho da mama desfavorável, com contraindicação a radioterapia adjuvante ou com margens cirúrgicas comprometidas após ampliação, entre outras (CHAGAS, MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011). Pensando nestas pacientes, os cirurgiões procuraram por procedimentos que obtivessem melhores resultados cosméticos e surgiram inovações na técnica da mastectomia.

A MPP seguida de reconstrução imediata para o tratamento do câncer de mama foi, primeiramente, publicada por Toth e Lappert, em 1991. Sua operação consistiu na remoção da glândula mamária, do CAP e da cicatriz da biópsia, com preservação do restante da pele e sulco inframamário. Isso possibilitou a redução da deformidade, minimizou a cicatriz residual e possibilitou a manutenção do contorno natural da mama (ZURRIDA; BASSI; ARNONE, et al., 2011). Contudo, a remoção do CAP causa um impacto emocional e um efeito cosmético negativo nas pacientes (MUNHOZ; MONTAG; FILASSI; GEMPERLI, 2014). Baseados nisso,

os cirurgiões passaram a examinar a possibilidade de também realizar a preservação do CAP na mastectomia preservadora de pele.

2.3 MASTECTOMIA POUPADORA DE PELE E DE COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR

O termo mastectomia ou adenomastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo-papilar refere-se à mastectomia com a retirada completa do tecido fibroglandular com preservação de todo o retalho de pele, tecido subcutâneo e complexo aréolo-papilar. A dissecação do retalho é feita respeitando o limite entre o tecido subcutâneo e a fáscia mamária anterior, tendo o cuidado de não aumentar o risco oncológico com a permanência de tecido mamário em retalhos espessos e de não dissecar além dos limites do tecido adiposo, aumentando o risco de necrose (CHAGAS, MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011; FRASSON; NOVITA; MILLEN et al., 2013). As técnicas cirúrgicas atuais recomendam uma espessura do retalho de aproximadamente 5 mm de espessura (MURTHY; CHAMBERLAIN, 2013; SACCHINI; PINOTTI; BARROS, et al., 2006). Recomenda-se a congelação intraoperatória durante o procedimento ou a biópsia previamente à cirurgia do tecido retroareolar para afastar o comprometimento neoplásico da região do CAP (FRASSON; NOVITA; MILLEN et al., 2013).

Diversas incisões têm sido propostas: periareolares (com ou sem extensões inferolaterais, superolaterais ou em omega), radiais (em linha reta, lateral ou vertical), inframamária, T-invertido e trans-areolar. As incisões trans-areolares e periareolares apresentam os maiores riscos de necrose do CAP, enquanto as laterais e radiais facilitam a dissecação glandular e acesso axilar quando necessário (MUNHOZ; MONTAG; FILASSI; GEMPERLI, 2014; NAVA; ROCCO; CATANUTO, 2015).

A reconstrução do volume mamário pode ser realizada com implantes (prótese ou expensor) ou com tecidos autólogos (retalhos miocutâneos). As reconstruções com implantes

são mais frequentes e de mais fácil realização. O implante é posicionado abaixo da cobertura muscular criada pelo peitoral maior e serrátil. As reconstruções podem ser realizadas em uma etapa, utilizando diretamente a prótese de silicone ou em duas etapas, primeiramente com um expensor e após obter-se um bom espaço retromuscular, substituindo-o pela prótese definitiva. A escolha por um único estágio ou reconstrução de dois estágios é claramente multifatorial e depende da meta de tamanho da paciente, anatomia da mama, bem como a qualidade dos retalhos de pele após a mastectomia (NAVA; ROCCO; CATANUTO, 2013; ENDARA; CHEN; VERMA; NAHABEDIAN; SPEAR, 2014; COLWELL; TESSLER; LIN, et al., 2014).

A MPPCAP é a técnica que apresenta os melhores resultados estéticos e é a mais utilizada nas mastectomias profiláticas para redução do risco de câncer de mama para as pacientes portadoras de mutações genéticas como as de BRCA (MUNHOZ; MONTAG; FILASSI; GEMPERLI, 2014).

Existem dúvidas sobre a segurança oncológica deste procedimento, uma vez que estudos controlados e randomizados não têm sido realizados e o tecido mamário residual poderia permanecer no envelope de pele.

O retalho poupado na MPP foi associado com unidades lobulares e ductais residuais em até metade dos casos em dois estudos (TORRESAN; DOS SANTOS; OKAMURA; ALVARENGA, 2005; PENNISI; CAPOZZI, 1984). Recentemente, van Verschuer, van Deurzen, Westenend et al. (2014) estudaram a presença e o número de unidades ducto-lobulares terminais (UDLT), no retalho de pele e o no CAP, que permaneceriam no caso de uma MPPCAP ser realizada. Das 105 mastectomias totais, o CAP e o retalho foram dissecados como se uma MPPCAP fosse realizada e UDLT foram encontradas em 61% dos CAP e em 24% da pele circunjacente do retalho ressecado. Os autores concluíram que nas MPP e MPPCAP os retalhos podem abrigar um risco para desenvolver câncer de mama, embora muito pequeno (VAN VERSCHUER, VAN DEURZEN, WESTENEND et al., 2014).

No entanto, mesmo nos casos submetidos à mastectomia radical, tecido mamário residual está presente nas dobras de pele em cerca de 23% dos casos (HO; MAK; LAU, et al., 2003). Outro estudo também realizado com pacientes submetidas à Mastectomia Radical Modificada encontrou que 20% delas apresentam TFG nas margens da mastectomia, representando 0,02% do volume glandular da mama ressecada (BARTON; ENGLISH; KINGSLEY; FIETZ, 1991).

Através de imagens de RM pré-operatória, um estudo recente estimou que apenas 1,3% do total de TFG da mama permaneceria no CAP com uma espessura de retalho retroareolar estimada de 5 milímetros (BALTZER; ALONZO-PROULX; MAINPRIZE, et al., 2014). O volume residual de TFG na totalidade do retalho remanescente em pacientes submetidas à cirurgia de MPPCAP, ainda, não foi estudado.

Apesar das controvérsias envolvendo risco de recidiva local, alguns dos estudos clínicos atuais têm mostrado que a MPPCAP é um procedimento seguro para casos selecionados (SACCHINI; PINOTTI; BARROS ET AL., 2006; TOKIN; WEISS; WANG-RODRIGUEZ; BLAIR, 2012; GERBER; KRAUSE; DIETERICH; KUNDT; REIMER, 2009; BONETI; YUEN; SANTIAGO et al., 2011; JENSEN; ORRINGER; GIULIANO, 2011).

Uma metanálise recente, que avaliou 20 estudos com 4663 pacientes, não demonstrou inferioridade da MPPCAP em comparação a outras mastectomias em sobrevida global, sobrevida livre de doença, recorrência local ou recorrência no CAP em pacientes selecionadas com câncer de mama inicial (DE LA CRUZ; MOODY; TAPPY; BLANKENSHIP; HECHT, 2015).

Os fatores de risco associados com maior incidência de recorrência local e que podem ser contraindicações a essa mastectomia são: suspeita clínica de envolvimento mamilo, tumores maiores que 2 cm, distância do tumor para o CAP menor de 2 cm, localização central do tumor, multicentricidade, multifocalidade e linfonodos axilares positivos (MUNHOZ; MONTAG;

FILASSI; GEMPERLI, 2014; ZURRIDA; BASSI; ARNONE, et al., 2011; GOMEZ; SHAH; MCCLOSKEY; FOSTER; VICINI, 2014).

As complicações mais comuns da MPPCAP são necrose da pele, redução da sensibilidade da pele, infecção e hematoma. Estas complicações não costumam retardar a administração de terapias adjuvantes (MUNHOZ; MONTAG; FILASSI; GEMPERLI, 2014; FRASSON; NOVITA; MILLEN, et al., 2013).

Quanto ao seguimento destas pacientes, ainda não existe consenso de como devem ser acompanhadas, se apenas com exame físico na mama ipsilateral como as pacientes que realizaram mastectomia ou se devem ser submetidas à mamografias anuais como as pacientes que realizaram setorectomias (GRADISHAR; ANDERSON; BALASSANIAN et al., 2016).

2.4 IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A imagem por ressonância magnética (RM) das mamas é um exame já bem incorporado na prática clínica da mastologia e tem real benefício sobre outros métodos diagnósticos por imagem em diversas situações. A anatomia mamária é bem individualizada na imagem por RM devido ao excelente contraste tecidual, à alta resolução espacial e espessura de corte fino permitida pelo exame. Há uma boa identificação do revestimento cutâneo, do CAP, da região retroareolar, do parênquima e da parede torácica anterior com a vantagem de não expor a paciente à radiação ionizante (AGUILLAR; BAUAB; MARANHÃO, 2009).

A imagem por RM por sua elevada sensibilidade no diagnóstico do câncer de mama, vem sendo utilizada para uma avaliação adicional nos casos suspeitos ou mesmo nos casos confirmados. A maior limitação da técnica é uma especificidade de baixa a moderada. Por outro lado, a imagem por RM se mostrou superior à mamografia em mamas densas, no diagnóstico

precoce do câncer e em demonstrar multifocalidade ou multicentricidade da doença (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011).

A imagem por RM é indicada como modalidade diagnóstica principal pela Sociedade Americana de Oncologia para o rastreamento do câncer de mama no grupo de pacientes de alto risco, como as que apresentam um risco de 20-25% ou mais de serem diagnosticadas com câncer de mama durante a vida como aquelas com mutações do gene BRCA1 ou 2 (SASLOW; BOETES; BURKE et al., 2007). É um excelente método complementar na avaliação da extensão do câncer de mama, no esclarecimento de achados de imagem inconclusivos nos métodos convencionais como na diferenciação entre fibrose pós-cirúrgica e recidiva tumoral, na pesquisa de carcinoma oculto, no acompanhamento da resposta à quimioterapia neoadjuvante e nas complicações de próteses mamárias (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011; FRANCESCO, 2010).

As contraindicações absolutas da RM são: marca-passo cardíaco, clipe de aneurisma cerebral ou de artéria carótida ferromagnético, válvula cardíaca do tipo Starr - Edwards, implantes otológicos e cocleares metálicos (CHAGAS; MENKE; VIEIRA; BOFF, 2011; AGUILLAR; BAUAB; MARANHÃO, 2009).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a presença e o volume residual de tecido fibroglandular na mama de pacientes submetidas à cirurgia de Mastectomia Preservadora de Pele e Complexo Aréolo-Papilar (MPPCAP).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Desenvolver uma metodologia para a determinação do volume de tecido fibroglandular remanescente após cirurgia de Mastectomia Preservadora de Pele e Complexo Aréolo-Papilar, a partir de imagens por ressonância magnética.

2. Avaliar a presença e o volume de tecido fibroglandular residual de pacientes submetidas à cirurgia de Mastectomia Preservadora de Pele e Complexo Aréolo-Papilar utilizando a metodologia desenvolvida.

4 MÉTODOS

A Metodologia desenvolvida na presente dissertação, consta de duas etapas:

4.1 ESTUDO 1 – DESENVOLVIMENTO DE UMA METODOLOGIA PARA A DETERMINAÇÃO DA VOLUMETRIA DO TFG

4.1.1 Delineamento

Estudo descritivo de desenvolvimento de uma metodologia de volumetria do TFG em imagens por ressonância magnética.

4.1.2 Interpretação das imagens de RM

Não houve qualquer restrição à origem dos exames (equipamento/fabricante), contanto que as imagens tivessem qualidade adequada ao diagnóstico e contivessem toda região da mama. As pacientes que já haviam realizado exames durante o seu seguimento, tiveram os exames revisados e as imagens de RM gravados em CDs (Grupo 1). As pacientes que ainda não tinham realizado o exame, após a entrevista, foram orientadas sobre data e o local de realização do exame de imagens por RM no Hospital São Lucas da PUCRS (Grupo 2). Todos os exames foram revisados por dois radiologistas independentes e ambos avaliaram a existência de volume de TFG remanescente nas imagens de RM das mamas das pacientes selecionadas, através de uma análise visual.

Todos os exames de imagens por RM mamária foram adquiridos utilizando bobina dedicada para mama, com a paciente em decúbito ventral e a mama não comprimida. O exame de imagens por RM consta de sequências localizadoras, seguidas de uma sequência GR (*Gradient Recalled-Echo*) de imagens 3D ponderadas em T1 axiais ou sagitais, uma sequência SE (*Spin Echo*) de imagens coronais e sagitais ponderadas em T2, com saturação de gordura e com supressão do sinal da gordura, antes e depois da administração de contraste paramagnético.

As técnicas e os parâmetros específicos da imagem são aqueles definidos pelos protocolos de cada modelo de equipamento disponível na aquisição dos exames.

Para determinar o volume de TFG em cada mama, foi desenvolvida uma metodologia específica neste trabalho, que consiste no pré-processamento e na segmentação das regiões de interesse nas imagens por RM. Para tanto, utilizaram-se as ferramentas disponíveis do programa *Medical Image Processing, Analysis and Visualization* (MIPAV). Este é um software livre e de código aberto, em Java, disponibilizado pelo *Center for Information Technology* (<http://mipav.cit.nih.gov>) do *National Institute of Health* (NIH) dos EUA. Ele foi desenvolvido pelo *Laboratory for Medical Image Computing* (<http://medic.rad.jhmi.edu>) da John Hopkins University (MCAULIFFE; LALONDE; MCGARRY D. et al., 2001).

O software MIPAV permite a análise quantitativa e visualização de imagens médicas de diferentes modalidades, incluindo imagens por RM e tomografia computadorizada. Uma série de ferramentas manuais e semi-automáticas de processamento digital de imagens permite a realização de pré-processamento, segmentação, visualização e análise quantitativa das imagens, em diferentes formatos, entre os quais *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), usualmente utilizado nos equipamentos eletromédicos de diagnóstico por imagens. O MIPAV está desenvolvido para diversas plataformas (Windows, Linux, Mac OS) e pode ser customizado pelo usuário.

Como a volumetria do TFG em imagens por RM de mama não é realizada rotineiramente na clínica, não foi desenvolvido um programa ou método automático para essa finalidade. O método desenvolvido neste trabalho para a determinação do volume do TFG utilizou ferramentas de segmentação semi-automática, que exigem a interação do usuário, baseadas nas ferramentas *level set* e *live wire* (BARRET; MORTENSEN, 1997), além de outros recursos disponíveis no MIPAV para determinação de áreas e volumes. A metodologia de

segmentação e análise volumétrica foi baseada nos trabalhos realizados por Wei et. al. (2004) e Baltzer, Alonzo-Proulx, Mainprize et al. (2014).

