



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Luciana Gurgel da Trindade Meira Henriques

**CORRELAÇÃO DA CINTILOGRAFIA DE MAMA
COM A CLASSIFICAÇÃO IMUNOISTOQUÍMICA
DOS TUMORES MAMÁRIOS**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção
do título de Doutora em Patologia.

Orientadora: Profa. Titular Dra. Mariângela Esther Alencar Marques

Botucatu
2016

Luciana Gurgel da Trindade Meira Henriques

**CORRELAÇÃO DA CINTILOGRAFIA DE MAMA
COM A CLASSIFICAÇÃO IMUNOISTOQUÍMICA
DOS TUMORES MAMÁRIOS**

Tese apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual
Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus
de Botucatu, para
obtenção do título de
Doutora em Patologia.

Orientadora: Profa. Titular Dra. Mariângela Esther Alencar Marques

**Botucatu
2016**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Henriques, Luciana Gurgel da Trindade Meira.

Correlação da cintilografia de mama com a classificação imunoistoquímica dos tumores mamários / Luciana Gurgel da Trindade Meira Henriques. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Mariângela Esther Alencar Marques
Capes: 40105008

1. Imunohistoquímica. 2. Mamas - Doenças - Diagnóstico. 3. Mamas - Câncer. 4. Radioisótopos. 5. Exploração por radioisótopos. 6. Neoplasias. 7. Medicina nuclear.

Palavras-chave: Carcinoma; Cintilografia;
Imunohistoquímica; Mama; Tumor Maligno Prognóstico.

DEDICATÓRIAS

Ao meu esposo, Gustavo Antonio, pelo amor, apoio e compreensão incondicionais e crescentes desde a adolescência. Pelo exemplo profissional que me faz querer ser cada vez melhor.

As minhas filhas, Maria Eduarda e Maria Alice, pelo carinho e inestimável ajuda na elaboração desse trabalho. Por me ensinar que o amor pode ser totalmente sem medidas e pela responsabilidade de querer ser um exemplo a ser seguido.

Ao meu pai, Garibaldi, que por seu amor e exemplo, me fez querer ser médica desde meus primeiros anos de vida.

A minha mãe, Glória Maria, pelo amor e constante incentivo, mostrando que sempre podemos mais.

Aos meus irmãos, Fernando e Marcelo, minhas cunhadas, Mirela e Ludmila, e minhas sobrinhas Maria Luiza, Maria Fernanda, Lais e Marcela que me fazem sentir dentro de uma família sólida, formada por pessoas que se amam e se orgulham pelas conquistas de cada um.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Dra. Mariângela Marques, pelo misto de ensino, firmeza, respeito, carinho, gentileza e receptividade.

À Prof.^a Dra. Márcia Guimarães, prof. Nicodemos Teles (UFPE) e prof. Mário Ribeiro (UFPE) pelo empenho em tornar realidade o projeto de doutorado interinstitucional (DINTER) entre a FMB/UNESP e a UFPE, com apoio da CAPES, nos proporcionando essa oportunidade única de aprimoramento.

Aos professores do projeto DINTER pela disponibilidade e competência.

À Vânia Soler, secretária da pós-graduação em Patologia da FMB, pela cordialidade, presteza e gentileza em atender.

Aos funcionários do Deptº de Patologia da FMB, da recepção, secretaria e laboratório, sempre gentis e prestativos.

Aos meus colegas de trabalho no Hospital de Cancer de Pernambuco, Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Universidade Federal de Pernambuco que sempre estiveram dispostos a me substituir nas minhas ausências durante os períodos de viagem à Botucatu.

Aos colegas de doutorado, pela amizade que se estabeleceu durante este período de convívio.

RESUMO

Introdução: o carcinoma de mama é uma das principais causas de morte no mundo e seu diagnóstico e tratamento precoces tem importante impacto na evolução clínica. A classificação imunoistoquímica (IHQ) determina o prognóstico do carcinoma e qual a melhor forma terapêutica a ser instituída. Autores sugerem que a cintilografia mamária poderia auxiliar a IHQ nessas definições de prognóstico. **Casuística e Métodos:** este estudo incluiu pacientes portadoras de carcinoma invasivo da mama que tiveram seu diagnóstico no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Em todos os casos foram feitos exames imunoistoquímicos, determinando o índice proliferativo (IP) e a classificação. Associação entre ambos e os achados da cintilografia mamária foram analisadas. **Resultados:** dos 310 pacientes com carcinoma invasivo de mama diagnosticados no período, 243 tiveram sua classificação e IP definidos pela IHQ. Cintilografia normal está associada a baixo IP e a classificações responsivas à hormonioterapia. As pacientes com cintilografia alterada tiveram mais chance de ter IP maior ou igual a 14%, com alta acurácia, alto valor preditivo positivo e alta sensibilidade, e estão significativamente associadas a formas irresponsivas ao tratamento hormonal. Alterações mais intensas associam-se com formas de pior prognóstico. **Conclusão:** cintilografia mamária alterada em pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma invasivo de mama indicam um pior prognóstico, bem como a normalidade indica a existência de classificação tumoral com melhor resposta à quimioterapia hormonal. Esses achados não permitem que a cintilografia de mama substitua a realização do painel prognóstico imunoistoquímico no tratamento dessa doença, mas sim possa orientar o prognóstico e responsividade a droga.

Palavras chaves: carcinoma invasivo de mama; imuno-histoquímica; cintilografia mamária; radioisotopo; medicina nuclear.

ABSTRACT

Introduction: Breast carcinoma is one of the leading causes of deaths in the world and its early diagnosis and treatment have an important impact in the clinic evolution. The Immunohistochemical (IHC) profile determines the prognosis of the carcinoma and which is the best therapy to be established. Authors suggest that scintimammography could help immunohistochemistry (IHC) in these prognosis definitions. **Methods:** This study included patients with invasive breast carcinoma who were diagnosed in the period of 2011-2013 at the Hospital das Clinicas of the Medical School of Botucatu. In all of the cases, IHC exams were performed, determining the proliferative index (PI) and the classification. The association between both results and the scintimammography (SMG) findings were analyzed. **Results:** of the 310 patients with invasive breast carcinoma diagnosed in the period, 243 had their classification and PI defined by the IHC. Normal SMG is associated to low PI and to hormonal therapy responsive classifications. The patients with altered SMG have had more chances of having a PI greater or equal to 14%, with high accuracy, high positive predictive value and high sensibility, and are significantly associated to hormonal therapy unresponsive forms. More intense alterations are associated with forms of poor prognosis. **Conclusion:** altered SMG in patients with histological diagnosis of invasive breast carcinoma indicate a worse prognosis, as well as normally indicates the existence of tumor classification with better response to hormonal chemotherapy. These findings do not allow the replacement of the immunohistochemistry prognosis profile for the scintimammography in the treatment of this disease, but can guide the prognosis and responsiveness to drug.

Key Words: invasive breast carcinoma; immunohistochemistry; scintimammography; radioisotope; nuclear medicine.

Sumário

Resumo	
Abstract	
CAPÍTULO I: Revisão da Literatura	9
Etiologia, Epidemiologia e Incidência do Câncer de Mama	10
Classificação e Prognóstico	13
Cintilografia	20
Referências	22
CAPÍTULO II (manuscrito)	30
Correlação da Cintilografia de Mama com a Classificação	
Imunoistoquímica dos Tumores Mamários	31
Introdução	31
Casuística e Métodos	33
Resultados	38
Discussão	50
Conclusão	54
Referências	54

Capítulo I

REVISÃO DE LITERATURA

Etiologia, Epidemiologia e Incidência do Câncer de Mama

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comumente diagnosticada em mulheres em todos os países^{1,2}.

Em 2012 houve cerca de 1,7 milhões desse diagnóstico em todo o mundo³, o que representa 12% de todos os casos novos de câncer e 25% de todos os cânceres das mulheres.

É responsável por 520 mil mortes ao ano, sendo a segunda causa de óbito por câncer nos países desenvolvidos e a primeira nos países em desenvolvimento⁴.

As taxas de incidência tem diferenças não só entre países distintos, como também dentro das diversas regiões do Brasil.

Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), existirão 57.960 novos casos de câncer de mama ao final de 2016, com um número de mortes de 14.206 mulheres. Assim considera-se que o Brasil tem um risco estimado de cerca de 57 casos de câncer de mama a cada 100 mil mulheres, sendo o câncer mais frequente no sexo feminino, exceto na região Norte que está em segundo lugar (21,29/100mil mulheres)⁵.

A incidência do câncer de mama aumenta com a idade^{6,7}. É raro antes dos 25 anos e, a partir dessa idade, a incidência cresce progressivamente, principalmente a partir dos 30 anos^{5,8}. Há um pico na faixa etária de 75-80 anos, declinando suavemente. A idade média do diagnóstico é de 61 anos para mulheres brancas e 46 anos para afrodescendentes⁸.

Mulheres brancas têm uma incidência maior, porém se comparadas apenas as pacientes abaixo de 40 anos de idade, é maior entre as negras, assim como a mortalidade^{6,7}. Fatores sociais,

como acesso limitado ao sistema de saúde, podem contribuir para essas disparidades, porém existem aspectos biológicos relevantes, como mutações no p53 que são mais comuns na raça negra, sendo biologicamente mais agressivo, com maior probabilidade de serem receptor de estrógeno (RE) negativos e de alto grau^{8,9}

Vários fatores de risco são implicados nessa diferença, tais como idade da menarca, características do ciclo menstrual, idade que tinha no nascimento do primeiro filho, amamentação, uso de contraceptivos orais, obesidade, uso de reposição hormonal na menopausa, atividade física e ingestão de álcool¹⁰. Ainda, mulheres com parentes de primeiro grau com câncer de mama têm um risco aumentado de ter a doença, principalmente se esse membro familiar afetado tiver menos de 40 anos de idade na ocasião do diagnóstico¹¹.

Mulheres com menarca antes dos 11 anos de idade tem um risco maior de 20% comparado ao de mulheres que tiveram acima dos 14 anos de idade. A menopausa tardia também aumenta o risco⁸.

As mulheres que tiveram a primeira gestação a termo antes dos 20 anos de idade tem menor risco do que as nulíparas ou das que tiveram o primeiro filho depois dos 35 anos. Paradoxalmente, a idade do primeiro parto não é fator de risco para as mulheres afrodescendentes⁸.

Ainda, antecedentes de biópsias prévias que mostram hiperplasia atípica aumentam o risco de desenvolver câncer invasivo⁸.

Além desses fatores clínicos que se relacionam à doença, alguns genes são implicados nos casos hereditários de câncer de mama, como o BRCA1 e BRCA2, porém esses correspondem apenas a 10% de todos os casos. Entretanto, essas pessoas com mutações hereditárias tem 90% de chance de desenvolver câncer de

mama⁸. Outros genes também estão implicados, porém em uma proporção menor, como TP53, PTEN, ATM, dentre outros^{12,13}.

Os carcinomas de mama relacionados às mutações hereditárias tendem a ser pouco diferenciados e mais agressivos. Os associados a mutações no gene BRCA1 tendem a ser biologicamente semelhantes aos carcinomas triplo negativos, que será discutido adiante (RE-negativos e HER2-negativos). Os carcinomas associados ao BRCA2 tendem a ser mais RE-positivos⁸.

