

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

DÊNIA REIS DE PAULA OLIVEIRA

Associação entre os preditores mamográficos e ultrassonográficos do BI-RADS® com a agressividade biológica dos carcinomas de mama e com a sobrevida das pacientes

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu para obtenção do Título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Carvalho Pessoa

Coorientadora: Profa. Dra. Heloisa De Luca Vespoli

Pesquisadora Colaboradora: Profa. Carla Priscila Kamyia Carvalho Pessoa

Botucatu

2024

DÊNIA REIS DE PAULA OLIVEIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS PREDITORES MAMOGRÁFICOS E
ULTRASSONOGRAFICOS DO
BI-RADS® COM A AGRESSIVIDADE BIOLÓGICA DOS CARCINOMAS
DE MAMA E COM A SOBREVIVÊNCIA DAS PACIENTES**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu para obtenção do Título de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em
Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Carvalho Pessoa

Coorientadora: Profa. Dra. Heloisa De Luca Vespoli

**Pesquisadora Colaboradora: Profa. Carla Priscila Kamyia Carvalho
Pessoa**

**Botucatu
2024**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Oliveira, Dênia Reis de Paula.

Associação entre os preditores mamográficos e ultrassonográficos do BI-RADS® com a agressividade biológica dos carcinomas de mama e com a sobrevida das pacientes / Dênia Reis de Paula Oliveira. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eduardo Carvalho Pessoa

Coorientador: Heloisa De Luca Vespoli

Capes: 40101150

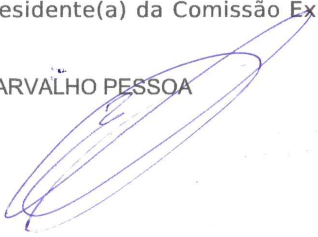
1. Mamas - Câncer. 2. Mamografia. 3. Genômica por Imageamento.
4. Taxa de sobrevida. 5. Mamas - Imagem ultrassônica.

Palavras-chave: Câncer de mama; Mamografia; Radiogenômica; Sobrevida; Ultrassonografia mamária.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE DÊNIA REIS DE PAULA OLIVEIRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 01 dias do mês de março do ano de 2024, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de DÊNIA REIS DE PAULA OLIVEIRA, intitulada **Associação entre os preditores mamográficos e ultrassonográficos do BI-RADS® com a agressividade biológica dos carcinomas de mama e com a sobrevida das pacientes**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. EDUARDO CARVALHO PESSOA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. BENEDITO DE SOUSA ALMEIDA FILHO (Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. GIULIANO TAVARES TOSELLO (Participação Virtual) do(a) Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Após a exposição pela mestrandia e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada _____. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. EDUARDO CARVALHO PESSOA



Agradecimentos

Aos meus pais, Rita e Amauri, e à minha irmã Sara por me acompanharem e me apoiarem em todas as etapas da minha vida, tanto pessoal quanto acadêmica.

Ao meu marido Thiago, pelo companheirismo, amor e por ter sido meu maior incentivador durante todo o processo.

Ao Professor Eduardo Pessoa, pela oportunidade, pela presença e orientação durante a execução do projeto. Meus agradecimentos excedem este momento e se fazem por todo o período de nossa convivência, no qual se tornou um dos meus grandes mentores e exemplos dentro da Mastologia.

À Coorientadora Dra. Heloisa Véspoli e à pesquisadora colaboradora Dra. Carla Pessoa, pelo auxílio no projeto, pelas palavras de incentivo e por serem grandes referências na minha formação.

Ao colega e amigo Dr. Benedito Almeida pelos ensinamentos e acolhimento neste e outros tantos momentos.

Agradeço por fim às pacientes do nosso serviço, que além de uma médica mais capacitada me tornam uma pessoa melhor a cada encontro.

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas	7
Resumo	8
Abstract	11
1. Introdução	14
2. Objetivos	50
3. Métodos	51
4. Resultados	58
5. Referências	114
6. Anexo I- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB	126

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS – *American Cancer Society*

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

BI-RADS - Breast Imaging Reporting and Data System

CSS - *Cancer-specific survival*, sobrevida específica do câncer

DFS – *Disease-Free Survival*, sobrevida livre de doença

FDA – Food and Drug Administration

FISH - Hibridação *in situ* fluorescente

HER2 - Fator de crescimento epidérmico humano 2

HR – *Hazard ratio*

IARC - International Agency for Research on Cancer

IC - Intervalo de confiança

IHQ - Imunohistoquímica

IMC – Índice de massa corpórea

INCA – Instituto Nacional do Câncer

MMG – Mamografia digital

OS – *Overall survival*, sobrevida global

RE, ER - Receptor de estrogênio

RP, PR - Receptor de progesterona

RR – *Risk ratio*

SAS - *Statistical Analyses System*

TNM – Sistema de estadiamento do tumor: tamanho, linfonodo, metástase

US – Ultrassonografia de mamas

Resumo

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi avaliar as características de imagem dos carcinomas de mama associando os descritores mamográficos e ultrassonográficos do BI-RADS® (5ª Edição) com as características histológicas tumorais, com os subtipos moleculares aproximados pela imunohistoquímica (IHQ) e com a Overall survival (OS), a Cancer-specific survival (CSS) e a Disease-Free Survival (DFS) dos pacientes acometidos.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional, de coorte retrospectiva. Foram incluídas mulheres diagnosticadas com carcinoma de mama do tipo não especial, entre os anos de 2012 a 2015, com idade ≥ 18 anos, em estágio I, II e III. As pacientes incluídas realizaram o diagnóstico e seguimento no Hospital das Clínicas de Botucatu, tendo os exames de mamografia, ultrassonografia e os dados histopatológicos de seus tumores arquivados no prontuário do Hospital. Foram coletados dados clínicos, imaginológicos e anatomopatológicos. Foi analisada a associação entre os descritores imaginológicos, os biomarcadores e os subtipos histológicos. Para o estudo da associação das variáveis e para a comparação das proporções foi utilizado o teste qui-quadrado. O desfecho primário foi a OS e os desfechos secundários foram DFS e CSS. Curva de Kaplan-Meier e modelo de regressão de Cox foram empregados para avaliar a associação entre os descritores imaginológicos e a OS, DFS e CSS. As diferenças nas taxas de sobrevida foram avaliadas por hazard ratio (HR). Em todos os testes foram adotados o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente.

Resultados: Foram incluídas 260 mulheres com média de idade no diagnóstico de 56 anos (desvio padrão - DP de 12,4 anos), com tumores predominantemente ductais, tamanho médio de 2.6cm (DP=1,63 cm) e tempo médio de seguimento de 114 meses.

Os principais achados em relação à mamografia foram: enquanto as lesões nodulares se associaram ao RE -, HER-2 negativo e Ki-67 $\geq 20\%$, as lesões não massa se relacionaram positivamente ao grau 2, ao RE+, ao HER-2 positivo e ao Ki-67 <20%. A forma irregular se associou a lesões menos agressivas (RE+, RP+ e Ki-67 <20%). A redonda foi mais frequente apenas em lesões com Ki-67 $\geq 20\%$. Em relação à margem, enquanto as circunscritas, microlobuladas e obscurecidas foram ligadas a negatividade dos receptores hormonais, a espiculada foi mais frequentes em carcinomas com RE e RP positivo. A supexpressão de HER-2 foi mais comum em tumores indistintos e microlobulados, na presença de assimetrias e de microcalcificações suspeitas. Por fim, a axila suspeita teve maior relação com RE-, RP-, HER-2 + e Ki-67 alto. Em relação aos subtipos moleculares, as lesões não massa e nódulos de margem indistintas ou microlobuladas foram associadas ao subtipo híbrido, enquanto os tumores triplo negativos (TN) foram em maioria nodulares, com forma ovalada ou redonda, com margem circunscrita ou obscurecida e pouco frequentes na presença de assimetrias. A axila suspeita na MMG foi inversamente associada ao subtipo Luminal B e diretamente associada aos HER-2 puros. Também no subtipo HER-2, a presença de microcalcificações suspeitas foi estatisticamente significativa.

Quanto aos achados da ultrassonografia: dos tumores microlobulados, a maioria apresentou grau 3. Tumores indiferenciados também foram mais frequentes na ecogenicidade heterogênea, orientação paralela, reforço acústico posterior e linfonodos axilares suspeitos. Os tumores grau 1 foram associados a lesões hipoeecogênicas, não paralelas, com sombra ou padrão combinado, com halo ecogênico e axila negativa. Os carcinomas grau 2 apresentaram apenas associação com efeito posterior ausente. Em relação aos receptores hormonais, os tumores RE e RP positivos foram irregulares, de margem angulada, espiculada ou indistinta, hipoeecogênicos, não paralelos, com halo ecogênico, com sombra ou ausência de efeito acústico posterior e com axila negativa. Os RE e RP negativos, por sua vez, apresentaram forma ovalada

ou redonda, margens microlobuladas, ecotextura heterogênea, reforço, axila suspeita no US e uma associação inversa com a presença do halo. O efeito misto, apesar de se relacionar com o RE+, foi em maior parte RP-. O RP também foi negativo em tumores que apresentaram fluxo ao doppler. Em relação aos tumores com superexpressão do HER-2, a minoria tinha sombra posterior. Quanto ao Ki-67, altos índices foram associados a lesões ovaladas ou redondas, com margens microlobuladas ou anguladas, heterogêneas, reforço, fluxo ao doppler e axila suspeita. Em relação aos subtipos, os Luminais A foram irregulares, hipoecogênicos, não paralelos, sem fluxo doppler ou microcalcificação suspeitas, com sombra acústica posterior e axila negativa. O luminal B, por sua vez, foi associado com orientação não paralela. Os tumores HER-2 superexpressos se associaram à presença de calcificações suspeitas e com axila suspeita. Os tumores TN foram em maioria lesões massa, ovaladas, com margens microlobuladas, reforço, orientação paralela e ausência de halo.

Quanto aos desfechos de sobrevida, no exame de MMG a presença de microcalcificações suspeitas reduziu as taxas de OS e de CSS. O tipo de forma e de margem dos nódulos modificou a CSS e o status axilar diminuiu OS, CSS e a DFS. No US, as lesões não massa resultaram em menor CSS e o tipo de margem impactou a OS e a CSS. Lesões heterogêneas demonstraram menor CSS e DFS, já o efeito acústico posterior e o status axilar apresentam impacto em OS, CSS e DFS.

Conclusão:

As características imaginológicas dos carcinomas de mama, traduzidas pelos descritores mamográficos e ultrassonográficos do BI-RADS ® (5ª Edição), além de se associarem com biomarcadores e com os subtipos histológicos aproximado pela IHQ, também apresentam valor prognóstico, com impacto direto em sobrevida global, específica pelo câncer e sobrevida livre de doença.

Abstract

Objective: To evaluate the association between breast carcinomas imaging characteristics (by the BI-RADS ® [5th Edition]) mammographic and ultrasonographic descriptors) and tumor histological characteristics, the molecular subtypes approximated by immunohistochemistry (IHC) and the overall survival (OS), Cancer Specific Survival (CSS) and Disease-Free Survival (DFS) of affected patients.

Methods: This is a single-center, retrospective cohort. This study included patients diagnosed with invasive breast cancer between 2012 and 2015, age ≥ 18 years, in stages I, II and III. The included patients underwent diagnosis and follow-up at the Hospital das Clínicas de Botucatu, with mammography, ultrasound and histopathological data archived in the Hospital's medical records. Clinical, imaging and anatomopathological data were collected. The association between imaging descriptors, biomarkers and histological subtypes was analyzed. To study the association of variables and compare proportions, the chi-square test was used. The primary outcome was OS and secondary outcomes were DFS and CSS. Kaplan-Meier curve and Cox regression model were used to evaluate the association between imaging descriptors and OS, DFS and CSS. Differences in survival rates were assessed using hazard ratio (HR). In all tests, a significance level of 5% or the corresponding p-value was adopted.

Results: The study included 260 women with a mean age of 56.3 ± 12.4 years at diagnosis, mean tumor size of $2.6\text{cm} \pm 1.63\text{ cm}$ and follow up period of 114 months. The main mammography findings were: nodular lesions were associated with ER -, HER-2 negative and $\text{Ki-67} \geq 20\%$. The irregular shape was associated with less aggressive lesions (ER+, RP+ and $\text{Ki-67} < 20\%$). Round lesions were frequently related to $\text{Ki-67} \geq 20\%$. Regarding the

margin, while the circumscribed, microlobulated and obscured margins were linked to hormone receptor negativity, the spiculated margin was more frequent in ER and PR positive carcinomas. HER-2 suppression was more common in indistinct and microlobulated tumors, in the presence of asymmetries and suspicious microcalcifications. Finally, the suspicious axilla was more closely related to ER-, RP-, HER-2 + and high Ki-67. Regarding molecular subtypes, non-mass lesions and nodules with indistinct or microlobulated margins were associated with the hybrid subtype, while triple-negative (TN) tumors were mostly nodular, with an oval or round shape, with a circumscribed or obscured margin. The suspicious axilla in MMG was inversely associated with the Luminal B subtype and directly associated with pure HER-2. Also, in the HER-2 subtype, the presence of suspicious microcalcifications was statistically significant.

Regarding ultrasound findings: of the microlobulated tumors, the majority were grade 3. Undifferentiated tumors were also more frequent with heterogeneous echogenicity, parallel orientation, posterior acoustic reinforcement and suspicious axillary lymph nodes. Grade 1 tumors were associated with hypoechogenic, non-parallel lesions, with shadow or combined pattern, with echogenic halo and negative axilla. Grade 2 carcinomas only showed an association with no subsequent effect. ER and PR positive tumors were irregular, with an angled, spiculated or indistinct margin, hypoechoic, non-parallel, with an echogenic halo, with shadow or absence of posterior acoustic effect and with a negative axilla. Negative ER and PR, in turn, presented an oval or round shape, microlobulated margins, heterogeneous echotexture, reinforcement, suspicious axilla on US and an inverse association with the presence of the halo. The mixed effect, despite being related to RE+, was mostly RP-. The PR was also negative in tumors that showed flow on Doppler. Regarding tumors with HER-2 overexpression, the minority had posterior shadowing. As for Ki-67, high rates were associated with oval or round lesions, with microlobulated or angled margins, heterogeneous,

reinforcement, Doppler flow and suspicious axilla. Regarding subtypes, Luminal A were irregular, hypoechogenic, non-parallel, without Doppler flow or suspicious microcalcification, with posterior acoustic shadow and negative axilla. Luminal B, in turn, was associated with non-parallel orientation. HER-2 overexpressed tumors were associated with the presence of suspicious calcifications and suspicious axilla. TN tumors were mostly mass lesions, oval, with microlobulated margins, reinforcement, parallel orientation and absence of halo.

Regarding survival outcomes, on MMG examination the presence of suspicious microcalcifications reduced OS and CSS rates. The type of shape and margin of the nodules modified the CSS and the axillary status decreased OS, CSS and DFS. On US, non-mass lesions resulted in lower CSS and the type of margin impacted OS and CSS. Heterogeneous lesions demonstrated lower CSS and DFS, while the posterior acoustic effect and axillary status had an impact on OS, CSS and DFS.

Conclusion:

The breast carcinomas imaging characteristics, evaluated by the mammographic and ultrasonographic BI-RADS ® (5th Edition) descriptors, in addition to being associated with biomarkers and histological subtypes approximated by IHC, also have prognostic value with a direct impact on overall survival, cancer-specific and disease-free survival.

1. Introdução

1.1. Câncer de Mama

O câncer de mama é a neoplasia maligna com maior incidência e prevalência nas mulheres do Brasil e do mundo, após o câncer de pele não melanoma. De acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) aproximadamente 2,3 milhões de casos novos foram diagnosticados no ano de 2020, correspondendo a 24,5% dos casos novos de câncer na população feminina¹. Em âmbito nacional, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou que entre os anos de 2023 e 2025, 73.610 novos casos serão diagnosticados anualmente, o que corresponde a 41,89 casos a cada 100.000 mulheres². Além de alta frequência também apresenta grande mortalidade. Em 2020, foram registradas 685.000 mortes, sendo considerado a segunda maior causa de morte por câncer entre as mulheres no globo (apenas atrás da neoplasia maligna de pulmão)³, sendo 1 em 39 (2,5%) a chance de uma mulher morrer por câncer de mama⁴. No Brasil 11,7 óbitos a cada 100.000 mulheres foram registrados em 2021, constituindo a principal causa de morte por câncer nas mulheres em todos os estados, com exceção da região Norte⁵.

A etiologia do câncer de mama é multifatorial e além do gênero feminino e da idade, considerados os principais fatores de risco não modificáveis para o desenvolvimento da

¹ **Cancer today**, disponível em: <<http://gco.iarc.fr/today/home>>. acesso em: 3 nov. 2023.

² **Conceito e Magnitude**, Instituto Nacional de Câncer - INCA, disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>>. acesso em: 3 nov. 2023.

³ **Global breast cancer initiative implementation framework: assessing, strengthening and scaling up of services for the early detection and management of breast cancer: executive summary**, disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240067134>>. acesso em: 3 jan. 2024.

⁴ **Breast Cancer Statistics | How Common Is Breast Cancer?**, disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>>. acesso em: 3 nov. 2023.

⁵ **Mortalidade**, Instituto Nacional de Câncer - INCA, disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mortalidade/mortalidade>>. acesso em: 3 nov. 2023.

neoplasia, dados relacionados à história familiar e história pessoal como: menarca precoce, menopausa e primiparidade tardias, presença de lesões mamárias proliferativas, exposição à radiação da mama ou parede torácica e mutações em genes de alta penetrância também podem influenciar⁶. Contudo, a idade permanece sendo o fator de risco mais importante e no Brasil, cerca de 70% dos casos ocorrem em mulheres acima dos 50 anos⁷. Dentre os fatores potencialmente modificáveis associados ao aumento de risco podemos citar a obesidade, sedentarismo, consumo de álcool, terapia de reposição hormonal da menopausa ou uso de contraceptivos hormonais⁵.

Uma vez que múltiplos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da doença, sua prevenção primária é limitada. Até o momento, a detecção precoce do câncer de mama é o que mais impacta na sobrevida das pacientes acometidas. De acordo com a *American Cancer Society* (ACS), aproximadamente 99% das mulheres diagnosticadas com tumores em estágios iniciais (localizados apenas na mama) estão vivas após 5 anos do diagnóstico⁸. Entretanto, dados do estudo AMAZONA demonstraram que mulheres brasileiras apresentam maior risco de serem diagnosticadas com câncer de mama em estágios avançados⁹. Entre as estratégias para a detecção precoce, o rastreamento mamográfico foi a única que apresentou impacto em mortalidade. Um estudo conduzido por Tabár et al. envolvendo 133 mil mulheres divididas aleatoriamente em dois grupos, um submetido a rastreamento mamográfico e o outro não, forneceu resultados significativos após 29 anos de acompanhamento. O estudo concluiu que o

⁶ CDCBREASTCANCER, **What Are the Risk Factors for Breast Cancer?**, Centers for Disease Control and Prevention, disponível em: <https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm>. acesso em: 3 nov. 2023.

⁷ **Fatores de risco**, Instituto Nacional de Câncer - INCA, disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/fatores-de-risco>>. acesso em: 3 nov. 2023.

⁸ **Survival Rates for Breast Cancer**, disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>>. acesso em: 3 nov. 2023.

⁹ PAVEI, Carla *et al*, Sociodemographic and clinicopathologic features of elderly breast cancer patients in Brazil: A sub-analysis of AMAZONA III study (GBCAM 0115)., **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 15_suppl, p. e12603–e12603, 2021.

rastreamento mamográfico reduziu o risco de morte por câncer de mama em 30%¹⁰. Com base em dados com esse, a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) recomendam a realização de mamografias anuais a partir dos 40 anos de idade, o qual deve ser mantido até 74 anos. Após os 75 anos, o rastreamento deve ser individualizado. O INCA e o Sistema Único de Saúde (SUS), por sua vez, orientam o início desse exame a partir dos 50 anos, com intervalos bienais, até os 69 anos^{11,12}.

O câncer de mama é uma doença complexa e heterogênea, tanto do ponto vista clínico quanto morfológico. Essa heterogeneidade é fruto de diferenças à níveis genômicos, transcriptômicos e proteômicos, resultando em tumores com comportamento biológicos distintos¹³. Além do estadiamento das lesões, algumas de suas características patológicas influenciam diretamente em sua agressividade e no prognóstico das mulheres acometidas.

Uma destas características é o grau histológico, que reflete o quão diferenciado é o tumor. Atualmente utiliza-se o método proposto por Bloom e Richardson e revisado por Elston & Ellis¹⁴, em que as lesões são avaliadas quanto a porcentagem de formação tubular/glandular, a presença de pleomorfismo nuclear e o índice mitótico, as dividindo em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), conforme demonstrado nas Figuras 1, 2 e 3. Em 2002, Elston e Ellis demonstraram um forte efeito entre esta graduação

¹⁰ TABÁR, L. *et al*, Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare, **Lancet (London, England)**, v. 1, n. 8433, p. 829–832, 1985.

¹¹ URBAN, Linei Augusta Brolini Dellê *et al*, Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama, **Radiologia Brasileira**, v. 50, p. 244–249, 2017.

¹² **Deteção precoce**, Instituto Nacional de Câncer - INCA, disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/acoes/deteccao-precoce>>. acesso em: 3 nov. 2023.

¹³ GUO, Liantao *et al*, Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy, **Experimental Hematology & Oncology**, v. 12, n. 1, p. 3, 2023.

¹⁴ ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O., Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up, **Histopathology**, v. 19, n. 5, p. 403–410, 1991.

e o prognóstico ao publicarem um trabalho que incluiu 1.831 pacientes com tumores operáveis seguidas por 26 anos e demonstrou uma sobrevida estatisticamente maior para pacientes com tumores grau I quando comparadas àquelas com grau II ou III¹³. A partir desses achados foi criado o Índice prognóstico de Nottingham, que combinou o grau histológico com o tamanho tumoral e o status axilar. Ele é considerado o único índice que foi amplamente validado e mantém o valor preditivo prognóstico nas diversas populações¹⁵. O grau histológico também foi isoladamente avaliado por diversos estudos, alguns deles sugeriram inclusive que este era mais acurado para prever o comportamento do tumor que o tamanho da lesão^{16,17} e em uma série de 2.219 casos de tumores ressecáveis, ele foi inversamente proporcional à sobrevida específica por câncer (CSS) e à sobrevida livre de doença (DFS), sendo considerado um fator prognóstico independente do tamanho da lesão e do status linfonodal¹⁶. Além de fator prognóstico independente, em subgrupos específicos em que o benefício de receber quimioterapia é incerto, como em pacientes com tumores luminais ou na ausência de comprometimento linfonodal, o grau pode ser considerado um dado auxiliar na tomada de decisão¹⁸.

Apesar de ter sua importância consolidada, a reprodutibilidade desta graduação pode apresentar problemas. Devido às diversas técnicas, qualidade dos laboratórios e experiência dos patologistas, há diferenças substanciais entre os diversos centros de laudos. Um robusto estudo holandês recentemente demonstrou variações na graduação das lesões tanto entre os

¹⁵ GALEA, M. H. *et al*, The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer, **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 22, n. 3, p. 207–219, 1992.

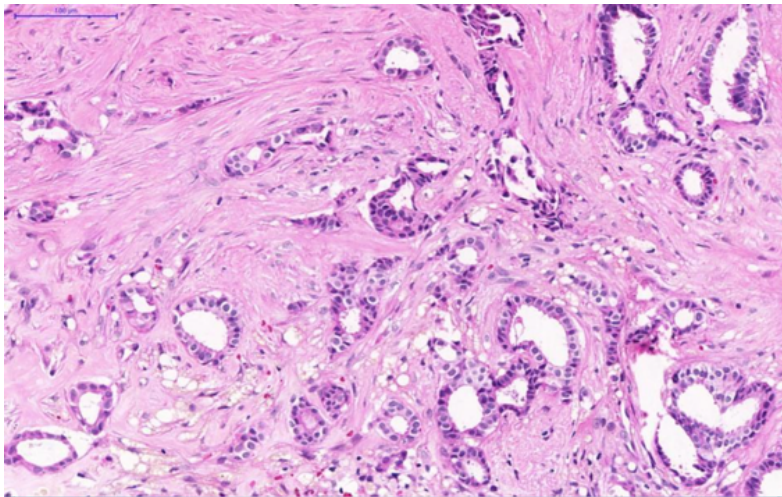
¹⁶ RAKHA, Emad A. *et al*, Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade, **Breast cancer research: BCR**, v. 12, n. 4, p. 207, 2010.

¹⁷ RAKHA, Emad A. *et al*, Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma, **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 19, p. 3153–3158, 2008.

¹⁸ WIRAPATI, Pratyaksha *et al*, Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures, **Breast cancer research: BCR**, v. 10, n. 4, p. R65, 2008.

laboratórios quanto entre os patologistas dentro do mesmo laboratório¹⁹. Após treinamento adequado de patologistas e médicos residentes, essas variações diminuíram, o que reflete as limitações do seu uso na prática clínica e a importância do treinamento dos profissionais envolvidos²⁰.

Figura 1. Tumor maligno de mama bem diferenciado, grau histológico I

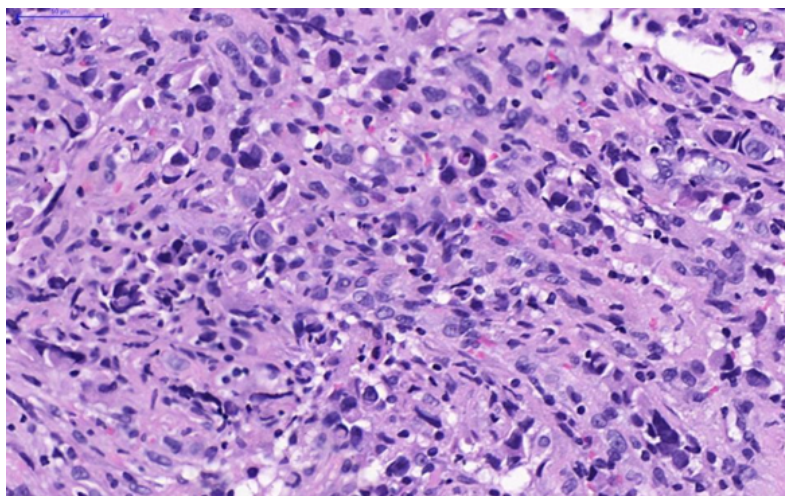


Fonte: acervo dos autores.

¹⁹ VAN DOOIJEWERT, Carmen *et al*, Significant inter- and intra-laboratory variation in grading of invasive breast cancer: A nationwide study of 33,043 patients in the Netherlands, **International Journal of Cancer**, v. 146, n. 3, p. 769–780, 2020.

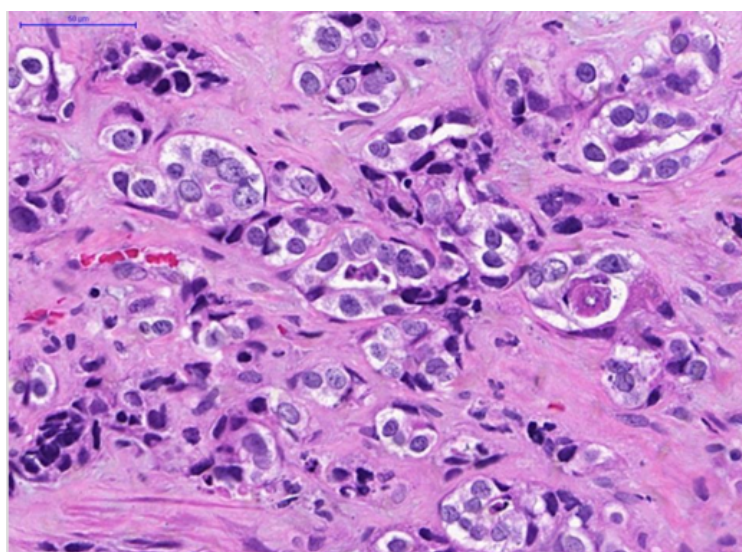
²⁰ VAN DOOIJEWERT, Carmen *et al*, Variation in breast cancer grading: the effect of creating awareness through laboratory-specific and pathologist-specific feedback reports in 16 734 patients with breast cancer, **Journal of Clinical Pathology**, v. 73, n. 12, p. 793–799, 2020.

Figura 2. Tumor maligno de mama moderadamente diferenciado, grau histológico II



Fonte: acervo dos autores

Figura 3. Tumor maligno de mama indiferenciado, grau histológico III



Fonte: acervo dos autores

O índice de proliferação dos tumores, expresso pelo Ki-67, é outro parâmetro associado a agressividade dos tumores. O Ki-67 é um antígeno nuclear que apenas se expressa em células em proliferação (Figura 4). Ele indica que a célula está passando da fase G1 para a fase S do

ciclo celular²¹ e está potencialmente associado ao prognóstico, à resposta ou resistência a quimioterapia ou endocrinoterapia e à predição de risco. Foi considerado um marcador dinâmico da eficácia ao tratamento neoadjuvante em biópsias adquiridas antes, durante e após o tratamento, principalmente em pacientes submetidas à hormonioterapia neoadjuvante, predizendo a resposta e o desfecho do paciente²². Apesar de alguns estudos observarem sua associação com fatores de pior prognóstico, como tumores maiores, de alto grau histológico, com presença invasão angiolinfática e superexpressão do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2)²³, seu entendimento como fator prognóstico independente apresentava resultados divergentes na literatura e em comparação com assinaturas genéticas, essas se mostram mais efetivas para classificar, principalmente, os tumores de bom prognóstico. Contudo, uma grande coorte alemã demonstrou pela primeira vez que o uso do Ki-67 na prática clínica, em condições rotineiras e fora de ensaios clínicos, foi associada à DFS e OS em pacientes com câncer de mama²⁴. Ao longo do tempo, diversos pontos de corte foram propostos para este marcador, inclusive em 2011 um grupo de especialistas não foi capaz de atingir consenso quanto ao ponto de corte que deveria ser utilizado²¹. Entretanto, recentemente o monarchE, um estudo randomizado, multicêntrico e de fase III, evidenciou que em pacientes com tumores luminais e alto risco de recidiva com base em características clínicas e Ki-67 $\geq$ 20% apresentaram menores taxas de recorrência e maior DFS com a administração do abemaciclib (um inibidor de ciclina) juntamente com a terapia endócrina²⁵ e pela primeira vez

²¹ KREIPE, Hans; HARBECK, Nadia; CHRISTGEN, Matthias, Clinical validity and clinical utility of Ki67 in early breast cancer, **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, v. 14, p. 17588359221122725, 2022.

²² DOWSETT, Mitch *et al*, Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group, **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 22, p. 1656–1664, 2011.

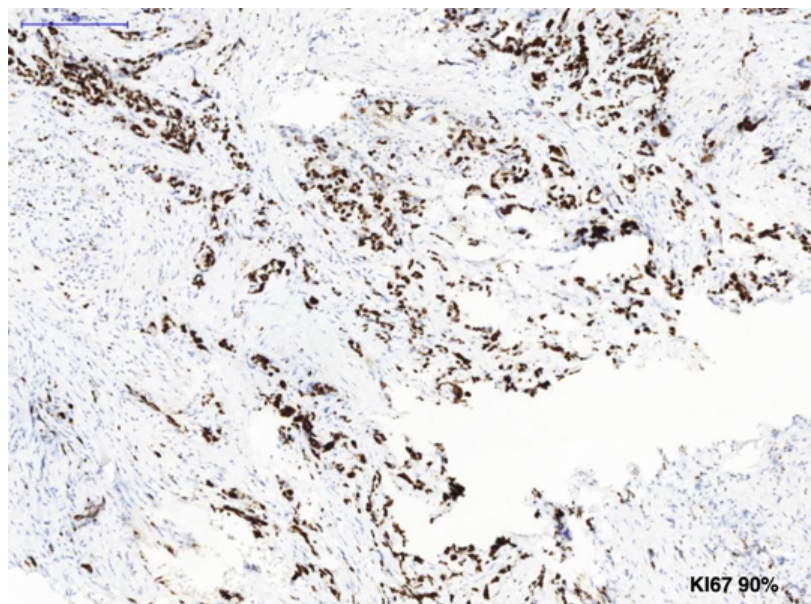
²³ VIALE, Giuseppe *et al*, Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole, **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 34, p. 5569–5575, 2008.

²⁴ INWALD, E. C. *et al*, Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry, **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 139, n. 2, p. 539–552, 2013.

²⁵ HARBECK, N. *et al*, Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study, **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 32, n. 12, p. 1571–1581, 2021.

o Ki-67 se tornou um biomarcador com real relevância para decisão terapêutica, inclusive com aprovação do FDA²⁶.

Figura 4. Tumor maligno de mama com alto Índice de proliferação (Ki-67)



Fonte: acervo dos autores

Um dos grandes questionamentos em relação ao Ki-67 é quanto a sua reprodutibilidade, pois à semelhança da graduação histológica das lesões, seus valores apresentam grande variação entre os diversos centros diagnósticos, principalmente quando as pontuações são maiores ou menores que as intermediárias (ou seja, <10 % ou > 20% de coloração de células)²⁷. Isso pode estar relacionado à pequena quantidade de tecido mamário fornecido pela core biopsy, pelas variações de coloração da amostra e pela subjetividade de sua avaliação ao microscópio, uma vez que as figuras de mitose utilizadas para sua graduação são encontradas, na maioria das vezes, de forma visual²⁰. Essa heterogeneidade de resultados é minimizada com

²⁶ RESEARCH, Center for Drug Evaluation and, FDA approves abemaciclib with endocrine therapy for early breast cancer, **FDA**, 2022.

²⁷ DUFFY, M. J. *et al*, Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM), **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 75, p. 284–298, 2017.

os métodos automatizados, o que deve ser otimizado com advento da inteligência artificial e sua incorporação na área médica²⁸.