Na técnica *live wire*, para segmentar um objeto em uma imagem 2D, o usuário, inicialmente, clica em um determinado ponto da imagem que descreva a borda de interesse. Em seguida, os possíveis caminhos, de custo mínimo, para todos os outros pontos da imagem são calculados partindo do ponto clicado, baseados em critérios para definir a interface entre dois tecidos. O algoritmo pressupõe uma curva flexível fechada, localizada, inicialmente, próxima ao contorno de interesse da imagem, que é atraída para o contorno alvo por “forças” que dependem da intensidade do gradiente da imagem. O traçado do ponto inicial, para qualquer outro ponto clicado, é mostrado na tela do computador em tempo real. No final, com poucos pontos selecionados pelo usuário, é obtido o contorno fechado do objeto (FALCÃO, 1996).

A técnica do *level set* (NAPOLITANO, 2004) é uma ferramenta matemática e computacional para rastrear a evolução de curvas/superfícies ao longo de sequências de imagens. A principal vantagem provém de uma abordagem semelhante à formulação Euclidiana, mas que, ao invés de rastrear a curva ao longo do tempo, atualiza a função em coordenadas fixas ao longo do tempo. A técnica, introduzida por Osher e Sethian (1988), começa com uma curva fechada em duas dimensões (ou superfície, em três dimensões) definida pelo usuário, e permite que a curva se mova perpendicularmente a si mesma, a partir de uma velocidade inicial.

4.2 ESTUDO 2 – ESTUDO DE UMA SÉRIE DE CASOS UTILIZANDO A METODOLOGIA DESENVOLVIDA

4.2.1 Delineamento:

Estudo transversal de uma série de casos aplicando a metodologia desenvolvida.

4.2.2 População:

A população foi formada por pacientes submetidas à mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo-papilar. As pacientes selecionadas, e que aceitaram participar do estudo, foram submetidas à exames de imagens por RM mamária pós-operatória ou tiveram seus exames anteriormente realizados, estudados.

4.2.3 Critérios de Inclusão:

- Sexo feminino;
- Pacientes que realizaram a cirurgia de mastectomia preservadora de pele e complexo aréolo-papilar;
- Pacientes com pós-operatório tardio (mais que 90 dias);
- Residência em Porto Alegre
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2.4 Critérios de Exclusão:

Foram excluídas as pacientes:

- Analfabetas;
- Com contra-indicação ao exame de imagens por RM: histórico de alergia a contraste (gadolínio), claustrofobia, cliques de aneurisma cerebral ou de artéria carótida ferromagnéticos, clampes valvares mitrais, implantes otológicos cocleares, ou marca passo cardíaco.

4.2.5 Coleta de Dados:

4.2.5.1 Seleção e Entrevista

Foram convidadas a participar da pesquisa as pacientes que realizaram imagens de RM mamária após a MMPCAP durante seu seguimento no Centro de Mama da PUCRS e preenchiam os critérios de inclusão. Também, foram convidadas a participar desta pesquisa e a se submeter ao mesmo exame, mais algumas pacientes selecionadas durante seu seguimento no

HSL/PUCRS conforme os critérios da atual pesquisa. As pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) e foram entrevistadas por um único entrevistador. A pesquisa iniciou após aprovação do Comissão Científica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS (Anexo A) e do Comitê e Ética em Pesquisa (CEP) da PUCRS (Anexo B).

Foi preenchida uma ficha cadastral com os dados de identificação e do tratamento das pacientes.

4.2.5.2 Variáveis do Estudo

A variável dependente do presente estudo é o volume do TFG remanescente na mama, que foi medido através de processos de segmentação semiautomática das imagens por RM, em centímetros cúbicos.

As variáveis independentes são: idade da paciente, volume total da mama e equipamento no qual o exame foi realizado.

4.2.6. Análise Estatística

A análise estatística descritiva de frequência, média, desvio padrão e intervalo de confiança para o volume médio de TFG foi realizada através do programa SPSS 17. Inicialmente foi verificado se havia diferença entre os resultados obtidos em distintos equipamentos/fabricantes. Foi verificado se havia correlações entre o volume resultante do método e as variáveis. Como a amostra é menor que 30, foi utilizado teste de Shapiro-Wilk. Para todos os testes, o nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 ESTUDO 1 - METODOLOGIA DE DETERMINAÇÃO DO VOLUME DE TECIDO FIBROGLANDULAR

5.1.1 Imagens por Ressonância Magnética

A presença do TFG foi avaliada a partir de imagens por RM mamária adquiridas com o protocolo de aquisição de imagens ponderadas em T1, utilizando dois equipamentos do mesmo fabricante (General Electric), ambos com campo de 1,5 tesla. A sequência utilizada foi a 3D *Gradient-Recalled Echo* (3D-GR-T1) que produz um volume completo de imagens de ambas as mamas, em cortes contínuos do volume. O contraste entre os tecidos de interesse, como o TFG, o parênquima, o tecido gorduroso, o músculo e a prótese, é adequado para o processo de separação das regiões, permitindo a identificação visual dos diferentes tecidos na aquisição de imagens ponderadas em T1. Ambos os equipamentos utilizaram a sequência 3D-GR-T1, com características específicas de tempo de eco (TE), tempo de repetição (TR), ângulo de *flip*, matriz, tamanho de pixel, espessura de corte e plano de corte, conforme apresentados na Tabela 1. O Grupo 1 refere-se ao modelo GE Optima e o Grupo 2 refere-se ao modelo GE Signa.

Tabela 1 – Características do protocolo de aquisição dos equipamentos produtores das imagens da população.

	TE	TR	Ângulo <i>flip</i>	Matriz	Tamanho do pixel	Espessura do Corte	Plano
Grupo 1	4,2 ms	7,8 ms	15°	512 X 512 pixels	0,35-0,47 mm	2,4-3,0 mm	Sagital
Grupo 2	4,2 ms	5,2 ms	15°	512 X 512 pixels	0,59-0,72 mm	0,8 mm	Axial

5.1.2 Metodologia de Volumetria do Tecido Fibroglandular

Considerando que a técnica de MPPCAP retira praticamente todo TFG, e que o volume de tecido remanescente deve ter um volume inexistente ou mínimo, optou-se por uma metodologia de volumetria que reduzisse a probabilidade de erro na identificação do TFG, doravante denominada Região de Interesse (RI).

Para tanto, a metodologia inicia pela retirada de todos os tecidos que não constituem o TFG, denominadas Regiões de Não Interesse (RNI). Esses tecidos são excluídos da imagem e constituem-se nas seguintes regiões: a prótese mamária (RNI-1), a pele (RNI-2), o tecido gorduroso (RNI-3) e o músculo peitoral (RNI-4).

Deve-se destacar que esta proposta possibilita a estimativa do volume de TFG com segurança, pois o método realiza uma superestimativa do volume de TFG.

A metodologia de volumetria do TFG, desenvolvido neste trabalho para a determinação do tecido remanescente da MPPCAP consiste em sete etapas, descritas nas subseções a seguir.

5.1.2.1 Pré-Processamento

A etapa de pré-processamento foi realizada com a finalidade de preparar a imagem para as etapas posteriores de segmentação. Foram realizadas duas operações de realce das imagens: uma transformação do histograma e uma filtragem espacial.

A imagem por RM de mama ponderada em T1 possui baixo contraste e de forma a permitir uma melhor visualização das regiões, foi realizada uma operação de transformação do histograma de níveis de cinza, que realiza uma reamostragem dos níveis de cinza a partir de uma função definida pelo usuário. Esta operação produz uma melhoria aparente do brilho e contraste da imagem, sem alterar os valores do sinal original. A Figura 1 mostra a comparação entre a visualização de um corte da imagem original e a visualização da imagem resultante da

aplicação da operação de transformação do histograma de níveis de cinza, com seus respectivos histogramas.

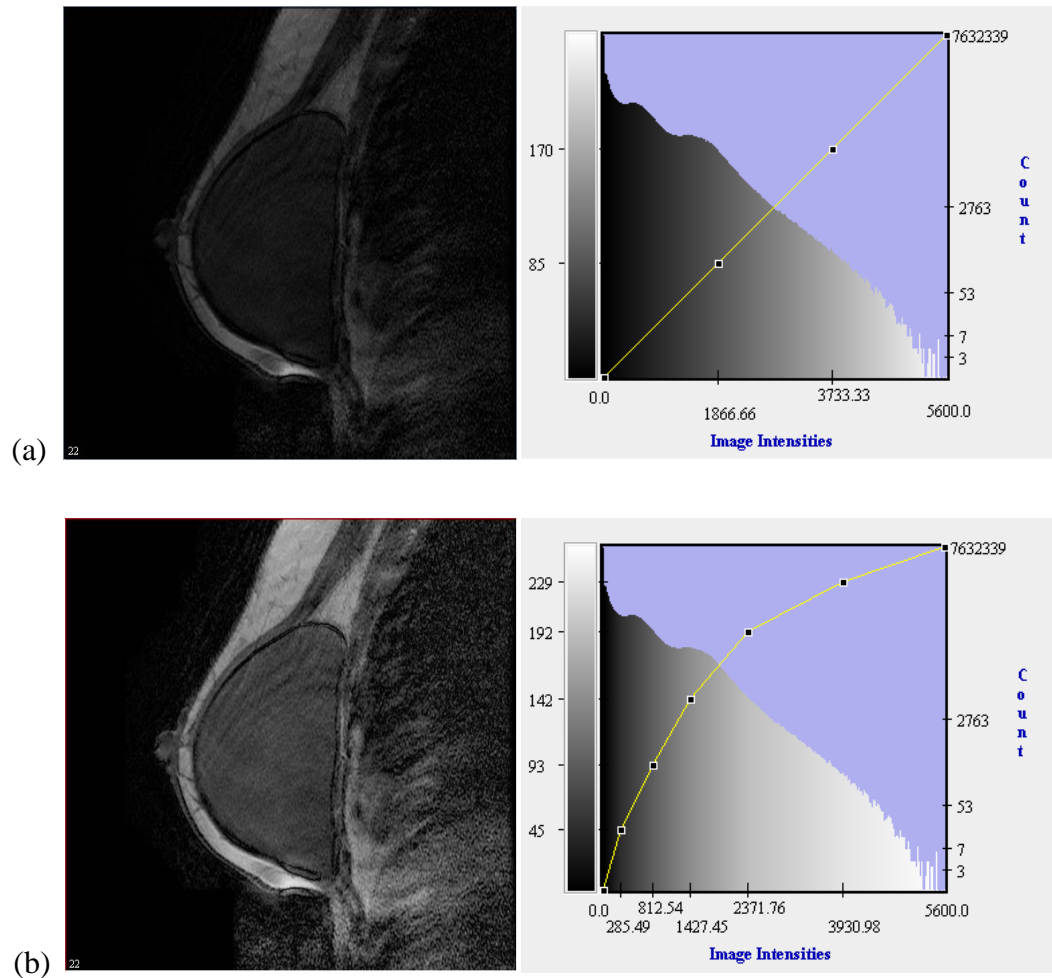


Figura 1 – (a) Corte da imagem por RM de mama original, com seu respectivo histograma; (b) Resultado da aplicação da operação de transformação do histograma, com seu respectivo histograma.

O ruído da imagem de RM de mama foi reduzido utilizando um filtro não-linear do tipo mediana, que preserva as bordas na imagem. A variância do filtro mediana e o tamanho do *kernel* utilizados são determinados empiricamente para cada volume de imagens. O filtro foi

aplicado em todo volume da imagem, antes da realização dos processos de segmentação para retirada das regiões de interesse e de não interesse.

A Figura 2 mostra a comparação entre um corte da imagem original e a imagem resultante da aplicação do filtro mediana. Observa-se que a aplicação da filtragem mediana reduz significativamente o ruído presente na imagem de RM, tornando as regiões mais homogêneas e preservando as bordas entre os diferentes tecidos.

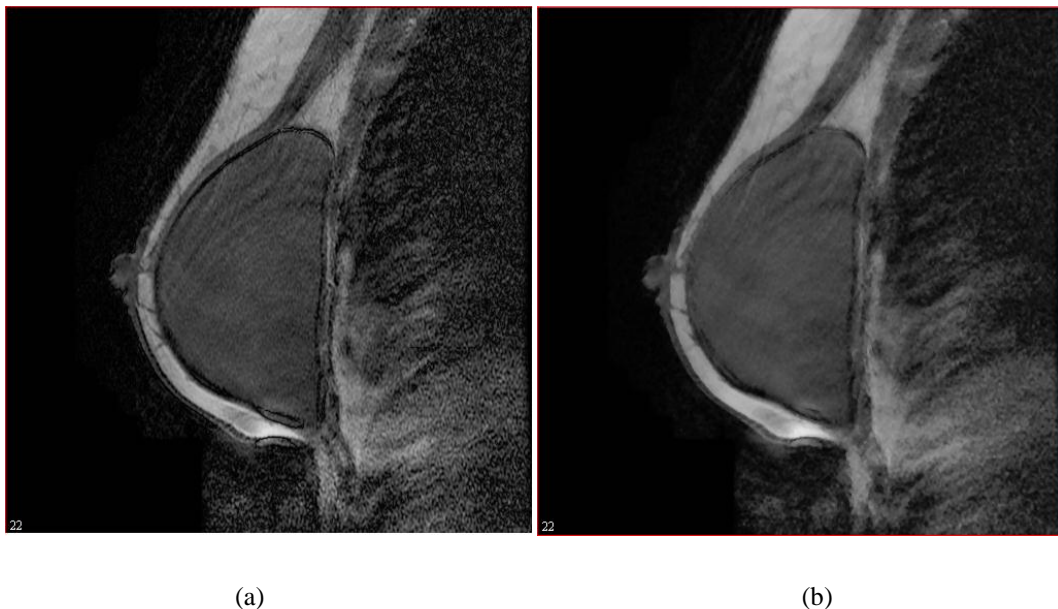


Figura 2 – (a) Corte da imagem por RM de mama original; (b) Resultado da aplicação da operação de filtragem espacial utilizando o filtro mediana.