Cerca de 15 a 20% das mulheres com câncer de mama têm parente de primeiro grau com a doença, porém não apresentam mutação hereditária. Esse aumento de risco se deve, provavelmente, a fatores ambientais e a suscetibilidade de desenvolver neoplasia relacionada a genes de vigilância tumoral. O risco não estará aumentado se o único parente envolvido for a mãe na menopausa⁸.

Outros fatores de risco também são apontados, porém com magnitude da influência não quantificada no *Breast Cancer Risk Assessment Tool* (BCRAT), um dos modelos utilizados para calcular o risco absoluto de uma mulher individualmente desenvolver câncer de mama. Esses fatores são exposição estrogênica, densidade mamária, exposição a radiação, carcinoma de mama contralateral ou de endométrio, dieta, obesidade, sedentarismo, amamentação, toxinas ambientais e fumo⁸.

Os cânceres de mama positivos para receptores hormonais continuam aumentando com o decorrer dos anos, enquanto que os casos que são receptores hormonais negativos e HER2-positivos tendem a permanecer constantes⁸.

Como a mamografia tem maior capacidade de detectar casos RE-positivos e como esses casos muitas vezes são secundários a terapia hormonal da menopausa, o número de casos RE-positivos detectados em mulheres mais velhas vem aumentando⁸.

Portanto, os principais fatores de risco para que ocorra o câncer de mama são hormonais e genéticos, tendo-se, portanto casos esporádicos e hereditários⁸.

A incidência do câncer de mama é de quatro a sete vezes maior nos Estados Unidos e na Europa do que em outros países, porém estima-se que, em 2020, cerca de 70% dos casos ocorrerão nos países em desenvolvimento, pela mudança do estilo de vida com primeira gestação mais tarde e diminuição do tempo de amamentação⁸.

Embora a incidência esteja aumentando em todo o mundo⁷, a sua mortalidade vem diminuindo devido ao diagnóstico precoce e aprimoramento do tratamento. No Brasil, tanto a incidência quanto a mortalidade vêm aumentando^{1,2}.

Classificação e Prognóstico

A maioria, cerca de 95%, dos cânceres mamários são adenocarcinomas, ou seja, tumores de origem epitelial glandular, que são divididos em lesões *in situ* e invasivas⁸.

As lesões *in situ* se referem às neoplasias que não ultrapassaram a camada mioepitelial do revestimento ductal e portanto não tem capacidade de metástase. As lesões invasivas ultrapassam os limites dos ductos e lóbulos através da invasão da membrana basal e, portanto, tem capacidade de infiltrar vasos, estroma e nervos adjacentes e, conseqüentemente, atingir linfonodos e outros órgãos distantes⁸.

Baseado na morfologia, na biologia celular tumoral e na expressão da proteína de ligação e-caderina, os carcinomas são classificados em dois grupos mais comuns: lobular e ductal⁸.

Em análise morfológica exclusiva, o diagnóstico do carcinoma ductal invasivo sem outra especificação ou carcinoma invasivo de

tipo não especial é definido por exclusão, ou seja, não preenchem critérios morfológicos que o qualifiquem para qualquer uma das outras categorias: tubular, cribriforme, papilífero, secretor, adenoide-cístico, mucinoso, metaplásico, micropapilar, produtor de lipídeo, neuroendócrino, apócrino, medular, dentre outros⁸.

Ao longo de muitos anos, o prognóstico e a terapia foram determinadas por essa classificação morfológica associada a informações como o grau arquitetural (capacidade de se organizar em túbulos), grau nuclear (intensidade de atipia do núcleo) e o índice mitótico (contagem de figuras de mitose em 10 campos de grande aumento ao microscópio óptico). Esta associação foi conhecida como Classificação de Nottingham ou Classificação de Scarff-Bloom e Richardson modificado por Elston e Ellis¹⁴⁻¹⁶.

Observou-se que não há diferença entre o período livre de doença e sobrevida total entre os tipos ductal e lobular e que muitas vezes não há reprodutibilidade entre os diferentes observadores para definição dos critérios morfológicos¹⁷⁻²⁰.

Associando-se isso ao avanço dos estudos imunológicos e de expressão gênica, Perou e cols demonstraram, no ano 2000²¹, a necessidade da classificação molecular para definir prognóstico e tratamento dos cânceres de mama.

Assim, esses estudos permitiram identificar subtipos do carcinoma de mama. Os principais marcadores dessa imunofenotipagem são os receptores de hormônios esteroides, tanto de progesterona quanto principalmente de estrogênio, o oncogene HER-2 e a proteína que determina o índice proliferativo. Esses biomarcadores têm função prognóstica e preditiva de comportamento biológico²².

O receptor alfa de estrogênio (RE) é um fator de transcrição nuclear ativado pelo hormônio estrogênio, para regular o crescimento, desenvolvimento e diferenciação do tecido mamário.

Sua positividade no câncer de mama tem um alto valor preditivo para resposta a terapias hormonais adjuvantes, como o uso de tamoxifeno e de inibidores da aromatase (hormonioterapia), que inibem o crescimento das células tumorais dependentes de estrógeno, com significativa redução da recorrência do câncer e prolongamento da sobrevida dos pacientes em qualquer estadio da doença^{23,24,25,26}.

A expressão do receptor de progesterona (RP) é regulada pelo RE, sendo, portanto, sua presença usualmente indicativa de que o receptor alfa está funcionalmente intacto, ajudando na regulação de funções celulares normais, incluindo a proliferação celular. No câncer de mama, a positividade do RP está associada à redução da recorrência local em pacientes com carcinoma ductal *in situ* tratados com tumorectomia e radioterapia, seguido de terapia hormonal adjuvante²⁷.

O HER-2 é uma oncoproteína presente em 15% a 20% dos cânceres de mama, demonstrando um pior prognóstico, com maiores índices de recorrência e maior mortalidade. Sua expressão tem valor preditivo importante, visto que indica que o tratamento com drogas inibidoras da expressão desses oncogene, como por exemplo, o anticorpo monoclonal trastuzumab melhora a taxa de resposta terapêutica, o tempo de progressão da doença e a sobrevivência, quando utilizado sozinho ou em associação à quimioterapia, tanto em pacientes com estágios iniciais quanto com doença metastática^{28,29}.

O Ki-67 é um marcador da proteína nuclear que expressa a divisão celular em qualquer fase do ciclo e portanto define o índice de proliferação celular²².

Inicialmente a classificação imunoistoquímica definiu quatro subtipos: Luminal A, Luminal B, HER-positivo e Triplo negativo,

baseados na imunoexpressão dos receptores de estrógeno e progesterona e da oncoproteína Cerb-B2/Her-2 neu²².

O subtipo luminal revela padrão de expressão similar ao das células epiteliais luminais normais da glândula mamária, incluindo expressão dos genes de citoqueratina de baixo peso molecular 8/18, receptor de estrógeno e genes associados a ativação deste receptor³⁰.

Atualmente, viu-se a necessidade de incluir nesse Painel Prognóstico a definição do índice proliferativo (Ki-67)³¹, sendo a classificação imunoistoquímica adotada a seguinte^{32 - 34}:

- **Luminal A:** RE positivo, RP positivo ou negativo, HER-2 negativo e índice proliferativo (Ki-67) menor que 14%;
- **Luminal B:** RE positivo, RP positivo ou negativo, HER-2 negativo e índice proliferativo (Ki-67) maior ou igual a 14%;
- **Luminal Híbrido:** RE positivo, RP positivo ou negativo, HER-2 positivo e qualquer índice proliferativo (Ki-67);
- **HER-positivo:** RE negativo, RP negativo, HER-2 positivo e qualquer índice proliferativo (Ki-67);
- **Triplo negativo:** RE negativo, RP negativo, HER-2 negativo, qualquer índice proliferativo (Ki-67).

Nessa classificação imunoistoquímica, os subtipos luminal A e luminal B foram caracterizados pela elevada expressão de genes representados pelas células epiteliais luminais. Esses fenótipos estão associados a um melhor prognóstico e respondem à terapêutica com antiestrogênicos, conforme anteriormente descrito. Podem ter expressão RP negativa ou positiva, sendo esta última com resposta ainda melhor à hormonioterapia^{35,36}.

O subtipo luminal híbrido, caracterizado por baixa ou moderada expressão de genes das células epiteliais luminais, está

associado a um prognóstico intermediário, visto que, apesar de ter alguma resposta à terapia hormonal, está particularmente relacionado à recidiva tumoral por apresentar possíveis similaridades com os tumores RE negativos (subtipos HER2 positivo e basal)³⁷⁻³⁹. Também pode ter expressão RP negativa ou positiva, sendo esta última com resposta ainda melhor à hormonioterapia^{29,30}.

O subtipo HER-positivo é caracterizado pela positividade do oncogene HER-2, com RE e RP negativos. A amplificação HER-2 e, concomitantemente, a positividade de sua proteína, é atualmente implicada como um importante biomarcador de prognóstico no carcinoma de mama³⁹⁻⁴², visto que determinam uma evolução ruim, mas com alto valor preditivo de boa resposta ao anticorpo monoclonal trastuzumab⁴³⁻⁴⁶.

O subtipo basal é caracterizado pela positividade de vários genes expressos nas células progenitoras ou células basais/mioepiteliais. De acordo com as mais recentes publicações, este fenótipo mostra positividade para CK5, CK6, CK14, CK17, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), E-caderina e p63, que são proteínas expressas nas células basais/mioepiteliais^{11,44,45,47-50}. Este perfil está ligado frequentemente a mutações genéticas no BRCA1, e é um dos mais intrigantes subtipos tumorais, pois tem associação com o pior prognóstico³⁷⁻³⁹, e não possui alvo terapêutico definido por não prever resposta satisfatória a qualquer droga específica, como os demais subtipos⁴⁵⁻⁴⁷.

Com a observação de que embora com o mesmo tipo histológico, as mulheres tinham comportamento biológico e resposta terapêutica da doença diferentes, o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) incorporou ao sistema de estadiamento fatores prognósticos que devem ser mencionados no exame histopatológico⁵¹:

- 1) **Presença de carcinoma invasivo:** o carcinoma *in situ* por não ter ultrapassado os limites da camada basal (mioepitelial), não tem capacidade de se metastatizar.
- 2) **Metástases a distância:** com a presença de metástase a distância, a chance de cura fica difícil, podendo haver longos períodos de remissão se o tumor for positivo para hormônio através de exame imunoistoquímico⁵².
- 3) **Linfonodos com metátases:** esse é o fator prognóstico mais importante para o carcinoma invasivo na ausência de metástase à distância. Quando os linfonodos estão livres, a taxa de sobrevida livre de doença por 10 anos é em torno de 75%, caindo para 35% com até três linfonodos comprometidos e para 10% quando tem mais de dez linfonodos atingidos.
- 4) **Tamanho do tumor:** segundo mais importante fator prognóstico. Mulheres com tumores menores que 1,0 cm e sem envolvimento de linfonodo têm uma taxa de sobrevida de 10 anos de mais de 90%, enquanto a sobrevida diminui para 77% para cânceres maiores que 2,0 cm.
- 5) **Doença localmente avançada:** tumores com invasão para pele e/ou camada muscular são de pior prognóstico e mais difíceis de serem excisionados.
- 6) **Carcinoma inflamatório:** tumores que apresentam sinais flogísticos na pele e tem envolvimento linfático na pele caracterizado pela presença de êmbolos tumorais linfáticos tem prognóstico ruim. Menos de 10% das mulheres tem taxa de sobrevida de três anos. Mulheres jovens e afro-descendentes são mais comuns de estar nesse grupo, felizmente este representa menos de 3% de todos os cânceres⁵³.