Com o avanço da tecnologia e a descoberta de microarranjos de DNA, a heterogeneidade intertumoral dos carcinomas de mama pôde ser melhor estudada. Utilizando essa técnica, um estudo de referência conduzido por Perou et al. pesquisou 8.102 genes em 65 amostras de tecido tumoral. Neste estudo, os cânceres de mama foram classificados em 5 subtipos intrínsecos com base em seus padrões de expressão genética: luminal A, luminal B, superexpressor de HER-2, basaloide e normal-like²⁹. Esses perfis de expressão gênica têm sido associados à evolução clínica das pacientes e às respostas as terapias utilizadas³⁰. Embora o perfil de expressão genética seja amplamente reconhecido como o padrão-ouro para a classificação molecular do câncer de mama, em países com recursos limitados como o Brasil, há a necessidade de se empregar abordagens menos complexas e economicamente mais acessíveis para identificar os subtipos moleculares. Nesse contexto, painéis imunohistoquímicos têm sido propostos para a identificação desses subtipos, buscando reproduzir com certa aproximação os perfis de expressão gênica³¹. A imunohistoquímica (IHQ) mantém a vantagem de avaliar a expressão de proteínas no contexto da morfologia do tumor, podendo ser aplicada a pequenas amostras como as extraídas através de punções por agulha fina (PAAF), em laboratórios clínicos ou de pesquisa, com menores custos e com um rápido tempo de execução. Pela IHQ podemos avaliar a expressão dos receptores de estrogênio (RE), dos receptores de progesterona (RP), do HER-2 e do Ki-67, o índice de proliferação anteriormente citado.

²⁸ PANTANOWITZ, Liron *et al*, Accuracy and efficiency of an artificial intelligence tool when counting breast mitoses, **Diagnostic Pathology**, v. 15, n. 1, p. 80, 2020.

²⁹ PEROU, C. M. *et al*, Molecular portraits of human breast tumours, **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 747–752, 2000.

³⁰ RAKHA, E. A. *et al*, Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer, **Histopathology**, v. 52, n. 1, p. 67–81, 2008.

³¹ GOLDHIRSCH, A. *et al*, Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013, **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 24, n. 9, p. 2206–2223, 2013.

Os RE e os RP são receptores nucleares e agem como fatores de transcrição quando ativados³²(Figuras 5 e 6). O RE tem duas formas principais, a alfa e a beta. No entanto, até o momento, apenas a função clínica de RE alfa foi validada e as análises de IHC atuais só conseguem detectar esta forma. Com a criação e implementação das terapias endócrinas, a expressão do RE foi considerada por muito tempo um dos maiores marcadores prognósticos. Uma meta-análise de dados individuais de 20 ensaios clínicos randomizados (envolvendo 21.457 pacientes) mostrou que o tratamento adjuvante com tamoxifeno por 5 anos em pacientes RE positivas reduziu o risco de recorrência da doença em 15 anos em 39% e o risco de morte por câncer de mama em 30%³³. A razão para usar RE como um indicador preditivo para terapia endócrina baseia-se em observações feitas há décadas, as quais indicam que alguns carcinomas de mama são estimulados pelo estrogênio, especialmente o estradiol. A evidência para essa hipótese surgiu no início dos anos 1970, quando se constatou que aproximadamente 50% das pacientes com câncer de mama avançado que eram RE-positivas apresentavam regressão objetiva quando tratadas com terapias endócrinas disponíveis naquela época, como ooforectomia, adrenalectomia e hipofisectomia³⁴. Por outro lado, pacientes com tumores desprovidos de RE raramente apresentavam regressão tumoral com essas terapias³². Além de sua utilidade como preditor de resposta ao tratamento adjuvante com moduladores seletivos do receptor de estrogênio (como o tamoxifeno), inibidores da aromatase (como anastrozol, letrozol ou exemestano), agonistas de GnRH (como leuprorrelina e goserrelina), reguladores negativos do receptor de estrogênio (SERDS) como o fulvestranto e a ooforectomia, o RE também é um marcador prognóstico, uma vez que pacientes com tumores RE positivos tendem

³² MCDONNELL, Donald P; WARDELL, Suzanne E, The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of ER modulators: implications for new drug discovery in breast cancer, **Current Opinion in Pharmacology**, v. 10, n. 6, p. 620–628, 2010.

³³ EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials, **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 771–784, 2011.

³⁴ {Citation}

a apresentar melhor sobrevida e menor recorrência, especialmente nos primeiros 5-7 anos após o diagnóstico. No entanto, após esse período, o risco de recidiva tende a ser maior em tumores RE positivos em comparação com os RE negativos³⁵.

O RP, por sua vez, é interpretado como um marcador funcional do RE. Embora não esteja claro se o RP tem valor preditivo independente para terapia endócrina adjuvante, painéis de especialistas recomendam a medição de RE e RP em todos os casos recém-diagnosticados de câncer de mama. Sabe-se que a expressão de RP, da mesma maneira, está associada a tumores de melhor prognóstico^{36,37} e apesar da maioria das vezes ser expresso juntamente com o RE, em 10% dos casos os tumores podem apresentar o RE positivo e o RP negativo. Nestes pacientes vemos maior risco de recorrência e morte³⁸. Além disso, nos casos em que a expressão do RP é fraca (<20%), as lesões também estão associadas a tumores de pior prognóstico³⁹. Ao longo dos últimos anos, muitas pesquisas têm se dedicado a encontrar e validar biomarcadores moleculares que possam ser prognósticos e preditivos, principalmente no grupo de tumores RE positivos e HER2 negativos. As abordagens são focadas principalmente em testes moleculares multigênicos. Vários desses testes têm sido usados na prática clínica, como o Oncotype DX e o MammaPrint, porém essas assinaturas multigênicas tem alto custo, não permitindo sua ampla utilização na prática clínica em muitos países.

³⁵ CAPARICA, Rafael; BRANDÃO, Mariana; PICCART, Martine, Systemic treatment of patients with early breast cancer: recent updates and state of the art, **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 48 Suppl 1, p. S7–S20, 2019.

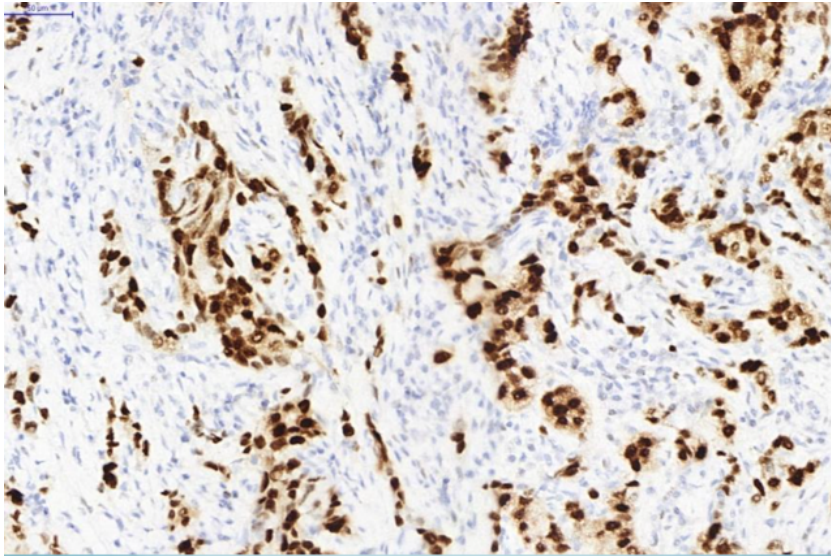
³⁶ COLLETT, K *et al*, Prognostic role of oestrogen and progesterone receptors in patients with breast cancer: relation to age and lymph node status., **Journal of Clinical Pathology**, v. 49, n. 11, p. 920–925, 1996; NICOLINI, Andrea; FERRARI, Paola; DUFFY, Michael J., Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future, **Seminars in Cancer Biology**, v. 52, n. Pt 1, p. 56–73, 2018.

³⁷ VIALE, Giuseppe *et al*, Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98, **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 25, n. 25, p. 3846–3852, 2007.

³⁸ DUNNWARD, Lisa K.; ROSSING, Mary Anne; LI, Christopher I., Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients, **Breast Cancer Research**, v. 9, n. 1, p. R6, 2007.

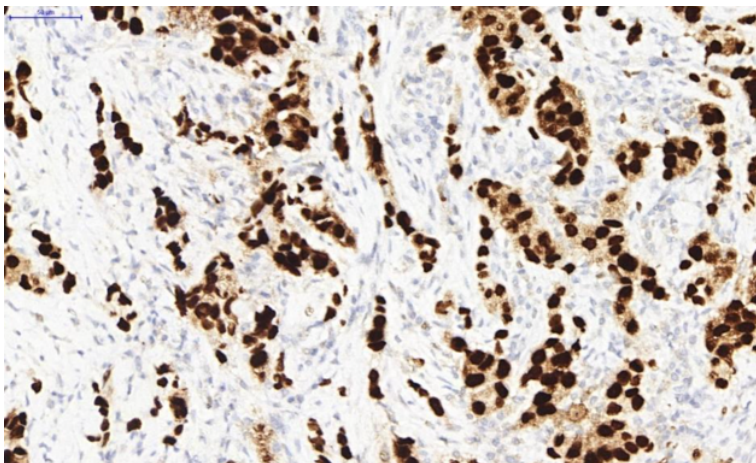
³⁹ PRAT, Aleix *et al*, Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer, **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 31, n. 2, p. 203–209, 2013.

Figura 5. Tumor maligno de mama com receptor de estrogênio positivo pela IHQ



Fonte: acervo dos autores

Figura 6. Tumor maligno de mama com receptor de progesterona positivo pela IHQ

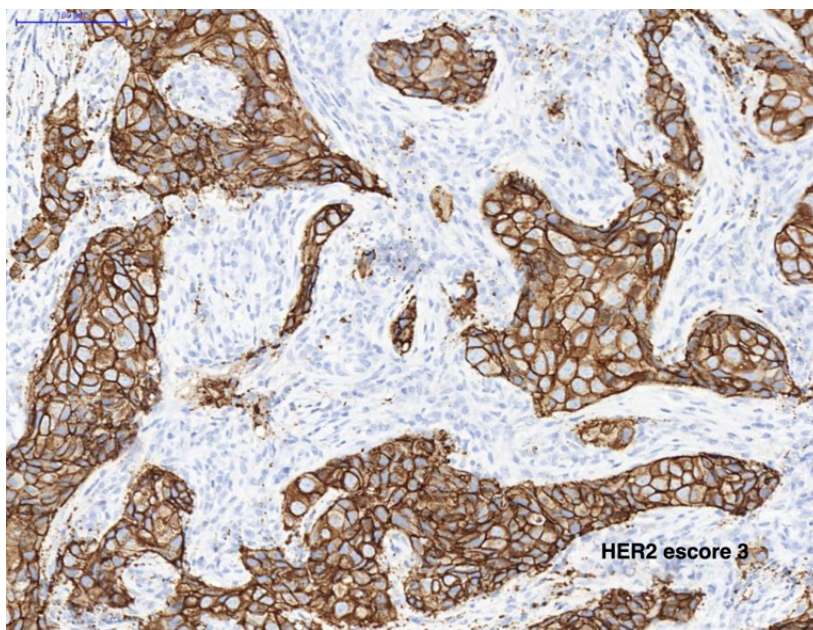


Fonte: acervo dos autores

O gene HER-2 codifica uma glicoproteína transmembrana, pertencente à família de receptores de fatores de crescimento epidérmico (EGFR), a qual é expressa em baixos níveis

numa variedade de células normais, incluindo o epitélio ductal mamário⁴⁰ (Figura 7). Esta proteína tem atividade tirosina-quinase regulando diversas vias de sinalização intracelulares, como como PI3K / AKT e MAPK ⁴¹. Estudos demonstraram que 25 a 30% dos tumores mamários apresentam amplificação do oncogene HER-2/neu que codifica este receptor³⁷ e que a amplificação deste gene ou a superexpressão do receptor HER-2 é um marcador prognóstico independente, estando associados a lesões de prognóstico desfavorável⁴², existindo uma relação inversa significativa entre HER-2 e os níveis de RE e RP no câncer de mama. Além de um biomarcador prognóstico, atualmente é também visto como um preditor de resposta a terapias anti-HER-2 no cenário neoadjuvante⁴³.

Figura 7. Tumor maligno de mama com superexpressão de HER-2 pela IHQ



Fonte: acervo dos autores

⁴⁰ SLAMON, D. J. *et al*, Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene, **Science (New York, N.Y.)**, v. 235, n. 4785, p. 177–182, 1987.

⁴¹ RIMAWI, Mothaffar F.; SCHIFF, Rachel; OSBORNE, C. Kent, Targeting HER2 for the treatment of breast cancer, **Annual Review of Medicine**, v. 66, p. 111–128, 2015.

⁴² MÉNARD, S. *et al*, HER2 as a prognostic factor in breast cancer, **Oncology**, v. 61 Suppl 2, p. 67–72, 2001.

⁴³ RONCHI, Andrea *et al*, Current and potential immunohistochemical biomarkers for prognosis and therapeutic stratification of breast carcinoma, **Seminars in Cancer Biology**, v. 72, p. 114–122, 2021.

1.2 Subtipos moleculares no câncer de mama

- **Luminal A**

Representam cerca de 60% dos casos dos carcinomas de mama são caracterizados pela presença do RE e/ou RP e ausência do HER-2, além de apresentarem baixo Ki-67⁴⁴. Apresentam alta taxa de expressão de genes oriundos de células epiteliais luminais como, por exemplo, as citoqueratinas 7, 8 e 18⁴⁵ e em sua maioria possuem baixo grau histológico, crescimento lento e melhor prognóstico, com menor incidência de recorrência e maiores taxas de sobrevida⁴¹. Apresentam grande resposta a hormonioterapia (como tamoxifeno e anastrozol) e um benefício limitado com a quimioterapia. Por esse motivo, a European Society for Medical Oncology (ESMO) and National Comprehensive Cancer Network from USA (NCCN) Guidelines, recomenda o uso de plataformas genéticas neste grupo para identificar os pacientes que se beneficiariam do tratamento sistêmico, baseado no risco de recorrência^{46,47}. Com base nesses dados, uma das principais classificações utilizadas na atualidade é baseada no consenso de St. Gallen de 2013, que define como Luminais A os tumores com RE positivo, RP $\geq 20\%$, HER-2 negativo, Ki-67 $< 14\%$ e se disponível, assinaturas gênicas demonstrando baixo risco de recorrência⁴⁸.

⁴⁴ ORRANTIA-BORUNDA, Erasmo *et al*, Subtypes of Breast Cancer, *in*: MAYROVITZ, Harvey N. (Org.), **Breast Cancer**, Brisbane (AU): Exon Publications, 2022.

⁴⁵ GAO, Jennifer J.; SWAIN, Sandra M., Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review, **The Oncologist**, v. 23, n. 5, p. 556–565, 2018.

⁴⁶ ZHOU, Guan-Qun *et al*, Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and European Society for Medical Oncology Nasopharyngeal Carcinoma Surveillance Guidelines, **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 119, 2020.

⁴⁷ PALUCH-SHIMON, Shani *et al*, Application of the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (V.1.1) to the field of early breast cancer therapies, **ESMO open**, v. 5, n. 5, p. e000743, 2020.

⁴⁸ GOLDHIRSCH, A. *et al*, Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013, **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 24, n. 9, p. 2206–2223, 2013.

- **Luminal B**

Constituem 10-20% de todos os tumores luminais e apresentam maior grau histológico quando comparados aos Luminais A⁴⁹. São caracterizados pela positividade de RE enquanto os RP podem ser positivos ou negativos. Além disso, apresentam maiores índices de Ki-67, o que resulta em lesões de crescimento mais rápido e de maior agressividade. Em relação ao perfil gênico, têm expressão aumentada de genes relacionados à proliferação e ao ciclo celular⁴¹. O subtipo luminal B foi significativamente associado a um maior risco de recorrência, a uma menor CSS em todas as categorias de tratamento adjuvante sistêmico⁵⁰ e apesar de poderem se beneficiar da hormonioterapia, apresentam maior possibilidade de resistência ao tamoxifeno e maior benefício com a quimioterapia quando comparados ao subtipo Luminal A⁵¹. Quanto à classificação pelo consenso de St. Gallen, os tumores Luminais B são aqueles com positividade de RE, negatividade de HER-2 e que apresentem pelo menos uma das seguintes características: Ki-67 $\geq$ 20%, RP negativo ou $<20\%$ e se disponíveis, assinaturas gênicas demonstrando alto risco de recorrência ⁴⁵.

- **Luminal híbrido**

São aqueles caracterizados pela expressão de RE e de HER-2. Apresentam pior prognóstico que os tumores puramente luminais⁵². De acordo o consenso de St. Gallen em

⁴⁹ INIC, Zorka *et al*, Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information, **Clinical Medicine Insights. Oncology**, v. 8, p. 107–111, 2014.

⁵⁰ VAN DE VIJVER, Marc J. *et al*, A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer, **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 25, p. 1999–2009, 2002.

⁵¹ LAFCI, Oğuz *et al*, DCE-MRI Radiomics Analysis in Differentiating Luminal A and Luminal B Breast Cancer Molecular Subtypes, **Academic Radiology**, v. 30, n. 1, p. 22–29, 2023.

⁵² KRISHNAMURTI, Uma; SILVERMAN, Jan F., HER2 in breast cancer: a review and update, **Advances in Anatomic Pathology**, v. 21, n. 2, p. 100–107, 2014.

2013, eles também podem ser incluídos no grupo dos tumores luminais B e apresentam RE e HER-2 positivos, estando associados a quaisquer valores de RP ou Ki-67⁴⁵.

- **HER-2**

Correspondem a 10-15% de todos os cânceres de mama e são caracterizados pela alta expressão de HER-2 e ausência de RE e RP. São considerados positivos quando apresentam 3+ à IHQ. Os classificados como 2+, devem ser submetidos à ISH ou FISH, e se amplificados, também são considerados positivos. Os tumores HER-2 negativos são aqueles que apresentam 0 ou 1+ pela IHQ⁵³. Eles apresentam maior taxa de crescimento que os tumores luminais e maior agressividade, mas tiveram seu prognóstico otimizado após a introdução das terapias alvo ⁴¹. Estão associados a altas taxas de resposta à quimioterapia e possuem um grande gama de medicações específicas, a quais aumentam a cada dia e são muito eficazes tanto no cenário do tratamento inicial quanto no da doença metastática⁴⁹. O trastuzumabe, por exemplo, foi um marco para o tratamento deste grupo de tumores. Ele é um anticorpo monoclonal humanizado que melhora as taxas de resposta, reduz a progressão da doença e melhora a sobrevida quando utilizado isoladamente ou adicionado à quimioterapia. Em cenário adjuvante, por exemplo, a administração de trastuzumabe em combinação com drogas quimioterápicas reduziu as taxas de recorrência em aproximadamente 50% e a mortalidade em 30%⁵⁴. Em adição ao trastuzumabe, diversas outras terapias anti-HER-2 vem sendo empregadas no tratamento dessas pacientes. Entre elas podemos citar: pertumuzabe, TDM-1, lapatinibe e o deruxtecan.

⁵³ WOLFF, Antonio C. *et al*, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update, **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 20, p. 2105–2122, 2018.

⁵⁴ CONSTANTINIDOU, Anastasia; SMITH, Ian, Is there a case for anti-HER2 therapy without chemotherapy in early breast cancer?, **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 20 Suppl 3, p. S158-161, 2011.

Este último, recentemente implementado como segunda linha no cenário metastático, aumentou significativamente a DFS e a OS, inclusive em pacientes com metástases cerebrais⁵⁵.

- **Triplo negativos**

Apresentam negatividade tanto para os receptores hormonais quanto para o HER-2 e constituem aproximadamente 20% de todos os cânceres de mama. São mais frequentes nas pacientes mais jovens (<40 anos) e em mulheres negras⁵⁶. Apresentam comportamento biológico agressivo, recorrência precoce e maior tendência de diagnóstico em estágios avançados. Consequentemente, a sobrevida dessas pacientes é inferior à da população geral de mulheres com câncer de mama⁵⁷. São considerados um grupo muito heterogêneo, apresentando diversos subtipos, que incluem o basal-like, claudin-low, mesenquimal, apócrino e imunomodulador, cada um com características clínicas, fenotípica e sensibilidade terapêuticas distintas⁴¹. Um tipo especial de tumor triplo-negativo é o basal, o qual exibe características patológicas de alta agressividade, como elevado índice mitótico, pleomorfismo celular acentuado, alta relação núcleo-citoplasma, presença de muitas células em apoptose, com comedonecrose, entre outros caracteres agressivos⁵⁸. Os tumores triplo negativos também apresentam alterações em genes de reparo do DNA, com o BRCA1, aumentando a instabilidade genômica. Histologicamente tendem a ser indiferenciados e altamente proliferativos. Pela IHQ podem ser divididos em basais, os quais apresentam citoqueratina 5/6 e o fator de crescimento

⁵⁵ CORTÉS, Javier *et al*, Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer, **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 12, p. 1143–1154, 2022.

⁵⁶ HOWARD, Frederick M.; OLOPADE, Olufunmilayo I., Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review, **Cancer Journal (Sudbury, Mass.)**, v. 27, n. 1, p. 8–16, 2021.

⁵⁷ SOTIRIOU, Christos *et al*, Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 18, p. 10393–10398, 2003.

⁵⁸ RAKHA, Emad A.; REIS-FILHO, Jorge S.; ELLIS, Ian O., Basal-like breast cancer: a critical review, **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 15, p. 2568–2581, 2008.

epidermal humano tipo 1 (EGFR1) e não basais, que não expressam as citoquerinas 5 e 6. Atualmente o tratamento desse grupo de tumores vem sendo positivamente impactado após a implementação de terapias alvo (como inibidores de PARP) e da imunoterapia⁵⁹.

1.3 Imaginologia Mamária

Diversas modalidades de imagem vindo sendo empregadas para o rastreamento, diagnóstico e caracterização das lesões mamárias. Dentre elas, duas das mais utilizadas devido a alta acessibilidade e baixos custos associados são a mamografia digital (MMG) e a ultrassonografia de mamas (US).

A mamografia é um tipo especial de aparelho de raio-X, configurado para a obtenção de imagens das mamas com alto contraste e resolução. A radiação é produzida na porção superior do aparelho e entra em contato com a mama. Nesta interação os raios-X podem atravessá-la, serem absorvidos por ela ou desviados, a depender de variáveis como a espessura da mama, a composição do parênquima e a presença de algumas patologias. Os raios-X que atravessam a mama são detectados pelo filme (mamografia convencional), pela placa de fósforo (radiologia computadorizada – CR) ou pelo receptor digital (radiologia digital – DR), gerando imagens. Na década de 1990, a FDA dos Estados Unidos introduziu regulamentos para padronizar a qualidade das mamografias e fornecer credenciamento. Isso coincidiu com avanços na tecnologia de mamografia, com a transição para a mamografia digital, substituindo a analógica. A mamografia digital se tornou mais amplamente disponível e programas de controle de

⁵⁹ LI, Yun *et al*, Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer, **Journal of Hematology & Oncology**, v. 15, p. 121, 2022.

qualidade estão sendo desenvolvidos. Além disso, novas técnicas de imagem, como a tomossíntese e mamografia com contraste, estão sendo introduzidas⁶⁰.

Como citado anteriormente, a mamografia foi a único exame que ao rastrear os tumores mamários resultou em diminuição da mortalidade por esta neoplasia⁹. Com sensibilidade variando de 52-82% e especificidade de 90%, apenas 10% dos cânceres de mama não são detectados por este exame⁶¹. Ela foi inicialmente estudada em 1913 por Albert Salomon, um cirurgião alemão que publicou estudos radiológicos em espécimes de mastectomia com o objetivo de demonstrar a correlação anátomo-radiológica com diferencial entre doenças benignas e malignas⁶² (Figura 8). Após diversos outros trabalhos serem publicados, Raul Leborgne, em 1949, chama a atenção sobre a necessidade de qualificação da técnica, padronização do posicionamento e dos parâmetros radiológicos utilizados. Ele foi o pioneiro na melhoria da qualidade da imagem, estudando especialmente as diferenças entre calcificações benignas e malignas⁶³ (Figura 9). Dessa época até os dias atuais muitas melhorias foram feitas, tanto em relação à resolutividade das imagens, à padronização da técnica e à segurança dos aparelhos. Na prática clínica, as imagens mamográficas são majoritariamente obtidas de mamógrafos digitais e por duas incidências principais: a médiolateral-oblíqua e a craniocaudal. Existem diversas outras incidências, mas essas são realizadas apenas em situações específicas, conforme necessidade.

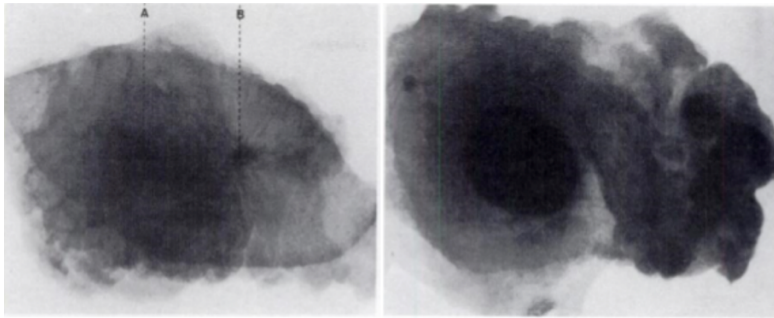
⁶⁰ UNICAMP, Faculdade de Ciências Médicas-, **Bases físicas da mamografia**, disponível em: <<https://drpixel.fcm.unicamp.br/conteudo/bases-fisicas-da-mamografia>>. acesso em: 4 nov. 2023.

⁶¹ SMITH, Robert A, IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 7: Breast Cancer Screening, **Breast Cancer Research**, v. 5, n. 4, p. 216–217, 2003.

⁶² GOLD, R. H., The evolution of mammography, **Radiologic Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 1–19, 1992.

⁶³ LEBORGNE, R., Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas, **The American Journal of Roentgenology and Radium Therapy**, v. 65, n. 1, p. 1–11, 1951.

Figura 8. Radiografia de peças cirúrgicas de mastectomias obtidas por Albert Salomon



Fonte: Radiologic History Exhibit. Highlights from the History of Mammography.
RadioGraphics 1990.

Figura 9. Posição da paciente em na incidência médio-lateral oblíqua, de acordo com Leborgne.



Fonte: Radiologic History Exhibit. Highlights from the History of Mammography.
RadioGraphics 1990.

Uma das principais limitações da mamografia é diagnosticar tumores em mamas densas, em gestantes e lactantes ou na presença de processos inflamatórios. Nestes casos, a ultrassonografia foi incorporada como método complementar e auxiliar no diagnóstico^{57,64}. Além disso, também tem papel indiscutível nos casos de mamografias com resultado inconclusivo, sendo uma importante ferramenta na caracterização do tumor de mama⁵⁷. O princípio da ultrassonografia baseia-se na geração de ondas sonoras, que em uma frequência específica são transmitidas aos tecidos. Os ecos refletidos são captados e processados no computador gerando imagens bidimensionais do tecido analisado e demonstrando-os, graficamente, na escala cinza. Como os demais tecidos adjacentes também interagem com o ultrassom de maneiras diversas, diferentes níveis de energia acústica são refletidos ao transdutor. As ondas sonoras, ao adentrarem os tecidos, podem ser absorvidas (atenuação) ou refletidas. Esses dois processos, associado à interação do som com os demais tecidos, são responsáveis pelas características das imagens geradas⁶⁵.

A partir da segunda metade da década de 1970, o aprimoramento da tecnologia na ultrassonografia resultou em publicações que começaram a esclarecer a importância desta modalidade de imagem no estudo das patologias mamárias, estabelecendo critérios para caracterização dos nódulos de mama⁶⁶. Foram introduzidos aparelhos estáticos que utilizavam varreduras automáticas, o que reduziu o tempo de exame e melhorou a qualidade da imagem.⁶⁷ Com a introdução das sondas de tempo real, que eram operadas manualmente e ofereciam uma ótima definição de imagem, também houve um grande avanço. Os equipamentos de

⁶⁴ JAHAN, A. B. *et al*, Ultrasonographic Evaluation of Palpable Breast Mass and Correlation with Histopathology, **Mymensingh medical journal: MMJ**, v. 26, n. 2, p. 223–229, 2017.

⁶⁵ WILD, J. J.; REID, J. M., Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues, **Science (New York, N.Y.)**, v. 115, n. 2983, p. 226–230, 1952.

⁶⁶ KOBAYASHI, T. *et al*, Differential diagnosis of breast tumors. The sensitivity graded method ultrasonotomography and clinical evaluation of its diagnostic accuracy, **Cancer**, v. 33, n. 4, p. 940–951, 1974.

⁶⁷ **Recent Advances in Ultrasound Diagnosis: Proceedings of the International Symposium on Recent Advances in Ultrasound Diagnosis, Dubrovnik, October 10-15, 1977**, [s.l.]: Excerpta Medica Foundation., 1978.

ultrassonografia manuais tornaram o exame mais fácil e rápido, mantendo ou até mesmo otimizando o desempenho dos equipamentos automáticos⁶⁸. O aprimoramento tecnológico, combinado com os recursos da informática, desempenhou um papel decisivo na adoção dessa técnica.

Atualmente, as lesões identificadas pela mamografia e ultrassonografia são descritas de acordo com o léxico criado pelo American College of Radiology (ACR) denominado Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). Ele foi idealizado em 1993 e desenvolvido com o objetivo de padronizar a nomenclatura e os laudos de mamografia, reduzindo os fatores de confusão na descrição e interpretação das imagens, além de facilitar o monitoramento do resultado final do exame. Posteriormente ele também incluiu a sistematização dos laudos da ultrassonografia e da ressonância de mamas e atualmente encontra-se na 5ª edição, a qual foi publicada em 2013⁶⁹.

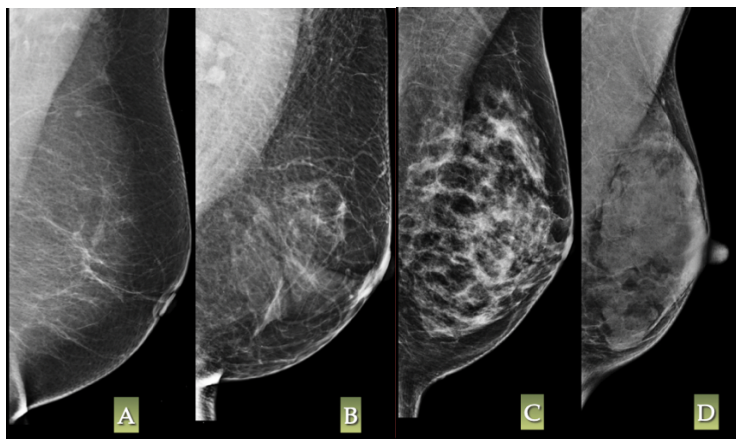
Na mamografia, esse léxico contempla a descrição do padrão de densidade mamária em quatro grupos, sendo C e D mamas densas e A e B mais lipossustituídas (Figura 10). São usados três descritores morfológicos para caracterização dos nódulos sólidos: a forma, que pode ser oval, redonda ou irregular; a margem, que é circunscrita, microlobulada, obscurecida, indistinta ou espiculada e a densidade, que pode ser hiperdensa, hipodensa, isodensa ou com densidade de gordura (Figura 11). As calcificações são classificadas em tipicamente benignas ou suspeitas, as quais são descritas em relação a sua morfologia e distribuição. As tipicamente benignas podem ser descritas como cutâneas, vasculares, grosseiras ou “semelhantes à pipoca”, grandes e redondas, anelares, distróficas, em “leite de cálcio” e em “fios de sutura”. As suspeitas podem ser morfollogicamente amorfas, heterogeneamente grosseiras, pleomórficas,

⁶⁸ BLOOMBERG, T. J.; CHIVERS, R. C.; PRICE, J. L., Real-time ultrasonic characteristics of the breast, **Clinical Radiology**, v. 35, n. 1, p. 21–27, 1984.

⁶⁹ MAGNY, Samuel J.; SHIKHMAN, Rachel; KEPPKE, Ana L., Breast Imaging Reporting and Data System, *in*: **StatPearls**, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

finas e lineares ou finas e ramificadas. Em relação à distribuição podem ser difusas, regionais, agrupadas, lineares ou seguimentares (Figura 12.A, 12.B e 12.C). Também podem ser encontradas lesões que não formam nódulos sólidos (lesões não massa) e que se apresentam como microcalcificações na ausência de nódulos sólidos, distorções arquiteturais ou assimetrias. Essas últimas podem, ainda ser classificadas em quatro tipos: assimetria, assimetria global, assimetria focal e assimetria em desenvolvimento⁷⁰(Figura 13).

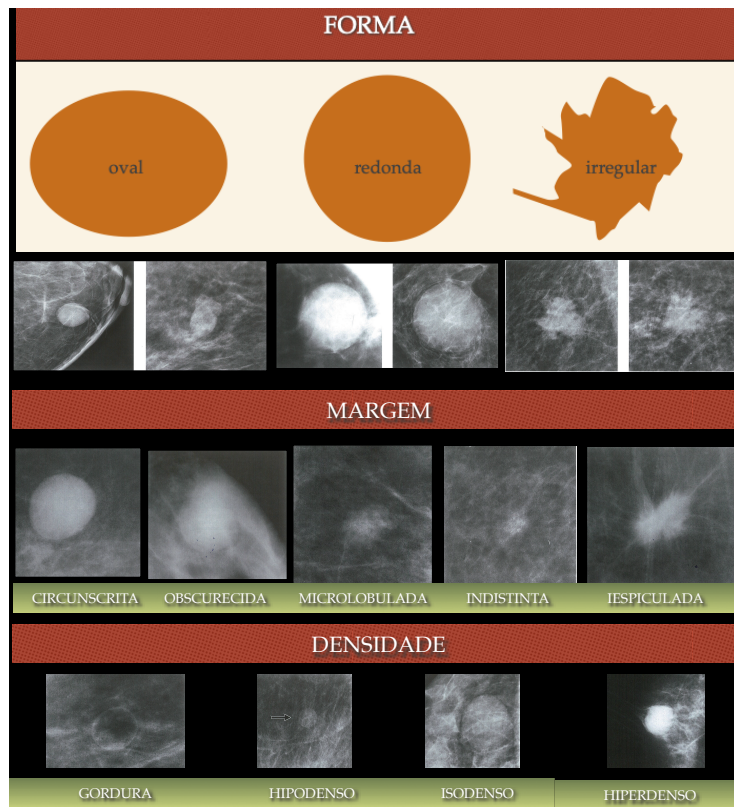
Figura 10 – Densidade mamária segundo à classificação do BI-RADS.