5.1.2.2 Extração da Prótese (RNI-1)

A delimitação da região da prótese foi realizada utilizando o método de segmentação *live wire*, que permite a delimitação, de forma semiautomática, de regiões de interesse, com base nas diferenças de intensidade e de gradiente entre as regiões. Operações de suavização do contorno e correções pontuais podem ser realizadas pelo usuário utilizando as ferramentas

disponíveis no MIPAV. A partir da delimitação da prótese em um corte, a região é propagada para outros cortes da imagem, devendo ser ajustada em cada corte pelo usuário.

A Figura 3 mostra a delimitação da região da prótese, denominada RNI-1, em um dos cortes do volume da paciente MGW. A delimitação da prótese seguiu a linha da cápsula que reveste a prótese de silicone.



Figura 3 – Delimitação da região de não interesse da prótese mamária, em um corte da imagem, denominada RNI-1.

5.1.2.3 Extração da Pele (RNI-2)

A delimitação da região da pele foi realizada utilizando o mesmo método de segmentação *live wire*, descrito anteriormente. No caso da pele, devido à perda de contraste em algumas regiões, houve necessidade de corrigir manualmente, de forma a manter uma espessura aproximadamente constante de pele. Essa correção foi realizada especialmente no contorno da região retroareolar, pois ela é contígua ao TFG através de ductos lactíferos que se exteriorizam na papila, optando-se por manter a espessura cutânea constante nesta região, e considerar posteriormente a ela TFG residual, mesmo sabendo que isso poderia sobrestimar a quantidade

de TFG residual. Essas correções são realizadas utilizando as ferramentas disponíveis no MIPAV.

A Figura 4 mostra a delimitação da região da pele, denominada RNI-2, em um dos cortes do volume da paciente MGW.



Figura 4 – Delimitação da região de não interesse da pele, em um corte da imagem, denominada RNI-2.

5.1.2.4 Extração do Tecido Gorduroso (RNI-3)

A delimitação do tecido gorduroso foi realizada utilizando o método de segmentação *level set*. No caso do tecido gorduroso, houve necessidade de delimitar separadamente a região superior e inferior nas imagens das pacientes pela de interrupção do tecido gorduroso, próxima ao mamilo. O tecido gorduroso é facilmente delimitado pela ferramenta *level set*, pois sua intensidade de sinal é alta e sua textura é aproximadamente constante. A delimitação da região da gordura deve ser mantida adjacente à região da pele.

A Figura 5 mostra a delimitação da região do tecido gorduroso, denominada RNI-3, em um dos cortes do volume da paciente MGW.



Figura 5 – Delimitação da região de não interesse do tecido gorduroso, em um corte da imagem, denominada RNI-3.

5.1.2.5 Extração do Músculo (RNI-4)

A delimitação do músculo foi realizada utilizando o método de segmentação *level set*. Operações de suavização do contorno e correções pontuais são realizadas pelo usuário utilizando as ferramentas disponíveis no MIPAV. A delimitação da região do músculo deve estar contida entre as regiões de gordura e da prótese mamária.

A Figura 6 mostra a delimitação da região do tecido do músculo peitoral, denominada RNI-4, em um dos cortes do volume da paciente MGW.



Figura 6 – Delimitação da região de não interesse do músculo peitoral, em um corte da imagem, denominada RNI-4.

5.1.2.6 Máscara das Regiões de Não Interesse

O MIPAV permite que as regiões delimitadas nas etapas anteriores sejam salvas separadamente (em arquivo .xml) e possam ser sobrepostas à imagem original posteriormente. Assim, para a retirada dos tecidos das regiões de não interesse, todas as regiões delimitadas nas etapas anteriores foram sobrepostas à imagem original. Nessa etapa, são necessárias operações de correção das regiões, para que as interfaces das regiões de não interesse estejam bem delimitadas e não estejam se cruzando. A sobreposição dessas regiões é transformada em uma máscara binária, na qual a região de não interesse é transformada em uma região de valor nulo (preto) e a região de interesse do TFG é transformada em uma região de intensidade máxima (branco). A região de interesse do TFG é a região que fica entre a pele e a gordura, mais frequentemente encontra-se na região posterior do mamilo.

A Figura 7 mostra a sobreposição de todas as regiões de não interesse (Figura 7a) com as suas cores originais e a máscara binária resultante, com a delimitação da região de TFG em amarelo, em um dos cortes do volume da paciente MGW (Figura 7b).

Observa-se que as regiões anterior e posterior à mama, do fundo e do tórax, não influenciam na identificação do volume de TFG, que está restrito à região entre os tecidos identificados na metodologia de segmentação descrita anteriormente.

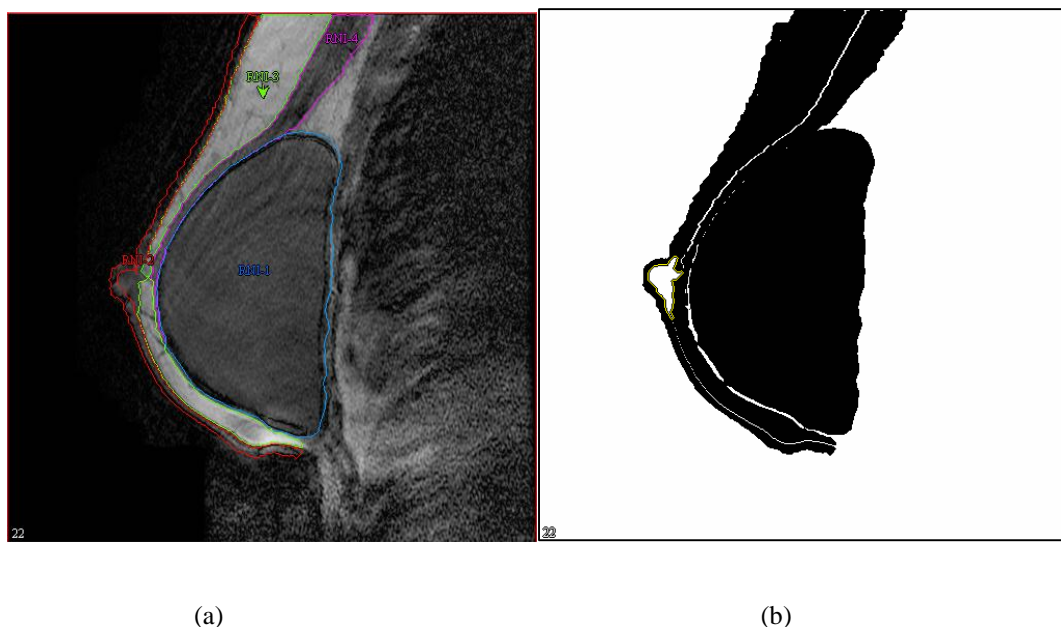


Figura 7 – (a) Sobreposição de todas as regiões de não interesse; (b) máscara binária resultante, com a delimitação da região de TFG em amarelo em um dos cortes do volume.

5.2 ESTUDO 2 - VOLUME DO TFG REMANESCENTE DA SÉRIE DE CASOS UTILIZANDO A METODOLOGIA DESENVOLVIDA

Conforme os critérios de inclusão, foram selecionadas a participar da pesquisa 15 mulheres, destas, 3 realizaram procedimentos bilaterais, resultando em uma amostra de 18 mamas submetidas a MPPCAP, entre dezembro de 2010 e janeiro de 2014. As pacientes tinham uma idade média de $49,5 \pm 10,6$ anos (mínimo 32 anos – máximo 68 anos) no momento do procedimento cirúrgico. Nove pacientes já haviam realizado o exame de imagens por RM

durante seu seguimento, realizados em outros locais (Grupo 1), e 6 tiveram o exame solicitado e realizado no Hospital São Lucas da PUCRS para participarem desta pesquisa (Grupo 2).

5.2.1. Metodologia de Volumetria Total da Mama

Para determinar o volume total da mama que foi extraída na cirurgia de MPPCAP foram utilizados dois métodos, pois não foi possível recuperar os dados dos laudos anatomopatológicos das peças cirúrgicas de todas as pacientes.

Para as pacientes do Grupo 1, o volume das mamas das pacientes foi estimado a partir da aproximação baseada no cálculo de Katarya, Forrest e Gravelle (1974), na qual o volume é determinado a partir da aproximação da forma da mama como um cone de base elíptica. Este método foi utilizado devido à falta de dados dos laudos anatomopatológicos das peças cirúrgicas do Grupo 1. Para tanto, o volume foi estimado por meio da equação do cone de base elíptica dada por $V = \frac{1}{12} \pi \cdot a \cdot b \cdot h$, onde a é o diâmetro médio-lateral da mama, b é o diâmetro crânio-caudal da mama e h é altura da projeção da mama. As medidas a , b e h foram realizadas diretamente nas imagens de RM nos planos sagital e axial de cada mama, utilizando as ferramentas disponíveis no software MIPAV. A estimativa do volume médio das mamas do Grupo 1 de pacientes, resultante deste método foi de 327,06 cm³ (177,86 cm³ a 499,09 cm³).

Para as pacientes do Grupo 2, que haviam sido operadas no HSL/PUCRS, o volume da mama foi determinado a partir da conversão do peso das peças cirúrgicas obtidos dos laudos anatomopatológico em volume equivalente. O peso médio das peças cirúrgicas retiradas descrito no exame anatomopatológico das pacientes do Grupo 2 foi de 134,2 g (53,2g a 332,0g). O volume médio foi calculado utilizando a densidade do TFG de 1,04 g/cm³ para o tecido mamário (HAMMERSTEIN; MILLER; WHITE et al., 1979). A estimativa do volume médio das mamas do Grupo 2 de pacientes, resultante deste método, foi de 97,4 cm³ (51,2 cm³ a 160,6

cm³). Para este grupo também foi feita a estimativa do volume da mama através da aproximação pelo cone de base elíptica medido nas imagens de RM realizado para o grupo 1, o que resultou em um volume de mama estimado de 193,70 cm³ (115,01 cm³ a 333,01cm³). Observa-se que a estimativa de volume da mama é significativamente diferente utilizando o método de estimação através da aproximação pelo cone de base elíptica, isso se deve a dificuldade em calcular o volume da mama anterior à MPPCAP, visto que o tamanho da prótese, que afeta diretamente esta estimativa, depende do espaço retromuscular obtido e do desejo de volume mamário pós-operatório da paciente. Muitas pacientes aproveitam este momento para realizar a mamoplastia redutora ou de aumento que desejavam antes do diagnóstico de câncer de mama. Os dados das duas estimativas são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Estimativas dos volumes das mamas, estimados para os dois grupos de pacientes.

	Paciente	Grupo	Idade	Volume Estimado nas Imagens (cm³)	Volume Estimado das Peças (cm³)
1	TKGJ-D	Grupo 1	39	327,838	-
2	TKGJ-E	Grupo 1	39	300,852	-
3	MRFM-E	Grupo 1	47	378,882	-
4	TG -D	Grupo 1	68	355,249	-
5	TG -E	Grupo 1	68	479,901	-
6	MICB-D	Grupo 1	49	415,213	-
7	MICB-E	Grupo 1	49	369,586	-
8	MGW-E	Grupo 1	34	254,589	-
9	EFN-D	Grupo 1	53	246,722	-
10	VEL-D	Grupo 1	64	171,020	-
11	CAS-D	Grupo 1	32	189,036	-
12	ALMO-E	Grupo 1	52	284,988	-
13	VT-E	Grupo 2	40	333,015	160,6
14	LP-E	Grupo 2	58	295,822	51,2
15	CP-D	Grupo 2	52	131,310	112,1
16	LFA-D	Grupo 2	52	115,010	73,1
17	IBM-E	Grupo 2	57	157,868	82,7
18	GVH-E	Grupo 2	39	129,219	104,7

5.2.2. Metodologia de Volumetria de TFG residual e da Fração de TFG da Mama

O TFG foi medido a partir metodologia descrita na seção 5.1.2, que utiliza uma segmentação semi-automática de regiões de não-interesse usando as ferramentas do MIPAV e, a partir da interação com o usuário, aponta a região de interesse na máscara, que é o TFG, região que fica entre a pele e a gordura, na região anterior da prótese. A contagem dos pixels nesta área permite a medida da área em cada corte, em mm^2 . O valor do volume de TFG é obtido a partir da soma das áreas de TFG em todos os cortes, multiplicada pela espessura do corte, obtida a partir dos dados extraídos do cabeçalho DICOM das imagens de RM. Os valores de TFG residual estão apresentados na tabela 3.

A seguir foi determinada a fração de TFG em relação ao volume estimado da mama, calculado a partir da razão entre o volume de TFG e o volume estimado da mama, denominado FRAC, convertido em percentual. A FRAC estimada foi de 0,72% nas pacientes do Grupo 1 quando se utilizou o volume da mama baseado no cálculo da base elíptica. Nas pacientes do Grupo 2 a FRAC em relação ao volume total da mama calculado baseado na peça cirúrgica foi de 0,85% e quando calculado pela base elíptica foi de 0,44%. Considerando que a estimativa do volume a partir das peças cirúrgicas não era possível para todas as pacientes, optou-se pelo uso da estimativa do volume a partir da aproximação do cone de base elíptica para todas as pacientes, com uma FRAC média de 0,63%. A Tabela 3 mostra os volumes de TFG e os volumes estimados da mama, assim como a fração de TFG em relação ao volume estimado da mama, em percentual.