Além desses seis fatores utilizados pela AJCC⁵¹, outros são importantes, alguns por direcionar a terapia contra alvos moleculares específicos:

- **Subtipo histológico:** mulheres com tipos especiais de carcinoma invasivo, como o tubular, apresentam taxa de sobrevida em 30 anos maior que 60%.
- **Grau histológico:** o sistema mais utilizado é o Escore Histológico Nottingham (Scarff-Bloom-Richardson). Trata-se da soma do grau nuclear, formação tubular e taxa mitótica classificando os carcinomas invasivos em três grupos correlacionados com a sobrevida⁵⁴.
- **Receptores de estrogênio e progesterona:** através do exame imunoistoquímico detecta a presença de receptores nucleares hormonais. Oitenta por cento dos pacientes que são RE e RP positivos respondem a terapia hormonal, enquanto só 40% respondem se apenas o RE for positivo.
- **Proteína Cerb-B2/neu (HER-2):** a superexpressão está associada a menor sobrevida, porém, é preditor a resposta a terapia com trastuzumab ou lapatinib.
- **Invasão linfovascular:** determina um prognóstico pobre para mulheres sem metástase linfonodal e é fator de risco para recorrência local.
- **Índice proliferativo:** medida, no exame de rotina, pela contagem mitótica durante o exame morfológico histopatológico (como parte da graduação histológica mencionada anteriormente) ou pela detecção de proteínas celulares produzidas durante o ciclo celular (Ki-67). Carcinomas com alta índice proliferativo tem pior prognóstico, porém respondem melhor à quimioterapia.

- **Conteúdo de DNA:** quantidade de DNA por célula tumoral definida pela análise fluxocitométrica. Tumores com índices de DNA anormais tem pior prognóstico.
- **Resposta à terapia neoadjuvante:** método em que o paciente faz o tratamento antes da cirurgia. Os pacientes que apresentam uma completa resposta patológica (sem câncer residual na mama ou linfonodos) tem mais de 95% de chance de sobreviver em contraste com o prognóstico pobre desse grupo num todo⁵³.
- **Perfil de expressão genética:** preditor de sobrevida e do intervalo livre de doença e diferencia os pacientes que irão se beneficiar com um determinado tipo de quimioterapia⁵⁵.

Cintilografia

A cintilografia de mama é um método de diagnóstico por imagem, não-invasivo, capaz de detectar tumores de mama⁵⁶.

Dentre os diversos radiofármacos empregados como agentes nesse procedimento, o mais utilizado é o sestamibi-^{99m}Tc⁵⁶.

O sestamibi-^{99m}Tc que se distribui nos tecidos através do fluxo sanguíneo e penetra nas células por difusão passiva, pela diferença do potencial transmembranico, fixando-se as mitocôndrias, principalmente nas células malignas com maior replicação celular. Assim, o maior acúmulo na lesão será proporcional a densidade e atividade mitocondrial, da celularidade, da angiogênese, da proliferação celular e da desmoplasia⁵⁶.

As lesões com maior atividade metabólica tem uma captação mais intensa do radiofármaco, isto é usado para predizer malignidade^{56,57}.

Além de auxiliar no diagnóstico e na avaliação de malignidade, a cintilografia de mama também tem sido utilizada

como fator preditivo de resposta à quimioterapia, visto que é o único método por imagem que fornece informação sobre a taxa de retenção do quimioterápico dentro da célula^{56,57}. O mecanismo de acúmulo do sestamibi na célula tumoral é multifatorial: chegam na célula dependente do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular; penetra na célula por difusão passiva, dependente do potencial transmembranico negativo (em células malignas o potencial transmembrânico se negativa até dez vezes mais que em células não malignas); se liga as mitocôndrias (quanto maior o número de mitocôndrias, maior a concentração de sestamibi). O acúmulo do sestamibi também é dependente do grau de angiogênese, da presença de vasos mal formados, atividade desmoplásica e celularidade. Quanto maior o número de fatores e maior sua expressão, maior a concentração de sestamibi. De modo similar aos quimioterápicos, o sestamibi serve de substrato à proteína P, presente na membrana celular. Essa proteína promove a saída dos quimioterápicos e do sestamibi da célula, sendo que o sestamibi-^{99m}Tc pode ser imageado. Quanto maior a expressão da glicoproteína P, maior a saída das drogas quimioterápicas, diminuição do tempo de permanência celular e consequentemente diminui a apoptose e o efeito quimioterápico. Calcula-se o índice de retenção intracelular com sestamibi-^{99m}Tc em imagem de dez minutos e uma hora depois. Retenção maior que 40% em uma hora significa boa resposta^{56,57}.

Alguns autores sugerem que o uso dessa técnica também pode correlacionar os achados de imagem com os subtipos imunoistoquímicos do câncer de mama, o que poderia configura-se como um exame não invasivo com capacidade de classificar grupos prognósticos, sugerindo terapias adjuvantes e sua resposta⁵⁸.

REFERÊNCIAS

- 1- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society; 2008.
- 2- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistic Review 1975 – 2007. Natl Cancer Inst. Bethesda, MD: 2009-2010 [acesso em 11 mar 2016]. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/
- 3- World Cancer Research Fund International. Breast Cancer Statistics [Internet]. Londres; 2015. [acesso em 2016 mar 11]. Disponível em: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/breastcancer-statistics>.
- 4- Instituto Oncoguia. Principais Dados Estatísticos sobre o Câncer de Mama [Internet]. [s.l.]; [2014 out 05; acesso em 11 mar 2016]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/principais-dados-estatisticos-sobreo-cancer-de-mama/6562/34/>.
- 5- Ministério da Saúde (Brasil), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipos de câncer: mama [Internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; [s.d.] [acesso em 02 fev 2016]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>.
- 6- Anderson WF, Rosenberg PS, Menashe I, Mitani A, Pfeiffer RM. Age-related crossover in breast cancer incidence rates between black and white ethnic groups. J Natl Cancer Inst 2008; 100:1804-14. PubMed; PMID 19066264.
- 7- Cancer Incidence – Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registries Research Data. Nat Cancer Inst.

- Bethesda, MD. [2016 abr 15; acesso em 02 fev 2016].
Disponível em: <http://seer.cancer.gov/data/metadata.html>.
- 8- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Patologia básica: bases patológicas das doenças. 9.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
 - 9- Hayanga AJ, Newman LA. Investigating the phenotypes and genotypes of breast cancer in women with african ancestry: the need for more genetic epidemiology. Surg Clin North Am. 2007. 87:551.
 - 10-Bernstein L, Teal CR, Joslyn S, Wilson J. Ethnicity-related variation in breast cancer risk factors. Cancer. 2003 jan 1;97 (1 Suppl):222-9.
 - 11-Lomond N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A. Family history of breast and ovarian cancer and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population based series of early-onset breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2001;93:1215-23. DOI: 10.1093/jnci/93.16.1215.
 - 12-Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. Maturitas. 2001;38:103-13;discussion 113-6.
 - 13-National Cancer Institute. Genetics of breast and ovarian cancer (PQD). Health Professional Version. 2005 set 18. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
 - 14-Elston CW, Ellis IO. 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. 1991;19:403-10. PubMed; PMID 1757079.
 - 15-Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol. 2008 jul 1;26(19):3153-8. PubMed; PMID 18490649.

- 16-Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AH, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 set;111(1):1217. PubMed; PMID 17929165.
- 17-Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004 fev 17;6:R149-56. DOI: 10.1186/bcr767.
- 18-Mersin H, Yildirim E, Gulben K, Berberoğlu U. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(4):390-5. PubMed; PMID 12711296.
- 19-Molland JG, Donnellan M, Janu NC, Carmalt HL, Kennedy CW, Gillett DJ. Infiltrating lobular carcinoma: a comparison of diagnosis, management and outcome with infiltrating duct carcinoma. *Breast.* 2004;13:389-96.
- 20-Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999 ago 3;96(16):9212-7.
- 21-Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 ago 17;406:747-52. DOI 10.1038/35021093.
- 22-Allred, Craig D, Bhargava, Rohit, Dabbs DJ, Davide J. Predictive and Prognostic Marker Testing in Breast Pathology: Immunophenotypic Subclasses of Disease. In: Dabbs DJ. *Breast Pathology.* Filadélfia: Elsevier; 2012. p.151-72.
- 23-Elledge RM, Allred DC. Clinical aspects of estrogen and progesterone receptors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast.* Filadélfia: Lippincott USA; 2004. p.602-17.

- 24-Dahabreh IJ, Linardouc H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*. 2008 jun;13(6):620-30. DOI: 10.1634/theoncologist.20080001
- 25-Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 20;30(12):126873. PubMed; PMID 22393101.
- 26-Clarke RB. Steroid receptors and proliferation in the human breast. *Steroids* 2003;68(10-13):789-94. PubMed; PMID: 14667969.
- 27-Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):809-20. PubMed; PMID: 16495393.
- 28-Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in Her2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72. PubMed; PMID: 16236737.
- 29-Sorlie T. Molecular classification of breast tumors: toward improved diagnostics and treatments. *Methods Mol Biol*. 2007;360:91-114. PubMed; PMID: 17172726.
- 30-Zhao H, Langerod A, Ji Y, Nowels KW, Nesland JM, Tibshirani R, et al. Different genes expression patterns in invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Mol Biol Cell*. 2004;15(6):2523-36. DOI: 10.1091/mbc.E03-11-0786.
- 31-Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With

- Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736-750. DOI: 10.1093/jnci/djp082.
- 32-Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 maio 14;100(18):10393-8. DOI: 10.1073/pnas.1732912100.
- 33-Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 set 11;98(19):10869-74. DOI: 10.1073/pnas.191367098.
- 34-Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer.* 2010 dez 1;17(4):245-62. DOI: 10.1677/ERC-10-0136.
- 35-Sorlie T. Molecular classification of breast tumors: toward improved diagnostics and treatments. *Methods Mol Biol.* 2007;360:91-114.
- 36-Zhao H, Langerod A, Ji Y, Nowells KW, Nesland JM, Tibshirani R, et al. Different genes expression patterns in invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Mol Biol Cell.* 2004 jun 1;15(6):2523-36. DOI: 10.1091/mbc.E03-11-0786.
- 37-Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel .A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003 jul 8;100(14):841823. DOI: 10.1073/pnas.0932692100.
- 38-Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et. al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc*