Fonte: acervo dos autores

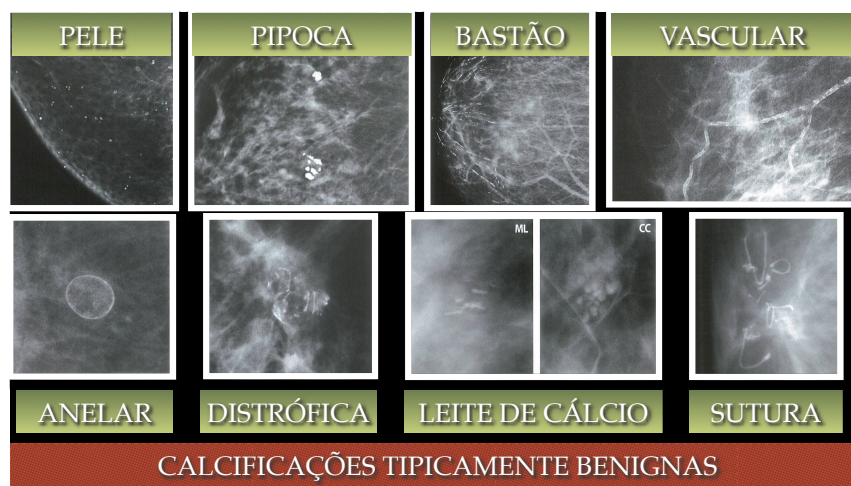
⁷⁰ **Breast Imaging Reporting & Data System**, disponível em: <<https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>>. acesso em: 4 nov. 2023.

Figura 11 – Descritores morfológicos mamográficos para nódulos– Léxico BI-RADS



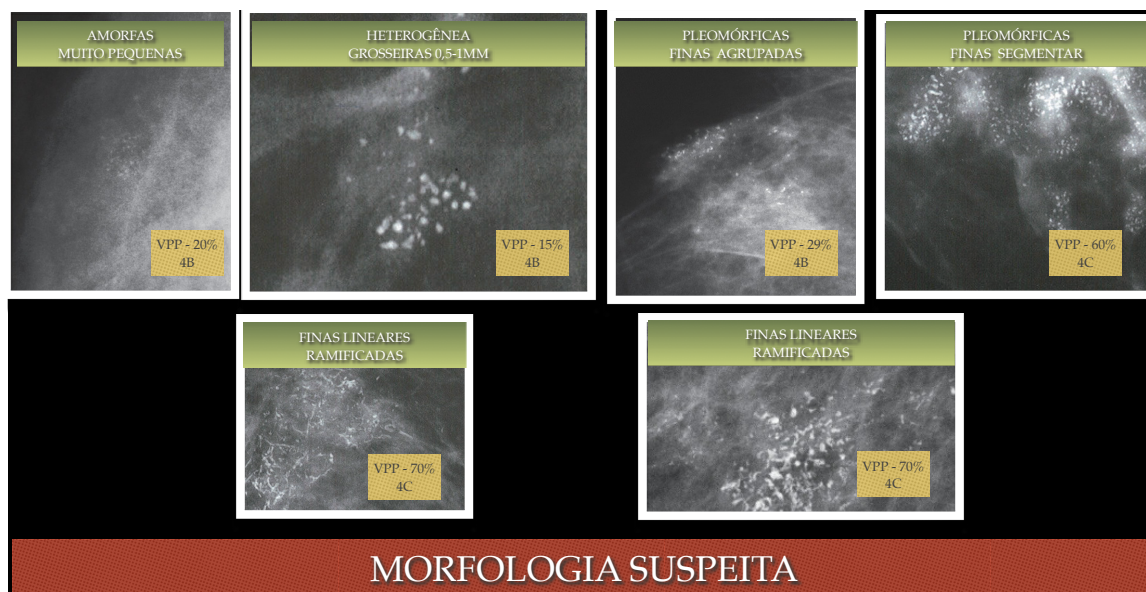
Fonte: acervo dos autores

Figura 12.A – Calcificações tipicamente segundo o Léxico do BI-RADS



Fonte: acervo dos autores

Figura 12.B – Morfologia das calcificações suspeitas segundo o Léxico do BI-RADS



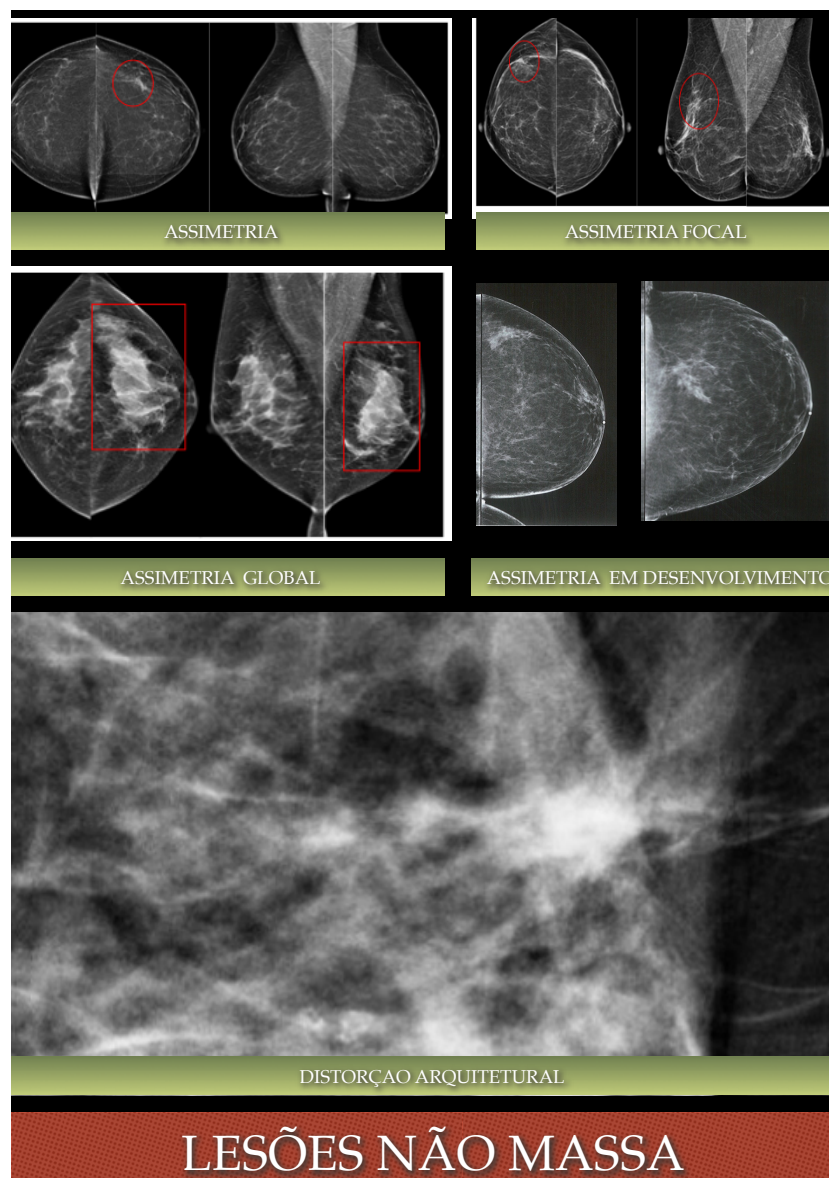
Fonte: acervo dos autores

Figura 12.C – Distribuição das calcificações segundo o Léxico do BI-RADS



Fonte – acervo dos autores

Figura 13 – Diferentes tipos de lesões não massa à mamografia.

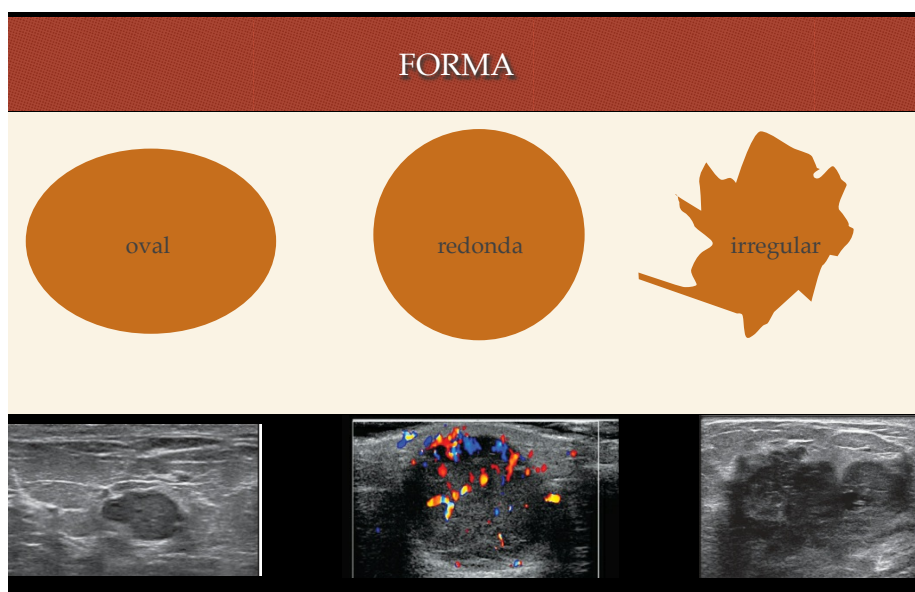


Fonte: acervo dos autores

O léxico ultrassonográfico inclui cinco descritores (características morfológicas) para os nódulos mamários sólidos: a forma, que pode ser redonda, oval, ou irregular; a orientação em relação à linha da pele, a qual pode ser paralela ou não-paralela, a margem, descrita como circunscrita ou não circunscrita (sendo subdividas em anguladas, espiculadas, indistintas ou microlobuladas); o padrão de ecogenicidade, definido como anecóico, isoecoico, hipoecóico,

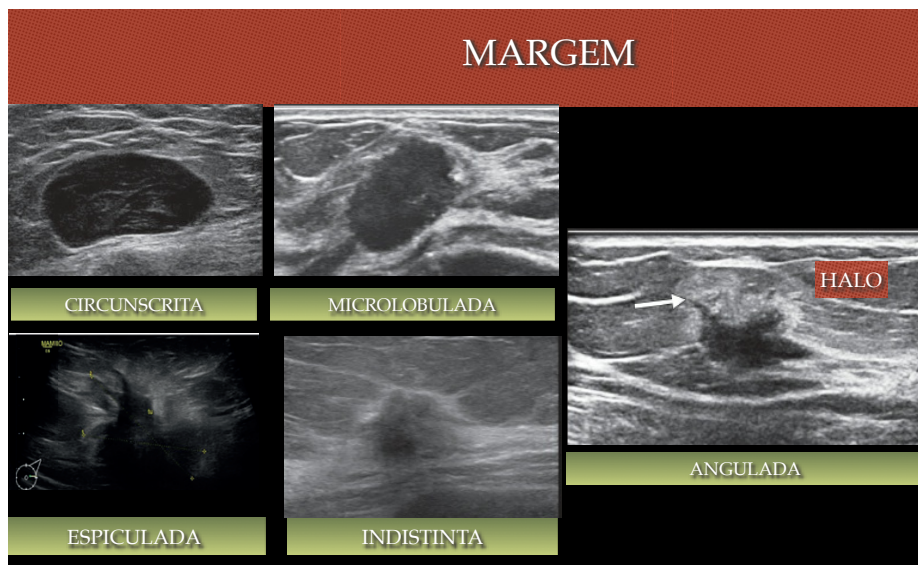
hipereecóico, heterogêneo ou complexo sólido-cístico e o efeito acústico posterior, que pode ser ausente, com reforço, com sombra ou padrão combinado. As calcificações também podem ser descritas e podem estar dentro, fora do nódulo ou intraductais. Um achado associado que representa uma característica funcional da lesão é a presença ou não de fluxo ao doppler⁶⁶ (Figuras 14.A - G).

Figura 14.A – Diferentes formas de lesões nodulares ultrassonográficas – Léxico BI-RADS



Fonte: acervo dos autores

Figura 14. B – Diferentes tipos de margem utilizadas para descrever nódulos mamários pela ultrassonografia de mamas – Léxico BI-RADS



Fonte: acervo dos autores

Figura 14. C – Orientação das lesões em relação à pele pelo US de mamas – Léxico BI-RADS



Fonte: acervo dos autores

Figura 14. D – Tipos de ecogenicidade observados em lesões mamárias pela ultrassonografia
– Léxico BI-RADS



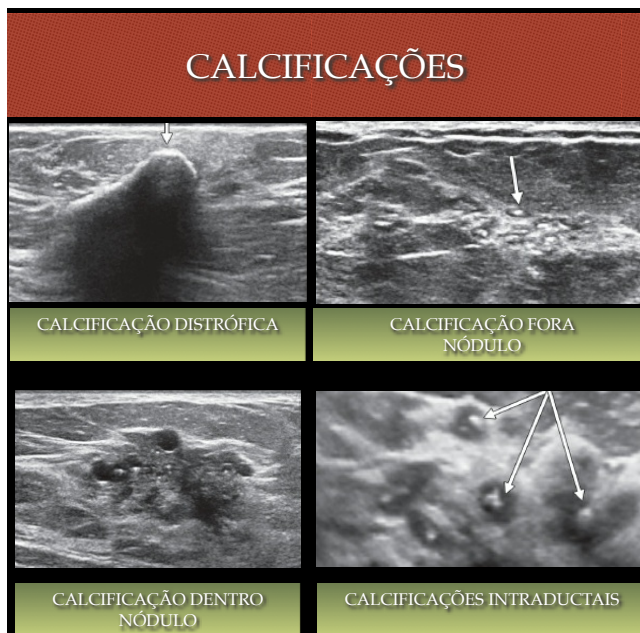
Fonte: acervo dos autores

Figura 14. E – Diferentes tipos de características acústicas posteriores em lesões ultrassonográficas – Léxico BI-RADS



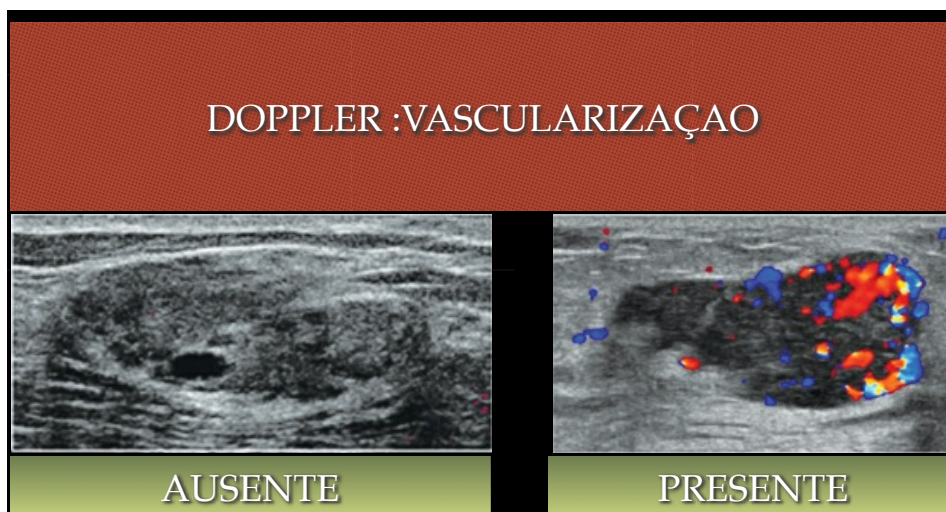
Fonte: acervo dos autores

Figura 14. F – Tipos de calcificações vistas pela ultrassonografia de mamas – Léxico BI-RADS



Fonte: acervo dos autores

Figura 14. G – Presença/ausência de vascularização em lesões mamárias – Léxico BI-RADS



Fonte: acervo dos autores

Inicialmente essas características de imagem foram utilizadas para auxiliar na distinção entre lesões benignas e malignas. Stavros publicou um trabalho clássico a respeito das características dos nódulos mamários benignos e malignos na ultrassonografia e Stefan Puig, um livro sobre as características clínicas e patológicas das lesões mamográficas. Deste então, vários autores tem reproduzido seus achados na prática clínica^{71,72}. Com os avanços no campo radiológico, começou-se a correlacionar as características imaginológicas com os preditores anatomopatológicos do câncer de mama. A tentativa de associar o comportamento biológico dos tumores com os padrões de imagem deu origem à radiômica, a qual representa a evolução da correlação do fenótipo imaginológico com as características anátomo-patológicas e, por consequência, com o perfil molecular e gênico da lesão⁷³. A radiômica vem sendo aplicada em diversos campos da medicina, principalmente no cenário oncológico, e consiste inicialmente no reconhecimento de padrões imaginológicos. A partir da extração de características quantitativas de uma imagem e sua associação com as características patológicas do tumor, ela se baseia na hipótese que as características extraídas refletem mecanismos que ocorrem a níveis genéticos e moleculares⁷⁴.

A importância da radiômica e do entendimento das características imaginológicas vem crescendo na mastologia. As lesões mamárias são extremamente heterogêneas e a biópsia percutânea, apesar de mandatória para o diagnóstico da grande maioria dos tumores mamários, não os representa em sua totalidade, o que pode impactar diretamente no subdiagnóstico e pouco entendimento da biologia tumoral. A radiômica pode ser considerada um método não

⁷¹ PUIG, Stefan, The practice of mammography. Pathology—technique—interpretation—adjunct modalities, Edited by D.J. Dronkers, J.H.C.L. Hendriks, R. Holland and G. Rosenbusch, Georg Thieme Verlag, 2002, 262 pp. ISBN 3-13-124371-6; € 122,40, **European Journal of Radiology**, v. 47, n. 1, p. 79, 2003.

⁷² STAVROS, A. T. *et al*, Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions, **Radiology**, v. 196, n. 1, p. 123–134, 1995.

⁷³ GILLIES, Robert J.; KINAHAN, Paul E.; HRICAK, Hedvig, Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data, **Radiology**, v. 278, n. 2, p. 563–577, 2016.

⁷⁴ TAGLIAFICO, Alberto Stefano *et al*, Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication, **The Breast : official journal of the European Society of Mastology**, v. 49, p. 74–80, 2019.

invasivo para avaliação global dos tumores mamários e vem apresentando resultados promissores na predição de malignidade, resposta à quimioterapia neoadjuvante, identificação de fatores prognósticos, subtipos moleculares e risco de recorrência.^{69,75}

Com base nesses achados, alguns pesquisadores começaram a estudar quais as características imagiológicas estariam relacionadas aos subtipos moleculares, aos biomarcadores e ao prognóstico das pacientes. Em relação aos subtipos moleculares, diversos estudos foram publicados sobre o tema e até o momento sabemos que tumores com forma redonda/oval, margens circunscritas^{76,77} ou microlobuladas⁷⁸ sem calcificações e com reforço acústico posterior estão relacionados a tumores triplo negativos,^{79,80} enquanto lesões irregulares, com margens espiculadas ou menos circunscritas e com sombra acústica posterior estão relacionadas a tumores luminais^{74,81}, sendo a margem espiculada particularmente relacionada ao subtipo Luminal A⁸². Em relação à ecogenicidade na ultrassonografia, um estudo chinês demonstrou recentemente que nódulos hiperecoicos estão mais relacionados a tumores triplo negativos⁸³. Os tumores HER-2 positivos, por sua vez, vêm sendo fortemente

⁷⁵ CRIVELLI, Paola *et al*, A New Challenge for Radiologists: Radiomics in Breast Cancer, **BioMed Research International**, v. 2018, p. 6120703, 2018.

⁷⁶ PAN, Qiao-Hong *et al*, Association between ultrasound BI-RADS signs and molecular typing of invasive breast cancer, **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1110796, 2023.

⁷⁷ IAN, Tay Wei Ming; TAN, Ern Yu; CHOTAI, Niketa, Role of mammogram and ultrasound imaging in predicting breast cancer subtypes in screening and symptomatic patients, **World Journal of Clinical Oncology**, v. 12, n. 9, p. 808–822, 2021.

⁷⁸ PULAPPADI, Vishnu Prasad *et al*, Imaging Features of Breast Cancer Subtypes on Mammography and Ultrasonography: an Analysis of 479 Patients, **Indian Journal of Surgical Oncology**, v. 13, n. 4, p. 931–938, 2022.

⁷⁹ LUCK, Angela A. *et al*, Breast carcinoma with basal phenotype: mammographic findings, **AJR. American journal of roentgenology**, v. 191, n. 2, p. 346–351, 2008.

⁸⁰ DOGAN, B. E.; TURNBULL, L. W., Imaging of triple-negative breast cancer, **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 23 Suppl 6, p. vi23-29, 2012.

⁸¹ AHO, Michael *et al*, Correlation of Sonographic Features of Invasive Ductal Mammary Carcinoma with Age, Tumor Grade, and Hormone-Receptor Status, **Journal of clinical ultrasound : JCU**, v. 41, n. 1, p. 10–17, 2013.

⁸² GAJDOS, Csaba *et al*, Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics, **Annals of Surgery**, v. 235, n. 2, p. 246–251, 2002.

⁸³ HUANG, Zhifang *et al*, Molecular markers, pathology, and ultrasound features of invasive breast cancer, **Clinical Imaging**, v. 79, p. 85–93, 2021.

associados à presença de microcalcificações^{84,85,86,87} e apresentam disparidades em relação a forma das lesões, sendo que alguns trabalhos evidenciam que eles tendem a ser irregulares⁷² e outros que eles apresentam maior taxa de margens circunscritas ou microlobuladas^{72,73}.

Quanto aos marcadores anatomopatológicos, Evans et al. em 2006 demonstrou que a margem espiculada na mamografia era um marcador independente de bom prognóstico durante o rastreamento⁸⁸. Desde então, esse dado foi confirmado⁷⁵ e outros marcadores foram encontrados. A margem menos circunscrita ou indistinta^{72,76} e a sombra acústica posterior, vêm sendo associadas a tumores de menor grau histológico e baixos índices de proliferação^{76,77}, ao contrário da margem circunscrita e do reforço acústico posterior que se relacionam a lesões de alto grau^{72,73,74}. Outras características de pior prognóstico são o maior tamanho⁸⁹ a hiperdensidade à mamografia, a alta vascularização à ultrassonografia e a presença de calcificações, dentro ou fora das lesões^{73,77}. Alguns dos fenótipos de baixa e alta agressividade são demonstrados nas figuras 15 e 16.

⁸⁴ CHO, Nariya, Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer, **Ultrasonography**, v. 35, n. 4, p. 281–288, 2016.

⁸⁵ SHIN, H J *et al*, Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer, **The British Journal of Radiology**, v. 84, n. 997, p. 19–30, 2011.

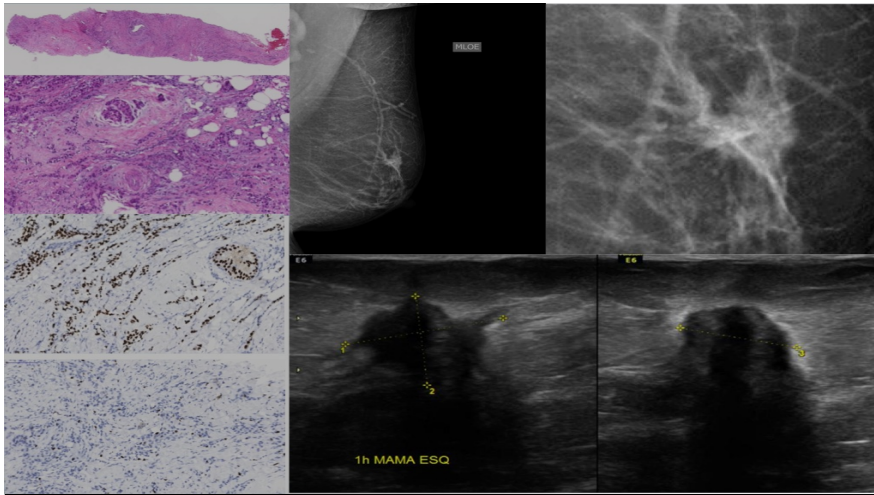
⁸⁶ GAJDOS *et al*, Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics.

⁸⁷ SHAIKH, Sana; RASHEED, Afshan, Predicting Molecular Subtypes of Breast Cancer with Mammography and Ultrasound Findings: Introduction of Sono-Mammometry Score, **Radiology Research and Practice**, v. 2021, p. 6691958, 2021.

⁸⁸ EVANS, Andrew J. *et al*, Is mammographic spiculation an independent, good prognostic factor in screening-detected invasive breast cancer?, **AJR. American journal of roentgenology**, v. 187, n. 5, p. 1377–1380, 2006.

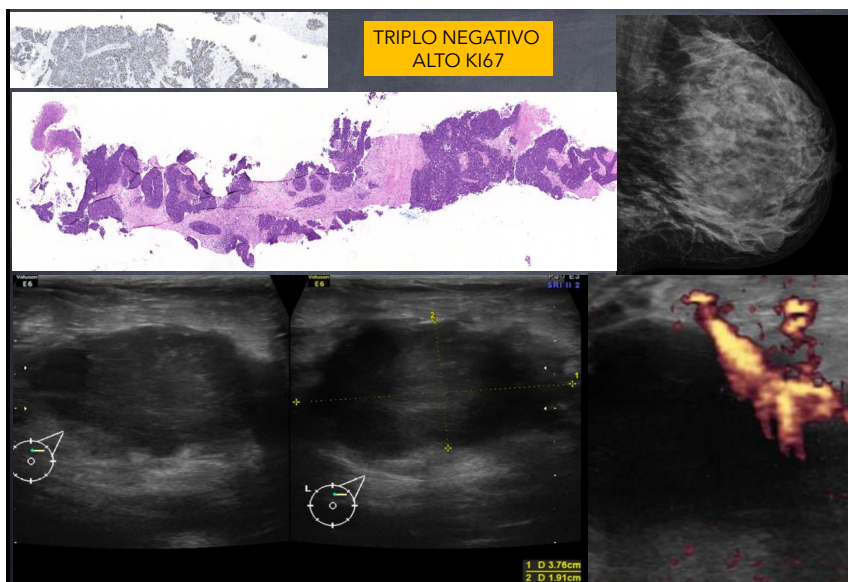
⁸⁹ SHIN *et al*, Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer.

Figura 15. Carcinoma de mama com características de baixa agressividade (luminal)



Fonte: acervo dos autores

Figura 16. Carcinoma de mama características de alta agressividade (triplo negativo)



Fonte: acervo dos autores

Apesar de vários trabalhos relacionarem os fenótipos imaginológicos com as características histopatológicas, são poucos os que sistematicamente incluem em sua metodologia todos os subtipos moleculares acima citados e todos os descritores incluídos no léxico do BI-RADS^{72,73,77,83}. Menor ainda é o número de publicações que associam os preditores mamográficos e ultrassonográficos com a sobrevida das pacientes, não sendo encontrado nenhum trabalho brasileiro sobre o tema, o que acarreta importância e singularidade ao nosso estudo. Laszlo Tabar et al, publicou em 2004 um dos primeiros trabalhos robustos que vinculou as características imaginológicas com a sobrevida das pacientes. Apesar de incluir apenas pacientes com tumores pequenos (de 1-14 mm) e somente características mamográficas, ele seguiu 714 pacientes por 24 anos e evidenciou que pacientes com tumores espiculados apresentavam maior sobrevida, enquanto aquelas com microcalcificações de distribuição seguitar, mesmo em tumores pequenos, apresentavam pior prognóstico e maior chance de morrerem pela doença⁹⁰. Quanto à ultrassonografia, recentemente, um estudo norte-americano avaliou especificamente os carcinomas de mama triplo negativos e durante um acompanhamento de 6,3 anos, o grupo que apresentava reforço acústico posterior foi associado a CSS,⁹¹ corroborando com o estudo chinês voltado também para tumores triplo negativos, o qual ainda encontrou que as margens circunscritas e a orientação paralela estavam ligadas a pior desfecho⁹². Analisando outros subtipos moleculares, Haoyu Wang et al. em uma grande coorte de 2812 pacientes encontrou que a orientação não paralela à ultrassonografia estava relacionada a menor taxa de recorrência e maior sobrevida específica por câncer em todos os subtipos, contudo após a análise multivariada, apenas manteve significância no subgrupo de

⁹⁰ TABAR, Laszlo *et al*, Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1-14-mm invasive breast carcinoma, **Cancer**, v. 101, n. 8, p. 1745–1759, 2004.

⁹¹ EVANS, Andy *et al*, The value of prognostic ultrasound features of breast cancer in different molecular subtypes with a focus on triple negative disease, **Breast Cancer (Tokyo, Japan)**, v. 29, n. 2, p. 296–301, 2022.

⁹² ZHANG, Lei *et al*, Nomograms predicting recurrence in patients with triple negative breast cancer based on ultrasound and clinicopathological features, **The British Journal of Radiology**, v. 95, n. 1138, p. 20220305, 2022.

tumores basais⁹³. Dessa forma, observamos que a pequena quantidade de estudos relacionados ao tema não nos permite analisar todos os preditores em relação ao seu real valor prognóstico.

⁹³ WANG, Haoyu *et al*, Association of sonographic features and molecular subtypes in predicting breast cancer disease outcomes, **Cancer Medicine**, v. 9, n. 17, p. 6173, 2020.

2. Objetivos

2.1 Investigar a associação entre as características de imagem dos carcinomas de mama, através dos preditores mamográficos do BI-RADS ® (5ª Edição) com as características histológicas, com os subtipos moleculares aproximados pela imunohistoquímica e com a sobrevida das pacientes.

2.2 Investigar a associação entre as características de imagem dos carcinomas de mama, através dos preditores ultrassonográficos do BI-RADS ® (5ª Edição) com as características histológicas, com os subtipos moleculares aproximados pela imunohistoquímica e com a sobrevida das pacientes.

3. Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de um estudo observacional, de coorte retrospectiva, conduzido a partir da análise dos pronturários informatizados e os arquivo de imagens de mamografia e de ultrassonografia das pacientes tratadas para câncer de mama no Centro de Avaliação em Mastologia (CAM) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP. Foram incluídas pacientes do sexo feminino, acima de 18 anos, com diagnóstico histológico de carcinoma de mama do tipo não especial entre 2012 e 2015, em estadio I, II e III, que tenham imagens de mamografia, ultrassonografia e dados anatomopatológicos armazenados no prontuário eletrônico do Hospital e que iniciaram o tratamento e mantiveram seguimento no Hospital das Clínicas de Botucatu – UNESP. Foram excluídos pacientes do sexo masculino, pacientes com carcinoma in situ, carcinomas de mama de tipos especiais ou neoplasias de mama não carcinoma, pacientes em estadio IV, pacientes com histórico prévio ou desenvolvimento de outras neoplasias durante o seguimento, as que não tenham imagens ou dados histológicos armazenados no sistema do hospital e as que realizaram tratamento externo ou perderam seguimento durante o acompanhamento.

Para o cálculo do tamanho amostral foi considerando o artigo de Lawson et al. 2020⁹⁴ em que a sobrevida final foi de 76% para reforço e 88% para sombra, com uma margem de erro de 5%, confiabilidade de 95% e poder de 80%. Foi então encontrado o número mínimo de 168 pacientes baseado no teste de log-rank para diferenças de curvas de sobrevida obtidos pelo método de Kaplan-Meier.

⁹⁴ LAWSON, B. T. *et al*, Associations between the ultrasound features of invasive breast cancer and breast cancer specific survival, **Clinical Radiology**, v. 75, n. 11, p. 879.e13-879.e21, 2020.

Aspectos éticos

A pesquisa em questão foi realizada de acordo com as normas éticas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa em seres humanos foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Este é estudo observacional retrospectivo e as informações a serem obtidas já se encontravam armazenadas em um banco de dados (prontuário eletrônico) para fins de diagnóstico e seguimento clínico. As pacientes não foram submetidas à novas avaliações e as informações pessoais não foram expostas, garantindo a privacidade e confidencialidade dos dados e preservando seu anonimato. Os dados obtidos foram utilizados exclusivamente para o desenvolvimento do estudo, tendo assim, o TCLE dispensado.

Dados clínicos

Foram incluídos os seguintes dados clínicos: idade no momento do diagnóstico, etnia, status menopausal no diagnóstico e histórico familiar de primeiro ou segundo grau para câncer de mama. O estadiamento clínico do tumor foi definido de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2017), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase), sendo subdivididos em estadiamento anatômico e estadiamento por prognóstico clínico. O primeiro é dividido em estágio I (T1N0M0), estágio IIA (T0N1M0, T1N1M0 e T2N0M0), estágio IIB (T2N1M0 e T3N0M0), estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 e T3N2M0), estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0 e T4N2M0), estágio IIIC (qualquer TN3M0) e estágio IV (qualquer T qualquer N e M1). O prognóstico clínico é obtido a partir da

associação das características anatômicas com o status do RE, RP, HER-2 e o grau histológico das lesões.

Anatomopatológico e Imunohistoquímica

A partir dos prontuários das pacientes foram obtidos o diagnóstico histopatológico do câncer de mama, o grau histológico, o status dos receptores hormonais (receptor de estrogênio e receptor de progesterona) e do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e a atividade proliferativa epitelial (Ki-67). Os tumores foram graduados histologicamente em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis (1993), que utiliza como critério os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. O perfil imunohistoquímico (RE, RP, HER-2 e Ki-67) foi determinado pela técnica de imunohistoquímica (IHQ) utilizando blocos de tecido, segundo recomendação dos Kits empregados (DakoCytomation, Glostrup, Denmark). Os receptores de estrogênio e progesterona foram considerados positivos quando houve marcação nuclear em mais de 1% das células tumorais como recomendado pela ASCO⁹⁵. Quanto ao Ki-67, como não existe consenso na literatura em relação à positividade, foi considerado o valor de corte de Ki-67 maior que 20%⁹⁶. Para a leitura do Ki-67 foi utilizado o método manual sem-quantitativo, a lâmina foi dividida em quartis à procura da área de maior coloração e a leitura foi feita nesta área. Para a análise do HER-2 foram utilizados critérios da ASCO⁹⁷, sendo 0 sem marcação de membrana, 1+ marcação parcial de membrana, 2+

⁹⁵ ALLISON, Kimberly H. *et al*, Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update, **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 38, n. 12, p. 1346–1366, 2020.