Tabela 3 – Estimativas dos volumes de TFG, volumes estimados das mamas e fração de TFG em relação ao volume estimado da mama para os dois grupos de pacientes

	Paciente	Local exame	Idade	Volume TFG (cm ³)	Volume Estimado da Mama (cm ³)	%TFG/Volume Estimado da Mama
1	TKGJ-D	Grupo 1	39	1,376	327,838	0,42%
2	TKGJ-E	Grupo 1	39	2,715	300,853	0,90%
3	MRFM-E	Grupo 1	47	1,614	378,882	0,43%
4	TG –D	Grupo 1	68	0,180	355,249	0,05%
5	TG –E	Grupo 1	68	0,128	479,901	0,03%
6	MICB-D	Grupo 1	49	0,855	415,214	0,21%
7	MICB-E	Grupo 1	49	0,614	369,586	0,17%
8	MGW-E	Grupo 1	34	1,709	254,589	0,67%
9	EFN-D	Grupo 1	53	0,269	246,722	0,11%
10	VEL-D	Grupo 1	64	3,674	171,020	2,15%
11	CAS-D	Grupo 1	32	2,018	189,036	1,07%
12	ALMO-E	Grupo 1	52	7,113	284,988	2,50%
13	VT-E	Grupo 2	40	0,592	333,015	0,18%
14	LP-E	Grupo 2	58	0,834	295,822	0,28%
15	CP-D	Grupo 2	52	0,560	131,310	0,43%
16	LFA-D	Grupo 2	52	0,921	115,010	0,80%
17	IBM-E	Grupo 2	57	0,309	157,868	0,20%
18	GVH-E	Grupo 2	39	1,002	129219,507	0,78%

Considerando que algumas pacientes do Grupo 1 não foram operadas pelos mesmos cirurgiões e que os equipamentos de RM entre os dois grupos eram de modelos diferentes, com imagens formatadas em planos distintos (sagital no Grupo 1 e axial no Grupo 2), buscou-se verificar se os dois grupos poderiam ser considerados estatisticamente equivalentes, pertencendo a um grupo único. Inicialmente, a hipótese testada foi a de que cada grupo era, normalmente, distribuído, quanto ao volume de TFG residual. O resultado do teste de Shapiro-Wilk obteve nível de significância $p=0,369$ para o grupo 1 e $p=0,690$ para o grupo 2, o que mostra que faltam evidências para a rejeição da normalidade em cada grupo separadamente. Como faltam evidências para afirmar que os dois grupos são normalmente distribuídos e distintos, para a análise deste trabalho, eles foram considerados um grupo único.

Assim, o volume médio de TFG residual após a MPPCAP encontrado nos dois grupos foi de $1,47 \pm 1,69 \text{ cm}^3$ (mínimo $0,128 \text{ cm}^3$ e o máximo $7,113 \text{ cm}^3$).

Ao analisar estatisticamente a proporção do volume de TFG residual em relação ao volume total estimado da mama (FRAC), para todas as pacientes, o teste t mostrou que a hipótese de normalidade é rejeitada ($p = 0,001$), ou seja, o grupo não pode ser considerado um grupo único quando todas as pacientes são consideradas, pois $p < 0,05$. Ao analisar os resultados a partir da figura 8, observa-se que as duas pacientes (10 e 12) são consideradas *outliers* neste grupo único. Ao observar as imagens de RM das pacientes, em quase todas as pacientes, a região do TFG está apenas na região retroareolar. Ao observar as imagens das pacientes consideradas *outliers*, observou-se que apenas nessas duas pacientes o TFG residual estava em outras regiões, que não apenas a retroareolar. Na paciente 10 (VEL-D), observou-se a presença de TFG, também, na região do quadrante inferior interno e quadrante inferior externo. Na paciente 12 (ALMO), o TFG foi observado em outras três regiões: no quadrante superior externo, superior interno e quadrante inferior interno.

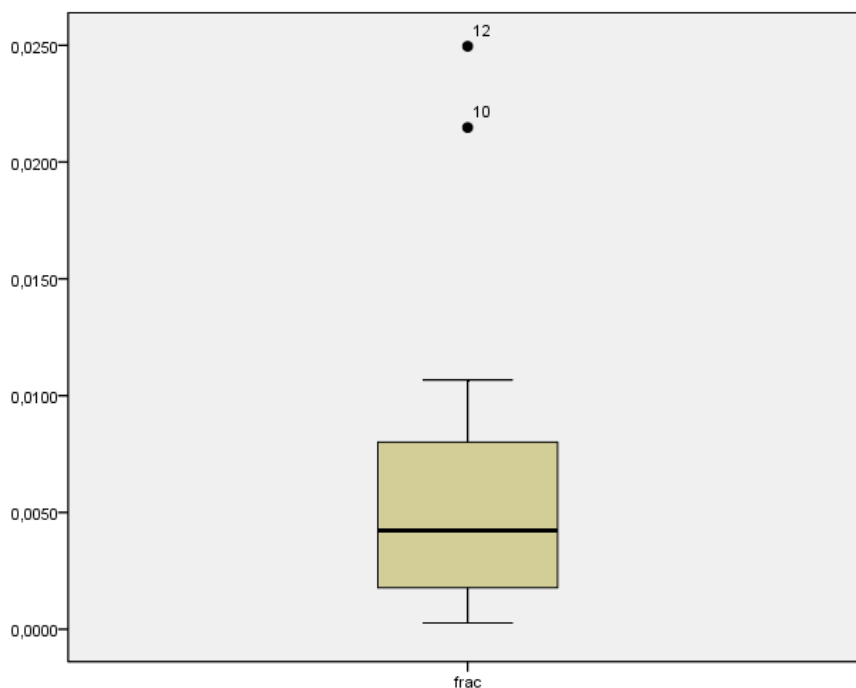


Figura 8 – Gráfico Fração do volume de TFG residual em relação ao volume total estimado da mama (FRAC).

Quando as duas pacientes *outliers* são descartadas do grupo, o teste t do grupo de 16 pacientes mostra que a normalidade é aceita ($p = 0,104$), pois $p > 0,05$. Ou seja, esse grupo menor pode ser considerado uma distribuição normal e podemos falar em média, desvio padrão e intervalo de confiança. A média da fração do volume de TFG residual em relação ao volume total estimado da mama do grupo sem as *outliers* foi de $0,419 \pm 0,328\%$, (mínimo de $0,0268\%$ e máximo de $1,067\%$).

Ao buscar a correlação entre idade e a fração do volume de TFG residual em relação ao volume total estimado da mama para todas as pacientes, não se observa correlação. Quando as duas pacientes *outliers* (10 e 12) são retiradas da análise, há uma correlação negativa, ou seja, quanto maior a idade, menor é a fração de TFG remanescente da cirurgia.

Avaliou-se, também, se havia alguma relação entre as frações do volume de TFG em relação ao volume total estimado da mama e o volume da mama. A figura 9 mostra que a fração de TFG em relação ao volume estimado não apresenta correlação com o volume da mama,

indicando que mamas maiores não estão relacionadas a maiores proporções de TFG residual, independente da exclusão ou inclusão no grupo das duas *outliers*.

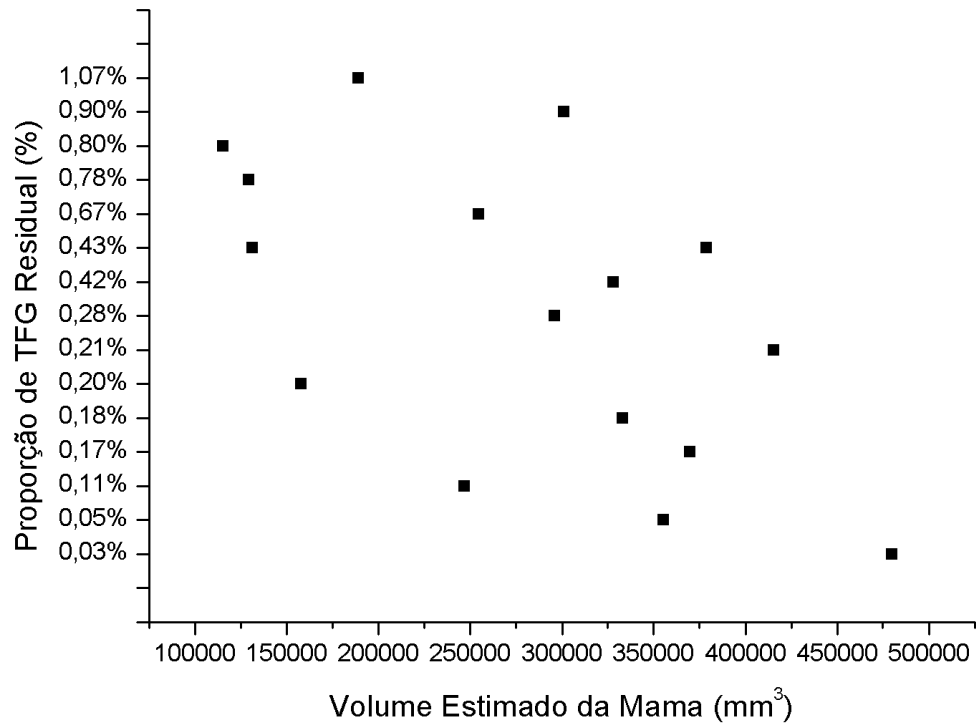


Figura 9 – Dados da fração do volume de TFG residual em relação ao volume total da mama em função do volume estimado da mama.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo é um trabalho pioneiro na literatura. Nenhum estudo na literatura científica disponível até a presente data havia calculado o volume de tecido fibroglandular residual total utilizando a ressonância magnética em pacientes submetidas à mastectomia preservadora de complexo aréolo-papilar.

Em todas as mamas da presente pesquisa foi encontrado volume de TFG residual. Este dado corrobora estudos anteriores, que encontraram TFG em retalhos de mastectomias e mastectomias preservadoras. Estudos anteriores evidenciaram que o TFG permaneceria em retalhos de pele de pacientes submetidas a MPP em 50% dos casos (TORRESAN; DOS SANTOS; OKAMURA; ALVARENGA, 2005; PENNISI; CAPOZZI, 1984) e em até 60% no CAP das submetidas a MPPCAP (VAN VERSCHUER, VAN DEURZEN, WESTENEND et al., 2014). Nosso estudo mostrou TFG residual em 100% das pacientes. Em todas as pacientes o TFG estava presente na região do CAP e em duas pacientes (10 e 12) ele estava presente no CAP e em outras regiões.

Apesar da totalidade das pacientes demonstrarem alguma quantidade de TFG residual, a fração do volume de TFG residual nas pacientes em relação ao volume total estimado da mama foi 0,419%, inferior ao valor de 1,3% indicado no trabalho de Baltzer, Alonzo-Proulx, Mainprize et al. (2014). Porém, deve-se destacar que neste estudo os autores estimaram a medida de TFG em mamas não submetidas à cirurgia, estimando apenas o que restaria, teoricamente, se uma margem de 0,5 cm fixa fosse utilizada na região do CAP. Assim, não foi calculado o valor de TFG na totalidade da mama como na presente pesquisa. Essa pequena percentagem da fração de TFG encontrada neste trabalho justificaria a segurança oncológica da MPPCP demonstrada nos estudos anteriores. Os índices de recorrência no CAP reportados em estudos retrospectivos e prospectivos de MPPCAP variam de 0 a 12%. Uma recente revisão da

literatura demonstra uma taxa de recorrência no CAP de 0,9% em uma análise combinada de 2.314 pacientes (GOMEZ; SHAH; MCCLOSKEY; FOSTER; VICINI, 2014.) e em uma metanálise recente de 3,4% (DE LA CRUZ; MOODY; TAPPY; BLANKENSHIP; HECHT, 2015).

Ademais, deve-se ressaltar que a quantidade de TFG residual pode ter sido sobrestimada em nosso estudo pela dificuldade de diferenciação deste com relação à fibrose pós-cirúrgica. A mama operada possuiu uma série de alterações inerentes aos processos cirúrgico e radioterápico, como edema de pele, fibrose, necrose e granulomas, que dificultam a interpretação. O uso do contraste paramagnético na RM tem valor imprescindível, pois o contraste, em vez de impregnar difusamente o parênquima mamário, concentra-se em áreas com alteração suspeita. Contudo, na ausência de alteração suspeita com impregnação anômala, a diferenciação de TFG e fibrose pode ser difícil, pois muitas vezes ambos possuem intensidade de sinal semelhante nas imagens de RM e são hipo ou avasculares. Essa dificuldade pode ter causado uma superestimação na quantidade de TGF residual na nossa amostra, pois nossa metodologia considera TFG a região remanescente após a retirada de todos os tecidos que não constituem o TFG, denominadas regiões de não interesse (RNI). Esses tecidos são excluídos da imagem e constituem-se nas seguintes regiões: a prótese (RNI-1), a pele (RNI-2), o tecido gorduroso (RNI-3) e o músculo (RNI-4). Outro motivo que também poderia causar uma sobrestimação é o fato de mantermos a medida fixa da pele na região retroareolar, ao invés de optarmos por uma margem estimada de, por exemplo, 5mm ou 10 mm, como no estudo de Baltzer, Alonzo-Proulx, Mainprize et al. (2014).

Esse trabalho também foi realizado para fornecer subsídios para a decisão sobre a melhor forma de seguimento destas pacientes, proporcionando um diagnóstico mais precoce de recidivas loco-regionais (RLR). Atualmente não existem estudos randomizados, estudos de coorte ou recomendações da NCCN ou ASCO para guiarem os médicos neste cenário. Nas

pacientes que foram submetidas a mastectomias convencionais, a incidência de RLR é baixa, variando entre 5% a 20% em 10 anos, e gradativamente, estas taxas vêm diminuindo (CHAGAS; VIEIRA; BOFF, 2011). As recomendações de seguimento da mama ipsilateral destas pacientes estão bem estabelecidas e devem ser realizados apenas com exame físico da parede torácica (NCCN e ASCO). No entanto, há estudos limitados sobre o melhor método para detectar uma RLR na mama reconstruída com prótese, resultando em uma variação significativa na prática clínica entre as instituições. O crescente número de mulheres submetidas a mastectomias preservadoras e reconstrução enfatiza a necessidade atual para explorar opções e recomendações para o seguimento (BARNESLEY; GRUNFELD; COYLE, 2007). Como descrito anteriormente, o risco de uma RLR em 10 anos após MPPCAP é baixo, em média de 11,4% (FRASSON; NOVITA; MILLEN et al., 2013). Se uma RLR viesse a ocorrer no local da MPPCAP, ela seria superior à reconstrução, pois a musculatura, o retalho e a margem posterior da MMPCAP encontram-se anteriorizadas pela inserção da prótese, facilitando a palpação no exame físico (ZIPPEL; TSEHMAISTER-ABITBOL; RUNDSTEIN, 2015; ZAKHIREH; FOWBLE; ESSERMAN, 2010). Portanto, a monitoramento com exame físico da pele e da parede torácica parece ser eficaz. Além disso, a mamografia é muito limitada em mulheres que se submeteram a essa cirurgia, pois há pouca quantidade de tecido entre o músculo e a pele para ser avaliado. Não parece haver nenhum papel para o rastreamento com mamografia ou imagens por RM em mamas reconstruídas com implantes, uma vez que a quantidade de TFG residual é mínima, o risco de recorrência é baixo e limitada à pele e a camada superficial. Além disso, o rastreamento com RM é muito oneroso e poderia causar prejuízo às pacientes pelo índice de falsos positivos (ZAKHIREH; FOWBLE; ESSERMAN, 2010).