- Natl Acad Sci USA. 2001; 98(19):10869-74. DOI: 10.1073/pnas.191367098.
- 39-Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as 2. distinct disease entities. Eur J Cancer. 2004 dec 1;40(18):2667-75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2004.08.021>.
- 40-Sorlie T, Wang Y, Xiao C, Johnsen H, Naume B, Samaha RR, et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. BMC Genomics. 2006 maio 26;7: 127. DOI: 10.1186/14712164-7-127.
- 41-Ross JS, Fletcher JA. HER-2/neu (c-erb-B2) gene and protein in breast cancer. Am J Clin Pathol. 1999;112(1 Suppl1):S53-67. PubMed; PMID: 10396301.
- 42-Tanner M, Gancberg D, Di Leo A, Larsimont D, Rouas G, Piccart MJ, et al. Chromogenic in situ hybridization: a practical alternative for fluorescence in situ hybridization to detect HER-2/neu oncogene amplification in archival breast cancer samples. Am J Pathol. 2000 nov 1;157(5):1467-72. PubMed; PMID: 11073807.
- 43-Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 1. 2000 jan 7;100(1):57-70. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).
- 44-Bertucci F, Birnbaum D, Gonçalves A. Proteomics of breast carcinoma: principles and potential clinical applications. Mol Cell Proteomics. 2006 maio 29;5(10):1772-86. DOI: 10.1074/mcp.R600011-MCP200.
- 45-Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer

- Res. 2004 ago 15;10(16):5367-74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220.
- 46-Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Herceptin Multinational Investigator Study Group. *Semin Oncol.* 1999;26(4 Suppl12):71-7. PubMed; PMID: 10482196.
- 47-Matos I, Oufloth R, Alvarenga M, Zeferino LC, Schmitt F. P63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchows Arch.* 2005 jul 13;447(4):68894. DOI: 10.1007/s00428-005-0010-7.
- 48-Paredes J, Lopes N, Milanezi F, Schmitt FC. P-cadherin and cytokeratin 5: useful adjunct markers to distinguish basal-like ductal carcinomas in situ. *Virchows Arch.* 2007;450(1):73-80. DOI:10.1007/s00428-006-0334y.
- 49-Paredes J, Albergaria A, Carvalho S, Schmitt FC. Basal-like breast carcinomas: identification by P-cadherin, P63 and EGFR basal cytokeratins expression [abstract]. *Appl Cancer Res.* 2006 dez;26(2):4155.
- 50-Dufloth RM. Carcinoma de mama hereditário em mulheres brasileiras: mutações dos genes de BRCA 1 e BRCA2, polimorfismos dos genes de reparo do DNA e caracterização imunoistoquímica pela técnica de tissue microarray [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2004.
- 51-Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual.* 7.ed. New York: Springer-Verlag; 2010. 718p.
- 52-Ellis IO, Elston CW. Histologic grade. In: O'Malley FP, Pinder SE, editores. *Breast Pathology.* Filadélfia: Elsevier; 2006. P.225-33.

- 53-Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):814-9. PubMed; PMID: 18258991.
- 54-Yoder BJ, Wilkinson EJ, Massoll NA. Molecular and morphologic distinctions between infiltrating lobular and ductal carcinoma of A MAMA. *Breast J*. 2007 Mar-Apr;13(2):172-9. PubMed; PMID: 17319859.
- 55-Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5287-312. PubMed; PMID: 17954709.
- 56-Koga KH. Cintilografia de mamas com sestamibi-99mTc na avaliação da resposta quimioterápica pré-operatória: análise quantitativa [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista. Curso de Medicina. Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, 2009.
- 57-Moriguchi SM. Cintilografia com sestamibi[99mTc] na detecção do câncer de mama: análise quantitativa e qualitativa [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista. Curso de Medicina. Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, 2009.
- 58-Cutrone JA, Yospur LS, Khalkhali I, Tolmos J, Devito A, Diggles L, et al. Immunohistologic assessment of technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant breast lesions. *J Nucl Med*. 1998 Mar;39(3):449-53. PubMed; PMID: 9529290.

Capítulo II

CORRELAÇÃO DA CINTILOGRAFIA DE MAMA COM A CLASSIFICAÇÃO IMUNOISTOQUÍMICA DOS TUMORES MAMÁRIOS

Luciana Gurgel da Trindade Meira Henriques^{1,2}, Mariangela Esther Alencar Marques²

1 Universidade Federal de Pernambuco/UFPE

2 Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comumente diagnosticada em mulheres de todo o mundo^{1,2}, com 520 mil mortes ao ano, sendo a segunda causa de óbito por câncer nos países desenvolvidos e a primeira nos países em desenvolvimento³. Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), existirão 57.960 novos casos de câncer de mama ao final de 2016, com um número de mortes de 14.206 mulheres.

Embora a incidência esteja aumentando em todo o mundo⁴, a sua mortalidade vem diminuindo devido ao diagnóstico precoce e aprimoramento do tratamento^{1,2}.

Cerca de 95% dos cânceres mamários são adenocarcinomas, ou seja, tumores de origem epitelial glandular. Baseado na morfologia, na biologia celular tumoral e na expressão da proteína de ligação e-cadherina, os carcinomas são classificados em dois grupos mais comuns: lobular e ductal⁵.

Ao longo de muitos anos, o prognóstico e a terapia foram orientadas por essa classificação morfológica associada a informações como o grau arquitetural (capacidade de se organizar em túbulos), grau nuclear (intensidade de atipia do núcleo) e o índice mitótico (contagem de figuras de mitose em 10 campos de grande aumento ao microscópio óptico). Essa associação foi conhecida

como Classificação de Nottingham ou Classificação de Scarff-Bloom e Richardson modificado por Elston e Ellis⁵⁻⁸.

Com o avanço dos estudos imunológicos e de expressão gênica, Perou e cols demonstraram, no ano 2000, a necessidade da classificação imunoistoquímica para definir prognóstico e tratamento dos cânceres de mama, através desse exame em tecidos adquiridos por biópsia⁹.

Estudos permitiram identificar subtipos imunoistoquímicos do carcinoma de mama. Os principais marcadores são os receptores de hormônios esteroides, tanto de progesterona (RP), quanto principalmente de estrógeno (RE), o oncogene Cerb-B2/neu (HER-2) e a proteína que determina o índice proliferativo (Ki-67). Esses biomarcadores têm função prognóstica, já que se relacionam à agressividade inata dos tumores invasivos e a necessidade de terapias adjuvantes pós-resssecção cirúrgica, e função preditiva, visto que preveem a resposta a determinados tipos específicos dessa terapia¹⁰.

De acordo com a combinação de expressão desses biomarcadores, define-se a classificação imunoistoquímica dos cânceres de mama, distinguindo cinco subtipos em ordem crescente de gravidade¹¹⁻¹⁴: Luminal A, Luminal B, Luminal HÍBRIDO, HER-positivo e Triplo negativo.

Já a cintilografia de mama é um método de diagnóstico por imagem, não-invasivo, capaz de detectar a existência de tumores¹⁵. Alguns autores sugerem que o uso dessa técnica também pode correlacionar os achados de imagem com os subtipos imunoistoquímicos do câncer de mama, o que poderia configura-se como capaz de classificar grupos prognósticos, sugerindo terapias adjuvantes e suas respostas^{16,17}.

Assim, esse estudo pretende analisar a associação entre os achados cintilográficos e a classificação imunoistoquímica de carcinomas invasivos de mama.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo seguiu as normas da resolução 466/12 que trata de ética em pesquisa com seres humanos, e foi aprovado na Comissão de Ética e Pesquisa por meio da Plataforma Brasil, parecer 1.621.776.

Foram avaliadas pacientes portadoras de carcinoma invasivo da mama, que tiveram seu diagnóstico no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

O diagnóstico de carcinoma invasivo de mama foi dado pela equipe de médicos patologistas daquela instituição através de exame histológico de tecido mamário adquirido por biópsia de mama e/ou cirurgia, e realizada imunoistoquímica para avaliar prognóstico.

Foram incluídos apenas os casos em que também foi realizada cintilografia de mama durante a investigação da paciente, com laudo liberado pela equipe médica do serviço de medicina nuclear da mesma instituição.

Todas as lâminas de histologia e imunoistoquímica foram revisadas pela autora principal desse estudo, e foram excluídos os casos em que não foi possível determinar a classificação do carcinoma e/ou seu índice proliferativo apenas pelo exame imunoistoquímico, tendo sido necessária a realização de outro exame complementar para tal definição, visando analisar a associação apenas da classificação imunoistoquímica com a cintilografia.

Com o intuito de avaliar o prognóstico do carcinoma invasivo

de mama através da imunoistoquímica, bem como a possibilidade de resposta a drogas adjuvantes ao tratamento cirúrgico e/ou radioterápico, o que é chamado de painel prognóstico ou classificação imunoistoquímica dos carcinomas de mama, foram utilizados os seguintes parâmetros, nas áreas de hotspot:

- 1- Índice Proliferativo (IP): avaliado pelo percentual do campo da lâmina que está preenchido por células malignas em proliferação, com núcleo marcado pelo Ki-67. A literatura considera um pior prognóstico quando o IP é maior ou igual a 14%¹⁰.
- 2- Classificação Imunoistoquímica: baseada nos achados de diferentes reações imunoistoquímicas (figura 1), com marcadores distintos, quais sejam, Ki-67 para determinar o IP, receptores de estrógeno (RE) e de progesterona (RP), e proteína Cerb-B2/neu (HER-2). De acordo com o percentual encontrado do IP e a positividade ou não para esses marcadores, classificam-se os carcinomas em Luminal A, Luminal B, Luminal Híbrido, HER-positivo e Triplo negativo. Essa classificação também define prognóstico e responsividade a drogas¹⁸.
 - Luminal A: RE positivo, qualquer RP, HER-2 negativo e IP menor que 14%; melhor prognóstico com boa resposta à hormonioterapia;
 - Luminal B: RE positivo, qualquer RP, HER-2 negativo e IP maior ou igual que 14%; bom prognóstico com boa resposta à hormonioterapia;
 - Luminal Híbrido: RE positivo, qualquer RP, HER-2 positivo e qualquer IP; prognóstico intermediário com alguma resposta à hormonioterapia, porém tem maior chance de recidiva tumoral quando comparado às

classificações anteriores; pode ter benefício com a associação de anticorpo monoclonal ao tratamento;

- HER-positivo: RE e RP negativos, HER-2 positivo e qualquer IP; evolução ruim, mas com boa resposta à terapia com anticorpo monoclonal;
- Triplo negativo: RE, RP e HER-2 negativos e qualquer IP; pior prognóstico e sem alvo terapêutico definido por não prever resposta satisfatória à terapia hormonal ou com anticorpo monoclonal;

Quanto às cintilografias mamárias, utilizando sestamibi-^{99m}Tc como radiofármaco, foram realizadas imagens nas projeções laterais, oblíquas posteriores e anterior de tórax. Os resultados normais e alterados foram definidos baseado na hiperconcentração do radiofármaco (figura 2), conforme abaixo:

- Cintilografia normal (ou negativa): quando a imagem evidencia concentração difusa do radiofármaco, seja homogênea ou heterogênea (figura 2-A).
- Cintilografia alterada (ou positiva): quando existe hiperconcentração focal do radiofármaco, em diferentes níveis de intensidade, assim sendo classificada como discreta (figura 2-B), moderada (figura 2-C) ou acentuada (figura 2-D).

