

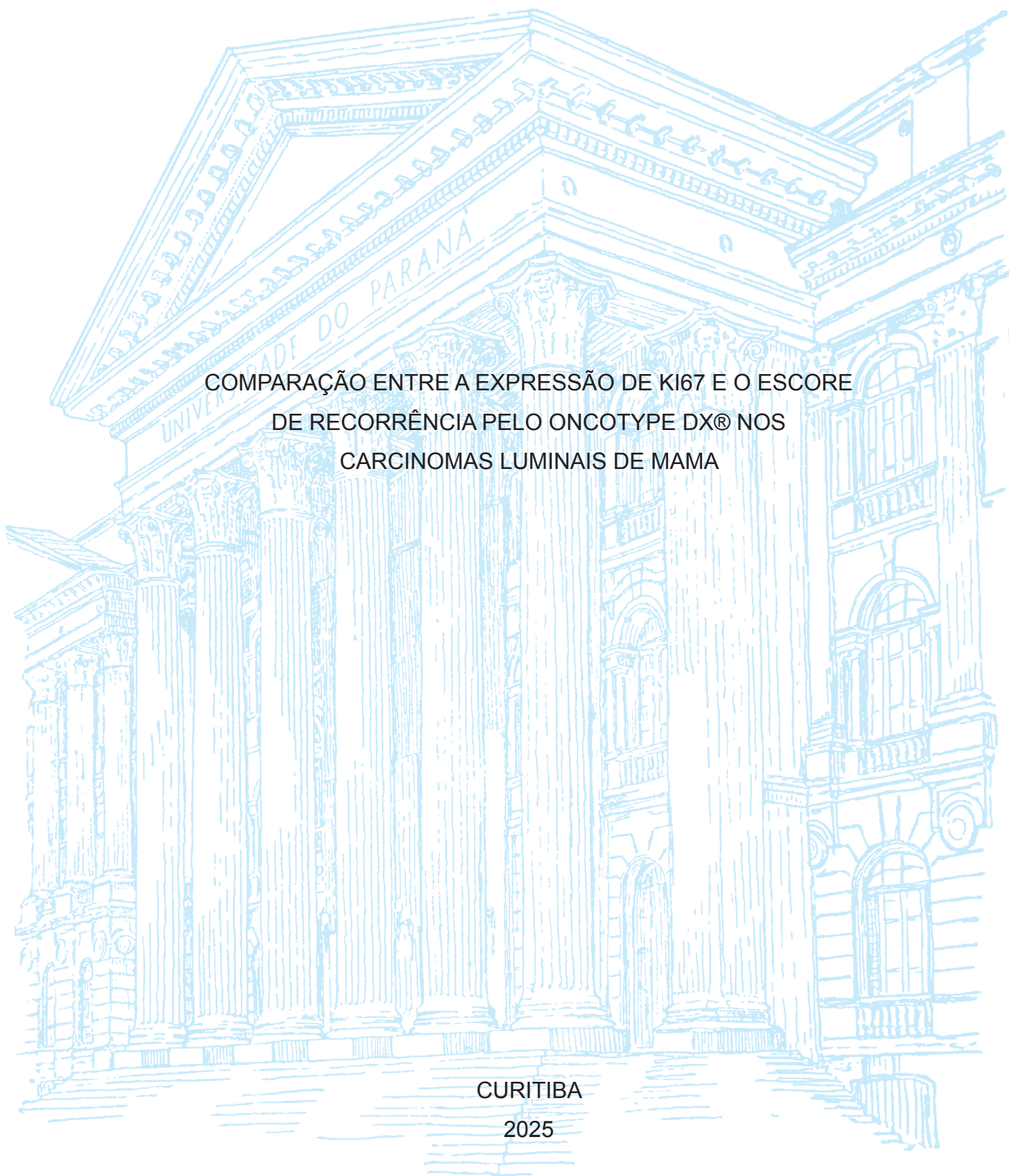
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA HELENA WILLRICH RASERA

COMPARAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO DE KI67 E O ESCORE
DE RECORRÊNCIA PELO ONCOTYPE DX® NOS
CARCINOMAS LUMINAIS DE MAMA

CURITIBA

2025



ANA HELENA WILLRICH RASERA

COMPARAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO DE KI67 E O ESCORE
DE RECORRÊNCIA PELO ONCOTYPE DX® NOS
CARCINOMAS LUMINAIS DE MAMA

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do título de Mestre no Programa de
Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da
Mulher (PGTOCO/UFPR) do Setor de Ciências
da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Martins
Sebastião

CURITIBA

2025

R224

Rasera, Ana Helena Willrich

Comparação entre a expressão de Ki67 e o escore de recorrência pelo Oncotype DX® nos carcinomas luminais de mama [recurso eletrônico] / Ana Helena Willrich Rasera. – Curitiba, 2025.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Tocoginecologia e Saúde da Mulher, 2025.

Orientadora: Ana Paula Martins Sebastião.

Bibliografia: p. 65-71.