Nosso estudo apresenta importantes contribuições. Uma delas é que ele foi realizado na totalidade da mama e em pacientes já submetidas ao procedimento de MPPCAP, diferente do estudo de Baltzer, Alonzo-Proulx, Mainprize et al. (2014), onde foi determinado o volume

teórico apenas da região retroareolar através de imagens de RM pré-operatória com uma espessura de retalho retroareolar estimada de 5mm³⁵. O trabalho de Zippel, Tsehmaister-Abitbol e Rundstein (2015), apesar de ter o mesmo objetivo do nosso trabalho, realiza a medida na espessura do retalho subcutâneo e cutâneo remanescente, sem individualizar o volume de TFG, como feito em nosso trabalho (ZIPPEL; TSEHMAISTER-ABITBOL; RUNDSTEIN, 2015). Desenvolvemos e descrevemos uma metodologia de fácil realização em outras instituições, para que novas pacientes possam ser avaliadas e beneficiadas. No pós-operatório, essa metodologia pode auxiliar a selecionar pacientes que devam realizar seguimento mais rigoroso pela suspeita de proporção mais elevada de TFG residual. Estudos posteriores poderiam correlacionar nossos achados com índices de recidiva.

No entanto, nosso estudo apresenta limitações devido à sua pequena amostra, por ser observacional e por ter um possível viés de seleção das pacientes. As pacientes não foram todas operadas pela mesma equipe, receberam diferentes tratamentos adjuvantes e realizaram exames em locais diferentes. Elas, também, não foram comparadas pelo status menopausal ou pela indicação do exame previamente realizado pela pequena amostra de pacientes, que são fatores que podem influenciar a quantidade de TFG residual. Adicionalmente, as imagens de RM com a metodologia do presente estudo não identificam quantidades muito pequenas de TFG utilizando as ferramentas descritas. Assim, não tivemos capacidade para verificar a real quantidade de TFG remanescente após a MPPCAP. As medidas apresentadas neste trabalho apresentam apenas uma estimativa e não sendo passível de correlação histológica. Pequenas regiões de tecido que não ficaram agrupadas na mesma localização podem ter passado despercebidas.

Por ser um trabalho pioneiro na literatura, acreditamos ser importante a publicação destes dados iniciais com o objetivo de estimular outros centros de mastologia a seguir

comprovando que a MMCAP é segura e uma excelente escolha para o tratamento de pacientes selecionadas com câncer de mama, independente da sua idade.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos 30 anos, houve um avanço importante no que se refere ao tratamento cirúrgico do câncer de mama, que o afastou de condutas mutilantes e aproximou-o de uma abordagem mais conservadora quando possível, sem nunca desprezar os preceitos de segurança oncológica.

Os progressos no conhecimento sobre a história natural e a biologia tumoral, juntamente com o estabelecimento das terapias adjuvantes, possibilitou que a segurança oncológica e os bons resultados estéticos não sejam mais excludentes (VIEGAS, 2011).

Uma recente metanálise de De La Cruz, Moody, Tappy, Blankenship e Hecht (2015) concluiu que a MPPCAP é oncológica e segura para o câncer de mama inicial. Diversos outros estudos com coortes retrospectivas que avaliaram mortalidade e riscos de recidivas em pacientes submetidas a estes procedimentos não demonstrou maiores índices de recorrência (FRASSON; NOVITA; MILLEN et al., 2013).

Em relação à idade, as pacientes idosas são pouco representadas nos estudos sobre o tratamento do câncer de mama, mesmo sendo a população mais atingida por essa patologia. Nossa amostra foi constituída na sua maioria por pacientes jovens, semelhante a outros estudos que demonstraram uma idade média de 45,5 anos (DE LA CRUZ; MOODY; TAPPY; BLANKENSHIP; HECHT, 2015) nas pacientes submetidas a MPPCAP, mostrando também uma menor indicação deste procedimento em pacientes mais velhas. Pacientes idosas também realizam menos a reconstrução após uma mastectomia. Estudos anteriores como o de Johnson, Lapin, Wang et al. (2016) e o de Sisco, Johnson, Wang et al. (2015) demonstraram que apenas 6 a 7 % delas são submetidas à reconstrução mamária após uma mastectomia.

As duas principais razões para isso parece ser uma falta de informação das pacientes e o viés dos médicos sobre a reconstrução da mama, nesta faixa etária, segundo as revisões

realizadas por Bowman, Lennox, Clugston e Courtemanche (2006) e Sisco, Johnson, Wang et al. (2015). Estas podem repercutir em uma impressão errônea que a imagem corporal e estética é menos importante para esta população. No entanto, a experiência com a reconstrução da mama em mulheres acima de 60 anos demonstra que ela é segura, proporciona bons resultados a longo prazo, além de benefícios na qualidade de vida e autoestima, com uma taxa aceitável de complicações (AUGUST; WILKINS; REA, 1994; SONG; SLATER; PAPSDORF et al., 2016). A idade, como fator isolado, não deve ser usada na seleção de candidatas a essa terapêutica. Cuidados na busca da satisfação com a autoimagem não podem ser desprezados nessa faixa etária (JOHNSON; LAPIN; WANG et al., 2016; SISCO; JOHNSON; WANG et al., 2015; BOWMAN; LENNOX; CLUGSTON; COURTEMANCHE, 2006).

Este estudo concluiu que é extremamente pequeno o volume de TFG residual identificado pelas imagens por RM em relação ao volume total da mama em pacientes que se submeteram a MPPCAP. É importante salientar que a medida, no presente estudo, é sobrestimada porque, possivelmente, inclui fibrose, estroma e pele, o que sugere um baixo risco global de potencial maligno das estruturas preservadas na MPPCAP. O exame de imagens por RM representa um excelente método para a identificação do TFG residual e a metodologia criada, no presente trabalho, possibilita a determinação da volumetria do TFG de maneira acessível e reproduzível, também, em outros serviços.

REFERÊNCIAS

- ADAM, H.; BYGDESON, M.; DE BONIFACE, J. The oncological safety of nipple-sparing mastectomy - A Swedish matched cohort study. **EJSO**, v. 40, p. 1209-15, 2014.
- AGUILLAR, V.; BAUAB, S.; MARANHAO, N. **Mama - Diagnóstico por Imagem**. Rio de Janeiro: Revinter, 2009.
- AUGUST, D. A.; WILKINS, E.; REA, T. Breast reconstruction in older women. *Surgery* 115: 633, 1994.
- BALTZER, H. L.; ALONZO-PROULX, O.; MAINPRIZE, J. G. et al. MRI Volumetric Analysis of Breast Fibroglandular Tissue to Assess Risk of the Spared Nipple in BRCA 1 and BRCA 2 Mutation Carriers. **Annals of Surgical Oncology**, v. 21, p. 1583-8, 2014.
- BARNSLEY, G. P.; GRUNFELD, E.; COYLE, D.; PASZAT, L. Surveillance Mammography following the Treatment of Primary Breast Cancer with Breast Reconstruction: A Systematic Review. **Plast. Reconstr.Surg**, v. 120, n. 5, p. 1125-42, 2007.
- BARRET, W. A.; MORTENSEN, E. M. Interactive live wire boundary extraction. **Medical Image Analysis**, n. 1, v. 4, p. 331-341, 1997.
- BARTON, F. E.; ENGLISH, J. M.; KINGSLEY, W. B.; FIETZ, M. Glandular excision in total glandular mastectomy and modified radical mastectomy: a comparison. **Plast Reconstr Surg**, v. 88, p. 389-94, 1991.
- BONETI, C.; YUEN, J.; SANTIAGO, C. et al. Oncologic safety of nipple skin-sparing or total skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction. **J Am Coll Surg**, v. 212, p. 686-693, 2011.
- BOWMAN, C. C.; LENNOX, P. A.; CLUGSTON, P. A.; COURTEMANCHE, D. J. Breast Reconstruction in Older Women: Should Age Be an Exclusion Criterion?. **Plast Reconstr Surg**, v. 118, n. 1, p. 16-22, jul. 2006.
- CHAGAS, C. R.; MENKE, C. H.; VIEIRA, R. J. S.; BOFF, R. A. **Tratado de Mastologia da SBM**. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.
- COLWELL AS1, TESSLER O, LIN AM, LIAO E, WINOGRAD J, CETRULO CL, TANG R, SMITH BL, AUSTEN WG JR. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: predictors of complications, reconstruction outcomes, and 5-year trends. **Plast Reconstr Surg**, n. 133, v. 3, p. 496-506, Mar 2014.

COTLAR, A. M.; DUBOSE, J. J.; ROSE, D. M. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. **Current Surgery**, n. 60, v. 3, p. 329-37, May-Jun 2003.

CUMMINGS, F. J.; GRAY, R.; TORMEY, D. C. et al. Adjuvant tamoxifen versus placebo in elderly women with node-positive breast cancer: long-term follow-up and causes of death. **J Clin Oncol.**, n. 11, v. 1, p. 29-35, jan. 1993.

DE LA CRUZ, L.; MOODY, A. M.; TAPPY, E. E.; BLANKENSHIP, S. A.; HECHT, E. M. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple–Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. **Ann Surg Oncol**, v. 22, p. 3241–3249, 2015.

ELOMRANI, F.; ZINE, M.; AFIF, M. et al. Management of early breast cancer in older women: from screening to treatment. **Breast Cancer** (Dove Med Press), n. 7, v. 7, p. 165-71, jul.2015.

ENDARA, M.; CHEN, D.; VERMA, K.; NAHABEDIAN, M. Y.; SPEAR, S. L. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with pooled analysis. **Plast Reconstr Surg**, n.132, v. 5, p. 1043-54, Nov 2013.

FALCÃO, A. X. **Paradigmas de segmentação de imagens guiada pelo usuário**: live-wire, live-lane e 3D-live-wire. Campinas: UNICAMP, 1996. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica). Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, UNICAMP, Campinas, 1996.

FISHER, B.; ANDERSON, S.; BRYANT, J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. **N Engl J Med**, v. 347, p. 1233–1241, 2002.

FRANCESCO, S. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. **European Journal of Cancer**, v. 46, p. 1296–1316, 2010.

FRASSON, A.; NOVITA, G.; MILLEN, E. et al. **Doenças da mama**: guia de bolso baseado em evidências. São Paulo: Atheneu, 2013.

GERBER, B.; KRAUSE, A.; DIETERICH, M.; KUNDT, G.; REIMER, T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. **Ann Surg**, v. 249, p. 461-468, 2009.

GOMEZ, C.; SHAH, C.; MCCLOSKEY, S.; FOSTER, N.; VICINI, F. Radiation after Nipple-Sparing Mastectomy. **Ann Surg Oncol**, v. 21, p. 2237–2244, 2014.

GRADISHAR, W. J.; ANDERSON, B. O.; BALASSANIAN, R. et al. Breast cancer, version 1.2016 featured updates to the NCCN guidelines. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 13, n. 12, 01.12.2015, p. 1475-1485.

HALSTED, W. S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. **Annals of Surgery**, n. 20, v. 5, p. 497–555, 1894.

HAMMERSTEIN, G. R.; MILLER, D. W.; WHITE, D. R., et al. Absorbed radiation dose in mammography. **Radiology**, v. 30, p. 485-491, 1979.

HEIL, J.; RAUCH, G.; SZABO, A. Z. et al. Breast Cancer Mastectomy Trends Between 2006 and 2010: Association with Magnetic Resonance Imaging, Immediate Breast Reconstruction, and Hospital Volume. **Ann Surg Oncol.**, v. 20, p. 3839-3846, 2013.

HO, C. M.; MAK, C. K. L.; LAU, Y. et al. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. **Annals of Surgical Oncology**, n. 10, v. 2, p. 102–107, 2003.

HUDSON, D. A. Factors determining shape and symmetry in immediate breast reconstruction. **Ann Plast Surg**, n. 52, v. 1, p. 15-21, 2004.

IBGE. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>>. Acesso em: 10/08/2015.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas 2014**. Disponível em: <www.inca.gov.br>. Acesso em: 10/10/2015a.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Incidência de Câncer no Brasil**. Síntese de Resultados e Comentários: Câncer de Mama Feminina. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 05/10/2015b.

JENSEN, J. A.; ORRINGER, J. S.; GIULIANO, A. E. Nipple-sparing mastectomy in 99 patients with a mean follow-up of 5 years. **Ann Surg Oncol**, v. 18, p. 1665-1670, 2011.

JOHNSON, D. B.; LAPIN, B.; WANG, C.; YAO, K. et al. Advanced Age Does Not Worsen Recovery or Long-Term Morbidity After Postmastectomy Breast Reconstruction. **Annals of Plastic Surgery Issue**, v. 76, n. 2, p 164–169, February 2016.

KASEM, A.; MOKBEL, K. Evolving role of skin sparing mastectomy. **World J Clin Oncol.**, n. 5, v. 2, p. 33-35, may 2014.

KATARYA, R. N.; FORREST, A. P. M.; GRAVELLE, I. H. Breast Volumes in Cancer of the Breast. **Br J Cancer**, v. 29, n. 3, p. 270–273, Mar. 1974.

KHATCHERESSIAN, J. L.; HURLEY, P.; BANTUG, E. et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. **J Clin Oncol**, v. 31, p. 961–965, 2013.

LASH, T. L., FOX, M. P.; BUIST, D. S. et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. **J Clin Oncol**, n. 25, v. 21, p. 3001–3006, 2007.

McAuliffe MJ, Lalonde FM, McGarry D, Gandler W, Csaky K and Trus BL. Medical image processing, analysis & visualization in clinical research, In: CBMS'01: Proc. 14th IEEE Symp. Computer-Based Medical Systems, Bethesda, MD, 2001, p. 381

MCAULIFFE, M. J.; LALONDE, F. M.; MCGARRY, D.; GANDLER, W.; CSAKY, K.; TRUS, B. L. Medical image processing, analysis & visualization in clinical research. In: **CBMS'01: Proc. 14th IEEE Symp. Computer-Based Medical Systems**, Bethesda, MD, 2001, p. 381.