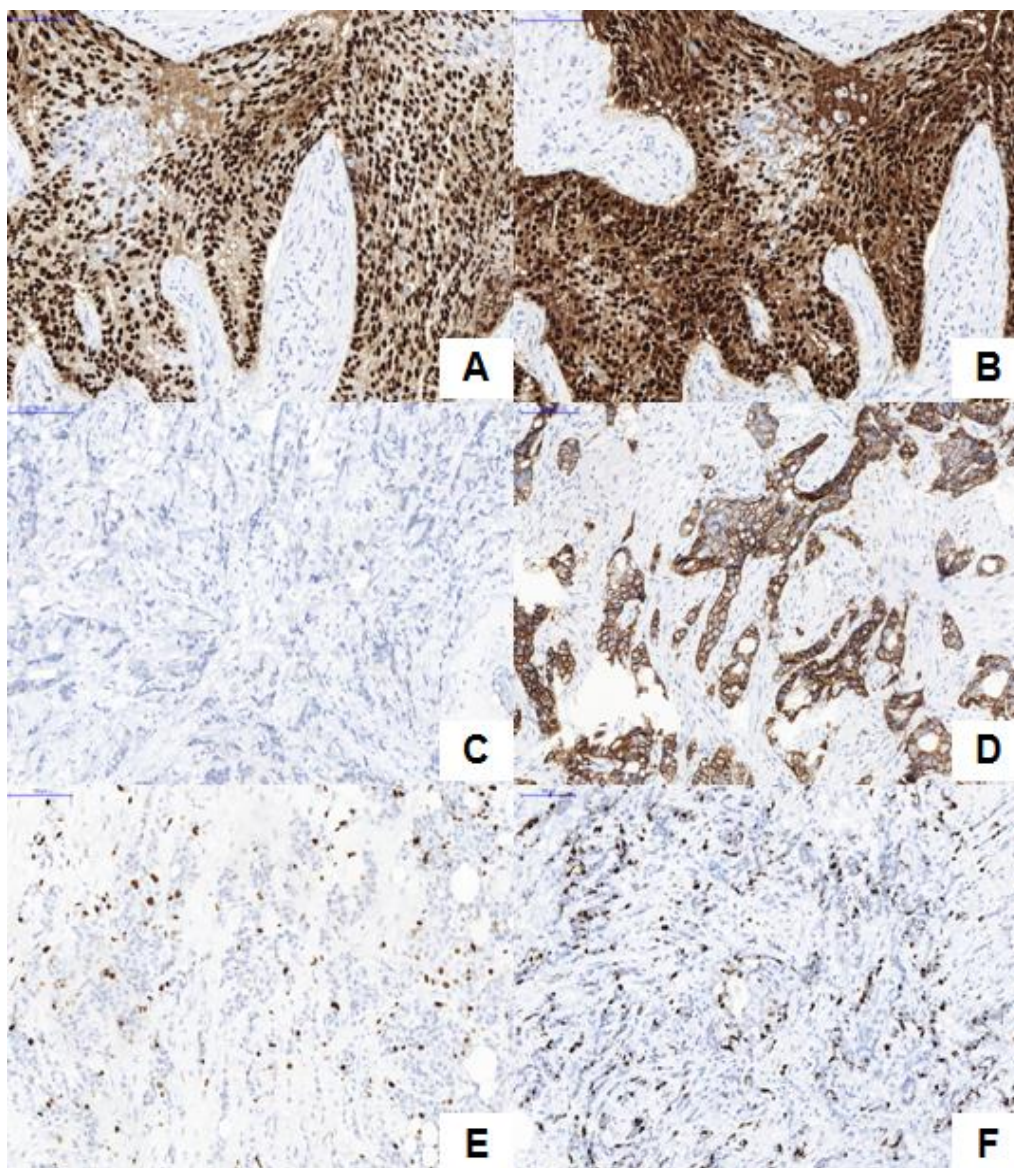


Figura 1. Resultados de reações imunoistoquímicas com marcadores de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), proteína Cerb-B2/neu (HER-2) e Ki-67: (A) RE positivo; (B) RP positivo; (C) HER-2 negativo; (D) HER-2 positivo; (E) Ki-67 menor que 14%; (F) Ki-67 maior que 14%.

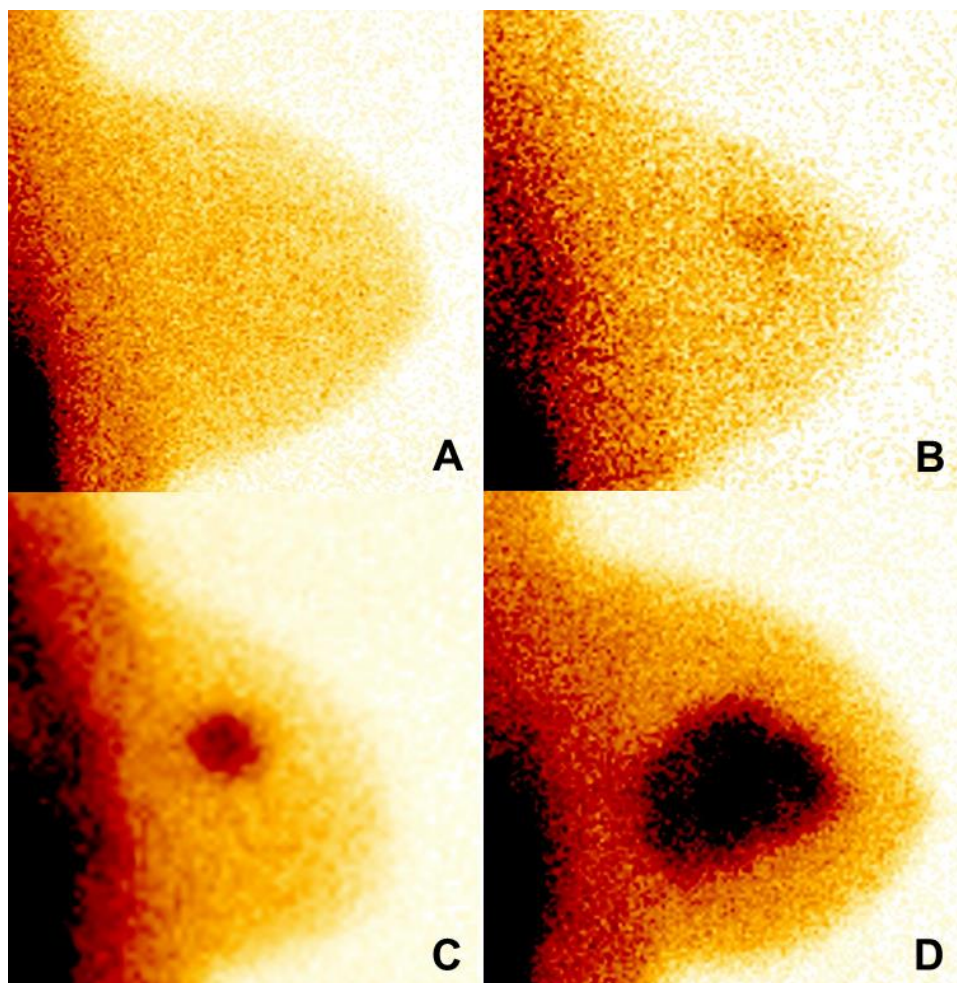


Figura 2. Resultados de cintilografia mamária utilizando sestamibi ^{99m}Tc como radiofármaco. (A) Cintilografia normal: hiperconcentração difusa do radiofármaco. (B, C, D) Cintilografias alteradas: hiperconcentração focal do radiofármaco em diferentes intensidades (B – discreta, C – moderada, D – acentuada).

Foram analisadas associações entre os achados cintilográficos e o IP, com diferentes pontos de corte, e entre a cintilografia e os tipos de carcinoma de acordo com a classificação imunoistoquímica. Dessa forma se pretende analisar se o resultado da cintilografia mamária consegue definir um painel prognóstico do carcinoma de mama, mesmo na ausência do resultado da imunoistoquímica.

Essas associações foram analisadas através do teste de Chi-quadrado, estimando a razão de chances pelo oddis-ratio (OR), intervalo de confiança a 95% e significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

Ainda, na análise dos percentuais de IP encontrados nos diferentes grupos de achados à cintilografia e na avaliação da acurácia desse método quanto à definição de pior prognóstico pela percentual de IP maior ou igual 14%, foram utilizados o teste de comparação de medianas Kruskal-Wallis e a Curva ROC respectivamente, sendo apresentada a estatística C (área sob a curva) como medida de acurácia. Foram estimados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, com seus respectivos intervalos de confiança, da alteração cintilográfica na determinação do IP.

RESULTADOS

O total da amostra levantada foi de 310 pacientes com diagnóstico histopatológico e imunoistoquímico de carcinoma invasivo de mama e que também foram examinadas com cintilografia mamária, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Após exclusão das pacientes nas quais não foi possível determinar a classificação do carcinoma e/ou seu índice proliferativo apenas pelo exame imunoistoquímico, a amostra final foi de 243 pacientes, as quais foram agrupadas de acordo com o índice proliferativo (IP) encontrado e com a classificação imunoistoquímica, em relação aos achados da cintilografia mamária (normal ou com alteração discreta, moderada ou acentuada).

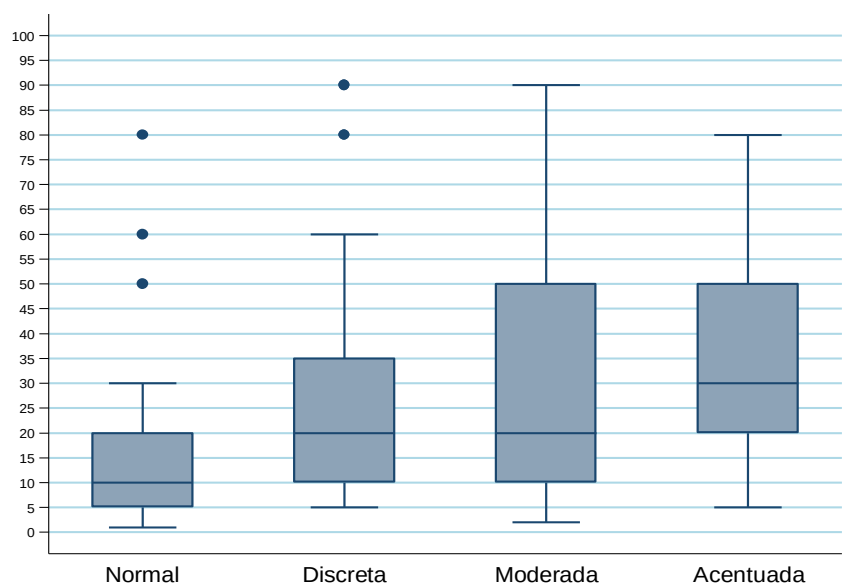
Tabela 1. Distribuição do índice proliferativo determinado pelo exame imunoistoquímico segundo o resultado da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia*	Índice Proliferativo		
	Mínimo – Máximo	Mediana**	P ₂₅ – P ₇₅
Normal	1% - 80%	10%	5% - 20%
Discreta	5% - 90%	20%	10% - 35%
Moderada	2% - 90%	20%	10% - 50%
Acentuada	5% - 80%	30%	20% - 50%

* Resultado da cintilografia: análise entre cintilografia normal e os diferentes graus de intensidade de alteração (discreta, moderada ou acentuada).