⁹⁶ GOLDHIRSCH *et al*, Personalizing the treatment of women with early breast cancer.

⁹⁷ WOLFF *et al*, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer.

marcação completa de membrana, fraca ou moderada em mais de 10% das células tumorais e 3+ marcação completa e intensa de membrana em mais de 10% das células tumorais. A amplificação do gene HER-2 foi testada por hibridização in situ fluorescente (FISH) quando a imunohistoquímica resultou em escore 2+. O anatomopatológico e o perfil imunohistoquímico foram realizados pelo Serviço de Patologia da FMB-Unesp.

Após esta avaliação os cânceres de mama foram categorizados em cinco subtipos moleculares com base em perfis de imunohistoquímica de acordo com a seguinte classificação:

- 1) Luminal A: RE positivo, RP positivo, HER-2 negativo e o Ki-67 inferior ou igual 20%
- 2) Luminal B: RE positivo, RP positivo ou negativo, HER-2 negativo e Ki-67 superior a 20%
- 3) Luminal B-HER-2 positivo (ou Luminal Híbrido): RE positivo, RP positivo ou negativo, HER-2 positivo, qualquer valor de Ki-67
- 4) HER-2 puro: RE negativo, RP negativo e HER-2 positivo com qualquer valor do Ki-67
- 5) Triplo Negativo: RE negativo, RP negativo, HER2 negativo com qualquer valor do Ki-67

Avaliação Imaginológica

O sistema BI-RADS ® (5ª Edição) foi utilizado para avaliar tanto as lesões visualizadas na mamografia quanto na ultrassonografia.

Mamografia

Os exames foram realizados no aparelho GE 600T a partir das incidências craniocaudal e mediolateral-oblíqua. Incidências adicionais foram realizadas quando necessário. As lesões foram inicialmente divididas em lesões massa (que incluíram os nódulos sólidos) e

as lesões não massa (que incluíram as assimetrias, distorções arquiteturais e microcalcificações na ausência de nódulos sólidos).

As lesões nodulares foram descritas de acordo com léxico mamográfico do BI-RADS® (5ª Edição), o qual compreende três descritores (características morfológicas): forma: oval, redonda ou irregular; margem: circunscrita, microlobulada, obscurecida, indistinta ou espiculada e densidade: hipodenso, isodenso, hiperdenso ou conteúdo adiposo. Foi também descrita a presença ou ausência de microcalcificações suspeitas, sejam associadas aos nódulos ou encontradas de forma isolada. Ainda em relação às lesões não massa, elas não foram descritas em relação à forma, margem ou densidade e foram especificadas quanto a presença ou ausência de distorções arquiteturais ou assimetrias. A axila foi considerada suspeita na presença de linfonodos aumentados ou hiperdensos.

Ultrassonografia

Os exames foram realizados por um único examinador com 20 anos de experiência em imagiologia mamária. Foi utilizado transdutor linear com frequência mínima de 10MHZ, em aparelho GE LOGIC 5 e Volusson 730/OG. A lesão foi avaliada no maior eixo e em outro perpendicular a este, determinando o tamanho da lesão pelo maior eixo. As lesões foram inicialmente também divididas como massa e não massa e foram descritas de acordo com o léxico do BI-RADS® (5ª Edição) ultrassonográfico o qual inclui seis descritores (características morfológicas): forma: redonda, oval, ou irregular; margem: circunscrita ou não circunscrita(angulada, espiculada, indistinta ou microlobulada), orientação em relação à linha da pele: paralela ou não-paralela; padrão de ecogenicidade: anecóica, isoecoica, hipoecóica, hiperecóica, heterogênea ou complexo sólido-cístico; característica acústica posterior: ausente, reforço sombra ou padrão combinado. Os limites da lesão com tecido circundante, como a

presença ou ausência de halo foram incluídos neste estudo apesar de não estarem presentes na 5ª edição. Um achado associado que representa uma característica funcional da lesão é a presença ou não de fluxo ao doppler. Os linfonodos axilares foram considerados suspeitos quando apresentavam perda do hilo gorduroso ou quando tinham espessamento focal da cortical acima de 3mm.

Todas as imagens armazenadas foram revisadas por dois especialistas com experiência em imaginologia mamária e descritas sem acesso prévio às informações anatomopatológicas e imunohistoquímicas.

Análise estatística

Os resultados observados foram armazenados em banco de dados desenvolvido em planilha do software Microsoft Excel para Windows devidamente adaptado para análise estatística.

Inicialmente foi feita uma análise descritiva com o cálculo de média e desvio padrão para as variáveis contínuas e frequências; e percentuais para variáveis categorizadas. A medida dos desfechos primários foi a sobrevida global (Overall Survival, OS) e a sobrevida específica do câncer (Cancer-Specific Survival, CCS). A sobrevida global foi definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e a data do óbito (relacionado ao câncer de mama ou óbito por qualquer causa). A sobrevida específica do câncer foi definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e a data do óbito relacionado ao câncer de mama. O desfecho secundário foi a sobrevida livre de doença (Disease-Free Survival, DFS), definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e data da primeira recidiva, seja local ou sistêmica. Os dados de seguimento foram coletados até outubro de 2023. Para calcular os

desfechos de sobrevida das pacientes foram utilizados o estimador de Kaplan-Meier seguido do teste log-rank. Um modelo de risco proporcional de Cox foi empregado para analisar a associação entre os diferentes grupos e a sobrevida. Para o estudo da associação das variáveis e para a comparação das proporções foi utilizado o teste qui-quadrado para avaliar significância. Em todos os testes foram adotados o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa Statistical Analyses System (SAS) for Windows, versão 9.4.

4. Resultados

Artigo 1. ASSOCIAÇÃO ENTRE OS PREDITORES MAMOGRAFICOS DO BI-RADS® COM A AGRESSIVIDADE BIOLÓGICA DOS CARCINOMAS DE MAMA E COM A SOBREVIDA DAS PACIENTES

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia maligna com maior incidência nas mulheres do Brasil e do mundo, excluindo os tumores de pele não melanoma. De acordo com a International Agency for Research on Cancer (IARC) aproximadamente 2,3 milhões de casos novos foram detectados no ano de 2020¹. Em âmbito nacional, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou que entre os anos de 2023 e 2025, 73.610 novos casos serão diagnosticados anualmente. Além de alta frequência também apresenta grande mortalidade. Em 2020, foram registradas 685.000 mortes, sendo considerado a segunda maior causa de morte por câncer entre as mulheres no globo.

Os tumores de mama constituem uma classe complexa e heterogênea, apresentando diferenças do ponto vista clínico e morfológico. Essa heterogeneidade pode ser identificada à níveis genômicos, transcriptômicos e proteômicos, resultando em lesões com comportamentos biológicos distintos⁹⁸. A grande diversidade entre as lesões mamárias culminou no seu agrupamento em subtipos intrínsecos com base em seus padrões de expressão genética⁹⁹ e com o tempo, percebeu-se que essas diferenças também apresentavam repercussão à nível

⁹⁸ GUO, Liantao *et al*, Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy, **Experimental Hematology & Oncology**, v. 12, n. 1, p. 3, 2023.

⁹⁹ PEROU, C. M. *et al*, Molecular portraits of human breast tumours, **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 747–752, 2000.

imaginológico. Ao analisar as imagens dos carcinomas de mama, notou-se que alguns grupos de tumores apresentavam características específicas, sendo encontrados fenótipos de imagem.

Inicialmente as características imaginológicas dos tumores foram utilizadas para auxiliar na distinção entre lesões benignas e malignas. Com os avanços no campo radiológico, começou-se a relacionar essas características com os preditores anatomopatológicos do câncer de mama. A tentativa de associar o comportamento biológico dos tumores com os padrões de imagem deu origem à radiômica, um campo de estudo que extrai características quantitativas de uma imagem e as associa com as características patológicas do tumor, se baseando na hipótese que as essas refletem mecanismos que ocorrem a níveis genéticos e moleculares¹⁰⁰.

Vários estudos foram publicados desde então associando os descritores mamográficos com biomarcadores e com os subtipos moleculares aproximados pela imunohistoquímica^{101,102,103,104,105}. Contudo, são poucos os que sistematicamente incluem em sua metodologia todos os descritores incluídos do BI-RADS^{72,73,77,83}, léxico utilizado internacionalmente para o laudo dos exames de mama. Menor ainda é o número de publicações que associam os preditores mamográficos com a sobrevida das pacientes, não sendo identificado nenhum trabalho brasileiro sobre o tema, acarretando importância e singularidade ao nosso estudo.

O objetivo deste trabalho é avaliar as características de imagem dos carcinomas de mama, através dos preditores mamográficos do BI-RADS ® (5ª Edição) e investigar a associação com

¹⁰⁰ TAGLIAFICO, Alberto Stefano *et al*, Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication, **The Breast : official journal of the European Society of Mastology**, v. 49, p. 74–80, 2019.

¹⁰¹ IAN, Tay Wei Ming; TAN, Ern Yu; CHOTAI, Niketa, Role of mammogram and ultrasound imaging in predicting breast cancer subtypes in screening and symptomatic patients, **World Journal of Clinical Oncology**, v. 12, n. 9, p. 808–822, 2021.

¹⁰² PULAPPADI, Vishnu Prasad *et al*, Imaging Features of Breast Cancer Subtypes on Mammography and Ultrasonography: an Analysis of 479 Patients, **Indian Journal of Surgical Oncology**, v. 13, n. 4, p. 931–938, 2022.

¹⁰³ LUCK, Angela A. *et al*, Breast carcinoma with basal phenotype: mammographic findings, **AJR. American journal of roentgenology**, v. 191, n. 2, p. 346–351, 2008.

¹⁰⁴ DOGAN, B. E.; TURNBULL, L. W., Imaging of triple-negative breast cancer, **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 23 Suppl 6, p. vi23-29, 2012.

¹⁰⁵ GAJDOS, Csaba *et al*, Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics, **Annals of Surgery**, v. 235, n. 2, p. 246–251, 2002.

as características histológicas, com os subtipos moleculares aproximados pela imunohistoquímica e com a sobrevida das pacientes.

Material e métodos

Trata-se de um estudo observacional, do tipo coorte retrospectiva, realizado no Centro de Avaliação em Mastologia (CAM) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP. Foram incluídas pacientes do sexo feminino, >18 anos, com diagnóstico histológico de carcinoma de mama do tipo não especial e carcinomas lobulares entre os anos de 2012 e 2015, em estadio I, II e III, que iniciaram o tratamento e mantiveram seguimento no serviço. Foram excluídos pacientes do sexo masculino, pacientes com carcinoma in situ, carcinomas de mama de tipos especiais ou neoplasias de mama não carcinoma, pacientes em estadio IV, pacientes com histórico prévio ou desenvolvimento de outras neoplasias durante o seguimento e as que realizaram tratamento externo ou perderam seguimento durante o acompanhamento.

Para o cálculo do tamanho amostral foi considerando o artigo de Lawson et al. 2020¹⁰⁶ em que a sobrevida final foi de 76% para reforço e 88% para sombra, com uma margem de erro de 5%, confiabilidade de 95% e poder de 80%. O número mínimo foi de 168 pacientes baseado no teste de log-rank para diferenças de curvas de sobrevida obtidos pelo método de Kaplan-Meier.

Foram incluídos os seguintes dados clínicos: idade no momento do diagnóstico, etnia, status menopausal no diagnóstico e histórico familiar para câncer de mama. O estadiamento clínico do tumor foi definido de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on*

¹⁰⁶ LAWSON, B. T. *et al*, Associations between the ultrasound features of invasive breast cancer and breast cancer specific survival, **Clinical Radiology**, v. 75, n. 11, p. 879.e13-879.e21, 2020.

Cancer (AJCC, 2017), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase), sendo subdivididos em estadiamento anatômico e estadiamento por prognóstico clínico. Quanto às características anatomopatológicas foram incluídas o grau histológico, o status do receptor de estrogênio (RE), do receptor de progesterona (RP), do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e a atividade proliferativa epitelial (Ki-67). O grau histológico foi subdividido em grau 1, 2 e 3 (de acordo com a diferenciação das lesões) e os receptores hormonais foram considerados positivos quando expressos acima de 1%. Para a análise do HER-2 foram utilizados os critérios da ASCO¹⁰⁷, sendo 0 e 1+ negativo, 2+ duvidoso (sendo realizado hibridização in situ fluorescente -FISH- nestes casos) e 3+ positivo. Para o Ki-67 foi utilizado o ponto de corte de 20%. Após esta avaliação, os cânceres de mama foram categorizados em cinco subtipos moleculares com base em perfis de imuno-histoquímica: Luminais A (RE +, RP +, HER-2 - e o Ki-67 <20%), Luminais B (RE + RP +/-, HER-2 - e Ki-67 $\geq$ 20% ou <20% se o RP +<20%), Luminais híbridos (RE +, RP +/-, HER-2 +, qualquer valor de Ki-67), HER-2 puros (RE -, RP - e HER-2 + com qualquer valor do Ki-67) e Triplo negativos (RE -, RP -, HER-2 -, com qualquer valor do Ki-67).

Os exames de mamografia foram realizados no aparelho GE 600T a partir das incidências craniocaudal e mediolateral-oblíqua. Incidências adicionais foram realizadas quando necessário. As lesões foram inicialmente divididas em lesões massa (que incluíram os nódulos sólidos) e as lesões não massa (que incluíram as assimetrias, distorções arquiteturais e microcalcificações na ausência de nódulos sólidos). As lesões nodulares foram descritas de acordo com léxico mamográfico do BI-RADS ® (5ª Edição), o qual compreende três descritores (características morfológicas): forma: oval, redonda ou irregular; margem:

¹⁰⁷ WOLFF, Antonio C. *et al*, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update, **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 20, p. 2105–2122, 2018.

circunscrita, microlobulada, obscurecida, indistinta ou espiculada e densidade: hipodenso, isodenso, hiperdenso ou conteúdo adiposo. A densidade também foi descrita nos casos de assimetrias. Foi também incluída a presença ou ausência de microcalcificações suspeitas, sejam associadas aos nódulos ou encontradas de forma isolada. Ainda em relação às lesões não massa, elas não foram descritas em relação à forma ou margem e foram especificadas quanto a presença ou ausência de distorções arquiteturais ou assimetrias. A axila foi considerada suspeita na presença de linfonodos aumentados ou hiperdensos.

Análise estatística

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva com o cálculo de média e desvio padrão para as variáveis contínuas e frequências; e percentuais para variáveis categorizadas. A medida dos desfechos primários foi a sobrevida global (Overall Survival, OS) e a sobrevida específica do câncer (Cancer-Specific Survival, CCS). A sobrevida global foi definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e a data do óbito (relacionado ao câncer de mama ou óbito por qualquer causa). A sobrevida específica do câncer foi definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e a data do óbito relacionado ao câncer de mama. O desfecho secundário foi a sobrevida livre de doença (Disease-Free Survival, DFS), definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e data da primeira recidiva, seja local ou sistêmica. Os dados de seguimento foram coletados até outubro de 2023. Para calcular os desfechos de sobrevida das pacientes foram utilizados o estimador de Kaplan-Meier seguido do teste log-rank. Um modelo de risco proporcional de Cox foi empregado para analisar a associação entre os diferentes grupos e a sobrevida. Para o estudo da associação das variáveis e para a comparação das proporções foi utilizado o teste qui-quadrado. Em todos os testes foram adotados o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram

realizadas utilizando-se o programa Statistical Analyses System (SAS) for Windows, versão 9.4.

Resultados

Foram incluídas 260 pacientes com diagnóstico histológico de câncer de mama entre os anos de 2012 a 2015, das quais 254 tinham imagens de mamografia armazenadas no prontuário eletrônico. Elas foram seguidas até outubro de 2023, com tempo médio de 114 meses de acompanhamento. A idade das pacientes foi em média de 56 anos ao diagnóstico. Destas, a maior parte era de raça branca, já estavam na menopausa e não tinham histórico familiar de câncer de mama. Por fim, o tamanho médio das lesões foi de 2,58cm e o estadiamento anatômico e o prognóstico clínico foram, em 74,1% dos casos, iniciais. Dentre todos os tumores, apenas 6% eram lobulares e mais de 50% eram luminais. Quanto aos tratamentos 70,3% realizou cirurgia conservadora, 51,5% biópsia de linfonodo sentinela, 91,9% recebeu radioterapia, 89,5% quimioterapia e 73,8% hormonioterapia. Estes dados estão detalhadamente apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas, tumorais e de tratamento das pacientes incluídas

Característica	N	Média	Desvio Padrão
Idade ao diagnóstico (anos)	260	56,01	12,47
Tamanho do tumor (cm)	238	2,58	1,63

Raça/cor	Frequência	Porcentagem
Branca	230	89,49
Parda	19	7,39

Preta	7	2,72
Menopausa no diagnóstico		
Não	83	31,92
Sim	177	68,08
Antecedente familiar de câncer de mama de 1º grau		
Não	233	90,66
Sim	24	9,34
Estadiamento anatômico		
IA	78	30,12
IIA	59	22,78
IIB	55	21,24
IIIA	22	8,49
IIIB	24	9,27
IIIC	21	8,11
Prognóstico clínico		
IA	70	27,34
IB	38	14,84
IIA	38	14,84
IIB	35	13,67
IIIA	14	5,47
IIIB	46	17,97
IIIC	15	5,86
Histologia		
Carcinoma Ductal invasor	244	93,85
Carcinoma Lobular invasor	16	6,15
Subtipos histológicos		
Luminal A	39	15,78
Luminal B	103	41,70
Luminal Híbrido	39	15,78

HER-2 Puro	24	9,71
Triplo Negativo	42	17,00
Cirurgia		
Conservadora	183	70,38
Mastectomia	77	29,62
Abordagem axilar		
Linfadenectomia	126	48,46
Linfonodo sentinela	134	51,54
Radioterapia		
Não	21	8,08
Sim	239	91,92
Quimioterapia		
Não	27	10,51
Sim	230	89,49
Hormonioterapia		
Não	68	26,15
Sim	192	73,85

• Descritores do BI-RADS e os Biomarcadores

Enquanto as lesões nodulares foram infreqüentemente associadas a tumores grau 2, as lesões não massa foram encontradas em maior proporção neste grupo ($p=0,003$). Em concordância com esse achado, também observamos associação entre tumores moderadamente diferenciados e as assimetrias, as quais constituem um dos tipos de apresentação não nodular. Os carcinomas nodulares apresentaram em sua maioria RE negativo (77,3% x 61,8 %, $p=0,02$), HER-2 negativo (72,1% x 53,1%, $p=0,005$) e Ki-67 maior de 20% (69,2% x 54%, $p=0,02$).

Em contrapartida, as lesões não massa resultaram em RE positivo (38,2% x 22,7%, $p=0,02$), HER-2 positivo (46,9% x 27,8%, $p=0,005$) e em baixos índices de proliferação (46% x 30,8%, $p=0,02$).

Quanto à forma, aproximadamente metade dos nódulos foram irregulares e a outra metade redondos ou ovalados. Enquanto lesões irregulares se associaram a tumores menos agressivos (RE+ [57,1% x 40%, $p=0,02$], RP + [59,4% x 39,7%, $p=0,01$] e Ki-67 baixo [68,8% x 45,6%, $p=0,01$]), as lesões ovaladas apresentaram maior porcentagem composta por marcadores de pior prognóstico (RE- [36% x 17%, $p=0,02$], RP – [33,8% x 15,6%, $p=0,01$] e Ki-67 alto [25,5% x 15,6%, $p=0,01$]). A forma redonda por sua vez, foi mais frequente apenas em tumores com altos índices de proliferação (28,8% x 15,6%, $p=0,01$).

O tipo de margem apresentou associação com o status do RE, do RP e do HER-2. A positividade dos RE e RP foi visualizada em maiores taxas nos tumores de margens espiculadas (36,6% x 12%, $p=0,01$ e 38,5% x 14,7%, $p=0,009$ respectivamente). As margens circunscritas (14% x 6,3%, $p=0,01$ e 11,8% x 6,3%, $p=0,009$), microlobuladas (40% x 27,7%, $p=0,01$ e 39,7% x 26%, $p=0,09$) e obscurecidas (18% x 10,7%, $p=0,01$ e 17,6% x 10,4%, $p=0,009$), por sua vez, se relacionaram a negatividade destes marcadores. A superexpressão de HER-2 apresentou diferença importante de frequência no grupo de lesões indistintas e microlobuladas, sendo mais comum em tumores com estas características (32,5% x 14,6% e 47,1 x 28,5%, $p=0,005$, respectivamente).

Em relação a presença de calcificações, apenas 19.9% dos tumores HER-2 negativos apresentaram calcificações, enquanto que as mesmas foram encontradas em maior proporção nos carcinomas com superexpressão de HER-2 ($p=0,03$). Os tumores com positividade para HER-2 também foram associados com a presença de assimetrias ($p=0,04$).

Por fim, em relação a axila na mamografia, observamos que linfonodos considerados suspeitos foram mais comuns em tumores com RE negativo (33,3% x 17,6%, $p=0,007$), RP

negativo (31,2% x 15,5%, $p=0,005$), HER-2 positivo (38,1% x 16,8%, $p=0,0005$) e Ki-67 acima de 20% (26,6% x 11,1%, $p=0,01$). A densidade tumoral e as distorções arquiteturais não apresentaram associações significativas com os preditores anatomopatológicos (Tabela 2).

- **Descritores do BI-RADS e os Subtipos Imunohistoquímicos**

Em relação ao tipo de apresentação dos tumores, enquanto lesões não massa foram associadas ao subtipo híbrido (48,7% x 30,2%, $p=0,02$), a maior parte dos tumores triplos negativos (TN) (87,8% x 62,1%) foram lesões nodulares ($p=0,001$), sendo infreqüentemente associados a assimetrias (15% x 36,9%, $p=0,007$). Os TN também foram distintos quanto à forma ($p=0,01$), foram mais freqüentemente ovalados (40% x 19,2%) e redondos (28,6% x 23,3%).

Quanto à margem da lesão, não observamos nenhum tumor circunscrito ou obscurecido com o subtipo híbrido. As margens mais frequentes neste subtipo foram a indistinta (45% x 14,6%) e a microlobulada (45% x 31,4%). A margem espiculada, por sua vez, foi infreqüente neste grupo (10% x 29,9%) ($p=0,001$). Já os tumores TN apresentaram maiores taxas de lesões circunscritas (20% x 5%) e obscurecidas (20% x 10%) e menores proporções de lesões espiculadas (8,6% x 33%) ($p<0,0001$).

A axila suspeita na MMG foi inversamente associada ao subtipo luminal B. Observamos esse achado em 12,7% dos tumores deste subtipo comparado a 29,1% nos tumores não luminais B ($p=0,0025$). No grupo HER-2 puro, por sua vez, observamos uma associação positiva com linfonodos de aspecto suspeito (45,8% x 19,6%, $p=0,003$) e com a presença de microcalcificações à mamografia ($p=0,003$). Não foram observadas associações entre a densidade das lesões e a presença de distorções arquiteturais com os perfis imunohistoquímico dos tumores (Tabela 3).

Tabela 2. Associação entre os descritores mamográficos do BI-RADS e as Características Anatomopatológicas do Tumor

GRAU HISTOLÓGICO				RECETOR DE ESTROGÊNIO (RE)			RECEPTOR DE PROGESTERONA (RP)			HER-2			Ki-67			
Variáveis, n (%)	Grau 1	Grau 2	Grau 3	P* value	RE -	RE +	P* value	RP -	RP +	P* value	HER-2 -	HER-2 +	P* value	Ki-67 (<20%)	Ki-67 (≥20%)	P* value
Tipo da lesão				0.003			0.023			0.234			0.005			0.028
Não massa	3 (27.3)	43 (46.2)	36 (25.2)		15 (22.7)	71 (38.2)		28 (28.9)	56 (36.1)		49 (27.8)	30 (46.9)		29 (46.0)	56 (30.8)	
Nódulo	8 (72.7)	50 (53.8)	107 (74.8)		51 (77.3)	115 (61.8)		69 (71.1)	99 (63.9)		127 (72.1)	34 (53.1)		34 (54.0)	126 (69.2)	
Total	247				252			252			240			245		
Forma				0.09			0.023			0.010			0.80			0.016
Irregular	7 (87.5)	23 (48.9)	53 (50.0)		20 (40.0)	64 (57.1)		27 (39.7)	57 (59.4)		61 (49.6)	19 (55.9)		22 (68.8)	57 (45.6)	
Ovalada	0 (0)	8 (17.0)	29 (27.4)		18 (36.0)	19 (17.0)		23 (33.8)	15 (15.6)		30 (24.4)	7 (20.6)		5 (15.6)	32 (25.6)	
Redonda	1 (12.5)	16 (34.1)	24 (22.6)		12 (24.0)	29 (25.9)		18 (26.5)	24 (25)		32 (26.0)	8 (23.5)		5 (15.6)	36 (28.8)	
Total	161				162			164			123			242		
Margem,				0.066			0.012			0.009			0.005			0.319
Circunscrito	0 (0)	4 (8.5)	10 (9.4)		7 (14.0)	7 (6.3)		8 (11.8)	6 (6.3)		12 (9.8)	1 (2.9)		2 (6.3)	12 (9.6)	
Espiculado	6 (75)	15 (31.9)	24 (22.6)		6 (12.0)	41 (36.6)		10 (14.7)	37 (38.5)		39 (31.7)	5 (14.7)		13 (40.6)	31 (24.8)	
Indistinto	1 (12.5)	10 (21.3)	17 (16.0)		8 (16.0)	21 (18.8)		11 (16.2)	18 (18.8)		18 (14.6)	11 (32.4)		7 (21.9)	21 (16.8)	
Microlobulada	1 (12.5)	10 (21.3)	41 (38,7)		20 (40.0)	31 (27.7)		27 (39.7)	25 (26.0)		35 (28.5)	16 (47.1)		7 (21.9)	42 (33.6)	
Obscurecida	0 (0)	8 (17)	14 (13.2)		9 (18.0)	12 (10.7)		12 (17.6)	10 (10.4)		19 (15.4)	1 (2.9)		3 (9.4)	19 (15.2)	
Total	161				162			164			157			243		
Densidade				0.065			0.219			0.189			0.409			0.146

Hiperdenso	7 (77.8)	64 (86.5)	118 (94.4)	56 (94.9)	137 (89.5)	81 (94.2)	112 (88.9)	144 (93.5)	45 (90.0)	41 (85.4)	145 (92.4)
Isodenso	2 (22.2)	10 (13.5)	7 (5.6)	3 (5.1)	16 (10.5)	5 (5.8)	14 (11.1)	10 (6.5)	5 (10.0)	7 (14.6)	12 (7.6)
Total	208			212		212		204		205	
Microcalcificações			0.886		0.686		0.872		0.036		0.608
Ausente	9 (81.8)	70 (75.3)	107 (75.4)	48 (73.8)	142 (76.3)	71 (74.7)	118 (75.6)	141 (80.1)	42 (66.7)	46 (73.0)	138 (76.2)
Presente	2 (18.2)	23 (24.7)	35 (24.6)	17 (26.2)	44 (23.7)	24 (25.3)	38 (24.4)	35 (19.9)	21 (33.3)	17 (27.0)	43 (23.8)
Total	246			251		251		239		244	
Distorção			0.607		0.139		0.125		0.425		0.763
Ausente	10 (90.9)	83 (89.2)	132 (93.0)	62 (95.4)	166 (89.2)	90 (94.7)	139 (89.1)	159 (90.3)	59 (93.7)	57 (90.5)	166 (91,7)
Presente	1 (9.1)	10 (10.8)	10 (7.0)	3 (4.6)	20 (10.8)	5 (5.3)	17 (10.9)	17 (9.7)	4 (6.3)	6 (9.5)	15 (8,3)
Total	246			251		251		239		244	
Assimetria			0.037		0.107		0.359		0.043		0.058
Ausente	8 (72.7)	50 (53.8)	108 (76.1)	49 (75.4)	120 (64.5)	68 (71.6)	103 (66.0)	125 (71.0)	36 (57.1)	36 (57.1)	127 (70.2)
Presente	3 (27.3)	43 (46.2)	34 (23.9)	16 (24.6)	66 (35.5)	27 (28.4)	53 (34.0)	51 (29.0)	27 (42.9)	27 (42.9)	54 (29.8)
Total	246			251		251		239		244	
Axila			0.127		0.007		0.005		0.0005		0.011
Negativa	8 (72.7)	80 (85.1)	107 (74.3)	44 (66.7)	155 (82.4)	66 (68.8)	132 (83.5)	149 (83.2)	39 (61.9)	56 (88.9)	135 (73.4)
Suspeita	3 (27.3)	14 (14.9)	37 (25.7)	22 (33.3)	33 (17.6)	30 (31.2)	26 (15.5)	30 (16.8)	24 (38.1)	7 (11.1)	49 (26.6)
Total	249			254		254		242		247	

HER-2, Fator de crescimento humano tipo 2

* Diferença significante se $P < 0,05$ (Qui-Square test).

Tabela 3. Associação entre os descritores mamográficos do BI-RADS e os Subtipos Histológicos

Variáveis, n (%)	LUMINAL A			LUMINAL B			LUMINAL HÍBRIDO			HER-2 PURO			TRIPLO NEGATIVO		
	Negativo	Positivo	P* value	Negativo	Positivo	P* value	Negativo	Positivo	P* value	Negativo	Positivo	P* value	Negativo	Positivo	P* value
Tipo da lesão	0.514			0.543			0.024			0.165			0.0015		
Não massa	66 (32.4)	14 (37.8)		49 (34.8)	31 (31.0)		61 (30.2)	19 (48.7)		69 (31.8)	12 (45.8)		75 (37.9)	5 (12.2)	
Nódulo	138 (67.6)	26 (62.2)		91 (65.2)	69 (69.0)		141 (69.8)	20 (51.3)		148 (68.2)	11 (54.2)		123 (62.1)	36 (87.8)	
Total	241			241			241			241			239		
Forma	0.099			0.418			0.855			0.387			0.012		
Irregular	65 (47.8)	15 (71.4)		45 (50.6)	35 (51.5)		70 (51.1)	10 (50.0)		71 (49.3)	9 (69.2)		69 (57.5)	11 (31.4)	
Ovalada	33 (24.3)	4 (19.0)		24 (27.0)	13 (19.1)		33 (24.1)	4 (20.0)		35 (24.3)	2 (15.4)		23 (19.2)	14 (40.0)	
Redonda	38 (27.9)	2 (9.5)		20 (22.5)	20 (29.4)		34 (24.8)	6 (30.0)		38 (26.4)	2 (15.4)		28 (23.3)	10 (28.6)	
Total	157			157			157			157			155		
Margem	0.221			0.179			0.001			0.483			0.003		
Circunscrito	12 (8.8)	1 (4.8)		8 (9.0)	5 (7.4)		13 (9.5)	0 (0)		13 (9.0)	0 (0)		6 (5.0)	7 (20.0)	
Espiculado	33 (24.3)	10 (47.6)		18 (20.2)	25 (36.8)		41 (29.9)	2 (10)		40 (27.8)	3 (23.1)		40 (33.3)	3 (8.6)	
Indistinto	16 (19.5)	3 (14.3)		20 (22.5)	9 (13.2)		20 (14.6)	9 (45.0)		27 (18.8)	27 (18.8)		27 (18.8)	6 (17.1)	
Microlobulada	48 (35.3)	4 (19.0)		32 (36.0)	20 (29.4)		43 (31.4)	9 (45.0)		45 (31.3)	7 (53.8)		39 (32.5)	12 (34.3)	
Obscurecida	17 (12.5)	3 (14.3)		11 (12.4)	9 (13.2)		20 (14.6)	0 (0)		19 (13.2)	1 (7.7)		12 (10.0)	7 (20.0)	
Total	157			157			157			157			155		
Densidade	0.174			0.206			0.174			0.174			0.542		
Hiperdenso	163 (93.7)	26 (86.7)		107 (90.7)	107 (90.7)		163 (93.7)	26 (86.7)		171 (92.4)	18 (94.7)		150 (92.0)	150 (92.0)	
Isodenso	11 (6.3)	4 (13.3)		11 (9.3)	4 (4.7)		11 (6.3)	4 (13.3)		14 (7.6)	1 (5.3)		13 (8.0)	2 (5.1)	
Total	204			204			204			204			202		

Microcalcificações		0.111		0.755		0.685		0.007		0.145	
Ausente	151 (74.4)	32 (86.5)	107 (77.0)	76 (75.2)	155 (76.7)	28 (73.7)	170 (78.7)	54.2 (13)	147 (74.2)	34 (85.0)	
Presente	52 (25.6)	5 (13.5)	107 (77.0)	25 (24.8)	47 (23.3)	10 (26.3)	46 (21.3)	45.8 (11)	51 (25.8)	6 (15.0)	
Total	203		240		240		240		238		
Distorção		0.264		0.317		0.407		0.939		0.122	
Ausente	187 (92.1)	32 (86.5)	129 (92.8)	90 (89.1)	183 (90.6)	36 (94.7)	197 (91.2)	22 (91.7)	178 (89.9)	39 (97.5)	
Presente	16 (7.9)	5 (13.5)	10 (7.2)	11 (10.9)	19 (9.4)	2 (5.3)	19 (8.8)	2 (8.3)	20 (10.1)	1 (2.5)	
Total	240		240		240		240		238		
Assimetria		0.146		0.366		0.188		0.155		0.007	
Ausente	140 (69.0)	21 (56.8)	90 (64.7)	71 (70.3)	139 (68.8)	22 (57.9)	148 (68.5)	13 (54.2)	125 (63.1)	34 (85.0)	
Presente	63 (31.0)	16 (43.2)	49 (35.3)	30 (29.7)	63 (31.2)	16 (42.1)	168 (31.5)	11 (45.8)	73 (36.9)	6 (15.0)	
Total	240		240		240		240		238		
Axila		0.299		0.002		0.053		0.003		0.456	
Negativa	157 (76.6)	32 (84.2)	100 (70.9)	89 (87.3)	164 (80.0)	25 (65.8)	176 (80.4)	13 (54.2)	157 (78.5)	30 (73.2)	
Suspeita	48 (23.4)	6 (15.8)	41 (29.1)	13 (12.7)	41 (20.0)	13 (34.2)	43 (19.6)	11 (45.8)	43 (21.5)	11 (26.8)	
Total	243		243		243		243		241		

* Diferença significante se $P < 0,05$ (Qui-Square test).