1. Neoplasias da mama. 2. Antígeno Ki-67. 3. Proliferação de células. 4. Técnicas de diagnóstico molecular. 5. Testes genéticos. 6. Biomarcadores tumorais. 7. Recidiva local de neoplasia. 8. Conduta do tratamento medicamentoso. 9. Antineoplásicos – uso terapêutico. 10. Inquéritos epidemiológicos. 11. Histologia. 12. Estadiamento de neoplasias. 13. Gradação de tumores. 14. Índice de metástase linfonodal. I. Universidade Federal do Paraná. II. Sebastião, Ana Paula Martins. III. Título.

NLMC: QZ 241

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO TOCGINECOLOGIA E
SAÚDE DA MULHER - 40001016084P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação TOCGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ANA HELENA WILLRICH RASERA**, intitulada: **Comparação entre a expressão do ki67 e escore de recorrência Oncotype dx em carcinomas luminais da mama**, sob orientação da Profa. Dra. ANA PAULA MARTINS SEBASTIAO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 18 de Novembro de 2025.

Assinatura Eletrônica
19/11/2025 14:11:04.0
ANA PAULA MARTINS SEBASTIAO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
15/12/2025 00:34:41.0
IRIS RABINOVICH
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
19/11/2025 10:20:49.0
VINICIUS MILANI BUDEL
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
23/11/2025 18:19:21.0
LUCIA DE NORONHA
Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

RUA GENERAL CARNEIRO, 181 - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80060-900 - Tel: (41) 3525-6855 - E-mail: pgtoco@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 498922

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 498922

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Prof. Dra Ana Paula Martins Sebastião, pelo imenso incentivo e dedicação em compartilhar conhecimento.

Agradeço à minha família, em especial ao meu marido e minha querida filha, por diariamente me lembrarem o verdadeiro propósito da vida.

Agradeço aos meus amigos por ainda caminharem ao meu lado nos momentos mais desafiadores.

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

Leonardo Da Vinci

RESUMO

Introdução: As decisões relativas ao tratamento do câncer de mama são complexas. Na doença em estádios iniciais, há uma constante busca em se identificar quais pacientes se beneficiarão da quimioterapia. Dentre os testes genéticos mais utilizados há o Oncotype DX®, um marcador prognóstico validado para prever a recorrência da doença e o benefício da quimioterapia. Entretanto, seu alto custo ainda é uma limitação importante. Como uma alternativa financeiramente mais viável, utiliza-se o índice de proliferação celular determinado pelo antígeno Ki67. **Objetivo:** Avaliar a porcentagem da expressão do Ki67 e sua relação com o escore de recorrência Oncotype DX® nos carcinomas luminais de mama e associar com dados epidemiológicos, tamanho, tipo e grau histológico do tumor e subtipo molecular. **Materiais e métodos:** Foram analisados 79 resultados de Oncotype DX® disponíveis nos últimos 5 anos e comparados com os respectivos laudos anátomo-patológicos e imuno-histoquímicos. Foram tabelados os dados de tamanho, tipo e grau histológico, estratificados de acordo com a AJCC, e a presença ou não de metástase linfonodal. Nos laudos imuno-histoquímicos foram coletadas informações sobre a expressão dos receptores hormonais e o índice de proliferação celular Ki67. Nos laudos de Oncotype DX® foram obtidos os dados do escore de recorrência (RS). **Resultados:** As 79 pacientes incluídas no estudo foram divididas em faixas etárias ≤ 50 anos e > 50 anos. A média de idade foi de 56 anos, a maioria em estadio clínico I com tumores ≤ 2 cm (72,2%) com predomínio de carcinomas de tipo não especial (73,4%) e com grau tumoral 2 (72,2%). A grande maioria não apresentava comprometimento linfonodal (91,1%). Entre as pacientes abaixo de 50 anos, o risco intermediário foi o mais encontrado (60,7%). Neste grupo, o ponto de corte para Ki67 pelo ajuste da curva ROC foi de 37% ($p=0,032$), com sensibilidade de 85,7% e especificidade de 61,9% para discriminar pacientes de baixo e alto risco. Nas pacientes acima de 50 anos, o risco baixo foi prevalente (70,6%). O ponto de corte para Ki67 pelo ajuste da curva ROC foi 33% ($p=0,040$), com sensibilidade de 93,3% e a especificidade de 41,7%. Para estes pontos de corte, o coeficiente de concordância kappa foi estimado em 0,29. **Conclusões:** O Ki67 apresentou correlação com o escore de recorrência Oncotype DX® com pontos de corte de 37% para pacientes ≤ 50 anos e 33% para pacientes > 50 anos. Não foi encontrada correlação RS e Ki67 com o grau histológico tumoral ($p = 0,903$) porém foi encontrada correlação com o tamanho tumoral quando ≤ 2 cm ($p = 0,0001$). O índice kappa demonstrou baixa concordância, o que sugere que o Ki67 não deve ser utilizado isoladamente para tomada de decisão terapêutica, e sim, associado a fatores clínicos como idade, tamanho do tumor e comprometimento linfonodal.