** Teste de comparação de medianas – Kruskal-Wallis: $p=0,0001$.

Gráfico 1. Níveis de índice proliferativo segundo resultados da cintilografia mamária (normal ou com alteração discreta, moderada ou acentuada) em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.



Na tabela 1 e no gráfico 1 observa-se que a distribuição do índice proliferativo difere significativamente ($p=0,0001$) quando comparadas as medianas entre os grupos de pacientes de acordo

com o resultado da cintilografia, onde se vê que as pacientes com exame normal têm baixo IP (menor que 14%), enquanto que os pacientes com alterações cintilográficas discreta e moderada tiveram IP mais alto e com distribuição semelhante, sendo maior o nível de IP no grupo com alteração acentuada, conforme apresentado na tabela 1 e no gráfico 1.

Tabela 2. Associação do índice proliferativo com ponto de corte em 14% e os resultados da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia	Todos os pesquisados	Índice Proliferativo		OR (IC 95%)	p-valor
		≥ 14%	< 14%		
Modelo 1*					
Normal	34 (14,0%)	13 (38,2%)	21 (61,8%)	Referência	-
Alterada	209 (86,0%)	151 (72,2%)	58 (27,8%)	4,21 (1,97–8,94)	0,000
Modelo 2**					
Normal	34 (14,0%)	13 (38,2%)	21 (61,8%)	Referência	-
Discreta	37 (15,2%)	27 (73,0%)	10 (27,0%)	4,36 (1,60–11,9)	0,004
Moderada	123 (50,6%)	86 (69,9%)	37 (30,1%)	3,75 (1,70–8,29)	0,001
Acentuada	49 (20,2%)	38 (77,5%)	11 (22,5%)	5,58 (2,13–14,6)	0,000

* Modelo 1: análise entre cintilografia normal e alterada.

** Modelo 2: análise entre cintilografia normal e os diferentes graus de intensidade de alteração (discreta, moderada ou acentuada).

Tabela 3. Associação do índice proliferativo com ponto de corte em 20% e os resultados da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia	Todos os pesquisados	Índice proliferativo		OR (IC 95%)	p-valor
		≥ 20%	< 20%		
Modelo 1*					
Normal	34 (14,0%)	12 (35,3%)	22 (64,7%)	Referência	-
Alterada	209 (86,0%)	140 (67,0%)	69 (33,0%)	3,72 (1,74–7,95)	0,001
Modelo 2**					
Normal	34 (14,0%)	12 (35,3%)	22 (64,7%)	Referência	-
Discreta	37 (15,2%)	25 (67,6%)	12 (32,4%)	3,82 (1,43–10,2)	0,008
Moderada	123 (50,6%)	77 (62,6%)	46 (37,4%)	3,06 (1,39–6,78)	0,006
Acentuada	49 (20,2%)	38 (77,5%)	11 (22,5%)	6,33 (2,39–16,7)	0,000

* Modelo 1: análise entre cintilografia normal e alterada.

** Modelo 2: análise entre cintilografia normal e os diferentes graus de intensidade de alteração (discreta, moderada ou acentuada).

Tabela 4. Associação do índice proliferativo com ponto de corte em 30% e os resultados da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia	Todos os pesquisados	Índice proliferativo		OR (IC 95%)	p-valor
		≥ 30%	< 30%		
Modelo 1*					
Normal	34 (14,0%)	6 (17,6%)	28 (82,4%)	Referência	-
Alterada	209 (86,0%)	102 (48,8%)	107 (51,2%)	4,45 (1,76–11,2)	0,002
Modelo 2**					
Normal	34 (14,0%)	6 (17,6%)	28 (82,4%)	Referência	-
Discreta	37 (15,2%)	13 (35,1%)	24 (64,9%)	2,52 (0,83–7,67)	0,102
Moderada	123 (50,6%)	59 (48,0%)	64 (52,0%)	4,30 (1,66–11,1)	0,003
Acentuada	49 (20,2%)	30 (61,2%)	19 (38,2%)	7,36 (2,57–21,1)	0,000

* Modelo 1: análise entre cintilografia normal e alterada.

** Modelo 2: análise entre cintilografia normal e os diferentes graus de intensidade de alteração (discreta, moderada ou acentuada).

Classificado o IP tomando como ponto de corte maior ou igual a 14%, observa-se que, entre as pacientes com diagnóstico normal na cintilografia, 38,2% tinham esse nível de IP, enquanto que entre as pacientes com alteração cintilográfica discreta, moderada ou acentuada, a grande maioria das pacientes (72,2%) teve IP acima de 14%. De acordo com a análise, pacientes com cintilografia alterada tiveram 4,21 vezes mais chance de ter IP acima de 14% em relação ao grupo de cintilografia normal, e essa associação foi estatisticamente significativa. Não houve discriminação em relação à intensidade (discreta, moderada ou acentuada) da alteração no que se refere ao IP (tabela 2).

Em relação ao IP com ponto de corte maior ou igual a 20%, os resultados foram semelhantes ao ponto de corte de 14%, onde uma cintilografia alterada aumenta em 3,72 vezes a chance de uma paciente ter um IP maior que 20% (tabela 3).

Com o aumento do ponto de corte do IP para 30%, há um maior poder da cintilografia mamária em identificar os pacientes com esse nível de IP quando evidencia alterações de moderada ou acentuada intensidade, e as pacientes com essas alterações têm cerca de quatro e sete vezes mais chance de ter IP acima de 30%, respectivamente (tabela 4).

O gráfico 2 mostra que com os pontos de corte de 14% e 20%, há uma discriminação das cintilografias que demonstram alteração, enquanto que no ponto de corte de 30% há uma identificação dos casos de cintilografia com alteração mais intensa (moderada e acentuada).

Gráfico 2. Percentual de pacientes com níveis de índice proliferativo acima do ponto de corte segundo resultado da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

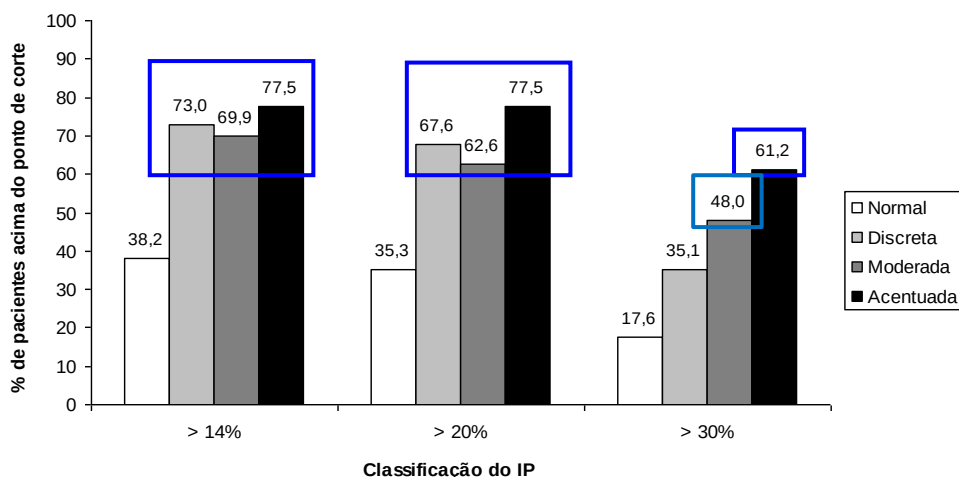


Gráfico 3. Curva ROC do índice proliferativo com ponto de corte de 14% segundo o resultado da cintilografia mamária (normal e alterada), em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

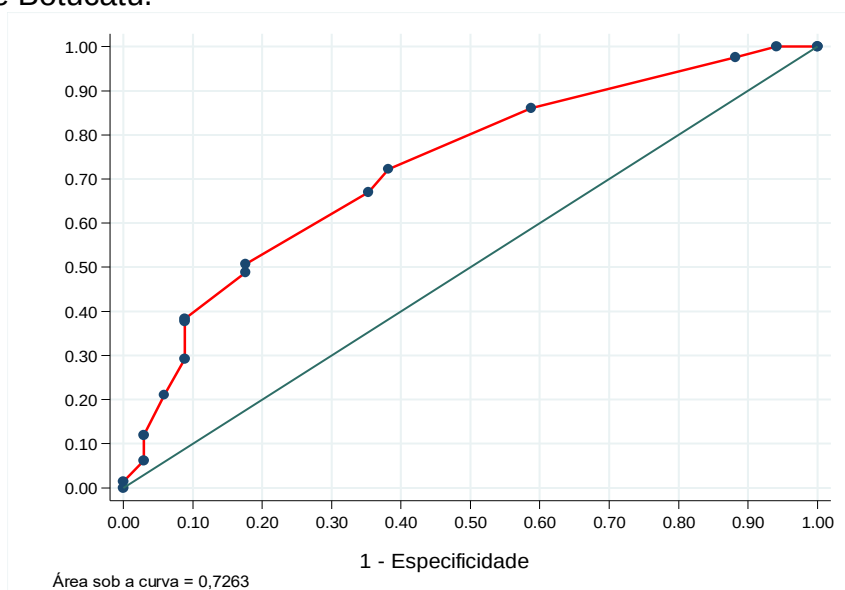


Tabela 5. Associação do índice proliferativo com ponto de corte de 14% e o resultado da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia*	Índice proliferativo		Medidas de acurácia (IC 95%)
	$\geq 14\%$	$< 14\%$	
Alterada	151	58	Sensibilidade = 92,1% (87,9 – 96,3)
Normal	13	21	Especificidade = 26,6% (16,8 – 36,3)
Total	164	79	VPP** = 72,2% (66,2 – 78,3) VPN*** = 61,8% (45,4 – 78,1)

* Resultado da cintilografia: análise entre cintilografia normal e alterada.

** VPP: valor preditivo positivo.

*** VPN: valor preditivo negativo.

Considerando o ponto de corte de 14% para o índice proliferativo como marcador de gravidade, e calculando as medidas de acurácia segundo o resultado alterado da cintilografia, observa-se que o nível de acurácia da cintilografia em identificar casos de pior prognóstico ($IP \geq 14\%$) foi de 72,6% (gráfico 3).

A sensibilidade estimada foi de 92,1%, ou seja, a probabilidade de uma cintilografia ter resultado alterado entre as pacientes com IP maior ou igual a 14% é de 92,1% ou, avaliando de outra forma, de cada 100 pacientes com $IP \geq 14\%$, 92 vão ter a cintilografia classificada como tendo alteração discreta, moderada ou acentuada (tabela 5).

Quanto à especificidade, a cintilografia apresentou um percentual de apenas 26,6%, ou seja, a cada 100 pacientes com IP menor que 14%, apenas 27 vão ter a cintilografia classificada como normal (tabela 5).