- **Sobrevida**

Durante o seguimento, 51 pacientes foram a óbito (26,6%) e o tempo geral de sobrevida foi de 54.4 ± 20.2 meses (9-78). Quanto à OS, as variáveis que apresentaram significância estatística foram a presença de microcalcificações suspeitas ($p=0,017$), as quais diminuíram as taxas de sobrevida global, e a o status axilar ($p=0,0001$), o qual apresentou piores desfechos na presença de linfonodos atípicos. Além disso, a ausência de calcificações suspeitas esteve associada a menor mortalidade (HR: 0,43, 95% CI 0,22 – 0,84). Os gráficos de Kaplan-Meier para OS são demonstrados nas figuras 1 e 2.

Figura 1. Curvas de OS de acordo com a presença de microcalcificações suspeitas na MMG

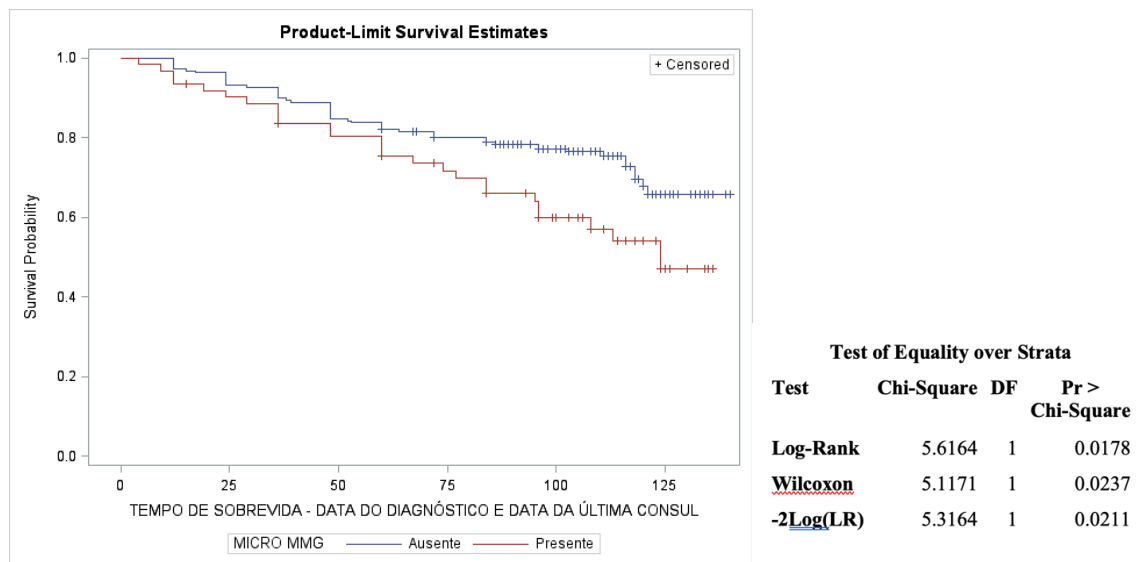


Figura 2. Curvas de OS de acordo com o status axilar na MMG

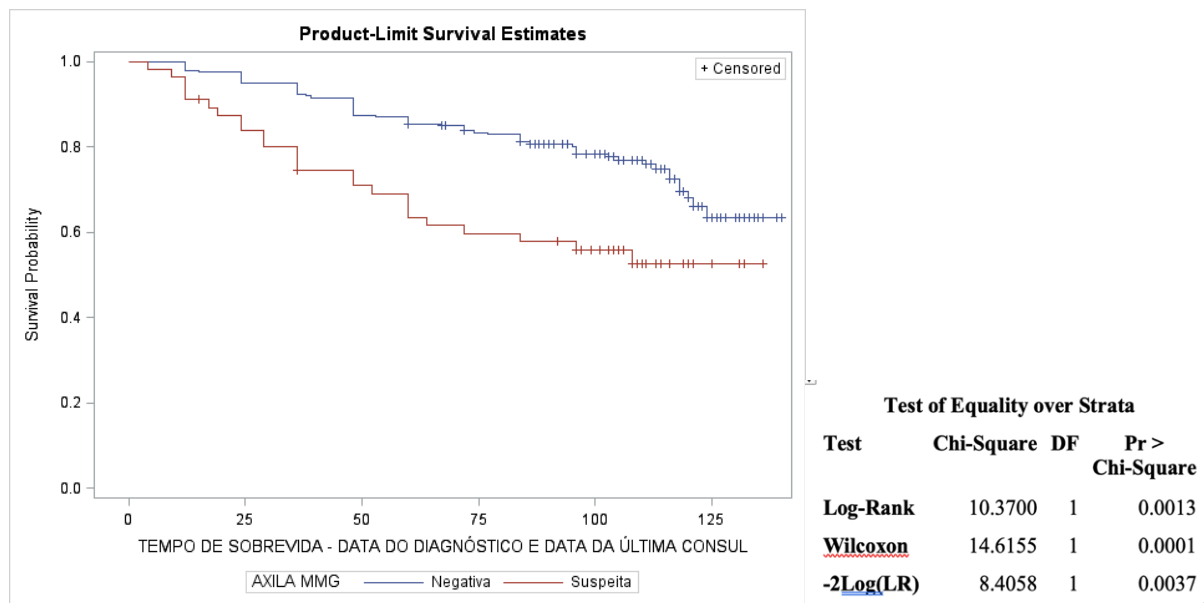
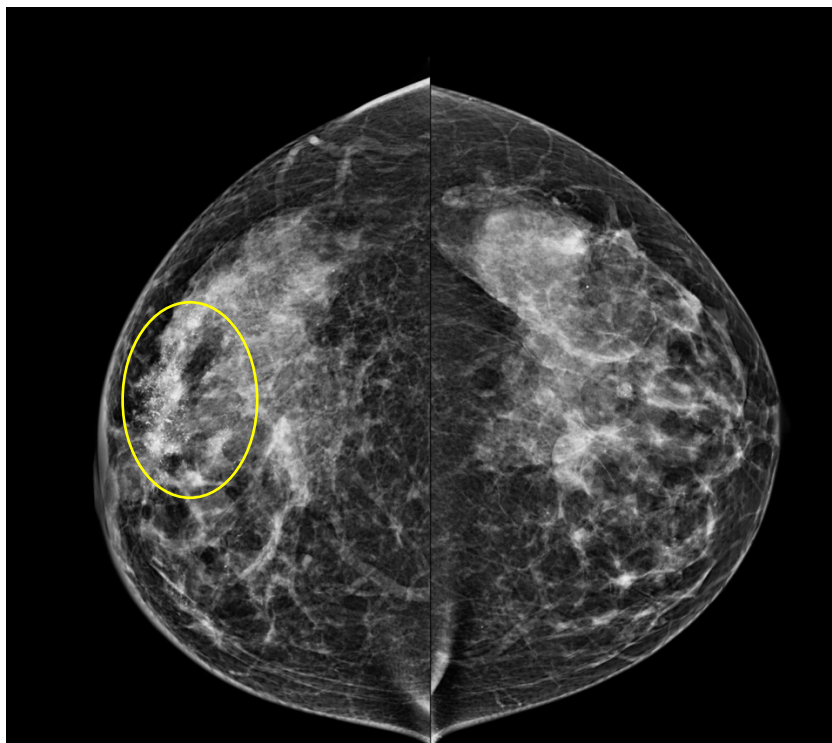


Figura 3. Imagem de mamografia evidenciando microcalcificações suspeitas (ramificadas finas e de distribuição seguimentar) em região retroareolar de mama direita.



Fonte: acervo dos autores.

Figura 4. Imagem de mamografia evidenciando linfonodos aumentados e hiperdensos, de aspecto suspeito, em axila direita.



Fonte: acervo dos autores.

Na avaliação da CSS, a forma do nódulo ($p=0,024$), o tipo de margem ($p=0,002$), a presença de microcalcificações ($p=0,007$) e a axila suspeita ($p<0,0001$) foram estatisticamente significantes. Tumores ovalados/redondos e os com margens microlobuladas, apresentaram piores desfechos, ao contrário das lesões irregulares, com margens indistintas e espiculadas (Figuras 5 -8). Na análise de riscos proporcionais, essas variáveis não demonstraram valor estatístico. Da mesma forma que na OS, a presença de microcalcificações suspeitas, reduziram a CSS.

Figura 5. Curvas de CCS de acordo com a forma do nódulo na MMG

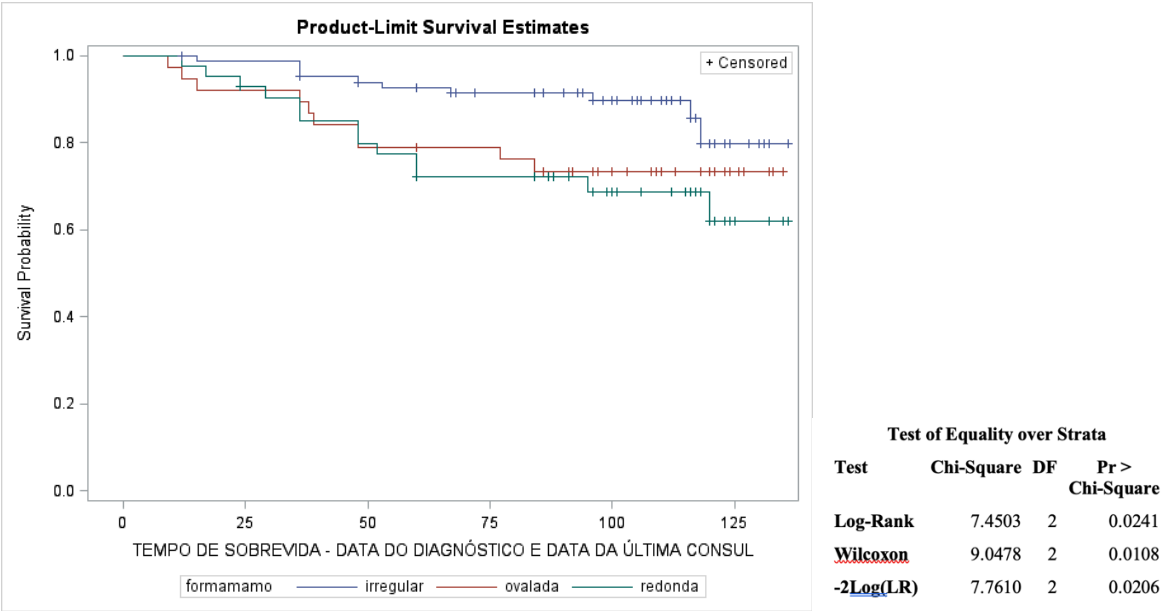


Figura 6. Curvas de CCS de acordo com o tipo de margem na MMG

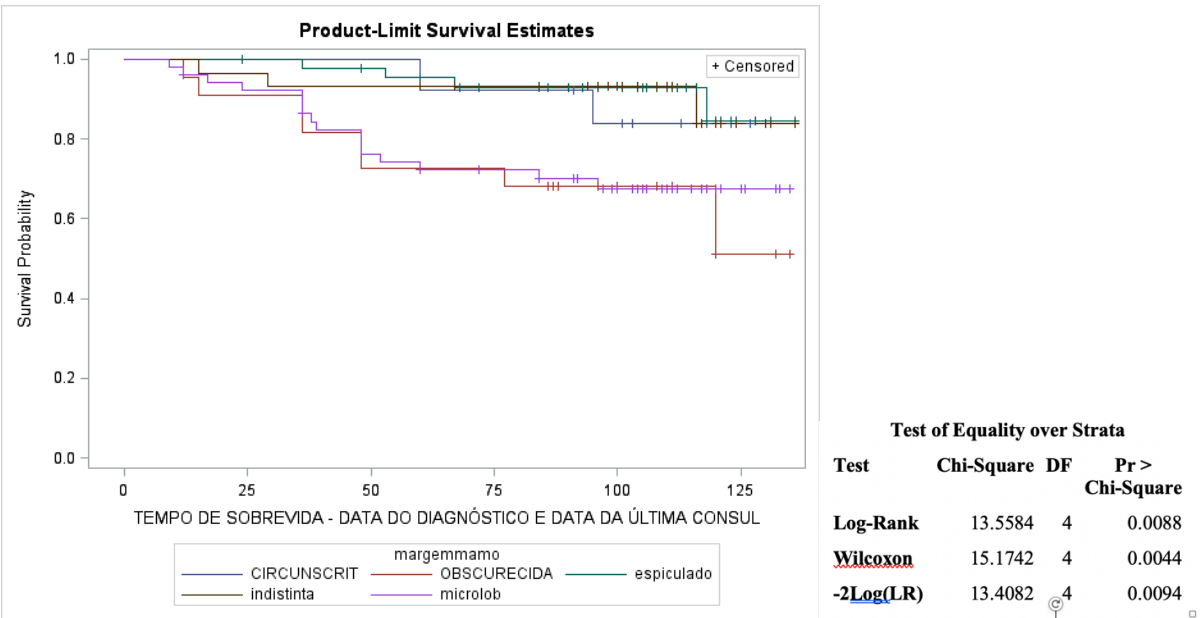


Figura 7. Curvas de CCS de acordo com a presença de microcalcificações na MMG

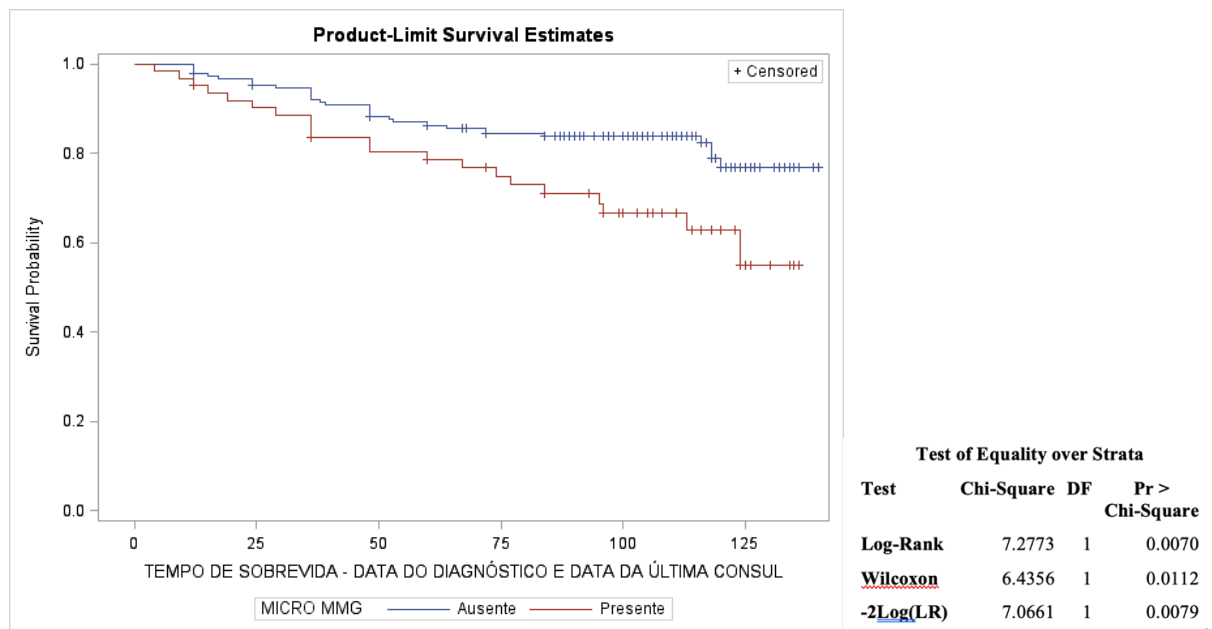


Figura 8. Curvas de CCS de acordo com o status axilar na MMG

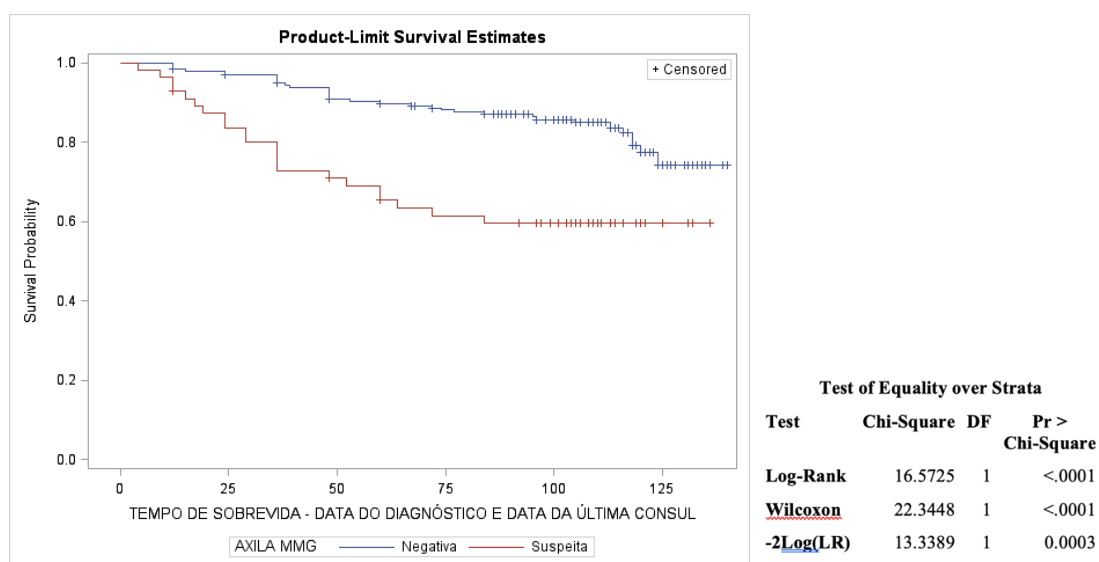
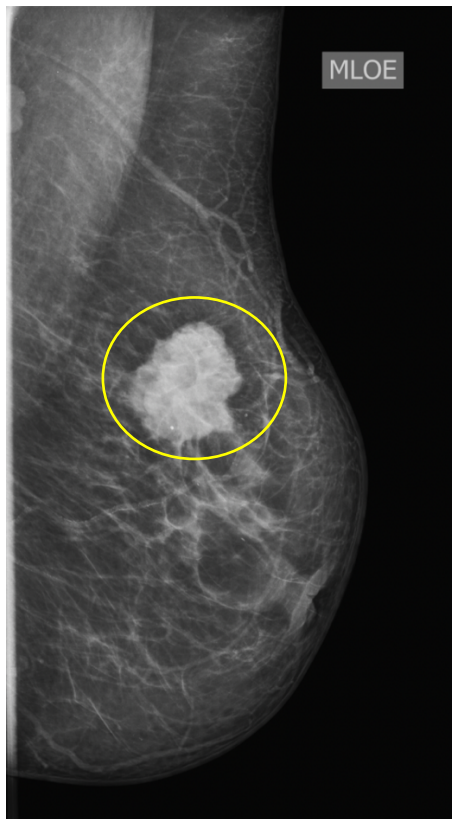
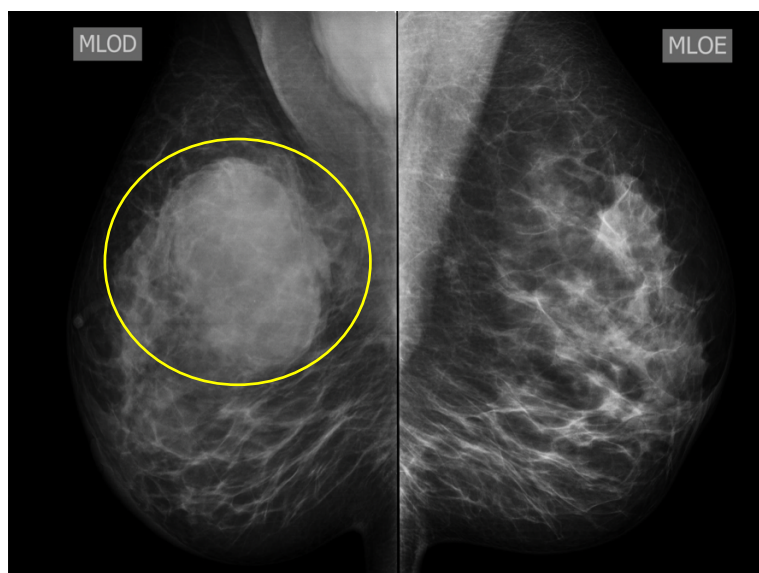


Figura 9. Imagem de mamografia demonstrando nódulo de forma ovalada e margem microlobulada em mama esquerda.



Fonte: acervo dos autores.

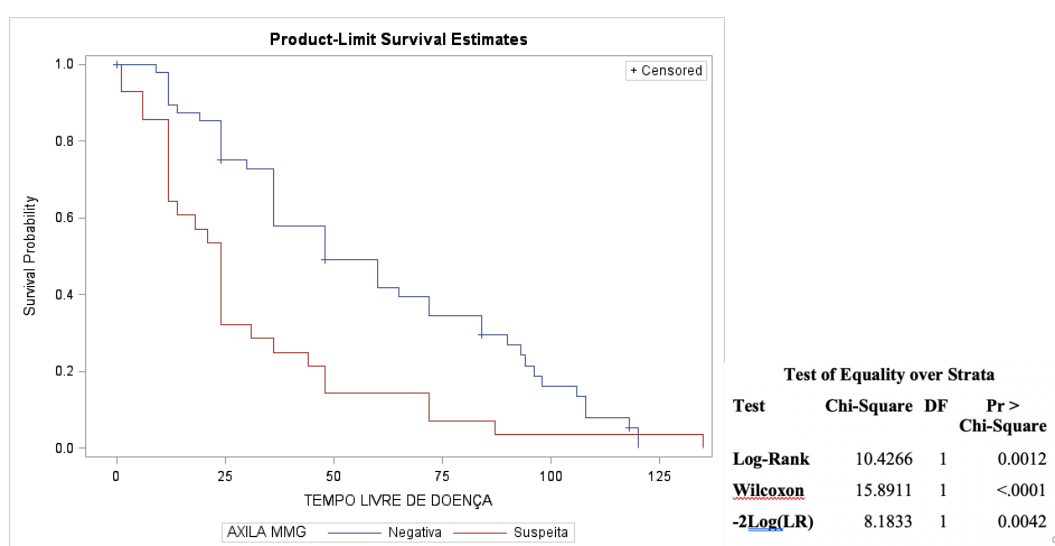
Figura 10. Imagem de mamografia com nódulo ovalado e de margens obscurecidas em mama direita.



Fonte: acervo dos autores

O último desfecho analisado foi a DFS. Para ele, a única variável significativa foi o status axilar ($p=0,001$), no qual a presença de linfonodos atípicos resultou em piores taxas de sobrevida. Contudo, este descritor não demonstrou significância estatística na avaliação proporcional de Cox.

Figura 11. Curva de Kaplan-Meier para DFS de acordo com o status axilar na MMG



Discussão

Nosso trabalho encontrou diversas associações entre os descritores mamográficos, os subtipos moleculares aproximados pela IHQ e a expressão de biomarcadores. A sobrevida das pacientes avaliadas foi inclusive impactada pela presença de alguns desses fenótipos. Uma de nossas primeiras constatações foi a existência da relação entre o tipo de apresentação dos tumores e sua agressividade; enquanto carcinomas de apresentação nodular foram associados a alguns marcadores de pior prognóstico (RE- e Ki-67 $\geq 20\%$), lesões não massa evidenciaram

relação inversa com esses receptores. Todavia, quanto à superexpressão de HER-2, observamos que esta foi mais frequente em lesões não nodulares. Shin et al.¹⁰⁸ conduziu um estudo envolvendo 708 mulheres com carcinomas invasivos de mama (todas com axila negativa) e publicou resultados parcialmente semelhantes. Apesar de demonstrar associação positiva entre lesões não massa e a superexpressão do HER-2, ele encontrou uma relação negativa entre essas lesões e o RE. Entretanto, isso pode ser explicado pelo agrupamento do estudo, uma vez que o tipo de lesão não massa por ele avaliada foi o de microcalcificações isoladas, grupo o qual não foi discriminado de maneira específica em nossa coorte. Nela, as lesões não massa foram descritas de maneira mais ampla, incluindo assimetrias, microcalcificações isoladas e distorções arquiteturais, o que pode ter influenciado na expressão do RE. No que se refere à associação das calcificações com o HER-2, a literatura é vasta. Uma metanálise publicada em 2014¹⁰⁹, após analisar 85 estudos, descreveu esse achado como a principal característica de imagem destes tumores. Em concordância com esses dados, evidenciamos que as calcificações foram vinculadas tanto à superexpressão do HER-2 quanto ao subtipo HER-2 puro. Contudo, podemos afirmar que a relação de lesões não massa e o HER-2 vai além da presença de microcalcificações. Enquanto a positividade do HER-2 se relacionou com as assimetrias, o subtipo híbrido foi associado a tumores de apresentação não nodular em sua totalidade. Pelo nosso conhecimento, este foi o primeiro trabalho a associar de maneira significativa as assimetrias com a expressão de HER-2. Além disso, também não encontramos estudos que relacionaram o tipo de apresentação das lesões com o índice proliferação (Ki-67).

Além da associação com o HER-2, a literatura vem demonstrando que a presença de microcalcificações suspeitas tem valor prognóstico, estando vinculadas a lesões de maior grau

¹⁰⁸ SHIN, H J *et al*, Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer, **The British Journal of Radiology**, v. 84, n. 997, p. 19–30, 2011.

¹⁰⁹ **Imaging features of HER2 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis - PubMed**, disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807204/>>. acesso em: 17 jan. 2024.

histológico¹¹⁰ e a maior risco de recorrência local¹¹¹. Tábar et al.¹¹² demonstrou que tumores pequenos (até 14mm) associados a microcalcificações de distribuição segmentar apresentavam 9 vezes mais chance de morte pela doença quando comparados a tumores irregulares e sem calcificações. Somado a isso, um grande trabalho norueguês (Moshina et al. 2023), ao avaliar as mamografias de 17.614 mulheres com diagnóstico de carcinoma invasor evidenciou que mesmo em tumores maiores as calcificações foram vinculadas a piores desfechos, resultando novamente em menor CSS¹¹³. Nossos dados são concordantes com os estudos citados. Apesar de não termos discriminado o tipo de morfologia ou a sua distribuição, encontramos que a presença de microcalcificações de aspecto suspeito impactou na sobrevida, tanto de maneira global quanto secundária à doença. A ausência desta característica diminuiu em aproximadamente 60% o risco de morte global das pacientes incluídas, demonstrando se tratar de um descritor com grande valor prognóstico. Isso pode ser decorrência da dificuldade imputada ao rastreamento desse tipo de lesão (principalmente em mamas densas¹¹⁴ ou em lesões iniciais em que o componente suspeito ainda não é claramente visível¹¹⁵), na subestimação do componente intraductal associado (resultando em dificuldade no planejamento de cirurgias conservadoras da mama) e da própria associação com o HER-2, marcador presente em tumores mais agressivos. Além disso, Tabár et al.¹¹⁶ ao propor uma nova teoria para origem dos carcinomas de mama, demonstrou que microcalcificações suspeitas

¹¹⁰ JAMES, J. J. *et al*, Is the Presence of Mammographic Comedo Calcification Really a Prognostic Factor for Small Screen-detected Invasive Breast Cancers?, **Clinical Radiology**, v. 58, n. 1, p. 54–62, 2003.

¹¹¹ MALIK, H. Z. *et al*, Preoperative mammographic features predict clinicopathological risk factors for the development of local recurrence in breast cancer, **The Breast**, v. 9, n. 6, p. 329–333, 2000.

¹¹² TABAR, Laszlo *et al*, Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1-14-mm invasive breast carcinoma, **Cancer**, v. 101, n. 8, p. 1745–1759, 2004.

¹¹³ MOSHINA, Nataliia *et al*, Mammographic features and risk of breast cancer death among women with invasive screen-detected cancer in BreastScreen Norway 1996-2020, **European Radiology**, 2023.

¹¹⁴ DESTOUNIS, Stamatia *et al*, Using Volumetric Breast Density to Quantify the Potential Masking Risk of Mammographic Density, **American Journal of Roentgenology**, v. 208, n. 1, p. 222–227, 2017.

¹¹⁵ O'GRADY, S.; MORGAN, M. P., Microcalcifications in breast cancer: From pathophysiology to diagnosis and prognosis, **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1869, n. 2, p. 310–320, 2018.

¹¹⁶ TABÁR, László *et al*, Breast cancers originating from the major lactiferous ducts and the process of neoductgenesis: Ductal Adenocarcinoma of the Breast, DAB, **European Journal of Radiology**, v. 153, 2022.

(principalmente as de distribuição seguitar) poderiam ser reflexo de tumores de origem ductal, lesões de pior prognóstico as quais resultariam neste tipo de imagem pelo processo de neoductogênese nelas visualizadas.

Diferente de Gadjos et al.¹¹⁷ que não encontrou relação entre a forma dos nódulos e os RE e RP, observamos que lesões irregulares foram mais frequentes em tumores indolentes (com RE+, RP+ e Ki-67 baixo), contrastando com os ovalados e redondos, que além da negatividade para receptores hormonais, apresentaram maiores índices de proliferação. Em concordância com a literatura, as formas ovaladas ou redondas se relacionaram aos tumores TN^{118,119} e somado a isso, apresentaram pior prognóstico resultando em menores taxas de CSS quando comparados a lesões irregulares. Esses achados são muito relevantes para a prática clínica, pois nódulos de forma ovalada ou redonda são vinculados à grande parte das lesões mamárias benignas. O que pode diminuir a chance de condutas errôneas nestes casos é a correlação entre a imagem, a história clínica e o exame físico da paciente.

No que tange à margem e a expressão de receptores hormonais, enquanto os RE e os RP foram positivos em lesões espiculadas, nos tumores com margens microlobuladas, obscurecidas ou circunscritas, eles foram em sua maioria negativos. Shin et al.¹²⁰ foi um dos primeiros trabalhos a correlacionar os preditores do BI-RADS com as características patológicas dos tumores e encontrou resultados semelhantes. A superexpressão de HER-2, por sua vez, ocorreu em maior proporção nas lesões microlobuladas e indistintas, e discordante da metanálise anteriormente citada¹²¹, não encontramos associação da margem circunscrita com

¹¹⁷ GAJDOS *et al*, Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics.

¹¹⁸ HUANG, Junlin *et al*, Correlation between imaging features and molecular subtypes of breast cancer in young women (≤ 30 years old), **Japanese Journal of Radiology**, v. 38, n. 11, p. 1062–1074, 2020; PULAPPADI *et al*, Imaging Features of Breast Cancer Subtypes on Mammography and Ultrasonography.

¹¹⁹ PULAPPADI *et al*, Imaging Features of Breast Cancer Subtypes on Mammography and Ultrasonography.

¹²⁰ SHIN *et al*, Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer.

¹²¹ **Imaging features of HER2 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis - PubMed.**

este marcador. Na avaliação dos subtipos histológicos, os luminais híbridos foram em sua maioria microlobulados ou indistintos, o pode ser explicado pela superexpressão do HER-2 nestes tumores. A CSS das nossas pacientes também foi impactada pelo tipo de margem. A margem espiculada, reforçando dados anteriormente publicados¹²² apresentou melhor prognóstico, enquanto as margens microlobuladas e obscurecidas, piores desfechos. A menor CSS em tumores microlobulados e obscurecidos pode ser explicada pela associação com tumores TN. Apesar da margem circunscrita também ser relacionar a estes tumores, acreditamos que ela não resultou em piores taxas de sobrevida pelo pequeno número de pacientes incluídas com essa característica.

Menores taxas de OS, CSS, DFS foram relacionadas a exames que apresentavam linfonodos axilares suspeitos. Além disso, esses estiveram associados a todos os biomarcadores de pior prognóstico, exceto o grau. Nossos resultados são consistentes, uma vez que o acometimento de linfonodos axilar é principal fator de recorrência em carcinomas mamários em estágio inicial e apresentam risco de mortalidade 4-8 vezes maior quando comparados a pacientes com axila negativa.¹²³ Em relação aos subtipos histológicos, a axila suspeita foi mais frequentes em tumores HER-2 puros e menos comuns em tumores Luminais B. Apesar de tumores luminais serem considerados de melhor prognóstico, não conseguimos explicar por qual motivo esse achado se não se relacionou também ao subtipo Luminal A. Quanto ao HER-2, o que encontramos apenas reforça o tropismo destes tumores por linfonodos axilares¹²⁴.

Apesar dos importantes resultados citados, nosso trabalho apresenta algumas limitações. Por ser um estudo retrospectivo tivemos perda de dados clínicos, de seguimento, além de não conseguirmos acesso a alguns exames de imagem. Outros pontos importantes a serem

¹²² EVANS, Andrew J. *et al*, Is mammographic spiculation an independent, good prognostic factor in screening-detected invasive breast cancer?, **AJR. American journal of roentgenology**, v. 187, n. 5, p. 1377–1380, 2006.

¹²³ STANKOV, A. *et al*, Prognostic factors and recurrence in breast cancer: experience at the national cancer institute of Mexico, **ISRN oncology**, v. 2012, p. 825258, 2012.

¹²⁴ ENGLANDER, Katherine *et al*, Factors Influencing Lymph Node Positivity in HER2/neu+ Breast Cancer Patients, **Current Oncology**, v. 30, n. 3, p. 2825–2833, 2023.

ressaltados é que nosso estudo foi conduzido em centro único, o que pode influenciar na reprodutibilidade dos resultados, e a classificação das lesões em subtipos foi realizada de acordo com a IHQ e não por meio de técnicas moleculares. Como vantagens, entendemos que este é o primeiro estudo brasileiro sobre o tema e um dos poucos da literatura que analisa de forma sistemática todos os descritores do BI-RADS.

Por fim, inferimos que a análise criteriosa das características de imagem dos carcinomas mamários pode nos trazer informações extremamente importantes, nos permitindo prever o comportamento biológico de algumas lesões. Diferente da biópsia de fragmentos, que analisa apenas uma parte do tumor, o conhecimento e o entendimento dos fenótipos imaginológicos nos permite uma avaliação da lesão em sua totalidade, nos auxiliando a manejar de maneira mais assertiva esses tumores.