MCWHIRTER, R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. **Brit J Radiol**, v. 21, p. 599-610, 1948.

MUNHOZ, A. M.; MONTAG, E.; FILASSI, J. R.; GEMPERLI, R. Immediate nipple-areola-sparing mastectomy reconstruction: An update on oncological and reconstruction techniques. **World J Clin Oncol.**, n. 5, v. 3, p. 478-494, August 10, 2014.

MUNHOZ, A. M.; MONTAG, E.; FILASSI, J. R.; GEMPERLI, R. Immediate nipple-areola-sparing mastectomy reconstruction: An update on oncological and reconstruction techniques. **World J Clin Oncol**, n. 5, v. 3, p. 478-494, August 10, 2014.

MURTHY, V.; CHAMBERLAIN, R.S. Nipple-sparing mastectomy in modern breast practice. **Clin Anat**, n. 26, v. 1, p. 56–65, 2013.

NAPOLITANO, L. M. B. **Implementação numérica do método Level Set para propagação de curvas e superfícies**. São Paulo: USP, 2004. Dissertação (Mestrado em Física Química). Instituto de Física e Química, USP, São Carlos, 2004.

NAVA, M. B.; ROCCO, N.; CATANUTO, G. Conservative mastectomies: an overview. **Gland Surg**, n. 4, v. 6, p. 463-66, 2015.

NIH. Consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. **JAMA**, v. 5, p. 265 – 391, 1991.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Facts about ageing**. Disponível em: <<http://www.who.int/ageing/about/facts/en/>>. Acesso em: 30/09/14.

OSHER, S.; SETHIAN, J. A. Fronts Propagating with curvature-dependent speed: algorithms based on Hamilton-Jacobi formulations, **J. Computational Physics**, v. 79, p. 12-49, 1988.

PENNISI, V. R.; CAPOZZI, A. Subcutaneous mastectomy: an interim report on 1244 patients. **Ann Plast Surg**, v. 13, p. 340–7, 1984.

PORUK, K. E.; YING, J.; CHIDESTER, J. R., et al. Breast cancer recurrence after nipple-sparing mastectomy: one institution's experience **The American Journal of Surgery**, v. 209, p. 212-217, 2015.

REGINELLI, A.; CALVANESE, M.; RAVO, V. et al. Management of breast cancer in elderly patients. **Int J Surg.**, v.12, Suppl 2:S, p. 187-92, 2014.

RIES, L. A. G.; EISNER, M. P.; KOSARY, C. L. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1997. National Cancer Institute. **NIH Pub.** No. 00-2789. Bethesda, MD, 2009.

SACCHINI, V.; PINOTTI, J. A.; BARROS, A. C. et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? **J AmColl Surg**, v. 203, p. 704-14, 2006.

SACCHINI, V.; PINOTTI, J. A.; BARROS, A. C. et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? **J Am Coll Surg**, v. 203, p. 704-14, 2006.

SAMI, G. D.; RICHARD, M. E.; GARY, M. C. Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, n. 5, v. 92(7), p. 550-6, abril 2000.

SASLOW, D.; BOETES, C.; BURKE, W. et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. **CA Cancer J Clin**, v. 57, p. 75–89, 2007.

SIERINK, J. C.; DE CASTRO, S. M.; RUSSELL, N. S. et al. Treatment strategies in elderly breast cancer patients: Is there a need for surgery? **The Breast**, v. 23, p. 793–798, 2014.

SISCO, M.; JOHNSON, D. B.; WANG, C. et al. The quality-of-life benefits of breast reconstruction do not diminish with age. **J Surg Oncol.** v. 111, n. 6, p. 663-8, Jan./May, 2015.

SMITH, I. E.; FRIBBENS, C. **Management of breast cancer in older and frail patients**. The Breast. 2015 Agosto. Epub 2015 Julho. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977615001757>>. Acesso em 10 out. 2015.

SONG, D.; SLATER, K.; PAPSODORF, M. et al. Autologous Breast Reconstruction in Women Older Than 65 Years Versus Women Younger Than 65 Years: A Multi-Center Analysis. **Annals of Plastic Surgery Issue**, v. 76, n. 2, p. 155-163, February 2016.

STRAUS, K.; LICHTER, M. Results of the National Cancer Institute early breast cancer trial. **J Natl Cancer Inst Monogr**, v. 11, p. 27-32, 1992.

TOKIN, C.; WEISS, A.; WANG-RODRIGUEZ, J.; BLAIR, S. L. Oncologic safety of skin-sparing and nipple-sparing mastectomy: a discussion and review of the literature. **Int J Surg Oncol**, Epub, Jul 17, 2012.

TORRESAN, R. Z.; DOS SANTOS, C.C.; OKAMURA, H.; ALVARENGA, M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. **Ann Surg Oncol**, v. 12, p. 1037-44, 2005.

VAN VERSCHUER, V. M.; VAN DEURZEN, C. H.; WESTENEND, P. J. et al. Prophylactic nipple-sparing mastectomy leaves more terminal duct lobular units in situ as compared with skin-sparing mastectomy. **Am J Surg Pathol**, n. 38, v. 5, p. 706-12, May 2014.

VERAS, R. P.; MURPHY, E. The mental health of older people in Rio de Janeiro. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 9, p. 285-95, 1994.

VERONESI, U.; CASCINELLI, N.; MARIANI, L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. **N Engl J Med**, v. 347, p. 1227-1332, 2002.

VERONESI, U.; SACCOZZI, R.; DEL VECCHIO, M. et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. **N Engl J Med**, v. 305, p. 6-11, 1981.

VIEGAS, J. F. **Adenomastectomia**: avaliação da satisfação das pacientes quanto ao resultado estético. Porto Alegre: PUCRS, 2011. Dissertação (Mestrado em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2011.

WEI, J.; CHAN, H. P.; HELVIE, M. A. et al. Correlation between mammographic density and volumetric fibroglandular tissue estimated on breast MR images. **Medical Physics**, n. 31, v. 4, p. 933-942, 2004.

WILDIER, S. H.; KUNKLER, I.; BIGANZOLI, L. et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. **Lancet Oncol**, v. 8, p. 1101–15, 2007.

WYLD, L.; REED, M. W. R. The need for targeted research into breast cancer in the elderly **British Journal of Surgery**, n. 90, v. 4, p. 388–399, abril, 2003.

ZAKHIREH, J.; FOWBLE, B.; ESSERMAN, L. J. Application of Screening Principles to the Reconstructed. **Breast J Clin Oncol**, v. 28, p. 173-180, 2010.

ZIPPEL, D.; TSEHMAISTER-ABITBOL, V.; RUNDSTEIN, A. et al. Magnetic resonance imaging (MRI) evaluation of residual breast tissue following mastectomy and reconstruction with silicone implants. **Clinical Imaging**, v. 39, p. 408–411, 2015.

ZURRIDA, S.; BASSI, F.; ARNONE, P., et al. The Changing Face of Mastectomy (from Mutilation to Aid to Breast Reconstruction). **International Journal of Surgical Oncology**, 2011. Epub 2011 Jun 5. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263661/>> Acesso em: 10 out. 2015.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

A Senhora está sendo convidada a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que a senhora não consiga entender, o pesquisador responsável pelo estudo e a equipe desta pesquisa estarão disponíveis para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

Pesquisa: Análise Volumétrica do Tecido Fibroglandular de pacientes submetidas à Mastectomia Preservadora de pele de complexo aréolo papilar pela Ressonância Nuclear Magnética.

Objetivo do Estudo: O objetivo deste estudo é analisar a presença e o volume do tecido fibroglandular possivelmente remanescente após o procedimento de mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo papilar.

Descrição do Estudo: Quinze pacientes serão submetidas a exames de imagem de Ressonância Magnética (RM) no pós-operatório tardio ou terão seus exames já realizados revisados e terão seu tecido fibroglandular residual pesquisado e, se presente, calculado.

A Senhora foi escolhida a participar do estudo porque foi submetida há mais de 90 dias do procedimento cirúrgico do presente estudo. Não poderão participar do estudo pacientes que possuam contraindicação ao exame de RM como histórico de alergia a contraste (gadólíneo), claustrofobia, cliques de aneurisma cerebral ou de artéria carótida ferromagnéticos, clampes valvares mitrais, implantes otológicos cocleares e marca passo cardíaco.

Após entender e concordar em participar, será realizada uma entrevista para cadastrar os seus dados sociodemográficos na pesquisa e forneceremos as orientações do local do exame que a senhora será submetida se ainda não o realizou.

A Ressonância Nuclear Magnética é um método de imagem que utiliza campo magnético, ondas de rádio e computadores para obter imagens de interesse médico da área de seu corpo a ser estudada. Para estudar de forma adequada a região a ser investigada, será necessária a injeção de contraste na veia. Todos os contrastes utilizados em nossa instituição são aprovados pelos órgãos governamentais responsáveis e são considerados seguros, sendo utilizados amplamente

em todo o mundo. Riscos potenciais: sempre que for dada uma injeção, há possibilidade de sentir discreta dor, queimação, inchaço, sangramento e hematoma no local da injeção. Reações alérgicas aos agentes de contraste, embora raras, incluem urticária (coceira), dificuldade para respirar e/ou engolir. Muito raramente, pode haver casos de falência ou dano renal, ou mesmo reações fatais. Estudos comprovam que reações graves podem ocorrer em menor que 1 para 300.000. O hospital dispõe de condições para que eventuais reações possam ser prontamente tratadas.

O benefício para o participante desse estudo é avaliar a presença de tecido fibroglandular remanescente que poderia justificar o prosseguimento do rastreamento mamário com mamografia para evitar recidivas e avalia a qualidade e possíveis complicações dos implantes mamários (é o exame padrão para este fim).

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser. A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico, tampouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, a senhora terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Todas as informações colhidas e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei.

Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, a senhora pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deste hospital, através do telefone (51) 3320-3345 ou pelo e-mail: cep@pucls.br.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Concordo em participar do estudo intitulado “Análise Volumétrica do Tecido Fibroglandular de pacientes submetidas à Mastectomia Preservadora de pele de complexo aréolo papilar pela Ressonância Nuclear Magnética”. Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuários médico) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

Assinatura Participante Pesquisa

Data

Assinatura Participante Pesquisa

Data

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUC/RS, localizado na Avenida Ipiranga, 6690, 3º andar, sala 314, CEP 90.610-000, Porto Alegre/RS, Telefone: (51) 3320-3345, e-mail: cep@pucls.br, Horário de atendimento: Segunda a Sexta-feira - 8:30-12:00h ou 13:30-17:00h

APÊNDICE B

ARTIGO

ANÁLISE VOLUMÉTRICA DO TECIDO FIBROGLANDULAR DE PACIENTES SUBMETIDAS À MASTECTOMIA PRESERVADORA DE PELE E COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Zardo, BC¹, da Silva, AMM², Finatto JD², Zerwes FP³, Vollbrecht B³, Viegas JF³, de Carli L⁴, Valadão AS⁵, Frasson AL.³

1 - Instituto de Gerontologia Biomédica da PUCRS

2 – Faculdade de Física da PUCRS

3 – Centro de Mama PUCRS

4 – Serviço de Diagnóstico por Imagem da Mama do Hospital Mãe de Deus

5 – Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas da PUCRS

Resumo

A cirurgia de mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo-papilar (MPPCAP) tem sua segurança oncológica questionada pelo risco teórico de permanência de tecido fibroglandular mamário (TFG), o que poderia aumentar o risco de recidivas. **Objetivo:** Desenvolver um método para a determinação do volume de TFG remanescente, após cirurgia de MPPCAP, a partir de imagem por ressonância magnética (RM) e, através desta metodologia, avaliar o volume de TFG residual de um grupo de pacientes submetidas à MPPCAP.

Métodos: O método desenvolvido, neste trabalho, para a segmentação do TFG utilizou ferramentas de segmentação semiautomática, como a *level set* e *live wire*, além de outros recursos do software MIPAV e foi aplicada em um grupo de 6 pacientes. **Resultados:** O volume do TFG residual médio foi de 0,70 cm³ (mínimo 0,30 cm³ e o máximo 1,00 cm³). A média da proporção do volume de TFG residual em relação ao volume total estimado da mama foi de 0,85%. **Conclusão:** Apesar da totalidade das pacientes demonstrarem alguma quantidade de TFG residual, a proporção do volume de TFG residual nas pacientes, relativa ao volume total da mama, foi extremamente baixo e poderia justificar a segurança oncológica da MPPCP demonstrada nos estudos retrospectivos anteriores.

Palavras-chave: Câncer de mama. Mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo-papilar. Ressonância magnética. Tecido fibroglandular.

The Nipple-areolar Complex-sparing Mastectomy (NSM) has its oncological safety questioned by the theoretical risk of persistence of breast fibroglandular tissue (BFT) along with the skin envelope and the nipple-areolar

complex, which could increase the risk of recurrence. **Objective:** To develop a methodology for determining the remaining BFT volume after NSM surgery using magnetic resonance imaging and through it, to evaluate the presence and the residual BFT volume of a group of patients. **Methods:** The method developed in this paper for targeting the BFT used semi-automatic segmentation tools, based on *level set* and *live wire*, and other features available in MIPAV software. The residual BFT volume was calculated in a sample of 6 patients. **Results:** The mean volume of BTF was 0,70 cm³ (at least 0.30 cm³ and 1,00 cm³ maximum). The mean proportion of residual BFT volume in relation to the estimated total volume of the breast was 0.85%. **Conclusion:** In spite of all patients show some amount of residual BFT, the proportion of the residual volume BFT in patients relative to the total volume of the breast was extremely low and could justify oncological safety of NSM demonstrated in previous retrospective studies.

Keywords: Breast Cancer. Nipple-areolar Complex-sparing Mastectomy. Breast Fibroglandular Tissue. Magnetic Resonance Imaging.

Introdução

A cirurgia de MPPCAP possibilita reconstruir um corpo mamário simétrico e bastante natural e parece ser uma alternativa segura à mastectomia radical modificada em pacientes bem selecionadas, além de causar menor impacto na qualidade de vida¹.

Apesar de não haver estudos randomizados, a maioria das coortes retrospectivas que avaliaram mortalidade e riscos de recidivas em pacientes submetidas a estes procedimentos não demonstrou maiores índices de recorrência^{2,3,4}.