As tabelas 6 a 10 mostram as análises de associação entre cada classificação imunoistoquímica de carcinoma mamário e o resultado dos achados cintilográficos.

Tabela 6. Associação entre a classificação imunoistoquímica do carcinoma de mama LUMINAL A e o resultado da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia	Não Luminal A n (%)	Luminal A n (%)	OR (IC 95%)	p-valor
Modelo 1*				
Normal	16 (47,1%)	18 (52,9%)	Referência	-
Alterada	159 (76,1%)	50 (23,9%)	3,58 (1,70 – 7,53)	0,001
Modelo 2**				
Normal	16 (47,1%)	18 (52,9%)	Referência	-
Discreta	29 (78,4%)	8 (21,6%)	4,08 (1,45 – 11,4)	0,008
Moderada	91 (74,0%)	32 (26,0%)	3,20 (1,46 – 7,01)	0,004
Acentuada	39 (79,6%)	10 (20,4%)	4,39 (1,67 – 11,5)	0,003

* Modelo 1: análise entre cintilografia normal e alterada.

** Modelo 2: análise entre cintilografia normal e os diferentes graus de intensidade de alteração (discreta, moderada ou acentuada).

Tabela 7. Associação entre a classificação imunoistoquímica do carcinoma de mama LUMINAL B e o resultado da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia	Luminal B n (%)	Não Luminal B n (%)	IC (95%)	p-valor
Modelo 1*				
Normal	9 (26,5%)	25 (73,5%)	Referência	-
Alterada	80 (38,3%)	129 (61,7%)	1,72 (0,76 – 3,88)	0,189
Modelo 2**				
Normal	9 (26,5%)	25 (73,5%)	Referência	-
Discreta	19 (51,4%)	18 (48,6%)	2,93 (1,08 – 7,95)	0,035
Moderada	44 (35,8%)	79 (64,2%)	1,55 (0,66 – 3,60)	0,312
Acentuada	17 (34,7%)	32 (65,3%)	1,48 (0,56 – 3,86)	0,428

* Modelo 1: análise entre cintilografia normal e alterada.

** Modelo 2: análise entre cintilografia normal e os diferentes graus de intensidade de alteração (discreta, moderada ou acentuada).

Tabela 8. Associação entre a classificação imunoistoquímica do carcinoma de mama LUMINAL HÍBRIDO e o resultado da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia	Luminal Híbrido n (%)	Não Luminal híbrido n (%)	IC (95%)	p-valor
Modelo 1*				
Normal	4 (11,8%)	30 (88,2%)	Referência	-
Alterada	25 (12,0%)	184 (88,0%)	1,02 (0,33 – 3,13)	0,974
Modelo 2**				
Normal	4 (11,8%)	30 (88,2%)	Referência	-
Discreta	4 (10,8%)	33 (89,2%)	0,91 (0,21 – 3,95)	0,899
Moderada	14 (11,4%)	109 (88,6%)	0,96 (0,30 – 3,14)	0,951
Acentuada	7 (14,3%)	42 (85,7%)	1,25 (0,34 – 4,65)	0,739

* Modelo 1: análise entre cintilografia normal e alterada.

** Modelo 2: análise entre cintilografia normal e os diferentes graus de intensidade de alteração (discreta, moderada ou acentuada).

Tabela 9. Associação entre a classificação imunoistoquímica do carcinoma de mama HER-POSITIVO e o resultado da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia	HER-positivo n (%)	Não HER-positivo n (%)	IC (95%)	p-valor
Modelo 1*				
Normal	1 (2,9%)	33 (97,1%)	Referência	-
Alterada	20 (9,6%)	189 (90,4%)	3,49 (0,52 - 149)	0,202
Modelo 2**				
Normal	1 (2,9%)	33 (97,1%)	Referência	-
Discreta	1 (2,7%)	36 (97,3%)	0,92 (0,01 – 74,1)	0,952
Moderada	16 (13,0%)	107 (87,0%)	4,93 (0,71 – 213)	0,095
Acentuada	3 (6,1%)	46 (93,9%)	2,15 (0,16 – 116)	0,506

* Modelo 1: análise entre cintilografia normal e alterada.

** Modelo 2: análise entre cintilografia normal e os diferentes graus de intensidade de alteração (discreta, moderada ou acentuada).

Tabela 10. Associação entre a classificação imunoistoquímica do carcinoma de mama TRIPLO NEGATIVO e o resultado da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia	Triplo negativo n (%)	Não Triplo negativo n (%)	IC (95%)	p-valor
Modelo 1*				
Normal	2 (5,9%)	32 (95,1%)	Referência	-
Alterada	34 (16,3%)	175 (83,7%)	3,11 (0,71 – 13,6)	0,132
Modelo 2**				
Normal	2 (5,9%)	32 (95,1%)	Referência	-
Discreta	5 (13,5%)	32 (86,5%)	2,50 (0,45 – 13,8)	0,294
Moderada	17 (13,8%)	106 (86,2%)	2,57 (0,56 – 11,7)	0,224
Acentuada	12 (24,5%)	37 (75,5%)	5,19 (1,08 – 24,9)	0,040

* Modelo 1: análise entre cintilografia normal e alterada.

** Modelo 2: análise entre cintilografia normal e os diferentes graus de intensidade de alteração (discreta, moderada ou acentuada).

Na tabela 6 evidencia-se que há uma associação estatisticamente significativa entre ter cintilografia alterada e ter uma classificação diferente de luminal A, ou seja, entre os pacientes com essas classificações a chance de ter cintilografia alterada é 3,5 vezes maior do que ter uma cintilografia normal. E analisando o resultado completo da cintilografia, observa-se que não há diferença na avaliação de discreta, moderada ou acentuada, ou seja, o que define uma classificação não Luminal A é ter uma cintilografia alterada.

No que se refere ao carcinoma luminal B (tabela 7), observa-se que não houve uma diferença significativa entre cintilografia normal e alterada, apenas a comparação da cintilografia discreta foi significativamente associada a essa classificação. Em outras palavras, ter uma cintilografia discretamente alterada aumenta cerca de três vezes a chance de ter um carcinoma luminal B em relação à

cintilografia normal.

Quanto aos casos de carcinoma mamário classificados como luminal híbrido e HER-positivo, não houve associação com os resultados da cintilografia (tabelas 8 e 9).

Já entre as pacientes com classificação triplo negativo (tabela 10), a chance de ter cintilografia alterada é cerca de três vezes maior do que ter cintilografia normal, porém esse resultado não foi significativo provavelmente pelo fato de ter apenas duas pacientes com cintilografia normal entre as que tiveram essa classificação. Na análise do resultado completo da cintilografia, observa-se que não há diferença com relação às alterações discreta e moderada, entretanto há associação estatisticamente significativa da alteração cintilográfica acentuada em relação à normal, com cerca de cinco vezes mais chance de ser triplo negativo.

Tabela 11. Associação entre as classificações imunoistoquímicas do carcinoma de mama e o resultado da cintilografia mamária em relação à probabilidade de resposta à quimioterapia hormonal, em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia	HER-positivo + Triplo negativo* n (%)	Luminais A+B+Híbrido** n (%)	IC (95%)	p-valor
Modelo 1***				
Normal	3 (8,8%)	31 (91,2%)	Referência	-
Alterada	54 (25,8%)	155 (74,2%)	3,60 (1,06 – 12,2)	0,040
Modelo 2****				
Normal	3 (8,8%)	31 (91,2%)	Referência	-
Discreta	6 (16,3%)	31 (83,7%)	2,00 (0,46 – 8,72)	0,356
Moderada	33 (26,8%)	90 (73,2%)	3,79 (1,08 – 13,2)	0,037
Acentuada	15 (30,6%)	34 (69,4%)	4,56 (1,20 – 17,3)	0,026

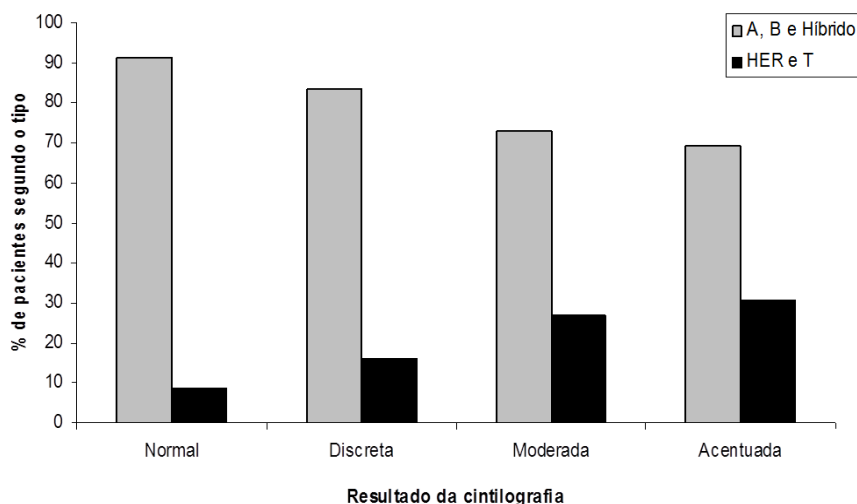
* Classificações não responsivas à quimioterapia hormonal: HER-positivo e triplo negativo.

** Classificações responsivas à quimioterapia hormonal: luminal A, luminal B e luminal híbrido.

*** Modelo 1: análise entre cintilografia normal e alterada.

**** Modelo 2: análise entre cintilografia normal e os diferentes graus de intensidade da alteração (discreta, moderada ou acentuada).

Gráfico 4. Percentual de pacientes segundo a classificação imunoistoquímica e o resultado da cintilografia mamária em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.



No gráfico 4 e na tabela 11 as classificações imunoistoquímicas foram divididas em dois grupos referentes à responsividade à quimioterapia hormonal, sendo um composto por Luminal A, Luminal B e Luminal Híbrido (formas responsivas) e o outro por casos HER-positivo e triplo negativo (sem indicação de hormonioterapia).

A análise mostra uma associação estatisticamente significativa entre a normalidade da cintilografia mamária e a existência de classificação imunoistoquímica com responsividade à quimioterapia hormonal. O grupo não responsivo teve uma significativa associação com cintilografia alterada quando comparado à cintilografia normal, principalmente nas intensidades moderada e acentuada, sendo a chance dessas alterações corresponderem a formas não responsivas à quimioterapia hormonal de cerca de 3,8 e 4,5 vezes maior respectivamente.

Tabela 12. Associação entre as classificações imunoistoquímicas do carcinoma de mama e o resultado da cintilografia mamária em relação à probabilidade de resposta à quimioterapia com anticorpo monoclonal, em 243 casos de carcinoma invasivo de mama, no período de 2011 a 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Resultado da cintilografia	HER-positivo + Luminal Híbrido* n (%)	Luminais A+B + Triplo negativo** n (%)	IC (95%)	p-valor
Modelo 1***				
Normal	5 (14,7%)	29 (85,3%)	Referência	-
Alterada	45 (21,5%)	164 (78,5%)	1,59 (0,58 – 4,34)	0,365
Modelo 2****				
Normal	5 (14,7%)	29 (85,3%)	Referência	-
Discreta	5 (13,5%)	32 (86,5%)	0,91 (0,24 – 3,45)	0,885
Moderada	30 (24,4%)	93 (75,6%)	1,87 (0,66 – 5,26)	0,235
Acentuada	10 (20,4%)	39 (79,6%)	1,49 (0,46 – 4,82)	0,508

* Classificações potencialmente responsivas à quimioterapia com anticorpo monoclonal: HER-positivo e Luminal Híbrido.