Conclusão

As características imaginológicas dos carcinomas de mama, traduzidas pelos descritores mamográficos do BI-RADS ® (5ª Edição), além de se associarem com biomarcadores e com os subtipos histológicos aproximado pela IHQ, apresentam valor prognóstico, com impacto direto em sobrevida global, específica pelo câncer e sobrevida livre de doença.

Artigo 2. ASSOCIAÇÃO ENTRE OS PREDITORES ULTRASSONOGRAFICOS DO BI-RADS® COM A AGRESSIVIDADE BIOLÓGICA DOS CARCINOMAS DE MAMA E COM A SOBREVIVÊNCIA DAS PACIENTES

Introdução

O carcinoma de mama é o tipo de câncer que mais acomete a população feminina do Brasil e do mundo, após os cânceres de pele não melanoma. No ano de 2020, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) divulgou que aproximadamente 2,3 milhões de casos novos foram diagnosticados no globo, correspondendo a 24,5% dos casos de câncer nesta população¹²⁵. No Brasil, o *Instituto Nacional de Câncer* (INCA) estimou que para o triênio 2023-2025, 73.610 novos casos serão diagnosticados anualmente. Somado à alta frequência, a mortalidade desta neoplasia também tem grande impacto nas mulheres. Em 2020, foram registradas 685.000 mortes mundiais e foi considerada a segunda maior causa de óbito por câncer entre as mulheres, resultando em uma chance de morte pela doença de 2,5%¹²⁶.

Desde que os tumores de mama foram descobertos e inicialmente tratados, vem-se observando que se tratam de uma classe extremamente complexa e heterogênea, resultando em diferenças significativas do ponto vista clínico e morfológico. Atualmente, esta heterogeneidade já pode ser encontrada à níveis genômicos, transcriptômicos e proteômicos, se traduzindo em lesões com comportamentos biológicos distintos¹²⁷. Com o objetivo de melhor entender e tratar esses tumores, eles foram inicialmente agrupados em subtipos intrínsecos com base em seus padrões de expressão genética¹²⁸ e posteriormente, observou-se

¹²⁵ **Cancer today**, disponível em: <<http://gco.iarc.fr/today/home>>. acesso em: 3 nov. 2023.

¹²⁶ **Breast Cancer Statistics | How Common Is Breast Cancer?**, disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>>. acesso em: 3 nov. 2023.

¹²⁷ GUO, Liantao *et al*, Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy, **Experimental Hematology & Oncology**, v. 12, n. 1, p. 3, 2023.

¹²⁸ PEROU, C. M. *et al*, Molecular portraits of human breast tumours, **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 747–752, 2000.

que agrupamentos também poderiam ser feitos a nível imaginológico. Ao analisar as imagens dos carcinomas de mama, notou-se que grupos de tumores histologicamente semelhantes apresentavam características distintas, podendo ser identificados fenótipos de imagem.

Apesar da mamografia ser a única modalidade de exame de rastreamento que resultou em diminuição da mortalidade pela doença⁹, a ultrassonografia de mamas é considerada o método complementar que faz o diagnóstico da quase totalidade dos carcinomas de mama, sendo uma importante ferramenta na caracterização destas lesões e onde grande parte destes fenótipos podem ser encontrados.⁵⁷ Inicialmente as características imaginológicas foram utilizadas na distinção entre lesões benignas e malignas. Com os avanços da tecnologia, iniciou-se a associação entre essas características com preditores anatomopatológicos dos tumores. A tentativa de vincular o comportamento biológico dos carcinomas com seus padrões de imagem deu origem à radiômica, campo de estudo que extrai características imaginológicas quantitativas e as relaciona com as características patológicas da lesão, acreditando que essas associações refletem mecanismos que ocorrem a níveis genéticos e moleculares¹²⁹.

Alguns estudos foram publicados desde então associando os descritores ultrassonográficos com biomarcadores e com os subtipos moleculares aproximados pela imunohistoquímica^{130,131,132}. Contudo, são poucos os que sistematicamente incluem em sua metodologia todos os descritores incluídos do BI-RADS^{72,73,77,83}, léxico utilizado internacionalmente para o laudo dos exames de mama. Menor ainda é o número de publicações que relacionam estes descritores com a sobrevida das pacientes, não sendo encontrado na

¹²⁹ TAGLIAFICO, Alberto Stefano *et al*, Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication, **The Breast : official journal of the European Society of Mastology**, v. 49, p. 74–80, 2019.

¹³⁰ PAN, Qiao-Hong *et al*, Association between ultrasound BI-RADS signs and molecular typing of invasive breast cancer, **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1110796, 2023.

¹³¹ IAN, Tay Wei Ming; TAN, Ern Yu; CHOTAI, Niketa, Role of mammogram and ultrasound imaging in predicting breast cancer subtypes in screening and symptomatic patients, **World Journal of Clinical Oncology**, v. 12, n. 9, p. 808–822, 2021.

¹³² PULAPPADI, Vishnu Prasad *et al*, Imaging Features of Breast Cancer Subtypes on Mammography and Ultrasonography: an Analysis of 479 Patients, **Indian Journal of Surgical Oncology**, v. 13, n. 4, p. 931–938, 2022.

literatura nenhum trabalho brasileiro sobre o tema, o que traz importância e singularidade ao nosso estudo.

O objetivo deste trabalho é estudar as características de imagem dos carcinomas de mama, através dos preditores ultrassonográficos do BI-RADS ® (5ª Edição) e investigar sua associação com as características histológicas, com os subtipos moleculares aproximados pela imunohistoquímica e com a sobrevida das pacientes.

Material e métodos

Trata-se de um estudo observacional, do tipo coorte retrospectiva, realizado no Centro de Avaliação em Mastologia (CAM) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP. Foram incluídas pacientes do sexo feminino, >18 anos, com diagnóstico histológico de carcinoma de mama do tipo não especial e carcinomas lobulares entre os anos de 2012 e 2015, em estadio I, II e III, que iniciaram o tratamento e mantiveram seguimento no serviço. Foram excluídos pacientes do sexo masculino, com carcinoma in situ, carcinomas de mama de tipos especiais ou neoplasias de mama não carcinoma, pacientes em estadio IV, com histórico prévio ou desenvolvimento de outras neoplasias durante o seguimento e as que realizaram tratamento externo ou perderam seguimento durante o acompanhamento.

Para o cálculo do tamanho amostral foi considerando o artigo de Lawson et al. 2020¹³³ em que a sobrevida final foi de 76% para reforço e 88% para sombra, com uma margem de erro de 5%, confiabilidade de 95% e poder de 80%. Foi então encontrado o número mínimo de 168 paciente baseado no teste de log-rank para diferenças de curvas de sobrevida obtidos pelo método de Kaplan-Meier.

¹³³ LAWSON, B. T. *et al*, Associations between the ultrasound features of invasive breast cancer and breast cancer specific survival, **Clinical Radiology**, v. 75, n. 11, p. 879.e13-879.e21, 2020.

Foram incluídos os seguintes dados clínicos: idade e status menopausal no diagnóstico, etnia e histórico familiar para câncer de mama. O estadiamento clínico dos tumores foi definido de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2017), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase), sendo subdivididos em estadiamento anatômico e estadiamento por prognóstico clínico. Quanto às características anatomopatológicas foram incluídas o grau histológico, o status dos receptores de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e a atividade proliferativa epitelial (Ki-67). O grau histológico foi subdividido em grau 1, 2 e 3 (de acordo com a diferenciação dos tumores) e os receptores hormonais foram considerados positivos quando expressos acima de 1%. Para a análise do HER-2 foram utilizados os critérios da ASCO¹³⁴, sendo 0 e 1+ negativo, 2+ duvidoso (sendo realizado hibridização in situ fluorescente -FISH- nestes casos) e 3+ positivo. Para o Ki-67 foi utilizado o ponto de corte de 20%. Após esta avaliação, os cânceres de mama foram categorizados em cinco subtipos moleculares com base em perfis de imuno-histoquímica: Luminais A (RE +, RP +, HER-2 - e o Ki-67 <20%), Luminais B (RE + RP +/-, HER-2 - e Ki-67 $\geq$ 20% ou <20% se o RP +<20%), Luminais híbridos (RE +, RP +/-, HER-2 +, qualquer valor de Ki-67), HER-2 puros (RE -, RP - e HER-2 + com qualquer valor do Ki-67) e Triplo negativos (RE -, RP -, HER-2 -, com qualquer valor do Ki-67).

Os exames foram realizados por um único examinador com 20 anos de experiência em imaginologia mamária. Foi utilizado transdutor linear com frequência mínima de 10MHZ, em aparelho Volusson 730/OG. A lesão foi avaliada no maior eixo e em outro perpendicular a este, determinando o tamanho da lesão pelo maior eixo. As lesões foram inicialmente também

¹³⁴ WOLFF, Antonio C. *et al*, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update, **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 20, p. 2105–2122, 2018.

dividas como massa e não massa e ambas foram descritas de acordo com o léxico do BI-RADS® (5ª Edição) ultrassonográfico o qual inclui seis descritores (características morfológicas), forma: redonda, oval, ou irregular; margem: circunscrita ou não circunscrita (angulada, espiculada, indistinta ou microlobulada); orientação em relação à linha da pele: paralela ou não-paralela; padrão de ecogenicidade: anecóica, isoecoica, hipoecóica, hiperecóica, heterogênea ou complexo sólido-cístico; característica acústica posterior: ausente, reforço, sombra ou padrão combinado. Os limites da lesão com tecido circundante, como a presença ou ausência de halo foram incluídos neste estudo apesar de não estarem presentes na 5ª edição. Um achado associado que representa uma característica funcional da lesão descrito foi a presença ou ausência de fluxo ao doppler. Os linfonodos axilares foram considerados suspeitos quando apresentavam perda do hilo gorduroso ou quando tinham espessamento focal da cortical acima de 3mm.

Todas as imagens armazenadas foram revisadas por dois especialistas com experiência em imagiologia mamária e descritas sem acesso prévio às informações anatomopatológicas e imunohistoquímicas.

Análise estatística

Inicialmente foi feita uma análise descritiva com o cálculo de média e desvio padrão para as variáveis contínuas e frequências; e percentuais para variáveis categorizadas. Posteriormente, foi analisada a associação entre as variáveis, os biomarcadores e os subtipos histológicos. Para o estudo da associação das variáveis e para a comparação das proporções foi utilizado o teste qui-quadrado. A medida dos desfechos primários foi a sobrevida global (Overall Survival, OS) e a sobrevida específica do câncer (Cancer-Specific Survival, CCS). A

sobrevida global foi definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e a data do óbito (relacionado ao câncer de mama ou óbito por qualquer causa). A sobrevida específica do câncer foi definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e a data do óbito relacionado ao câncer de mama. O desfecho secundário foi a sobrevida livre de doença (Disease-Free Survival, DFS), definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e data da primeira recidiva, seja local ou sistêmica. Os dados de seguimento foram coletados até outubro de 2023. Para calcular os desfechos de sobrevida das pacientes foram utilizados o estimador de Kaplan-Meier seguido do teste log-rank. Um modelo de risco proporcional de Cox foi empregado para analisar a associação entre os diferentes grupos e a sobrevida. Para todos os testes foram adotados o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa Statistical Analyses System (SAS) for Windows, versão 9.4.

Resultados

Foram incluídas 260 pacientes com diagnóstico histológico de câncer de mama entre os anos de 2012 a 2015, das quais 247 tinham imagens de ultrassonografia armazenadas no prontuário eletrônico. Elas foram seguidas até outubro de 2023, com tempo médio de 114 meses de acompanhamento. A idade das pacientes foi em média de $56 \pm 12,47$ anos ao diagnóstico. Destas, 89,5% era de raça branca, 68% estavam na menopausa e 90,6% não tinham histórico familiar de câncer de mama em primeiro grau. Por fim, o tamanho médio das lesões foi de $2.58 \pm 1,63$ cm e o estadiamento anatômico e o prognóstico clínico foram, em sua maioria, iniciais. Dentre todos os tumores, apenas 6% eram lobulares e mais de 50% eram luminais. Quanto aos tratamentos, 70,3% realizou cirurgia conservadora, 51,5% biópsia de linfonodo sentinela, 91,2% recebeu radioterapia, 89,5% quimioterapia e 73,8% hormonioterapia. Estes dados estão detalhadamente apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas, tumorais e de tratamento das pacientes incluídas

Característica	N	Média	Desvio Padrão
Idade ao diagnóstico (anos)	260	56.01	12,47
Tamanho do tumor (cm)	238	2.58	1,63

Raça/cor	Frequência	Porcentagem
Branco	230	89,49
Parda	19	7,39
Preta	7	2,72

Menopausa no diagnóstico		
Não	83	31,92
Sim	177	68,08

Antecedente familiar de câncer de mama de 1º grau		
Não	233	90,66
Sim	24	9,34

Estadiamento anatômico		
IA	78	30,12
IIA	59	22,78
IIB	55	21,24
IIIA	22	8,49
IIIB	24	9,27
IIIC	21	8,11

Prognóstico clínico		
IA	70	27,34
IB	38	14,84

IIA	38	14,84
IIB	35	13,67
IIIA	14	5,47
IIIB	46	17,97
IIIC	15	5,86
Histologia		
Carcinoma Ductal invasor	244	93,85
Carcinoma Lobular invasor	16	6,15
Subtipos histológicos		
Luminal A	39	15,78
Luminal B	103	41,70
Luminal Híbrido	39	15,78
HER-2 Puro	24	9,71
Triplo Negativo	42	17,00
Cirurgia		
Conservadora	183	70,38
Mastectomia	77	29,62
Abordagem axilar		
Linfadenectomia	126	48,46
Linfonodo sentinela	134	51,54
Radioterapia		
Não	21	8,08
Sim	239	91,92
Quimioterapia		
Não	27	10,51
Sim	230	89,49
Hormonioterapia		

Não	68	26,15
Sim	192	73,85

• **Descritores do BI-RADS ultrassonográfico e Biomarcadores**

Quando associamos o grau tumoral com os descritores observamos que enquanto tumores espiculados e indistintos se associaram a lesões de baixo grau histológico, os microlobulados se relacionaram a carcinomas indiferenciados, sendo que 57,8% das lesões grau 3 apresentaram este tipo de margem ($p=0,0003$). Os tumores de alto grau histológico também foram mais frequentemente heterogêneos ($p=0,0003$), paralelos ($p=0,002$), apresentaram reforço acústico posterior ($p<0,0001$) e linfonodos axilares suspeitos ($p=0,02$). O inverso foi observado com tumores grau 1, os quais foram encontrados em maior porcentagem em lesões hipoecogênicas ($p=0,003$), de orientação não paralela ($p=0,002$), com halo ecogênico ($p=0,01$), com sombra acústica posterior ($p<0,0001$) ou com efeito misto ($p>0,0001$) e com axila negativa ($p=0,02$). Os tumores moderadamente diferenciados foram significativamente mais frequentes apenas nas lesões com efeito acústico posterior ausente ($p<0,001$).

Em relação aos receptores hormonais e a forma das lesões, aproximadamente 80% dos tumores RE+ ou RP+ foram irregulares ($p=0,0003$ e $p=0,008$, respectivamente). Os tumores ovalados e redondos, por sua vez, foram associados a negatividade destes receptores ($p<0,005$). No que tange à forma, enquanto lesões anguladas, espiculadas ou indistintas foram relacionadas à expressão positiva dos RE e RP, esta foi significativamente infrequente nos tumores microlobulados. Quanto aos demais descritores, tumores com expressão positiva para ambos os receptores hormonais foram em maior frequência hipoecogênicos, não paralelos, apresentaram halo ecogênico perilesional, efeito acústico posterior ausente ou composto por

sombra a axila negativa, todos com valor estatístico significante. O efeito acústico de padrão combinado, denominado misto, apesar de mais frequentes em tumores RE + (16,9 % x 14,1%, $p<0,0001$), foi mais comum em carcinomas com RP- (22,1% x 11,6%, $p<0,0001$), demonstrando associação com lesões mais agressivas. O mesmo foi observado em relação ao doppler intralesional, o qual foi significante apenas para RP, estando associado a negatividade deste receptor ($p<0,0001$).

A superexpressão do HER-2 apresentou associação significativa apenas com o efeito acústico posterior ($p=0,04$). Apesar da ausência deste efeito ter sido ligeiramente mais frequente nestes tumores (13,3% x 10%), o efeito misto (14,1% x 23,3%) ou reforço (32,4 x 40%) apresentaram maiores taxas neste grupo. A sombra, por sua vez, esteve presente em apenas 23.3% das lesões HER-2 positivas.

Quanto ao Ki-67, observamos que lesões ovaladas ou redondas ($p=0,03$), com margem microlobuladas ou anguladas ($p=0,002$), heterogêneas ($p=0,005$), com reforço ($p<0,0001$), com fluxo ao doppler ($p=0,01$) e com axilas suspeitas no US ($p<0,0001$), foram associadas a altos índices de proliferação.

Não encontramos associação significativa entre a apresentação das lesões (massa ou não massa) e a presença de microcalcificações suspeitas com os biomarcadores avaliados (Tabela 2).

• Subtipos histológicos e descritores do BI-RADS Ultrassonográfico

Em relação ao subtipo luminal, observamos os Luminais A foram em maior proporção irregulares ($p=0,03$), hipoecogênicos ($p=0,001$), não paralelos ($p=0,02$), sem microcalcificações suspeitas associadas ($p=0,009$), com sombra acústica posterior ($<0,001$),

ausência de fluxo ao doppler ($p<0,001$) e axila negativa ($p=0,002$). Quanto ao subtipo luminal B observamos associação apenas com orientação não paralela, sendo que 71.6% dos casos apresentaram essa orientação comparado a 57.2% de orientação paralela ($p=0,02$).

Os tumores HER-2 puros foram relacionados à presença de calcificações suspeitas ($p=0,002$) e à axila suspeita ao diagnóstico ($p=0,006$). Em relação ao subtipo triplo negativo, esses tumores foram associados a lesões massa ($p=0,01$), ovaladas ($p<0,0001$), com margens microlobuladas ($p=0,0006$), de orientação paralela ($p=0,001$), com reforço acústico posterior ($p<0,001$) e ausência de halo ecogênico ($p=0,03$).

Não encontramos associações entre o subtipo Luminal híbrido e os descritores (Tabela 3).

Tabela 2. Associação entre os descritores ultrassonográficos do BI-RADS e as Características Anatomopatológicas do Tumor

Variáveis, n (%)	GRAU HISTOLÓGICO				RECETOR DE ESTROGÊNIO (RE)			RECEPTOR DE PROGESTERONA (RP)			HER-2			Ki-67		
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	<i>P* value</i>	RE -	RE +	<i>P* value</i>	RP -	RP +	<i>P* value</i>	HER-2 -	HER-2 +	<i>P* value</i>	Ki-67 (<20%)	Ki-67 (≥20%)	<i>P* value</i>
Tipo da lesão	0.476				0.272			0.279			0.068			0.178		
Não Massa	1 (9.1)	19 (20.9)	22 (15.9)		9 (13.8)	36 (20.0)		14 (14.6)	30 (20.0)		27 (15.7)	16 (26.2)		15 (24.2)	29 (16.5)	
Nódulo	10 (90.9)	72 (79.1)	116 (84.1)		56 (86.2)	144 (80.0)		82 (85.4)	120 (80.0)		145 (84.3)	45 (73.8)		47 (75.8)	147 (83.5)	
Total	240				245			246			233			236		
Forma	0.058				0.0003			0.008			0.075			0.032		
Irregular	10 (100.0)	71 (77.2)	92 (68.1)		36 (56.3)	143 (80.3)		60 (63.2)	119 (80.4)		123 (71.9)	46 (76.7)		53 (85.5)	123 (70.7)	
Ovalada	0 (0.0)	11 (12.0)	32 (23.7)		21 (32.8)	21 (11.8)		25 (26.3)	18 (12.2)		36 (21.1)	6 (10.0)		4 (6.5)	36 (20.7)	
Redonda	0 (0.0)	10 (10.9)	11 (8.1)		7 (10.9)	14 (7.9)		10 (10.5)	11 (7.4)		12 (7.0)	8 (13.3)		5 (8.1)	15 (8.6)	
Total	237				242			243			231			236		
Margem	0.0003				0.0003			<0.0001			0.281			0.002		
Angulada	2 (20.0)	12 (13.0)	8 (5.9)		3 (4.7)	20 (11.2)		6 (6.3)	17 (11.5)		17 (9.9)	3 (5.0)		5 (8.1)	18 (10.3)	
Circunscrita	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (0.7)		1 (1.6)	2 (1.1)		1 (1.1)	2 (1.4)		2 (1.2)	1 (1.7)		1 (1.6)	2 (1.1)	
Espiculada	3 (30.0)	20 (21.7)	23 (17.0)		8 (12.5)	41 (23.0)		10 (10.5)	39 (26.4)		37 (21.6)	7 (11.7)		15 (24.2)	31 (17.8)	
Indistinta	4 (40.0)	34 (37.0)	25 (18.5)		10 (15.6)	56 (31.5)		19 (20.0)	46 (31.1)		44 (25.7)	20 (33.3)		27 (43.5)	38 (21.8)	
Microlobulada	1 (10.0)	24 (26.1)	78 (57.8)		42 (65.6)	59 (3.1)		59 (62.1)	44 (29.7)		71 (41.5)	29 (48.3)		14 (22.6)	85 (48.9)	
Total	237				242			243			231			236		
Microcalcificações	0.346				0.611			0.760			0.110			0.078		
Ausente	10 (100.0)	76 (84.4)	114 (82.6)		53 (81.5)	150 (84.3)		79 (82.3)	124 (83.8)		146 (85.9)	47 (77.0)		56 (90.3)	141 (80.6)	
Presente	0 (0.0)	14 (15.6)	24 (17.4)		12 (18.5)	28 (15.7)		17 (17.7)	24 (16.2)		24 (14.1)	14 (23.0)		9 (9.7)	34 (19.4)	
Total	238				243			244			231			237		
Ecogenicidade	0.0003				0.004			<0.0001			0.116			0.005		
Heterogênea	3 (30.0)	44 (47.8)	95 (70.9)		47 (74.6)	96 (53.9)		72 (76.6)	72 (48.6)		96 (56.1)	40 (67.8)		28 (45.2)	113 (65.3)	
Hipoecogênica	7 (70.0)	48 (52.2)	39 (29.1)		16 (25.4)	82 (46.1)		22 (23.4)	76 (51.4)		75 (43.9)	19 (32.2)		34 (54.8)	60 (34.7)	

Total	236			241			242			230			235		
Orientação	0.002			<0.0001			0.0002			0.078			0.208		
Não paralela	9 (90.0)	68 (73.9)	73 (54.1)	28 (43.8)	127 (71.3)	47 (49.5)	108 (73.0)	113 (66.1)	32 (53.3)	44 (71.0)	108 (62.1)				
Paralela	1 (10.0)	24 (26.1)	62 (45.9)	36 (56.3)	51 (28.7)	48 (50.5)	40 (27.0)	58 (33.9)	28 (46.7)	18 (29.0)	66 (37.9)				
Total	237			242			243			231			236		
Efeito Acústico	<0.0001			<0.0001			<0.0001			0.041			<0.0001		
Ausente	0 (0.0)	15 (16.3)	9 (6.7)	5 (7.8)	20 (11.3)	8 (8.4)	17 (11.6)	17 (10.0)	8 (13.3)	8 (12.9)	17 (9.8)				
Misto	2 (20.0)	12 (13.0)	23 (17.2)	9 (14.1)	30 (16.9)	21 (22.1)	17 (11.6)	24 (14.1)	14 (23.3)	12 (19.4)	25 (14.5)				
Reforço	0 (0.0)	19 (20.7)	61 (45.5)	39 (60.9)	39 (22.0)	46 (48.4)	34 (23.1)	55 (32.4)	24 (40.0)	5 (8.1)	73 (42.2)				
Sombra	8 (80.0)	46 (50.0)	41 (30.6)	11 (17.2)	88 (49.7)	20 (21.1)	79 (53.7)	74 (43.5)	14 (23.3)	37 (59.7)	58 (33.5)				
Total	236			241			242			230			235		
Halo	0.014			0.001			<0.0001			0.286			0.911		
Ausente	3 (30.0)	51 (55.4)	92 (68.7)	50 (78.1)	98 (55.4)	76 (80.0)	73 (49.7)	103 (60.6)	41 (68.3)	38 (62.3)	107 (61.5)				
Presente	7 (70.0)	41 (44.6)	42 (31.3)	14 (21.9)	79 (44.6)	19 (20.0)	74 (50.3)	67 (39.4)	19 (31.7)	23 (37.7)	67 (38.5)				
Total	236			241			242			230			235		
Doppler	0.108			0.108			0.022			0.470			0.014		
Ausente	3 (42.9)	28 (37.3)	26 (23.9)	10 (20.8)	48 (33.1)	15 (20.5)	44 (36.1)	43 (32.1)	13 (26.5)	21 (43.8)	36 (25.2)				
Presente	4 (57.1)	47 (62.7)	83 (76.1)	38 (79.2)	97 (66.9)	58 (79.5)	78 (63.9)	91 (67.9)	36 (73.5)	27 (56.3)	107 (74.8)				
Total	191			193			195			183			191		
Axila	0.022			0.0008			0.0006			0.231			<0.0001		
Negativa	7 (70.0)	61 (66.3)	67 (48.9)	25 (39.1)	114 (63.3)	41 (43.2)	98 (65.3)	102 (59.6)	31 (50.8)	51 (81.0)	83 (47.4)				
Suspeita	3 (30.0)	31 (33.7)	70 (51.1)	39 (60.9)	66 (36.7)	54 (56.8)	52 (34.7)	61 (40.4)	30 (49.2)	12 (19.0)	92 (52.6)				
Total	239			244			245			232			238		

HER-2, Fator de crescimento humano tipo 2

* Diferença signficante se $P < 0,05$ (Qui-Square test).

Tabela 3. Associação entre os descritores ultrassonográficos do BI-RADS e os Subtipos Histológicos

Variáveis, n (%)	LUMINAL A			LUMINAL B			LUMINAL HÍBRIDO			HER-2 PURO			TRIPLO NEGATIVO		
	Negativo	Positivo	P* value	Negativo	Positivo	P* value	Negativo	Positivo	P* value	Negativo	Positivo	P* value	Negativo	Positivo	P* value
Tipo da lesão	0.199			0.398			0.264			0.149			0.015		
Nódulo	162 (83.1)	29 (74.4)		111 (79.9)	80 (84.2)		164 (82.8)	27 (75.0)		174 (82.9)	17 (70.8)		151 (78.6)	38 (95.0)	
Não massa	33 (16.9)	10 (25.6)		28 (20.1)	15 (15.8)		34 (17.2)	9 (25.0)		36 (17.1)	7 (29.2)		41 (21.4)	2 (5.0)	
Total	234			234			234			234			232		
Forma	0.098			0.612			0.155			0.623			<0.001		
Irregular	137 (70.6)	34 (87.2)		98 (71.0)	73 (76.8)		143 (72.6)	28 (77.8)		154 (73.3)	17 (73.9)		151 (79.1)	19 (47.5)	
Ovalada	39 (20.1)	3 (7.7)		27 (19.6)	15 (15.8)		39 (19.8)	3 (8.3)		39 (18.6)	3 (13.0)		24 (12.6)	18 (45.0)	
Redonda	18 (9.3)	2 (5.1)		13 (9.4)	7 (7.4)		15 (7.6)	5 (13.9)		17 (8.1)	3 (13.0)		16 (8.4)	3 (7.5)	
Total	233			233			233			233			231		
Margem	0.031			0.581			0.562			0.336			0.0006		
Angulada	16 (8.2)	6 (15.4)		11 (8.0)	11 (11.6)		20 (10.2)	2 (5.6)		21 (10.0)	1 (4.3)		20 (10.5)	2 (5.0)	
Circunscrita	2 (1.0)	1 (2.6)		2 (1.4)	1 (1.1)		3 (1.5)	0 (0.0)		2 (1.0)	1 (4.3)		3 (1.6)	0 (0.0)	
Espiculada	33 (17.0)	11 (28.2)		24 (17.4)	20 (21.1)		39 (19.8)	5 (13.9)		42 (20.0)	2 (8.7)		38 (19.9)	6 (15.0)	
Indistinta	51 (26.3)	13 (33.3)		36 (26.1)	28 (29.5)		51 (25.9)	13 (36.1)		57 (27.1)	7 (30.4)		61 (31.9)	3 (7.5)	
Microlobulada	92 (47.4)	8 (20.5)		65 (47.1)	35 (36.8)		84 (42.6)	16 (44.4)		88 (41.9)	12 (52.2)		69 (36.1)	29 (72.5)	
Total	233			233			233			233			231		
Microcalcificações	0.009			0.127			0.990			0.021			0.201		
Ausente	156 (80.4)	38 (97.4)		120 (86.3)	74 (78.7)		164 (83.2)	30 (83.3)		178 (85.2)	16 (66.7)		156 (81.7)	36 (90.0)	
Presente	38 (19.6)	1 (2.6)		19 (13.7)	20 (21.3)		33 (16.8)	6 (16.7)		31 (14.8)	8 (33.3)		35 (18.3)	4 (10.0)	
Total	233			233			233			233			231		
Ecogenicidade	0.001			0.893			0.828			0.07			0.123		
Heterogênea	124 (64.2)	14 (35.9)		81 (59.1)	57 (60.0)		116 (59.2)	22 (61.1)		121 (57.6)	17 (77.3)		108 (56.8)	28 (70.0)	
Hipoecogênica	69 (35.8)	25 (64.1)		56 (40.9)	38 (40.0)		80 (40.8)	14 (38.9)		89 (42.4)	5 (22.7)		82 (43.2)	12 (30.0)	
Total	232			232			232			232			230		
Orientação	0.020			0.025			0.308			0.253			0.001		

Não paralela	116 (59.8)	31 (79.5)	79 (57.2)	68 (71.6)	127 (64.5)	20 (55.6)	135 (64.3)	12 (52.2)	129 (67.5)	16 (40.0)
Paralela	78 (40.2)	8 (20.5)	59 (42.8)	27 (28.4)	70 (35.5)	16 (44.4)	75 (35.7)	11 (47.8)	62 (32.5)	24 (60.0)
Total	233		233		233		233		231	
Efeito Acústico	<0.0001		0.318		0.144		0.273		<0.0001	
Ausente	21 (10.9)	4 (10.3)	16 (11.6)	9 (9.6)	19 (9.7)	6 (16.7)	23 (11.0)	2 (8.7)	21 (11.1)	4 (10.0)
Misto	33 (17.1)	5 (12.8)	23 (16.7)	15 (16.0)	29 (14.8)	9 (25.0)	33 (15.8)	5 (21.7)	33 (17.4)	4 (10.0)
Reforço	76 (39.4)	3 (7.7)	52 (37.7)	27 (28.7)	67 (34.2)	12 (33.3)	68 (32.5)	11 (47.8)	52 (27.4)	26 (65.0)
Sombra	63 (32.6)	27 (69.2)	47 (34.1)	43 (45.7)	81 (41.3)	9 (25.0)	85 (40.7)	5 (21.7)	84 (44.2)	6 (15.0)
Total	232		232		232		232		230	
Halo	0.169		0.138		0.851		0.10		0.032	
Ausente	125 (64.4)	20 (52.6)	91 (66.4)	54 (56.8)	123 (62.8)	22 (61.1)	127 (60.8)	18 (78.3)	113 (59.5)	31 (77.5)
Presente	69 (35.6)	18 (47.4)	46 (33.6)	41 (43.2)	73 (37.2)	14 (38.9)	82 (39.2)	5 (21.7)	77 (40.5)	9 (22.5)
Total	232		232		232		232		230	
Doppler	<0.0001		0.192		0.553		0.935		0.070	
Ausente	37 (24.0)	19 (61.3)	37 (33.9)	19 (25.0)	48 (31.2)	8 (25.8)	51 (30.4)	5 (29.4)	51 (33.3)	5 (16.7)
Presente	117 (76.0)	12 (38.7)	72 (66.1)	57 (75.0)	106 (68.8)	23 (74.2)	117 (69.6)	12 (70.6)	102 (66.7)	25 (83.3)
Total	185		185		185		185		183	
Axila	0.002		0.706		0.308		0.006		0.167	
Negativa	103 (52.8)	31 (79.5)	81 (58.3)	53 (55.8)	110 (55.8)	24 (64.9)	127 (60.2)	7 (30.4)	114 (59.4)	19 (47.5)
Suspeita	92 (47.2)	8 (20.5)	58 (41.7)	42 (44.2)	87 (44.2)	13 (35.1)	84 (39.8)	16 (69.6)	78 (40.6)	21 (52.5)
Total	234		234		234		234		232	

* Diferença signficante se $P < 0,05$ (Qui-Square test).

- **Sobrevida**

Durante o seguimento, 51 pacientes foram a óbito (26,6%) e o tempo geral de sobrevida foi de 54.4 ± 20.2 meses (9-78). Quanto à OS, as variáveis que apresentaram significância estatística foram: o tipo de margem ($p=0.004$), de efeito acústico posterior ($p=0.005$) e o status axilar ($p=0.018$), sendo que a margem circunscrita, o reforço acústico posterior e presença de linfonodos axilares suspeitos resultaram em piores desfechos, conforme demonstrado nos gráficos de Kaplan-Meier, das Figuras 1, 2 e 3. A margem circunscrita (HR 6,07, 95% CI 1,86 – 19,08) resultou em maior risco de morte globalmente, quando comparada a espiculada.