A avaliação de parâmetros de segurança oncológica é importante para pacientes e médicos no momento da decisão do tratamento. Existe um risco teórico de permanência de TFG mamário, juntamente com o envelope cutâneo e o CAP, que poderiam aumentar o risco de recidivas.

O retalho poupado na MPP foi associado com unidades lobulares e ductais residuais em até metade dos casos em dois estudos^{5,6}. Recentemente, van Verschuer, van Deurzen, Westenend et al. estudaram a presença e o número de unidades ducto-lobulares terminais (UDLT), no retalho de pele e o no CAP, que permaneceriam no caso de uma MPPCAP ser realizada. Das 105 mastectomias totais, o CAP e o retalho foram dissecados como se uma MPPCAP fosse realizada e UDLT foram encontradas em 61% dos CAP e em 24% da pele circunjacente do retalho ressecado⁷.

Através de imagens de RM pré-operatória, um estudo recente estimou que apenas 1,3% do total de TFG da mama permaneceria no CAP com uma espessura de retalho retroareolar estimada de 5 milímetros⁸. O volume residual de TFG na totalidade do retalho remanescente em pacientes submetidas à cirurgia de MPPCAP, ainda, não foi estudado.

Métodos:

O objetivo principal deste estudo foi o de desenvolver uma metodologia para a determinação do volume de TFG remanescente após cirurgia de MPPCAP, a partir de imagens por RM. Secundariamente, avaliar a presença e o volume de TFG residual de um grupo de pacientes submetidas à cirurgia de MPPCAP utilizando a metodologia

desenvolvida, afim de estimar o risco de recidiva conferida por essa cirurgia. Nossa hipótese é que o TFG residual no retalho da MMPCAP representa uma percentagem insignificante do total TFG da mama.

Para determinar o volume de TFG em cada mama, foi desenvolvida uma metodologia específica neste trabalho, que consiste no pré-processamento e na segmentação das regiões de interesse nas imagens por RM. Para tanto, utilizaram-se as ferramentas disponíveis do programa *Medical Image Processing, Analysis and Visualization* (MIPAV). Este é um software livre e de código aberto, em Java, disponibilizado pelo *Center for Information Technology* (<http://mipav.cit.nih.gov>) do *National Institute of Health* (NIH) dos EUA. Ele foi desenvolvido pelo *Laboratory for Medical Image Computing* (<http://medic.rad.jhmi.edu>) da *John Hopkins University*⁹. O software MIPAV permite a análise quantitativa e visualização de imagens médicas de diferentes modalidades, incluindo imagens por RM e tomografia computadorizada. Uma série de ferramentas manuais e semi-automáticas de processamento digital de imagens permite a realização de pré-processamento, segmentação, visualização e análise quantitativa das imagens, em diferentes formatos, entre os quais *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), usualmente utilizado nos equipamentos eletromédicos de diagnóstico por imagens.

Como a volumetria do TFG em imagens por RM de mama não é realizada rotineiramente na clínica, não foi desenvolvido um programa ou método automático para essa finalidade. O método desenvolvido neste trabalho para a determinação do volume do TFG utilizou ferramentas de segmentação semi-automática, que exigem a interação do usuário, baseadas nas ferramentas *level set* e *live wire*¹⁰, além de outros recursos disponíveis no MIPAV para determinação de áreas e volumes. A metodologia de segmentação e análise volumétrica foi baseada nos trabalhos realizados por *Wei et. al.*¹¹ e Baltzer, Alonzo-Proulx, Mainprize *et al.*⁸ Na técnica *live wire*, para segmentar um objeto em uma imagem 2D, o usuário inicialmente clica em um determinado ponto da imagem que descreva a borda de interesse. Em seguida, os possíveis caminhos de custo mínimo para todos os outros pontos da imagem são calculados partindo do ponto clicado, baseado em critérios para definir a interface entre dois tecidos. No final, com poucos pontos selecionados pelo usuário, é obtido o contorno fechado do objeto¹². A técnica do *level set* é uma ferramenta matemática e computacional para rastrear a evolução de curvas/superfícies ao longo de seqüências de imagens. A principal vantagem provém de uma abordagem semelhante à formulação Euclidiana, mas que, ao invés de rastrear a curva ao longo do tempo, atualiza a função em coordenadas fixas ao longo do tempo¹³.

A presença do TFG foi avaliada a partir de imagens por RM mamária adquiridas com o protocolo de aquisição de imagens ponderadas em T1, utilizando equipamento da General Electric, com campo de 1,5 tesla. A seqüência utilizada foi a 3D *Gradient-Recalled Echo* (3D-GR-T1) que produz um volume completo de imagens de ambas as mamas, em cortes contínuos do volume. O contraste entre os tecidos de interesse, como o TFG, o parênquima, o tecido gorduroso, o músculo e a prótese, é adequado para o processo de separação das regiões, permitindo a identificação visual dos diferentes tecidos na aquisição de imagens ponderadas em T1.

O estudo transversal de uma série de casos aplicando a metodologia desenvolvida, utilizou uma população de pacientes submetidas à mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo-papilar há mais de 3 meses. As pacientes selecionadas, e que aceitaram participar do estudo, foram submetidas à exames de imagens por RM mamária pós-operatória.

Todos os exames foram revisados por dois radiologistas independentes e ambos avaliaram a existência de volume de TFG remanescente nas imagens de RM das mamas das pacientes selecionadas, através de uma análise visual.

Resultados:

METODOLOGIA DE DETERMINAÇÃO DO VOLUME DE TECIDO FIBROGLANDULAR

Considerando que a técnica de MPPCAP retira praticamente todo TFG, e que o volume de tecido remanescente deve ter um volume inexistente ou mínimo, optou-se por uma metodologia de volumetria que reduzisse a probabilidade de erro na identificação do TFG, doravante denominada Região de Interesse (RI).

Para tanto, a metodologia inicia pela retirada de todos os tecidos que não constituem o TFG, denominadas Regiões de Não Interesse (RNI). Esses tecidos são excluídos da imagem e constituem-se nas seguintes regiões: a prótese mamária (RNI-1), a pele (RNI-2), o tecido gorduroso (RNI-3) e o músculo peitoral (RNI-4).

Deve-se destacar que esta proposta possibilita a estimativa do volume de TFG com segurança, pois o método realiza uma superestimativa do volume de TFG.

A determinação do tecido remanescente da MPPCAP consiste em seis etapas, descritas nas subseções a seguir:

Pré-Processamento - A etapa de pré-processamento foi realizada com a finalidade de preparar a imagem para as etapas posteriores de segmentação. Foram realizadas duas operações de realce das imagens: uma transformação do histograma e uma filtragem espacial.

A imagem por RM de mama ponderada em T1 possui baixo contraste. De forma a permitir uma melhor visualização das regiões, foi realizada uma operação de transformação do histograma de níveis de cinza, reamostrando os níveis de cinza a partir de uma função definida pelo usuário.

O ruído da imagem de RM de mama foi reduzido utilizando um filtro não-linear do tipo mediana, que preserva as bordas na imagem. A variância do filtro mediana e o tamanho do *kernel* utilizados são determinados empiricamente para cada volume de imagens. O filtro foi aplicado em todo volume da imagem, antes da realização dos processos de segmentação para retirada das regiões de interesse e de não interesse.

Extração da Prótese (RNI-1) - A delimitação da região da prótese foi realizada utilizando o método de segmentação live wire, que permite a delimitação, de forma semiautomática, de regiões de interesse, com base nas diferenças de intensidade e de gradiente entre as regiões. Operações de suavização do contorno e correções pontuais podem ser realizadas pelo usuário utilizando as ferramentas disponíveis no MIPAV. A partir da delimitação da prótese em um corte, a região é propagada para outros cortes da imagem, devendo ser ajustada em cada corte pelo usuário.



Figura 1 – Delimitação da região de não interesse da prótese mamária, em um corte da imagem, denominada RNI-1.

Extração da Pele (RNI-2) - A delimitação da região da pele foi realizada utilizando o mesmo método de segmentação live wire, descrito anteriormente. No caso da pele, devido à perda de contraste em algumas regiões, houve necessidade de corrigir manualmente, de forma a manter uma espessura aproximadamente constante de pele. Essa correção foi realizada especialmente no contorno da região retroareolar, pois ela é contígua ao TFG através de ductos lactíferos que se exteriorizam na papila, optando-se por manter a espessura cutânea constante nesta região, e considerar posteriormente a ela TFG residual, mesmo sabendo que isso poderia sobrestimar a quantidade de TFG residual na região. Essas correções são realizadas utilizando as ferramentas disponíveis no MIPAV.



Figura 2 – Delimitação da região de não interesse da pele, em um corte da imagem, denominada RNI-2.

Extração do Tecido Gorduroso (RNI-3) - A delimitação do tecido gorduroso foi realizada utilizando o método de segmentação level set. O tecido gorduroso é facilmente delimitado pela ferramenta level set, pois sua intensidade de sinal é alta e sua textura é aproximadamente constante. A delimitação da região da gordura deve ser mantida adjacente à região da pele.



Figura 3 – Delimitação da região de não interesse do tecido gorduroso, em um corte da imagem, denominada RNI-3.

Extração do Músculo (RNI-4) - A delimitação do músculo foi realizada utilizando o método de segmentação level set. Operações de suavização do contorno e correções pontuais são realizadas pelo usuário utilizando as

ferramentas disponíveis no MIPAV. A delimitação da região do músculo deve estar contida entre as regiões de gordura e da prótese mamária.



Figura 4 – Delimitação da região de não interesse do músculo peitoral, em um corte da imagem, denominada RNI-4.

Máscara das Regiões de Não Interesse - O MIPAV permite que as regiões delimitadas nas etapas anteriores sejam salvas separadamente (em arquivo .xml) e possam ser sobrepostas à imagem original posteriormente. Assim, para a retirada dos tecidos das regiões de não interesse, todas as regiões delimitadas nas etapas anteriores foram sobrepostas à imagem original. Nessa etapa, são necessárias operações de correção das regiões, para que as interfaces das regiões de não interesse estejam bem delimitadas e não estejam se cruzando. A sobreposição dessas regiões é transformada em uma máscara binária, na qual a região de não interesse é transformada em uma região de valor nulo (preto) e a região de interesse do TFG é transformada em uma região de intensidade máxima (branco). A região de interesse do TFG é a região que fica entre a pele e a gordura, mais frequentemente encontra-se na região posterior do mamilo.

A Figura 5 mostra a sobreposição de todas as regiões de não interesse (Figura 5a) com as suas cores originais e a máscara binária resultante, com a delimitação da região de TFG em amarelo, em um dos cortes do volume da paciente MGW (Figura 5b).

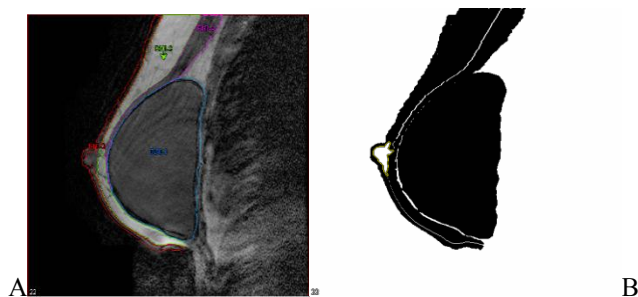


Figura 5 – (a) Sobreposição de todas as regiões de não interesse; (b) máscara binária resultante, com a delimitação da região de TFG em amarelo em um dos cortes do volume.

Observa-se que as regiões anterior e posterior à mama, do fundo e do tórax, não influenciam na identificação do volume de TFG, que está restrito à região entre os tecidos identificados na metodologia de segmentação descrita anteriormente.

VOLUME DO TFG REMANESCENTE DA SÉRIE DE CASOS UTILIZANDO A METODOLOGIA DESENVOLVIDA

O método de volumetria do TFG residual foi avaliado para uma amostra de 6 pacientes. As pacientes tinham uma idade média de $49,5 \pm 10,6$ anos (mínimo 32 anos – máximo 68 anos) no momento do procedimento cirúrgico.

Para determinar o volume total da mama que foi extraída na cirurgia de MPPCAP foi realizada a conversão do peso das peças cirúrgicas obtidos dos laudos anatomopatológico em volume equivalente. O peso médio das peças cirúrgicas retiradas descrito no exame anatomopatológico das pacientes foi de 134,2 g (53,2g a 332,0g). O volume médio foi calculado utilizando a densidade do TFG de $1,04 \text{ g/cm}^3$ para o tecido mamário¹⁴. A estimativa do volume médio das mamas, resultante deste método, foi de $97,4 \text{ cm}^3$ ($51,2 \text{ cm}^3$ a $160,6 \text{ cm}^3$).

O valor do volume de TFG residual após a MPPCAP na RM é obtido a partir da soma das áreas de TFG em todos os cortes, multiplicada pela espessura do corte, obtida a partir dos dados extraídos do cabeçalho DICOM das imagens de RM. Os valores de TFG residual estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Estimativas dos volumes de TFG, volumes estimados das mamas e fração de TFG em relação ao volume estimado da mama

	Paciente	Idade	Volume TFG (cm ³)	Volume Estimado da Mama (cm ³)	%TFG/Volume Estimado da Mama
1	VT-E	40	0,592	160,576	0,37%
2	LP-E	58	0,834	51,153	1,63%
3	CP-D	52	0,560	112,115	0,50%
4	LFA-D	52	0,921	73,076	1,26%
5	IBM-E	57	0,309	82,692	0,37%
6	GVH-E	39	1,002	104,711	0,96%

A seguir foi determinada a fração de TFG em relação ao volume estimado da mama, calculado a partir da razão entre o volume de TFG e o volume estimado da mama, denominado FRAC, convertido em percentual. A FRAC estimada foi de 0,85% .

A Tabela 1 mostra os volumes de TFG e os volumes estimados da mama, assim como a fração de TFG em relação ao volume estimado da mama, em percentual.

Discussão

O volume médio de TFG residual após a MPPCAP encontrado foi de $0,70 \text{ cm}^3$ (mínimo $0,30 \text{ cm}^3$ e o máximo $1,00 \text{ cm}^3$).