** Classificações não-responsivas à quimioterapia com anticorpo monoclonal: luminal A, luminal B e triplo negativo.

*** Modelo 1: análise entre cintilografia normal e alterada.

**** Modelo 2: análise entre cintilografia normal e os diferentes graus de intensidade da alteração (discreta, moderada ou acentuada).

Agrupando as classificações imunoistoquímicas em formas potencialmente responsivas (luminal híbrido e HER-positivo) e não responsivas (luminal A, luminal B e triplo negativo) à terapia com anticorpo monoclonal, não houve associação entre esses grupos e o resultado da cintilografia (tabela 12).

DISCUSSÃO

Na atualidade não se conduz qualquer paciente com carcinoma de mama sem que o exame imunoistoquímico seja realizado, tanto para confirmar o diagnóstico, bem como para orientar seu prognóstico e possibilidade de resposta à terapia medicamentosa adjuvante ao tratamento cirúrgico e/ou

radioterápico⁹.

Quanto à orientação prognóstica, tanto o índice proliferativo (IP) quanto a classificação imunoistoquímica têm importância. Por si só, ter um IP alto já caracteriza o tumor como sendo mais agressivo, de mais rápido crescimento e com maior possibilidade de metastatizar. Diversos autores defendem que esse ponto de corte seria em 14%¹⁰, o que é largamente utilizado, entretanto com pouca praticidade e baixa reprodutibilidade.

Com referencia à classificação imunoistoquímica, ela define diferentes tipos de câncer, de acordo com o percentual do IP encontrado, positividade da imunomarcção para receptor de estrógeno e progesterona, e positividade para a proteína Cerb-B2/neu (HER-2). Essa classificação também orienta o prognóstico e conduta terapêutica, visto que as formas Luminal A e Luminal B têm menos chance de induzir metástases precoces e melhor resposta à hormonioterapia, os HER-positivos são tumores mais agressivos que os primeiros e são potencialmente responsivos à terapia com anticorpo monoclonal, e os tumores triplo-negativos são os de pior prognóstico, não respondem às drogas citadas e exigem quimioterapia¹⁰.

Entretanto, nem sempre é rápida a realização do exame imunoistoquímico, podendo haver necessidade de refazer reações por falha na imunomarcção, ou de realizar recortes do bloco de parafina, nem sempre garantindo a existência de material remanescente para os exames subsequentes, o que exigiria a aquisição de mais tecido maligno através de nova biópsia. Para agravar, mais dois cenários podem ocorrer: primeiro, em algumas situações a quimioterapia é feita antes da cirurgia, alterando o perfil imunoistoquímico da peça tumoral, e pode não haver mais remanescente no bloco de parafina da biópsia, inviabilizando a realização de um painel prognóstico mais detalhado; e segundo, a

imunoistoquímica pode não definir o perfil por completo, sendo necessária a realização de mais exames para essa definição, como o teste de FISH (hibridização fluorescente *in situ*), com mais lapso de tempo entre o diagnóstico e o início da terapêutica.

Assim, discute-se se algum exame menos invasivo e mais rápido poderia inferir o prognóstico e a indicação do uso precoce de certas drogas para o tratamento do carcinoma da mama, tal como faz a imunoistoquímica, enquanto ela está sendo feita e concluída para gerar o adequado painel prognóstico daquele câncer.

Nesse contexto, o presente estudo avaliou as associações dos resultados da cintilografia mamária com as diferentes subtipos de classificação imunoistoquímica.

Em relação ao IP, as pacientes com cintilografia alterada, seja de forma discreta, moderada ou acentuada, tiveram cerca de quatro vezes mais chance de ter IP maior ou igual a 14%, com alta acurácia para esse método (72,6%), alta sensibilidade (92,1%) e alto valor preditivo positivo (72,2%). Em outras palavras, na amostra estudada, ter cintilografia alterada é um fator de pior prognóstico, com mais chances de ter um câncer de crescimento mais rápido, mais agressivo, com maior risco de ter metástases precoces e recidiva.

Quando se avalia percentuais mais altos de IP, mesmo não sendo esses pontos de cortes definidos claramente em literatura, mas sendo sim mais práticos de serem avaliados durante a microscopia, os resultados da análise da presença de IP maior ou igual a 20% apresenta associação semelhante ao ponto de corte de 14%, com risco das pacientes com cintilografia anormal terem quase quatro vezes mais chance de ter IP maior ou igual a 20%. Quando se aumenta o ponto de corte para 30%, fica mais clara a associação entre altos índices proliferativos com mais intensas alterações da cintilografia mamária, tendo as pacientes com alterações moderada e acentuada da cintilografia quatro e sete vezes mais chances de ter

esses níveis de IP, respectivamente.

Com referência à associação entre os achados cintilográficos e a classificação imunoistoquímica do tumor, a amostra estudada revela que as pacientes com cintilografia alterada têm maior chance de serem classificadas como qualquer tipo diferente de Luminal A na imunoistoquímica (3,5 vezes mais), e que essa alteração na cintilografia em pacientes com câncer de mama associa-se a formas não responsivas desse tumor à hormonioterapia (3,6 vezes mais). Em outras palavras, uma paciente com diagnóstico histológico de carcinoma invasivo de mama com cintilografia normal tem alta chance de ter baixo IP e um painel prognóstico que mostre responsividade à terapia hormonal, a qual poderia ser iniciada antes mesmo do resultado definitivo da imunoistoquímica caso necessário.

Em relação à cintilografia discretamente alterada, essa casuística mostrou estar relacionada à classificação imunoistoquímica Luminal B (cerca de três vezes mais), a qual também tem responsividade à terapia hormonal e tem um prognóstico bom, apesar de ter um IP maior ou igual que 14%.

Por fim, as pacientes com cintilografia mamária com alterações moderadas e acentuadas estão significativamente associadas a alto IP (maior que quatro e sete vezes mais respectivamente) e a formas não responsivas à terapia hormonal (cerca de quatro vezes mais). Ainda, o carcinoma mamário com acentuada alteração cintilográfica associa-se com a classificação triplo negativa (cinco vezes mais), forma de difícil tratamento, não responsiva à terapêutica hormonal ou com anticorpo monoclonal, com necessidade de quimioterapia e com pior prognóstico.

Assim, a cintilografia de mama em pacientes com carcinoma invasivo não substitui a imunoistoquímica na avaliação do painel prognóstico, sendo este método o que determina um perfil mais detalhado, baseado no qual o melhor tratamento deve ser indicado.

Entretanto, a cintilografia é um método que deve ser agregado à avaliação complementar da paciente portadora dessa doença, visto que, quando disponível antes da imunoistoquímica, pode prever o perfil prognóstico e responsividade à hormonioterapia, podendo orientar o início precoce da terapêutica em alguns pacientes.

CONCLUSÃO

Baseado na amostra estudada, cintilografia mamária alterada em pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma invasivo de mama indica a existência de índice proliferativo mais alto e de classificação imunoistoquímica irresponsiva à hormonioterapia. Alterações mais intensas associam-se a formas com pior prognóstico.

Entretanto, a imunoistoquímica continua sendo o padrão ouro na determinação do perfil prognóstico visto que revela uma classificação mais precisa e a consequente informação mais segura de responsividade a drogas específicas.

REFERÊNCIAS

- 1- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society; 2008.
- 2- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK, editores. SEER Cancer Statistic

- Review, 1975 – 2007, Natl Cancer Inst. Bethesda, MD: 2009-2010 [acesso em 02 fev 2016]. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/.
- 3- Instituto Oncoguia. Principais Dados Estatísticos sobre o Câncer de Mama [Internet]. [s.l.]; [2014 out 05; acesso em 11 mar 2016]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/principais-dados-estatisticos-sobreo-cancer-de-mama/6562/34/>.
 - 4- Cancer Incidence: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registries Research Data. Nat Cancer Inst. Bethesda, MD. [2016 abr 15; acesso em 02 fev 2016]. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/data/metadata.html>.
 - 5- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Patologia básica: bases patológicas das doenças. 9.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
 - 6- Elston CW, Ellis IO. 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*. 1991 Nov;19(5):403-10. PubMed; PMID 1757079.
 - 7- Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3153-8. PubMed; PMID 18490649.
 - 8- Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AH, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep;111(1):1217. PubMed; PMID 17929165.
 - 9- Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 ago 17;406:747-52. DOI 10.1038/35021093.

- 10-Allred, Craig D, Bhargava, Rohit, Dabbs DJ, Davide J.
Predictive and Prognostic Marker Testing in Breast Pathology: Immunophenotypic Subclasses of Disease. In: Dabbs DJ. Breast Pathology. Filadélfia: Elsevier; 2012. p.151.
- 11-Zhao H, Langerod A, Ji Y, Nowels KW, Nesland JM, Tibshirani R, et al. Different genes expression patterns in invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. Mol Biol Cell. 2004;15(6):2523-36. DOI: 10.1091/mbc.E03-11-0786.
- 12-Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 maio 14;100(18):10393-8. DOI: 10.1073/pnas.1732912100.
- 13-Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA. 2001 set 11;98(19):10869-74. PubMed; PMID 11553815.
- 14-Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. Endocr Relat Cancer. 2010 Sep 23;17(4):R245-62. PubMed; PMID 20647302.
- 15-Ahn SG, Lee M, Jeon TJ, Han K, Lee HM, Lee SA, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Can Contribute to Discriminate Patients with Poor Prognosis in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. PLoS ONE. 2014 ago 28;9(8):e105905. DOI: 10.1371/journal.pone.0105905.
- 16-Moriguchi SM. Cintilografia com sestamibi[99mTc] na detecção do câncer de mama: análise quantitativa e qualitativa [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista. Curso de Medicina. Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, 2009.

- 17-Del Vecchio S, Zannetti A, Fonti R, Iomelli F, Salvatore M. 99mTc-MIBI in the evaluation of breast câncer biology. In: Bomdardieri E, Bonadonna G, Gianni L, editores. Breast Cancer Nuclear Medicine in Diagnosis and therapeutic options. Germany: Springer; 2008. p.71-81.
- 18-Khalkhali I, Diggles LE, Taillefer R, Vandestreek PR, Peller PJ, AbdelNabi HH. Procedure guideline for breast scintigraphy. J Nucl Med. 1999;40:1233-4.
- 19-Carey KA, Lisa AC. Epidemiology, risk factors and the clinical approach to ER/PR negative, HER2-negative (Triple-negative) breast cancer [Internet]. [s.l.]; [2016 mar; acesso em 11 mar 2016]. Disponível em:
<http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-riskfactors-and-the-clinical-approach-to-er-pr-negative-her2-negative-triplenegative-breast-cancer>.
-