Figura 1. Curvas de OS de acordo com o tipo de margem no US

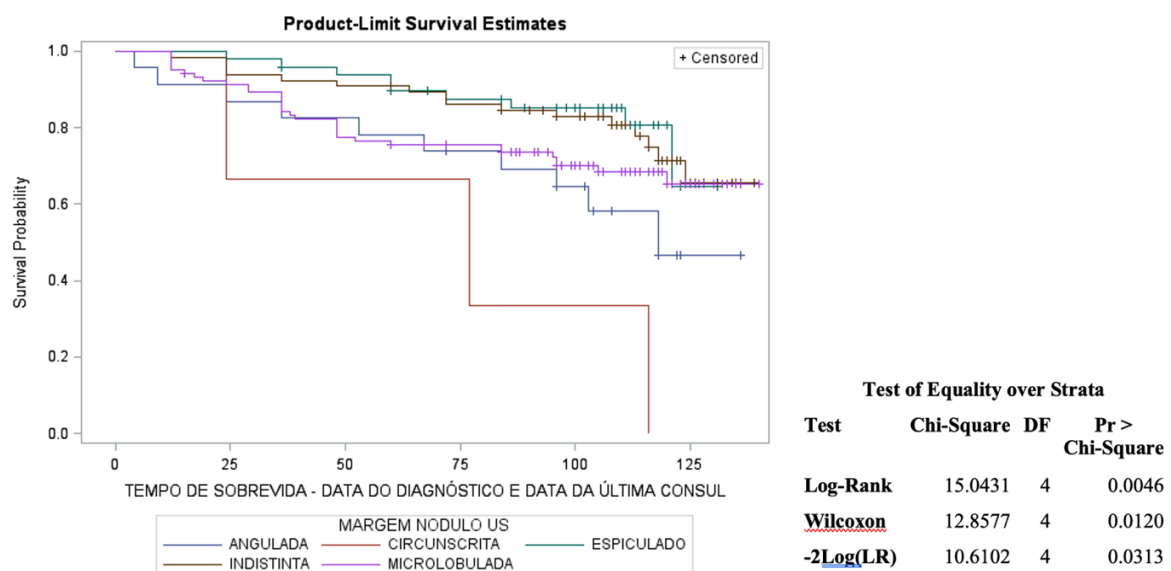


Figura 2. Curvas de OS de acordo com o tipo de efeito acústico posterior

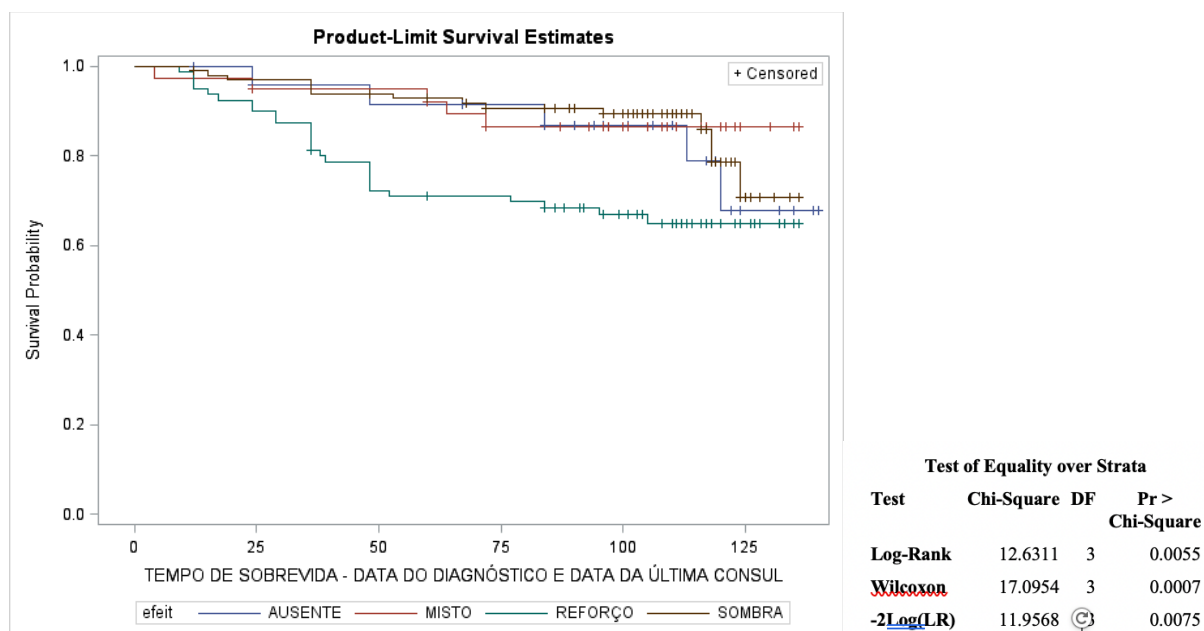


Figura 3. Curvas de OS de acordo com o status axilar no US

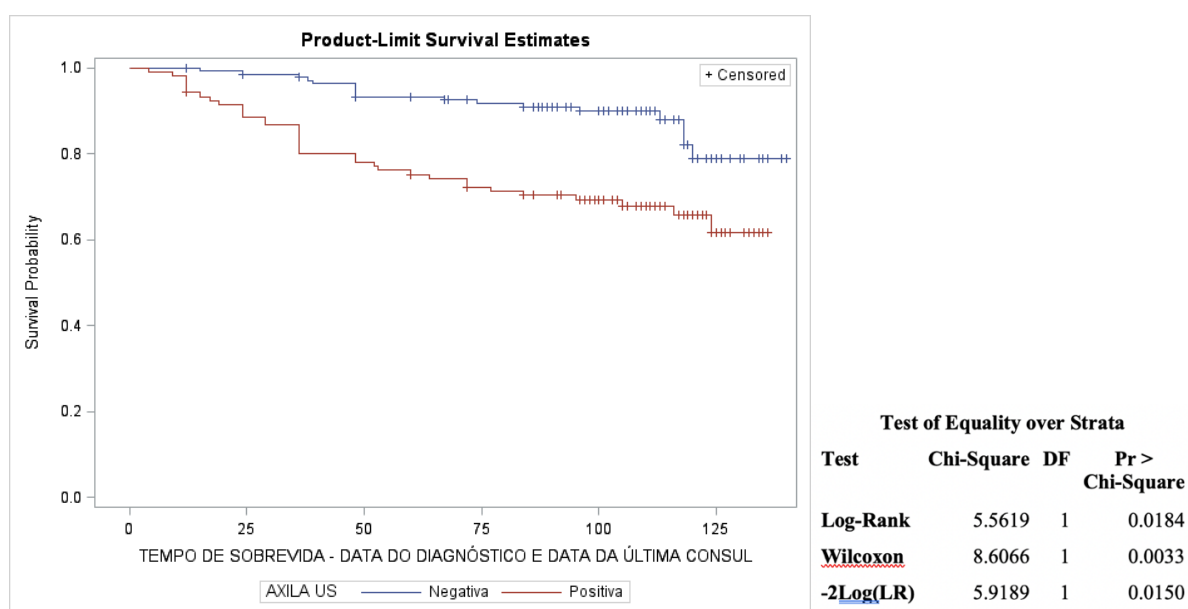
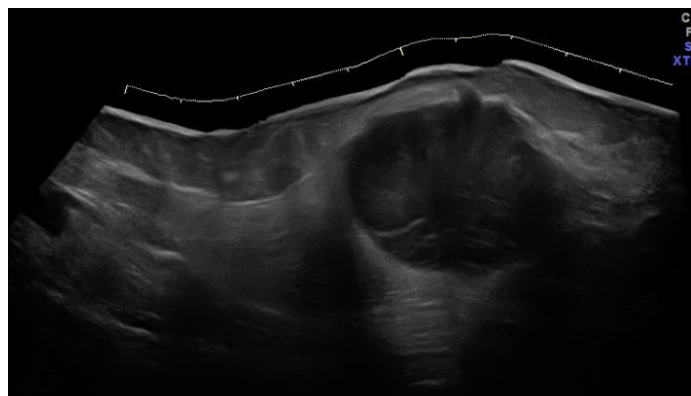
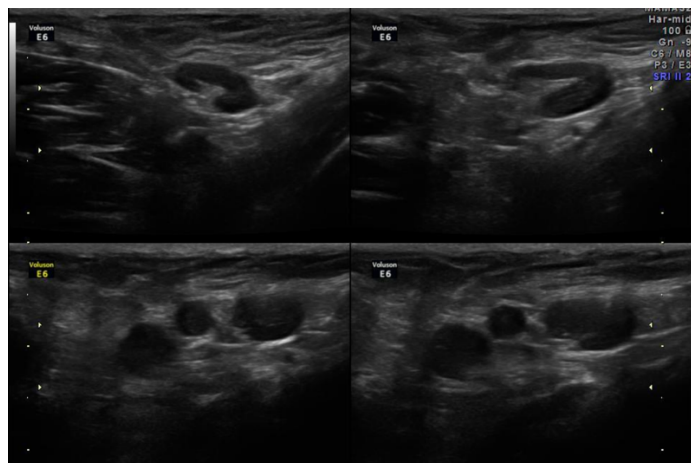


Figura 4. Carcinoma de mama com margens predominantemente circunscritas e com reforço acústico posterior ao US de mamas



Fonte: Acervo dos autores

Figura 5. Linfonodos axilares com perda da arquitetura habitual ao US de mamas.



Fonte: Acervo dos autores

Na avaliação da CSS, o tipo de apresentação das lesões ($p=0.04$), o tipo de margem ($p=0.01$), a ecogenicidade ($p=0.04$), o efeito acústico posterior ($p=0.005$) e o status axilar ($p=0.0001$) foram impactantes. Lesões anguladas e microlobuladas, de apresentação não massa, heterogêneas e com reforço acústico posterior foram as que apresentaram piores taxas

de sobrevida. Na análise de riscos proporcionais, a presença de lesões não massa (HR: 2,18, 95% CI 1,12 – 4,25) e as margens anguladas (HR: 2,95, 95% CI 1,17 – 7,40) e microlobuladas (HR: 3, 95% CI 1,53 – 5,91) em comparação com a espiculada aumentaram o risco de morte pela neoplasia. As curvas de Kaplan-Meier de CSS estão demonstradas abaixo:

Figura 6. Curvas de CCS de acordo com a presença de lesões não massa ao US

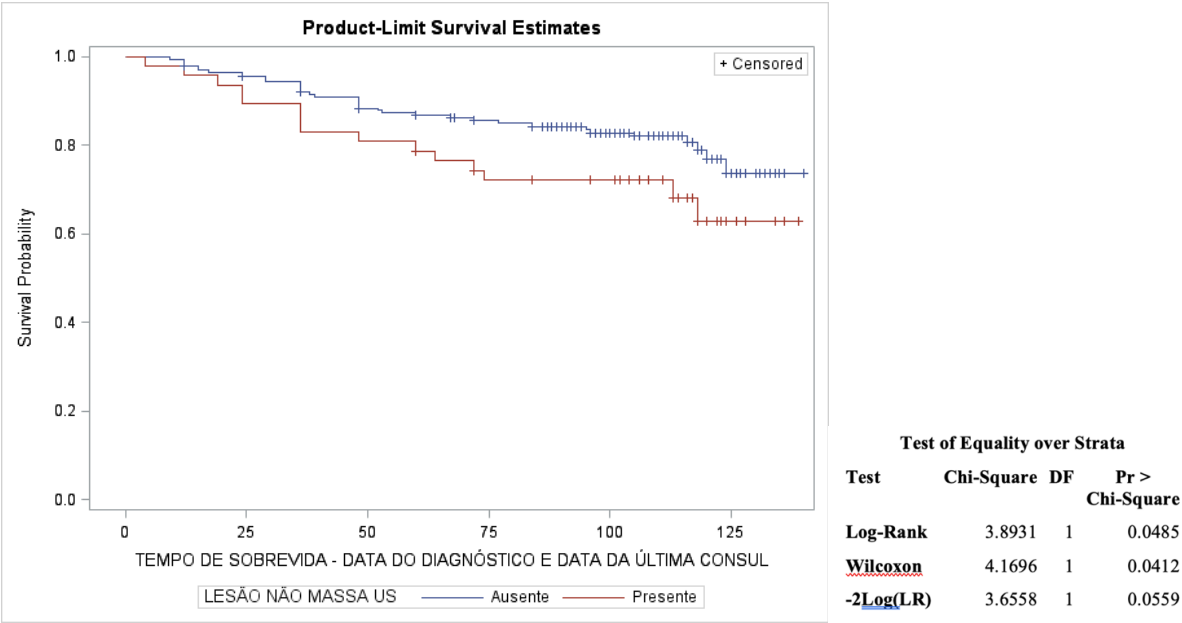


Figura 7. Curvas de CCS de acordo com o tipo de margem ao US

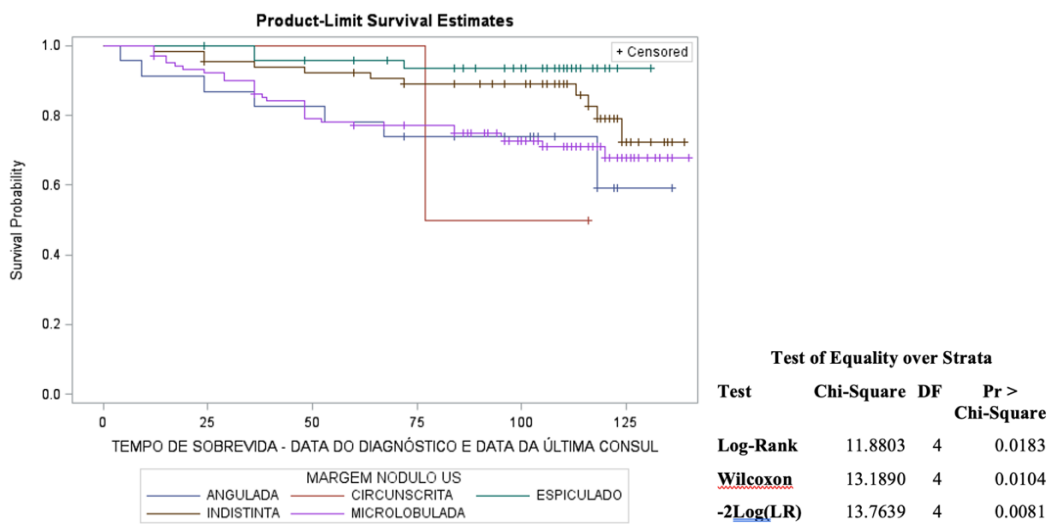


Figura 8. Curvas de CCS de acordo com o tipo de ecogenicidade ao US

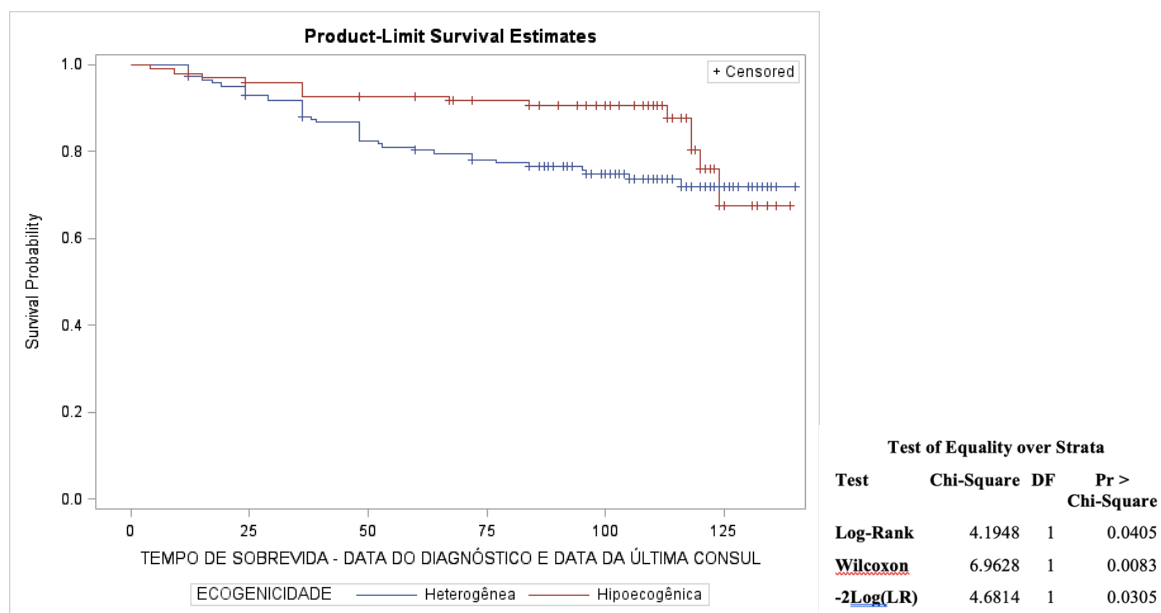


Figura 9. Curvas de CCS de acordo com o tipo de efeito acústico posterior ao US

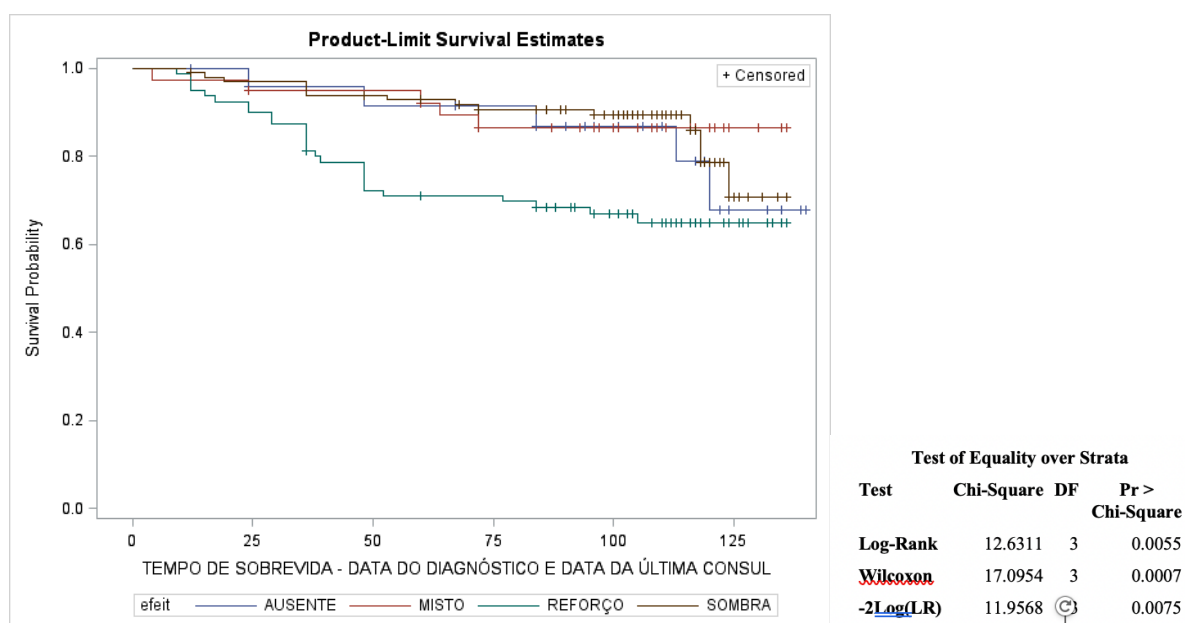


Figura 10. Curvas de CCS de acordo com o status axilar ao US

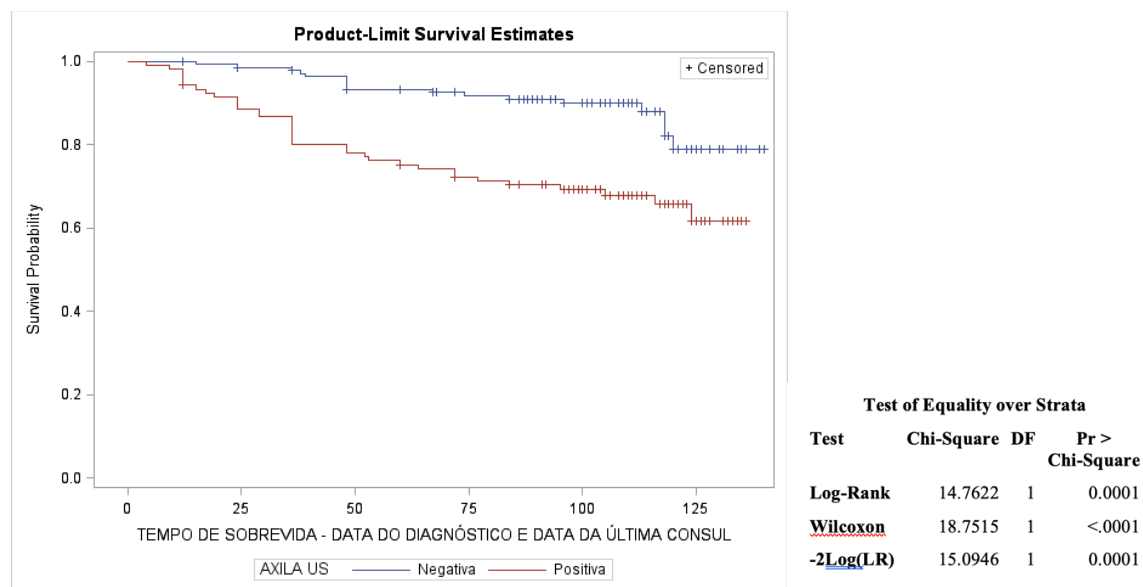
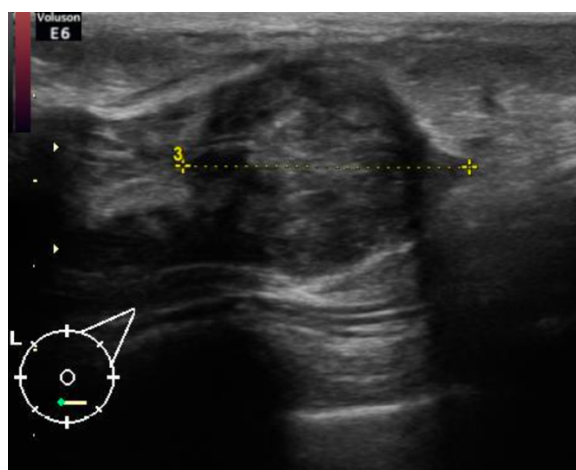
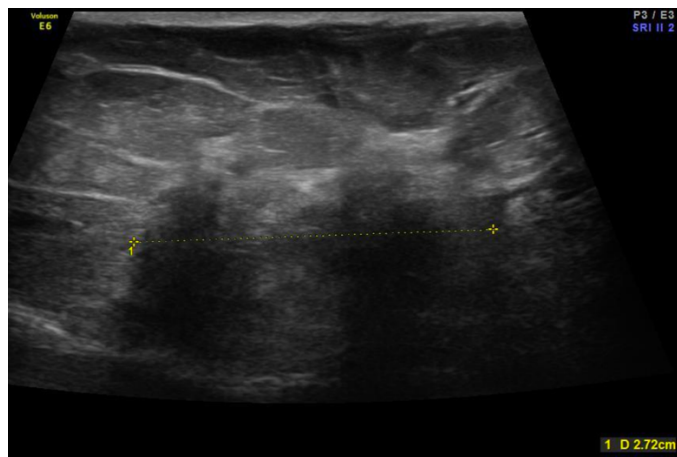


Figura 11. Carcinoma de mama apresentando ecogenicidade heterogênea e reforço acústico posterior ao US de mamas



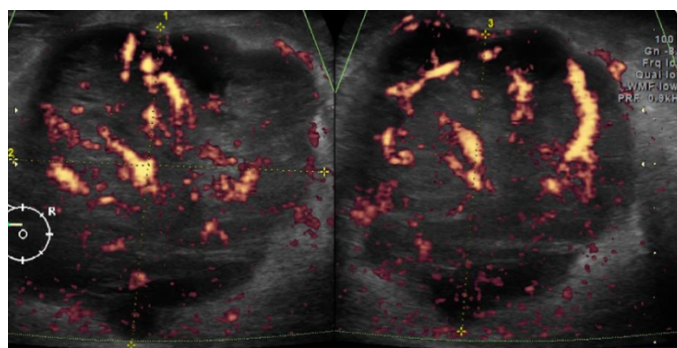
Fonte: acervo dos autores

Figura 12. Carcinoma de mama com apresentação não nodular (lesão não massa) ao US de mamas



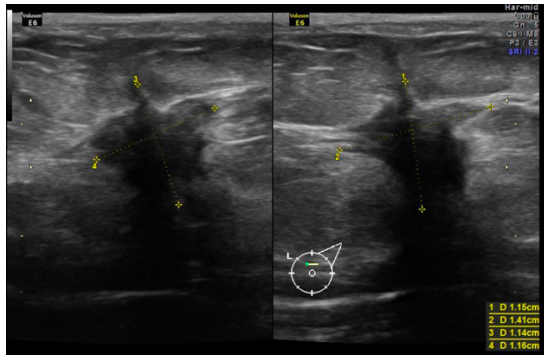
Fonte: acervo dos autores

Figura 13. US de mamas evidenciando carcinoma com margem microlobulada e fluxo interno ao doppler.



Fonte: acervo dos autores

Figura 14. US de mamas evidenciando carcinoma com margem angulada



Fonte: acervo dos autores

O último desfecho analisado foi a DFS. Para ele, a ecogenicidade ($p=0,0008$), o efeito acústico posterior ($p=0,0005$) e o status axilar ($p=0,0001$) foram significantes, conforme as curvas de sobrevida serão apresentas nas figuras 9, 10 e 11. Tumores heterogêneos, com reforço acústico posterior e com linfonodos supeitos ao exame resultaram em maiores taxas de recorrência. Na análise de riscos proporcionais, lesões hipoeecogênicas apresentaram resultaram em menor risco de recidiva (HR: 0,39, 95% CI 0,20 – 0,74) em conjunto com o efeito acústico ausente quando comparado ao reforço acústico posterior (HR: 0,04, 95%, CI 0.003 - 0.578).

Figura 15. Curvas de DFS de acordo com o tipo de ecogenicidade no US

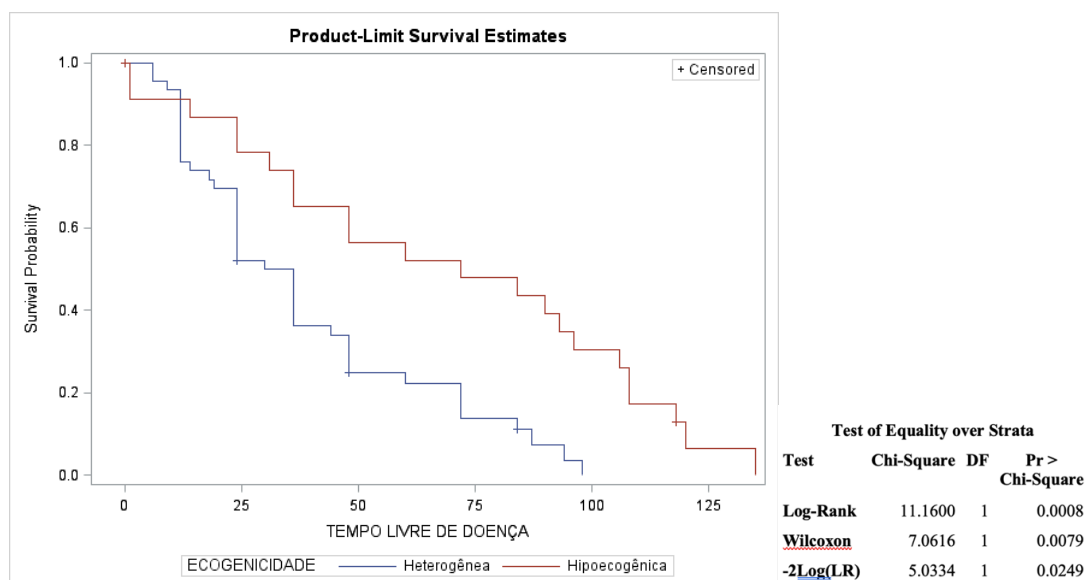


Figura 16. Curvas de DFS de acordo com o tipo de efeito acústico posterior no US

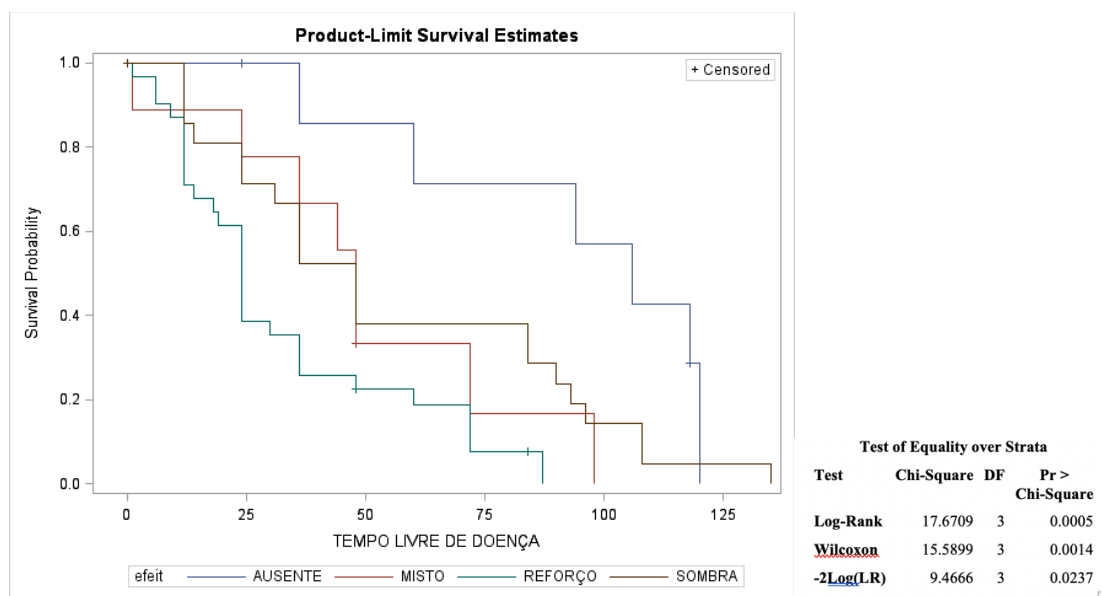
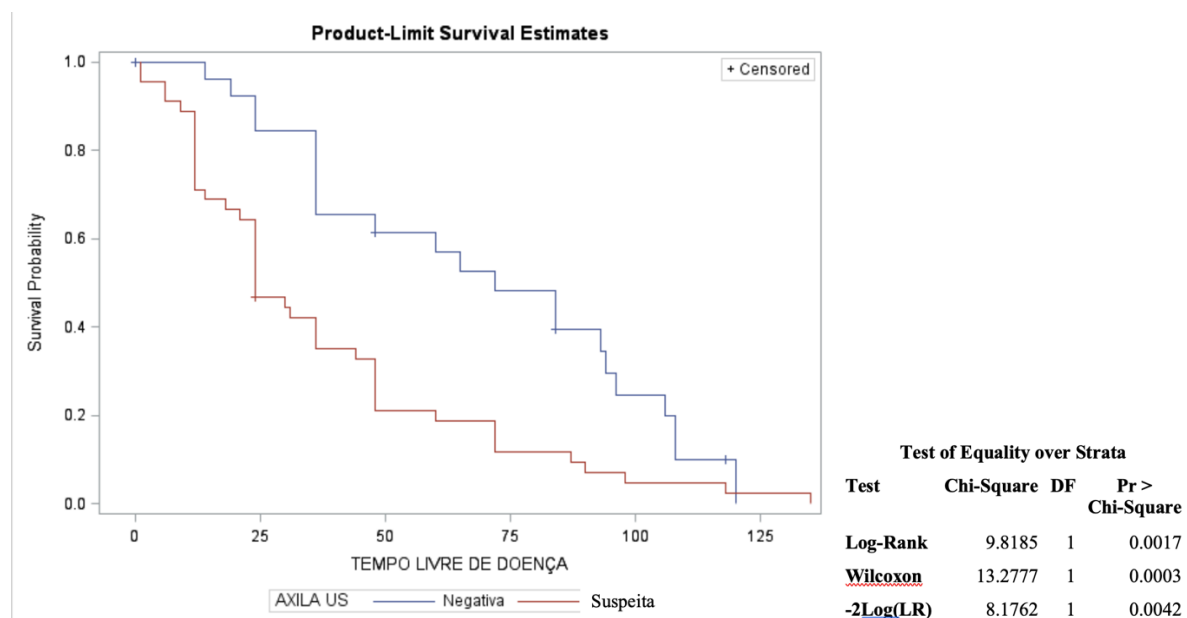


Figura 17. Curvas de DFS de acordo com o status axilar no US



Discussão

Nosso trabalho evidenciou que algumas características ultrassonográficas estão mais relacionadas a determinados subtipos histológicos, a expressão de biomarcadores, além de impactarem em sobrevida global, sobrevida específica pelo câncer e sobrevida livre de doença. Inicialmente, quando o US de mamas era utilizado apenas para diferenciação entre tumores benignos e malignos, os carcinomas foram associados a lesões irregulares, de margens pouco definidas ou espiculadas, com halo ecogênico e com sombra acústica posterior¹³⁵. Com o tempo percebeu-se que características antes relacionadas a lesões benignas também podiam ser encontradas em neoplasias malignas, e que muitas delas eram inclusive, preditoras de mau prognóstico¹³⁶, dados estes consistentes com nossos achados.

Quando analisamos a forma e as margens dos carcinomas de mama no US, de maneira similar ao observado nos cortes de macroscopia, lesões mais agressivas assumem uma morfologia arredondada, ovalada e com margens mais suaves (resultantes do padrão de crescimento “pushing borders”) que se traduzem em tumores circunscritos ou microlobulados. Nossos resultados confirmam estas observações, uma vez que as lesões ovaladas ou redondas e com margens microlobuladas se associaram a neoplasias mais agressivas, com receptores hormonais negativos, maiores índices de proliferação e ao subtipo TN. A margem circunscrita aumentou em 6 vezes o risco de morte global em nosso trabalho, demonstrando a importância a avaliação minuciosa deste tipo de lesão. Por outro lado, tumores irregulares, com margens espiculadas ou indistintas se relacionaram a carcinomas mais indolentes (baixo grau histológico, RE+, RP+, Ki-67<20% e subtipo Luminal A).

¹³⁵ AHO, Michael *et al*, Correlation of Sonographic Features of Invasive Ductal Mammary Carcinoma with Age, Tumor Grade, and Hormone-Receptor Status, **Journal of clinical ultrasound : JCU**, v. 41, n. 1, p. 10–17, 2013.

¹³⁶ KO, Eun Sook *et al*, Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings, **European Radiology**, v. 20, n. 5, p. 1111–1117, 2010.