Em todas as mamas da presente pesquisa foi encontrado volume de TFG residual. Este dado corrobora estudos anteriores, que encontraram TFG em retalhos de mastectomias e mastectomias preservadoras. Estudos anteriores evidenciaram que o TFG permaneceria em retalhos de pele de pacientes submetidas a MPP em 50% dos casos⁵ e em até 60% no CAP das submetidas a MPPCAP⁷. Nosso estudo mostrou TFG residual em 100% das pacientes. Em todas as pacientes o TFG estava presente apenas na região do CAP.

Apesar da totalidade das pacientes demonstrarem alguma quantidade de TFG residual, a fração do volume de TFG residual nas pacientes em relação ao volume total estimado da mama foi 0,85%, inferior ao valor de 1,3% indicado no trabalho de Baltzer, Alonzo-Proulx, Mainprize et al.⁸. Porém, deve-se destacar que neste estudo os autores estimaram a medida de TFG em mamas não submetidas à cirurgia, estimando apenas o que restaria, teoricamente, se uma margem de 0,5 cm fixa fosse utilizada na região do CAP. Assim, não foi calculado o valor de TFG na totalidade da mama como na presente pesquisa. Essa pequena percentagem da fração de TFG encontrada neste trabalho justificaria a segurança oncológica da MPPCP demonstrada nos estudos anteriores^{4,15}.

Ademais, deve-se ressaltar que a quantidade de TFG residual pode ter sido sobrestimada em nosso estudo pela dificuldade de diferenciação deste com relação à fibrose pós-cirúrgica. A mama operada possuiu uma série de alterações inerentes aos processos cirúrgico e radioterápico, como edema de pele, fibrose, necrose e granulomas, que dificultam a interpretação. O uso do contraste paramagnético na RM tem valor imprescindível, pois o contraste, em vez de impregnar difusamente o parênquima mamário, concentra-se em áreas com alteração suspeita. Contudo, na ausência de alteração suspeita com impregnação anômala, a diferenciação de TFG e fibrose pode ser difícil, pois muitas vezes ambos possuem intensidade de sinal semelhante nas imagens de RM e são hipo ou avasculares. Essa dificuldade pode ter causado uma superestimação na quantidade de TGF residual na nossa amostra, pois nossa metodologia considera TFG a região remanescente após a retirada de todos os tecidos que não constituem o TFG, denominadas regiões de não interesse (RNI). Esses tecidos são excluídos da imagem e constituem-se nas seguintes regiões: a prótese (RNI-1), a pele (RNI-2), o tecido gorduroso (RNI-3) e o músculo (RNI-4). Outro motivo que também poderia causar uma sobrestimação é o fato de mantermos a medida fixa da pele na região retroareolar, ao invés de optarmos por uma margem estimada de, por exemplo, 5mm ou 10 mm, como no estudo de Baltzer, Alonzo-Proulx, Mainprize et al.⁸.

O trabalho de Zippel, Tsehmaster-Abitbol e Rundstein, apesar de ter o mesmo objetivo do nosso trabalho, realiza a medida na espessura do retalho subcutâneo e cutâneo remanescente, sem individualizar o volume de TFG, como feito em nosso trabalho¹⁶. Desenvolvemos e descrevemos uma metodologia de fácil realização em outras instituições, para que novas pacientes possam ser avaliadas e beneficiadas. No pós-operatório, essa metodologia pode auxiliar a selecionar pacientes que devam realizar seguimento mais rigoroso pela suspeita de proporção mais elevada de TFG residual. Estudos posteriores poderiam correlacionar nossos achados com índices de recidiva.

No entanto, nosso estudo apresenta limitações devido à sua pequena amostra, por ser observacional e por ter um possível viés de seleção das pacientes. As pacientes não foram todas operadas pela mesma equipe, receberam diferentes tratamentos adjuvantes e realizaram exames em locais diferentes. Elas, também, não foram comparadas pelo status menopausal ou pela indicação do exame previamente realizado pela pequena amostra de pacientes, que são fatores que podem influenciar a quantidade de TFG residual. Adicionalmente, as imagens de RM com a metodologia do presente estudo não identificam quantidades muito pequenas de TFG utilizando as ferramentas descritas. Assim, não tivemos capacidade para verificar a real quantidade de TFG remanescente após a MPPCAP. As medidas apresentadas neste trabalho apresentam apenas uma estimativa e não sendo passível de correlação histológica. Pequenas regiões de tecido que não ficaram agrupadas na mesma localização podem ter passado despercebidas.

Por ser um trabalho pioneiro na literatura, acreditamos ser importante a publicação destes dados iniciais com o objetivo de estimular outros centros de mastologia a seguir comprovando que a MMCAP é segura e uma excelente escolha para o tratamento de pacientes selecionadas com câncer de mama, independente da sua idade.

Conclusão

Este estudo concluiu que é extremamente pequeno o volume de TFG residual identificado pelas imagens por RM em relação ao volume total da mama em pacientes que se submeteram a MPPCAP. É importante salientar que a medida, no presente estudo, é sobrestimada porque, possivelmente, inclui fibrose, estroma e pele, o que sugere um baixo risco global de potencial maligno das estruturas preservadas na MPPCAP. O exame de imagens por RM representa um excelente método para a identificação do TFG residual e a metodologia criada, no presente trabalho, possibilita a determinação da volumetria do TFG de maneira acessível e reproduzível, também, em outros serviços.

Referências

1. HUDSON, DA. Factors determining shape and symmetry in immediate breast reconstruction. *Ann Plast Surg*, n. 52, v. 1, p. 15-21, 2004.
2. FRASSON A, NOVITA G, MILLEN E. et al. Doenças da mama: guia de bolso baseado em evidências. São Paulo: Atheneu, 2013.
3. CHAGAS CR, MENKE CH, VIEIRA RJS, BOFF RA. Tratado de Mastologia da SBM. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.
4. DE LA CRUZ L, MOODY AM, TAPPY EE, BLANKENSHIP SA, HECHT EM. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple–Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol*, v. 22, p. 3241–3249, 2015.
5. TORRESAN RZ, DOS SANTOS CC, OKAMURA H, ALVARENGA M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*, v. 12, p. 1037–44, 2005.
6. PENNISI VR, CAPOZZI A. Subcutaneous mastectomy: an interim report on 1244 patients. *Ann Plast Surg*, v. 13, p. 340–7, 1984.
7. VAN VERSCHUER VM, VAN DEURZEN CH, WESTENEND PJ et al. Prophylactic nipple-sparing mastectomy leaves more terminal duct lobular units in situ as compared with skin-sparing mastectomy. *Am J Surg Pathol*, n. 38, v. 5, p. 706-12, May 2014.
8. BALTZER HL, ALONZO-PROULX O, MAINPRIZE JG. et al. MRI Volumetric Analysis of Breast Fibroglandular Tissue to Assess Risk of the Spared Nipple in BRCA 1 and BRCA 2 Mutation Carriers. *Annals of Surgical Oncology*, v. 21, p. 1583-8, 2014.
9. MCAULIFFE MJ, LALONDE FM, MCGARRY D, GANDLER W, CSAKY K, TRUS BL. Medical image processing, analysis & visualization in clinical research. In: CBMS'01: Proc. 14th IEEE Symp. Computer-Based Medical Systems, Bethesda, MD, 2001, p. 381
10. BARRET WA, MORTENSEN EM. Interactive live wire boundary extraction. *Medical Image Analysis*, n. 1, v. 4, p. 331-341, 1997.
11. WEI J, CHAN HP, HELVIE MA. et al. Correlation between mammographic density and volumetric fibroglandular tissue estimated on breast MR images. *Medical Physics*, n. 31, v. 4, p. 933-942, 2004.

12. FALCÃO AX. Paradigmas de segmentação de imagens guiada pelo usuário: live-wire, live-lane e 3D-live-wire. Campinas: UNICAMP, 1996. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica). Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, UNICAMP, Campinas, 1996.
13. NAPOLITANO LMB. Implementação numérica do método Level Set para propagação de curvas e superfícies. São Paulo: USP, 2004. Dissertação (Mestrado em Física Química). Instituto de Física e Química, USP, São Carlos, 2004.
14. HAMMERSTEIN GR, MILLER DW, WHITE DR, et al. Absorbed radiation dose in mammography. *Radiology*, v. 30, p. 485-491, 1979.
15. GOMEZ C, SHAH C, MCCLOSKEY S, FOSTER N, VICINI F. Radiation after Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Surg Oncol*, v. 21, p. 2237–2244, 2014.
16. ZIPPEL D, TSEHMAISTER-ABITBOL V, RUNDSTEIN A. et al. Magnetic resonance imaging (MRI) evaluation of residual breast tissue following mastectomy and reconstruction with silicone implants. *Clinical Imaging*, v. 39, p. 408–411, 2015.

APÊNDICE C
COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

11/09/2016

ScholarOne Manuscripts

 Radiologia Brasileira[# Home](#)[# Author](#)

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to
Radiologia Brasileira

Manuscript ID
RB-2016-0168

Title
ANÁLISE VOLUMÉTRICA DO TECIDO FIBROGLANDULAR DE PACIENTES SUBMETIDAS À MASTECTOMIA PRESERVADORA DE PELE E COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Authors
Zardo, Blanca
da Silva, Ana Maria
Zerwes, Felipe
Volibrecht, Betina
Frasson, Antonio
Vegas, Janaina
Finatto, Jerusa
de Carl, Lucio
Valadão, Adriana

Date Submitted
11-Sep-2016

[Author Dashboard](#)

**ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMISSÃO CIENTÍFICA DO INSTITUTO DE
GERIATRIA E GERONTOLOGIA DA PUCRS**

Ana Maria Marques da Silva

De: Sistema de Pesquisas - SIPESQ [noreply@pucrs.br]
Enviado em: quarta-feira, 18 de março de 2015 23:28
Para: Ana Maria Marques da Silva
Assunto: [SIPESQ] Resultado da Análise do Projeto



Esta mensagem foi emitida automaticamente pelo SIPESQ - Sistema de Pesquisas da PUC

Prezado(a) Coordenador(a) de Projeto de Pesquisa,

A Comissão Científica da(o) INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA considerou que o projeto **6302 - ANÁLISE VOLUMÉTRICA DO TECIDO FIBROGLANDULAR DE PACIENTES SUBMETIDAS À MASTECTOMIA PRESERVADORA DE PELE E COMPLEXO ARÉOLO PAPILAR PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA** atende aos requisitos por ela definidos.

Desta forma, o projeto passa a constar nos dados oficiais relativos à pesquisa da Universidade, e caso necessário, já pode ser encaminhado para análise da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) ou Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Atenciosamente,
Pró-Reitoria de Pesquisa, Inovação e Desenvolvimento

**ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ E ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DA
PUCRS**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise Volumétrica do Tecido Fibroglandular de Pacientes submetidas à Mastectomia Preservadora de Pele e Complexo Aréolo Papilar pela Ressonância Magnética

Pesquisador: Ana Maria Marques da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47733215.6.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.219.814

Apresentação do Projeto:

A mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo papilar tem sua segurança oncológica questionada pelo risco teórico de permanência de tecido fibroglandular mamário, juntamente com o envelope cutâneo e o complexo aréolo papilar, o que poderia aumentar o risco de recidivas. O objetivo deste estudo é analisar a presença e o volume do tecido fibroglandular remanescente após o procedimento de cirurgia de mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo papilar. Vinte e seis pacientes serão submetidas a exames de imagens por ressonância magnética no pós-operatório tardio e terão seu volume de tecido fibroglandular residual calculado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estudar as pacientes submetidas à cirurgia de Mastectomia preservadora de pele e complexo aréolo papilar no Centro de Mama do Hospital São

Lucas da PUCRS e determinar o volume residual de tecido fibroglandular na mama após o procedimento.

Objetivo Secundário:

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puccrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.219.814

Avaliar a presença e o volume de tecido fibroglandular residual e analisar as características sociodemográficas das pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Reação alérgica ao contraste utilizado na Ressonância Magnética. A prevalência de reações alérgicas ao gadolínio é pouco frequente (0,07%) e é maior em pacientes com história de reação alérgica ao iodo. A incidência de reação anafilática varia de 1 por 100.000 a 1 por 500.000 administrações de gadolínio. As pacientes serão previamente questionadas sobre histórico de alergia.

Benefícios:

Realização de exame de ressonância magnética mamária, que permite avaliar a presença de tecido fibroglandular remanescente e é superior aos outros métodos na avaliação das complicações dos implantes mamários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo transversal, no qual serão analisadas pacientes submetidas à mastectomia preservadora de pele e de complexo aréolo papilar para tratamento de câncer mamário e/ou para redução do risco no Centro de Mama da PUCRS. Vinte e seis pacientes serão submetidas a exames de imagens por ressonância magnética no pós-operatório tardio e terão o volume de tecido fibroglandular residual determinado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos de apresentação obrigatórios. Atendeu as recomendações do parecerista, adequando o cronograma e incluindo os possíveis benefícios do estudo no TCLE.

Recomendações:

O projeto está eticamente e metodologicamente adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está eticamente e metodologicamente adequado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@puhrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.219.814

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Mestrado Bianca Final- 05fev15.docx	20/04/2015 17:10:44		Aceito
Folha de Rosto	Bianca Zardo.pdf	20/05/2015 20:40:06		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_482236.pdf	20/05/2015 20:45:33		Aceito
Outros	Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Bianca Ceratti Zardo).pdf	15/06/2015 21:48:46		Aceito
Outros	aceite sipesq.pdf	15/06/2015 21:52:02		Aceito
Outros	orça plat br.JPG	15/06/2015 22:18:55		Aceito
Outros	carta auto.JPG	15/06/2015 22:20:44		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_482236.pdf	15/06/2015 22:23:54		Aceito
Outros	LattesAMMS-julho15.pdf	24/07/2015 16:20:45		Aceito
Outros	Documento Unificado do Projeto de Pesquisa_1426732081382.pdf	24/07/2015 16:21:40		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_482236.pdf	24/07/2015 16:23:57		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE final.docx	17/08/2015 14:12:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Mestrado Bianca Final-agosto 15.docx	17/08/2015 14:21:06		Aceito
Outros	CRONOGRAMA.docx	17/08/2015 14:21:49		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_482236.pdf	17/08/2015 14:23:02		Aceito
Outros	resposta.docx	27/08/2015 13:29:38	Bianca Ceratti Zardo	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_482236.pdf	27/08/2015 13:30:10		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.219.814

PORTO ALEGRE, 09 de Setembro de 2015

Assinado por:
Rodolfo Herberto Schneider
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br