Uma particularidade foi a margem angulada. Apesar de presente em tumores mais diferenciados, expressores de receptores hormonais e no subtipo luminal A, também apresentou associação com maiores índices de proliferação e menores taxas de sobrevida, tanto global quanto CSS. A presença de fatores de pior prognóstico associada a essa margem pode ser inicialmente explicada pela heterogeneidade tanto gênica quanto morfológica do grupo de tumores TN. Apesar da maioria dos trabalhos relacionarem esse subtipo a lesões microlobuladas e circunscritas, alguns estudos encontram relação entre essa margem e os TN, seja em mulheres na pós menopausa¹³⁷ ou em mulheres jovens¹³⁸. Além disso, ao comparar tumores metaplasicos e medulares, um recente estudo chinês também publicou que os tumores TN com características medulares apresentaram maiores taxas de margem angulada¹³⁹. Em mulheres jovens, a margem angulada também vem sendo associada a tumores luminais híbridos¹⁴⁰, outro subtipo de pior prognóstico, o que pode justificar as menores taxas de sobrevida neste grupo. Ainda sobre a superexpressão de HER-2, observamos associação com o subtipo HER-2 puro, confirmando resultados prévios da literatura.

No que tange à orientação das lesões em relação à pele, a orientação paralela esteve presente de maneira significativa naqueles tumores com RE/RP- e de alto grau histológico. A orientação paralela, em conjunto com a forma ovalada/redonda e margens mais circunscritas são características comumente encontradas em lesões mamárias benignas, como fibroadenomas e cistos, e paradoxalmente quanto presentes nos carcinomas estão associadas a piores marcadores biológicos e a pior prognóstico. Lesões com estas características são um desafio na prática

¹³⁷ ZHU, Kai *et al*, Heterogeneity of Triple-Negative Breast Cancer: Differences in Clinicopathologic and Ultrasound Features Between Premenopausal and Postmenopausal Patients, **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 39, n. 5, p. 919–927, 2020.

¹³⁸ TEMEL, Emirhan *et al*, Relationship of the Characteristic Imaging Findings of Breast Cancer with Molecular Subtypes in Young Women, **Current Medical Imaging**, v. 20, n. 1, p. 1–8, .

¹³⁹ CHOI, Bo Bae; JANG, Hyeon Ji; CHOI, Song I., Basal-like Breast Cancer: Comparison of Imaging Characteristics, **Current Medical Imaging**, v. 16, n. 3, p. 241–248, 2020.

¹⁴⁰ HUANG, Junlin *et al*, Correlation between imaging features and molecular subtypes of breast cancer in young women (≤ 30 years old), **Japanese Journal of Radiology**, v. 38, n. 11, p. 1062–1074, 2020.

clínica e sua classificação como benignas pode comprometer o prognóstico das pacientes. O exame detalhado da lesão não deve ser limitado a sua forma e a sua margem, sendo que a presença do doppler intralesional pode auxiliar na identificação de tumores suspeitos, principalmente naqueles que guardam características morfológicas de benignidade. Em 70% dos nossos casos o doppler intralesional esteve presente, sendo mais frequente em lesões com RP- e inversamente associado ao subtipo Luminal A, o que demonstrou sua relação com tumores com maior agressividade.

Tanto o halo ecogênico quanto a sombra acústica, presentes em lesões mais indolentes, podem ser explicadas pela composição da lesão e sua relação com o tecido adjacente. Tumores de crescimento lento apresentam uma rica reação desmoplásica perilesional, resultando na presença de halo e por serem paucicelulares e com maior proporção de tecido fibrótico, inferem em excesso de reflexão ou atenuação do som em relação ao tecido peritumoral¹⁴¹. Apesar não ser um atual descritor do BI-RADS o halo foi incluído em nosso trabalho e foi observado significativamente em tumores de menor grau, RE e RP+, sendo pouco frequente no subtipo TN, grupo em que este tipo de reação é fraca ou pouco frequente. A sombra por sua vez, foi associada a todos os biomarcadores de melhor prognóstico, além de ser mais frequente no subtipo luminal. Por outro lado, o reforço acústico posterior nos carcinomas de mama vem sendo relacionando a tumores TN e de alto grau¹⁴², tanto pela alta celularidade quanto pela presença de necrose intratumoral. Nossos dados são concordantes: enquanto tumores com efeito ausente ou padrão combinado se relacionaram com lesões de agressividade intermediária (G2, RE+/RP-, HER-2+, Ki-67 $\leq$ 20%), o reforço se associou a todos os marcadores de maior agressividade e ao subtipo TN. Esta característica também vem demonstrando valor

¹⁴¹ ZHANG, Lei *et al*, Identifying ultrasound and clinical features of breast cancer molecular subtypes by ensemble decision, **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 11085, 2015.

¹⁴² ÇELEBI, Filiz *et al*, The role of ultrasonographic findings to predict molecular subtype, histologic grade, and hormone receptor status of breast cancer, **Diagnostic and Interventional Radiology**, v. 21, n. 6, p. 448–453, 2015.

prognóstico. Evan et al¹⁴³ encontrou que dentro do subtipo TN, a presença de reforço resultou em menor CSS e DFS. Consistente com o autor, nosso trabalho demonstrou que este descritor apresentou menores CSS e DFS, neste caso independente do subtipo.

As outras características que impactaram em sobrevida foram o tipo de apresentação dos tumores, a ecogenicidade e o status axilar. O BI-RADS ultrassonográfico não contempla o termo “não massa”, contudo ele já vem sendo empregado na prática clínica e em nossa coorte resultou em menor CSS, além de serem infrequentes em tumores TN. Apesar de não encontrarmos ligação entre o tipo de lesão e os marcadores ou subtipos, observamos que as lesões não massa apresentaram uma tendência à associação com a superexpressão de HER-2 ($p=0.06$). A relação entre tumores não nodulares e o HER-2 é consolidado na ressonância de mamas¹⁴⁴, e apesar de ainda não ter sido evidenciada no US, já existem estudos indicando uma propensão à positividade deste receptor nestes tumores¹⁴⁵, o que poderia explicar as menores taxas de sobrevida encontradas. Tumores de ecogenicidade heterogênea foram em maior proporção de alto grau, negativos para receptores hormonais, com altos Ki-67 e diferente dos resultados de Soon et al¹⁴⁶, demonstraram valor prognóstico, resultando menor CSS e DFS quando comparados a lesões hipoecogênicas. Apesar da literatura vincular tumores hipoecogênicos com marcadores e subtipos de maior agressividade¹⁴⁷, acreditamos que os tumores heterogêneos podem refletir tanto uma heterogeneidade intratumoral quanto a presença de áreas de necrose. Entretanto, é importante ressaltar que essas nuances podem não ser valorizadas, seja pela pouca experiência do examinador ou pela baixa qualidade do aparelho

¹⁴³ EVANS, Andy *et al*, The value of prognostic ultrasound features of breast cancer in different molecular subtypes with a focus on triple negative disease, **Breast Cancer (Tokyo, Japan)**, v. 29, n. 2, p. 296–301, 2022.

¹⁴⁴ PORTNOW, Leah H. *et al*, Multimodality Imaging Review of HER2-positive Breast Cancer and Response to Neoadjuvant Chemotherapy, **RadioGraphics**, v. 43, n. 2, p. e220103, 2023.

¹⁴⁵ KIM, Hye Rin; JUNG, Hae Kyoung, Histopathology findings of non-mass cancers on breast ultrasound, **Acta Radiologica Open**, v. 7, n. 6, p. 2058460118774957, 2018.

¹⁴⁶ SOON, P. S. H. *et al*, Echogenicity of breast cancer: is it of prognostic value?, **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 13, n. 3, p. 194–199, 2004.

¹⁴⁷ VIJAYARAGHAVAN, Gopal R. *et al*, Ultrasound Imaging Morphology is Associated with Biological Behavior in Invasive Ductal Carcinoma of the Breast, **Journal of Clinical Imaging Science**, v. 11, p. 48, 2021.

utilizado. Por fim, linfonodos axilares suspeitos foram associados a quase todos os marcadores de pior prognóstico, ao subtipo HER-2 puro, resultando em menores taxas de OS, CSS e DFS. Esse achado é consistente pois o acometimento de linfonodos axilares é o principal fator de risco para recorrência em carcinomas mamários em estadio inicial e apresentam risco de mortalidade 4-8 vezes maior quando comparados a pacientes com axila negativa¹⁴⁸. A associação com o subtipo HER-2 apenas reforça o tropismo destes tumores por linfonodos axilares ¹⁴⁹.

Nosso trabalho possui limitações. Por ser de cunho retrospectivo tivemos perdas de dados tanto clínicos quanto de imagem. Além disso, é oriundo de uma única instituição, o que pode impactar na reprodutibilidade dos resultados. Contudo, pelo nosso conhecimento este é um dos poucos trabalhos que avaliou a associação dos descritores do BI-RADS com a sobrevida das pacientes e é o primeiro estudo brasileiro sobre o tema. Acreditamos que a avaliação criteriosa da imagem dos carcinomas de mama pode nos fornecer informações importantes sobre o perfil de agressividade das lesões, o que nos permite caminhar em direção à medicina de precisão, principalmente com a implementação da inteligência artificial.

Conclusão

As características imaginológicas dos carcinomas de mama, traduzidas pelos descritores ultrassonográficos do BI-RADS ® (5ª Edição), se associam com biomarcadores e com os subtipos histológicos aproximado pela IHQ, além de apresentarem valor prognóstico, com impacto direto em sobrevida global, específica pelo câncer e sobrevida livre de doença.

¹⁴⁸ STANKOV, A. *et al*, Prognostic factors and recurrence in breast cancer: experience at the national cancer institute of Mexico, **ISRN oncology**, v. 2012, p. 825258, 2012.

¹⁴⁹ ENGLANDER, Katherine *et al*, Factors Influencing Lymph Node Positivity in HER2/neu+ Breast Cancer Patients, **Current Oncology**, v. 30, n. 3, p. 2825–2833, 2023.

5. Referências

AHO, Michael; IRSHAD, Abid; ACKERMAN, Susan J.; *et al.* Correlation of Sonographic Features of Invasive Ductal Mammary Carcinoma with Age, Tumor Grade, and Hormone-Receptor Status. **Journal of clinical ultrasound : JCU**, v. 41, n. 1, p. 10–17, 2013.

ALLISON, Kimberly H.; HAMMOND, M. Elizabeth H.; DOWSETT, Mitchell; *et al.* Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 38, n. 12, p. 1346–1366, 2020.

BLOOMBERG, T. J.; CHIVERS, R. C.; PRICE, J. L. Real-time ultrasonic characteristics of the breast. **Clinical Radiology**, v. 35, n. 1, p. 21–27, 1984.

CAPARICA, Rafael; BRANDÃO, Mariana; PICCART, Martine. Systemic treatment of patients with early breast cancer: recent updates and state of the art. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 48 Suppl 1, p. S7–S20, 2019.

CHO, Nariya. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. **Ultrasonography**, v. 35, n. 4, p. 281–288, 2016.

COLLETT, K; HARTVEIT, F; SKJAERVEN, R; *et al.* Prognostic role of oestrogen and progesterone receptors in patients with breast cancer: relation to age and lymph node status. **Journal of Clinical Pathology**, v. 49, n. 11, p. 920–925, 1996.

CONSTANTINIDOU, Anastasia; SMITH, Ian. Is there a case for anti-HER2 therapy without chemotherapy in early breast cancer? **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 20 Suppl 3, p. S158-161, 2011.

CORTÉS, Javier; KIM, Sung-Bae; CHUNG, Wei-Pang; *et al.* Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 12, p. 1143–1154, 2022.

CRIVELLI, Paola; LEDDA, Roberta Eufrasia; PARASCANDOLO, Nicola; *et al.* A New Challenge

for Radiologists: Radiomics in Breast Cancer. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 6120703, 2018.

DESTOUNIS, Stamatia; JOHNSTON, Lisa; HIGHNAM, Ralph; *et al.* Using Volumetric Breast Density to Quantify the Potential Masking Risk of Mammographic Density. **American Journal of Roentgenology**, v. 208, n. 1, p. 222–227, 2017.

DOGAN, B. E.; TURNBULL, L. W. Imaging of triple-negative breast cancer. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 23 Suppl 6, p. vi23-29, 2012.

DOWSETT, Mitch; NIELSEN, Torsten O.; A'HERN, Roger; *et al.* Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 22, p. 1656–1664, 2011.

DUFFY, M. J.; HARBECK, N.; NAP, M.; *et al.* Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 75, p. 284–298, 2017.

DUNNWALD, Lisa K.; ROSSING, Mary Anne; LI, Christopher I. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. **Breast Cancer Research**, v. 9, n. 1, p. R6, 2007.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 771–784, 2011.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology**, v. 19, n. 5, p. 403–410, 1991.

ENGLANDER, Katherine; CHINTAPALLY, Neha; GALLAGHER, Julia; *et al.* Factors Influencing Lymph Node Positivity in HER2/neu+ Breast Cancer Patients. **Current Oncology**, v. 30, n. 3, p. 2825–2833, 2023.

EVANS, Andrew J.; PINDER, Sarah E.; JAMES, Jonathan J.; *et al.* Is mammographic spiculation an independent, good prognostic factor in screening-detected invasive breast cancer? **AJR. American journal of roentgenology**, v. 187, n. 5, p. 1377–1380, 2006.

EVANS, Andy; SIM, Yee Ting; LAWSON, Brooke; *et al.* The value of prognostic ultrasound features of breast cancer in different molecular subtypes with a focus on triple negative disease. **Breast Cancer (Tokyo, Japan)**, v. 29, n. 2, p. 296–301, 2022.

GAJDOS, Csaba; TARTTER, Paul Ian; BLEIWEISS, Ira J.; *et al.* Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics. **Annals of Surgery**, v. 235, n. 2, p. 246–251, 2002.

GALEA, M. H.; BLAMEY, R. W.; ELSTON, C. E.; *et al.* The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 22, n. 3, p. 207–219, 1992.

GAO, Jennifer J.; SWAIN, Sandra M. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. **The Oncologist**, v. 23, n. 5, p. 556–565, 2018.

GILLIES, Robert J.; KINAHAN, Paul E.; HRICAK, Hedvig. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. **Radiology**, v. 278, n. 2, p. 563–577, 2016.

GOLD, R. H. The evolution of mammography. **Radiologic Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 1–19, 1992.

GOLDHIRSCH, A.; WINER, E. P.; COATES, A. S.; *et al.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 24, n. 9, p. 2206–2223, 2013.

GUO, Liantao; KONG, Deguang; LIU, Jianhua; *et al.* Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy. **Experimental Hematology & Oncology**, v. 12, n. 1, p. 3, 2023.

HARBECK, N.; RASTOGI, P.; MARTIN, M.; *et al.* Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study.

Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology, v. 32, n. 12, p. 1571–1581, 2021.

HOWARD, Frederick M.; OLOPADE, Olufunmilayo I. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. **Cancer Journal (Sudbury, Mass.)**, v. 27, n. 1, p. 8–16, 2021.

HUANG, Junlin; LIN, Qing; CUI, Chunxiao; *et al.* Correlation between imaging features and molecular subtypes of breast cancer in young women (≤ 30 years old). **Japanese Journal of Radiology**, v. 38, n. 11, p. 1062–1074, 2020.

HUANG, Zhifang; CHEN, Li; WANG, Yong; *et al.* Molecular markers, pathology, and ultrasound features of invasive breast cancer. **Clinical Imaging**, v. 79, p. 85–93, 2021.

IAN, Tay Wei Ming; TAN, Ern Yu; CHOTAI, Niketa. Role of mammogram and ultrasound imaging in predicting breast cancer subtypes in screening and symptomatic patients. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 12, n. 9, p. 808–822, 2021.

INIC, Zorka; ZEGARAC, Milan; INIC, Momcilo; *et al.* Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. **Clinical Medicine Insights. Oncology**, v. 8, p. 107–111, 2014.

INWALD, E. C.; KLINKHAMMER-SCHALKE, M.; HOFSTÄDTER, F.; *et al.* Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 139, n. 2, p. 539–552, 2013.

JAHAN, A. B.; AHMED, M. U.; BEGUM, M.; *et al.* Ultrasonographic Evaluation of Palpable Breast Mass and Correlation with Histopathology. **Mymensingh medical journal: MMJ**, v. 26, n. 2, p. 223–229, 2017.

JAMES, J. J.; EVANS, A. J.; PINDER, S. E.; *et al.* Is the Presence of Mammographic Comedo Calcification Really a Prognostic Factor for Small Screen-detected Invasive Breast Cancers? **Clinical Radiology**, v. 58, n. 1, p. 54–62, 2003.

KOBAYASHI, T.; TAKATANI, O.; HATTORI, N.; *et al.* Differential diagnosis of breast tumors. The

sensitivity graded method ultrasonotomography and clinical evaluation of its diagnostic accuracy. **Cancer**, v. 33, n. 4, p. 940–951, 1974.

KREIPE, Hans; HARBECK, Nadia; CHRISTGEN, Matthias. Clinical validity and clinical utility of Ki67 in early breast cancer. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, v. 14, p. 17588359221122725, 2022.

KRISHNAMURTI, Uma; SILVERMAN, Jan F. HER2 in breast cancer: a review and update. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 21, n. 2, p. 100–107, 2014.

LAFCI, Oğuz; CELEPLI, Pınar; SEHER ÖZTEKIN, Pelin; *et al.* DCE-MRI Radiomics Analysis in Differentiating Luminal A and Luminal B Breast Cancer Molecular Subtypes. **Academic Radiology**, v. 30, n. 1, p. 22–29, 2023.

LAWSON, B. T.; VINNICOMBE, S.; WHELEHAN, P.; *et al.* Associations between the ultrasound features of invasive breast cancer and breast cancer specific survival. **Clinical Radiology**, v. 75, n. 11, p. 879.e13-879.e21, 2020.

LEBORGNE, R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. **The American Journal of Roentgenology and Radium Therapy**, v. 65, n. 1, p. 1–11, 1951.

LI, Yun; ZHANG, Huajun; MERKHER, Yulia; *et al.* Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 15, p. 121, 2022.

LUCK, Angela A.; EVANS, Andrew J.; JAMES, Jonathan J.; *et al.* Breast carcinoma with basal phenotype: mammographic findings. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 191, n. 2, p. 346–351, 2008.

MAGNY, Samuel J.; SHIKHMAN, Rachel; KEPPKE, Ana L. Breast Imaging Reporting and Data System. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459169/>>. Acesso em: 4 nov. 2023.

MALIK, H. Z.; WILKINSON, L.; GEORGE, W. D.; *et al.* Preoperative mammographic features predict

clinicopathological risk factors for the development of local recurrence in breast cancer. **The Breast**, v. 9, n. 6, p. 329–333, 2000.

MCDONNELL, Donald P; WARDELL, Suzanne E. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of ER modulators: implications for new drug discovery in breast cancer. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 10, n. 6, p. 620–628, 2010. (Endocrine and metabolic diseases/New technologies - the importance of protein dynamics).

MÉNARD, S.; FORTIS, S.; CASTIGLIONI, F.; *et al.* HER2 as a prognostic factor in breast cancer. **Oncology**, v. 61 Suppl 2, p. 67–72, 2001.

MOSHINA, Nataliia; BACKMANN, Heinrich A.; SKAANE, Per; *et al.* Mammographic features and risk of breast cancer death among women with invasive screen-detected cancer in BreastScreen Norway 1996-2020. **European Radiology**, 2023.

NICOLINI, Andrea; FERRARI, Paola; DUFFY, Michael J. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. **Seminars in Cancer Biology**, v. 52, n. Pt 1, p. 56–73, 2018.

O'GRADY, S.; MORGAN, M. P. Microcalcifications in breast cancer: From pathophysiology to diagnosis and prognosis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1869, n. 2, p. 310–320, 2018.

ORRANTIA-BORUNDA, Erasmo; ANCHONDO-NUÑEZ, Patricia; ACUÑA-AGUILAR, Lucero Evelia; *et al.* Subtypes of Breast Cancer. In: MAYROVITZ, Harvey N. (Org.). **Breast Cancer**. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>>. Acesso em: 3 nov. 2023.

PALUCH-SHIMON, Shani; CHERNY, Nathan I.; DE VRIES, Elisabeth G. E.; *et al.* Application of the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (V.1.1) to the field of early breast cancer therapies. **ESMO open**, v. 5, n. 5, p. e000743, 2020.

PAN, Qiao-Hong; ZHANG, Zheng-Pin; YAN, Liu-Yi; *et al.* Association between ultrasound BI-RADS signs and molecular typing of invasive breast cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1110796, 2023.

PANTANOWITZ, Liron; HARTMAN, Douglas; QI, Yan; *et al.* Accuracy and efficiency of an artificial intelligence tool when counting breast mitoses. **Diagnostic Pathology**, v. 15, n. 1, p. 80, 2020.

PAVEI, Carla; ROSA, Daniela Dornelles; BINES, Jose; *et al.* Sociodemographic and clinicopathologic features of elderly breast cancer patients in Brazil: A sub-analysis of AMAZONA III study (GBCAM 0115). **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 15_suppl, p. e12603–e12603, 2021.

PEROU, C. M.; SØRLIE, T.; EISEN, M. B.; *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 747–752, 2000.

PRAT, Aleix; CHEANG, Maggie Chon U.; MARTÍN, Miguel; *et al.* Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 31, n. 2, p. 203–209, 2013.

PUIG, Stefan. The practice of mammography. Pathology—technique—interpretation—adjunct modalities, Edited by D.J. Dronkers, J.H.C.L. Hendriks, R. Holland and G. Rosenbusch, Georg Thieme Verlag, 2002, 262 pp. ISBN 3-13-124371-6; € 122,40. **European Journal of Radiology**, v. 47, n. 1, p. 79, 2003.

PULAPPADI, Vishnu Prasad; DHAMIJA, Ekta; BABY, Akhil; *et al.* Imaging Features of Breast Cancer Subtypes on Mammography and Ultrasonography: an Analysis of 479 Patients. **Indian Journal of Surgical Oncology**, v. 13, n. 4, p. 931–938, 2022.

RAKHA, E. A.; EL-SAYED, M. E.; REIS-FILHO, J. S.; *et al.* Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. **Histopathology**, v. 52, n. 1, p. 67–81, 2008.

RAKHA, Emad A.; EL-SAYED, Maysa E.; LEE, Andrew H. S.; *et al.* Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 19, p. 3153–3158, 2008.

RAKHA, Emad A.; REIS-FILHO, Jorge S.; BAEHNER, Frederick; *et al.* Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. **Breast cancer research: BCR**, v. 12, n. 4, p. 207, 2010.

RAKHA, Emad A.; REIS-FILHO, Jorge S.; ELLIS, Ian O. Basal-like breast cancer: a critical review. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 15, p. 2568–2581, 2008.

RESEARCH, Center for Drug Evaluation and. FDA approves abemaciclib with endocrine therapy for early breast cancer. **FDA**, 2022. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abemaciclib-endocrine-therapy-early-breast-cancer>>. Acesso em: 3 nov. 2023.

RIMAWI, Mothaffar F.; SCHIFF, Rachel; OSBORNE, C. Kent. Targeting HER2 for the treatment of breast cancer. **Annual Review of Medicine**, v. 66, p. 111–128, 2015.

RONCHI, Andrea; PAGLIUCA, Francesca; ZITO MARINO, Federica; *et al.* Current and potential immunohistochemical biomarkers for prognosis and therapeutic stratification of breast carcinoma. **Seminars in Cancer Biology**, v. 72, p. 114–122, 2021.

SHAIKH, Sana; RASHEED, Afshan. Predicting Molecular Subtypes of Breast Cancer with Mammography and Ultrasound Findings: Introduction of Sono-Mammometry Score. **Radiology Research and Practice**, v. 2021, p. 6691958, 2021.

SHIN, H J; KIM, H H; HUH, M O; *et al.* Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer. **The British Journal of Radiology**, v. 84, n. 997, p. 19–30, 2011.

SLAMON, D. J.; CLARK, G. M.; WONG, S. G.; *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science (New York, N.Y.)**, v. 235, n. 4785, p. 177–182, 1987.

SMITH, Robert A. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 7: Breast Cancer Screening. **Breast Cancer Research**, v. 5, n. 4, p. 216–217, 2003.

SOTIRIOU, Christos; NEO, Soek-Ying; MCSHANE, Lisa M.; *et al.* Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 18, p. 10393–10398, 2003.

STANKOV, A.; BARGALLO-ROCHA, J. E.; SILVIO, A. Ñamendys-Silva; *et al.* Prognostic factors and recurrence in breast cancer: experience at the national cancer institute of Mexico. **ISRN oncology**, v. 2012, p. 825258, 2012.

STAVROS, A. T.; THICKMAN, D.; RAPP, C. L.; *et al.* Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. **Radiology**, v. 196, n. 1, p. 123–134, 1995.

TABÁR, L.; FAGERBERG, C. J.; GAD, A.; *et al.* Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. **Lancet (London, England)**, v. 1, n. 8433, p. 829–832, 1985.

TABAR, Laszlo; TONY CHEN, Hsiu-Hsi; AMY YEN, M. F.; *et al.* Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1-14-mm invasive breast carcinoma. **Cancer**, v. 101, n. 8, p. 1745–1759, 2004.

TAGLIAFICO, Alberto Stefano; PIANA, Michele; SCHENONE, Daniela; *et al.* Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication. **The Breast : official journal of the European Society of Mastology**, v. 49, p. 74–80, 2019.

UNICAMP, Faculdade de Ciências Médicas-. **Bases físicas da mamografia**. Disponível em: <<https://drpixel.fcm.unicamp.br/conteudo/bases-fisicas-da-mamografia>>. Acesso em: 4 nov. 2023.

URBAN, Linei Augusta Brolini Dellê; CHALA, Luciano Fernandes; BAUAB, Selma di Pace; *et al.* Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. **Radiologia Brasileira**, v. 50, p. 244–249, 2017.

VAN DE VIJVER, Marc J.; HE, Yudong D.; VAN'T VEER, Laura J.; *et al.* A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 25, p. 1999–2009, 2002.

VAN DOOIJEWERT, Carmen; VAN DIEST, Paul J.; BAAS, Inge O.; *et al.* Variation in breast cancer grading: the effect of creating awareness through laboratory-specific and pathologist-specific feedback

reports in 16 734 patients with breast cancer. **Journal of Clinical Pathology**, v. 73, n. 12, p. 793–799, 2020.

VAN DOOIJEWERT, Carmen; VAN DIEST, Paul J.; WILLEMS, Stefan M.; *et al.* Significant inter- and intra-laboratory variation in grading of invasive breast cancer: A nationwide study of 33,043 patients in the Netherlands. **International Journal of Cancer**, v. 146, n. 3, p. 769–780, 2020.

VIALE, Giuseppe; GIOBBIE-HURDER, Anita; REGAN, Meredith M.; *et al.* Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 34, p. 5569–5575, 2008.

VIALE, Giuseppe; REGAN, Meredith M.; MAIORANO, Eugenio; *et al.* Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 25, n. 25, p. 3846–3852, 2007.

WANG, Haoyu; YAO, Jiejie; ZHU, Ying; *et al.* Association of sonographic features and molecular subtypes in predicting breast cancer disease outcomes. **Cancer Medicine**, v. 9, n. 17, p. 6173, 2020.

WILD, J. J.; REID, J. M. Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues. **Science (New York, N.Y.)**, v. 115, n. 2983, p. 226–230, 1952.

WIRAPATI, Pratyaksha; SOTIRIOU, Christos; KUNKEL, Susanne; *et al.* Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. **Breast cancer research: BCR**, v. 10, n. 4, p. R65, 2008.

WOLFF, Antonio C.; HAMMOND, M. Elizabeth Hale; ALLISON, Kimberly H.; *et al.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 20, p. 2105–2122, 2018.

ZHANG, Lei; ZHANG, Xudong; HAN, Peng; *et al.* Nomograms predicting recurrence in patients with triple negative breast cancer based on ultrasound and clinicopathological features. **The British Journal of Radiology**, v. 95, n. 1138, p. 20220305, 2022.

ZHOU, Guan-Qun; LV, Jia-Wei; TANG, Ling-Long; *et al.* Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and European Society for Medical Oncology Nasopharyngeal Carcinoma Surveillance Guidelines. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 119, 2020.

Breast Cancer Statistics | How Common Is Breast Cancer? Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>>. Acesso em: 3 nov. 2023.

Breast Imaging Reporting & Data System. Disponível em: <<https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>>. Acesso em: 4 nov. 2023.

Cancer today. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 3 nov. 2023.

Conceito e Magnitude. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>>. Acesso em: 3 nov. 2023.

Deteção precoce. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/acoes/deteccao-precoce>>. Acesso em: 3 nov. 2023.

Fatores de risco. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/fatores-de-risco>>. Acesso em: 3 nov. 2023.

Global breast cancer initiative implementation framework: assessing, strengthening and scaling up of services for the early detection and management of breast cancer: executive summary. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240067134>>. Acesso em: 3 jan. 2024.

Imaging features of HER2 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis

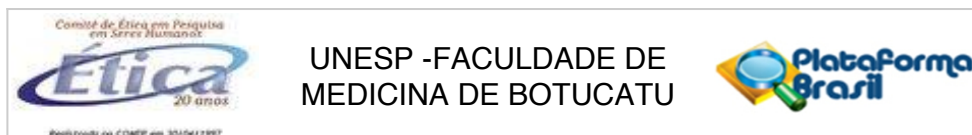
- **PubMed**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807204/>>. Acesso em: 17 jan. 2024.

Mortalidade. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mortalidade/mortalidade>>. Acesso em: 3 nov. 2023.

Recent Advances in Ultrasound Diagnosis: Proceedings of the International Symposium on Recent Advances in Ultrasound Diagnosis, Dubrovnik, October 10-15, 1977. [s.l.]: Excerpta Medica Foundation., 1978.

Survival Rates for Breast Cancer. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>>. Acesso em: 3 nov. 2023.

6.1 Anexo I – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação dos preditores mamográficos e ultrassonográficos do BI-RADS® com a agressividade biológica dos carcinomas de mama e com a sobrevida das pacientes.

Pesquisador: DENIA REIS DE PAULA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 59637822.3.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.589.329

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa. O Câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente, prevalente e com maior mortalidade nas mulheres do Brasil e no mundo. De acordo com a Internacional Agency for Research on Cancer (IARC), no ano de 2020 aproximadamente 2,3 milhões de casos novos foram estimados e de acordo com o Instituto Nacional do câncer (INCA), entre 2020-2022, espera-se 66.280 casos novos por ano no Brasil. Além disso, recentemente a IARC divulgou que ultrapassando o número de pessoas acometidas por câncer de pulmão, o câncer de mama é o tipo de neoplasia mais prevalente entre os indivíduos, correspondendo a 11,7% dos total e 15,5% dos óbitos por câncer em mulheres. A neoplasia de mama é um grupo heterogêneo de doenças com diferentes comportamentos biológicos e respostas terapêuticas. Com base nessa premissa, diversas áreas de estudo estão focalizadas em prever o prognóstico destes tumores, sendo a imagiologia mamária um deles. Antigamente, as características radiológicas das lesões mamárias eram analisadas apenas para prever benignidade ou malignidade. Com a criação e desenvolvimento da radiogenômica, atualmente tenta-se correlacionar os fenótipos de imagem e o genótipo tumoral, entendendo-as como marcadores prognósticos. O presente estudo tem como objetivocorrelacionar os preditores do BI-

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

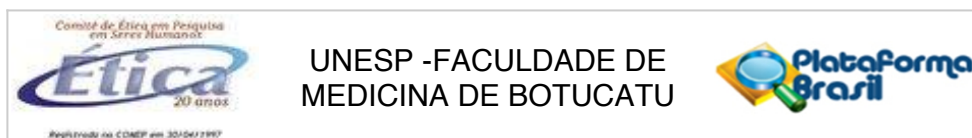
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.589.329

RADS da mamografia e ultrassonografia com a agressividade dos carcinomas de mama e com sobrevida das pacientes. Será realizado um estudo observacional de coorte retrospectiva. Serão incluídas pacientes com carcinomas de mama tratadas no Hospital das Clínicas de Botucatu –UNESP, durante o período de 2011 à 2021.

Objetivo da Pesquisa:

Correlacionar as características de imagem dos carcinomas de mama, através dos preditores mamográficos e ultrassonográficos do BI-RADS ® (5ª Edição), com as características histológicas, com os subtipos moleculares aproximados pela imunohistoquímica e a com a sobrevida das pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

riscos existem mínimos que serão minimizados com o sigilo e não identificação do participante da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo que tem como objetivo analisar os prontuários informatizados e o arquivo de imagens de mamografia e ultrassonografia de pacientes em tratamento para câncer de mama no Centro de Avaliação em Mastologia do Hospital das Clínicas de Botucatu, no período de 2011 à 2021. O estudo contará com a participação de 800 pacientes sem a apresentação do custo com o trabalho.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados: folha de rosto, anuência institucional, projeto de pesquisa, cronograma e o pedido de dispensa do TCLE, considerando ser um estudo retrospectivo de 2011 a 2021, com pacientes portadores de câncer de mama, sendo que muitos perderam seguimento ou foram a óbito, impossibilitando a aplicação do TCLE.

Recomendações:

-

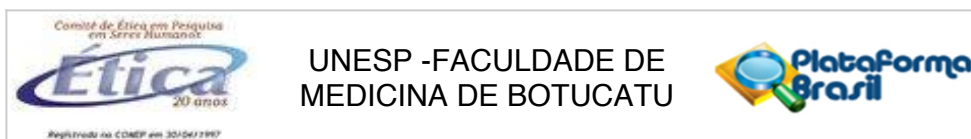
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 18/08/2022, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **CEP:** 18.618-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.589.329

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1942161.pdf	03/08/2022 14:51:31		Aceito
Outros	RESPOSTA.pdf	03/08/2022 14:51:07	DENIA REIS DE PAULA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE1.pdf	11/07/2022 20:21:48	DENIA REIS DE PAULA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	19/05/2022 08:29:45	DENIA REIS DE PAULA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnáliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe1352022.pdf	18/05/2022 09:04:01	DENIA REIS DE PAULA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe1352022.pdf	18/05/2022 09:02:14	DENIA REIS DE PAULA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	18/05/2022 09:01:54	DENIA REIS DE PAULA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	05/05/2022 16:38:53	DENIA REIS DE PAULA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br