Palavras-chave: Câncer de mama. Ki67. Oncotype DX®.

ABSTRACT

Introduction: Decisions regarding breast cancer treatment are complex. In early-stage disease, there is a constant search to identify which patients will benefit from chemotherapy. Among the most widely used genetic tests is Oncotype DX®, a validated prognostic marker for predicting disease recurrence and the benefit of chemotherapy. However, its high cost is still a major limitation. As a more financially viable alternative, the cell proliferation index determined by the Ki67 antigen is used. **Objective:** To evaluate the percentage of Ki67 expression and its relationship with the Oncotype DX® recurrence score in luminal breast carcinomas and associate it with epidemiological data, tumor size, type and histological grade, and molecular subtype. **Materials and methods:** 79 Oncotype DX® results available in the last 5 years were analyzed and compared with the respective anatomopathological and immunohistochemical reports. Data on size, type, and histological grade were tabulated, stratified according to the AJCC, and the presence or absence of lymph node metastasis. Information on the expression of hormone receptors and the Ki67 cell proliferation index was collected from the immunohistochemical reports. Data on the recurrence score (RS) were obtained from the Oncotype DX® reports. **Results:** The 79 patients included in the study were divided into age groups ≤ 50 years and > 50 years. The mean age was 56 years and the majority were in clinical stage I, with tumors ≤ 2 cm (72.2%), with a predominance of carcinomas of no special type (73.4%) and tumor grade 2 (72.2%). The vast majority did not present lymph node involvement (91.1%). Among patients under 50 years of age, intermediate risk was the most common (60.7%). In this group, the cutoff point for Ki67 by ROC curve adjustment was 37% ($p=0.032$), with sensitivity of 85.7% and specificity of 61.9% to discriminate low- and high-risk patients. In patients over 50 years of age, low risk was prevalent (70.6%). The cutoff point for Ki67 by ROC curve adjustment was 33% ($p=0.040$), with sensitivity of 93.3% and specificity of 41.7%. For these cutoff points, the kappa coefficient of agreement was estimated at 0.29. **Conclusions:** Ki67 correlated with the Oncotype DX® recurrence score with cutoff points of 37% for patients ≤ 50 years of age and 33% for patients > 50 years of age. No correlation was found between RS and Ki67 with tumor histological grade ($p = 0.903$), but a correlation was found with tumor size when ≤ 2 cm ($p = 0.0001$). The kappa index showed low agreement. The results suggest that Ki67 should not be used alone for therapeutic decision-making, but rather associated with clinical factors such as age, tumor size and lymph node involvement.

Key-words: Breast cancer. Ki67. Oncotype DX®.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ONCOTYPE: 16 GENES RELACIONADOS AO CÂNCER E 5 GENES DE REFERÊNCIA	31
FIGURA 2 - ESCORE DE RECORRÊNCIA E BENEFÍCIO DA QUIMIOTERAPIA NO ONCOTYPE	32
FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DE IDENTIFICAÇÃO DE ARTIGOS PARA REVISÃO	33
FIGURA 4 - CORRELAÇÃO DO ONCOTYPE DX® E DO KI67 NA LITERATURA	35

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – CURVA ROC (KI67 E ONCOTYPE EM PACIENTES ≤ 50 anos)	45
GRÁFICO 2 – CURVA ROC (KI67 E ONCOTYPE EM PACIENTES > 50 anos).....	47
GRÁFICO 3 – VARIAÇÃO KI67 EM TODOS OS CASOS.....	49
GRÁFICO 4 – RS x Ki67 QUANDO GRAU TUMORAL 2.....	53
GRÁFICO 5 – RS x Ki67 QUANDO GRAU TUMORAL 3.....	53
GRÁFICO 6 – RS x Ki67 QUANDO TUMORES ≤ 2 CM.....	54
GRÁFICO 7 – RS x Ki67 QUANDO TUMORES >2 E ≤ 5 CM.....	54
GRÁFICO 8 – RS x Ki67 EM TODOS OS CASOS.....	54

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	41
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DOS TUMORES EM ESTUDO.....	42
TABELA 3 – ESCORE DE RECORRÊNCIA NAS PACIENTES ≤ 50 ANOS (n=28).....	44
TABELA 4 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 EM PACIENTES ≤ 50 ANOS (n=28).....	45
TABELA 5 – ESCORE DE RECORRÊNCIA NAS PACIENTES > 50 ANOS (n=51).....	46
TABELA 6 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 EM PACIENTES > 50 ANOS (n=51).....	47
TABELA 7 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 EM TODOS OS CASOS, INDEPENDENTE DA IDADE.....	48
TABELA 8 – COMPARAÇÃO DO ESCORE DE RECORRÊNCIA (RS).....	49
TABELA 9 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 COMPARADOS SE RESTRITO A GRAU TUMORAL 2 (n=57).....	50
TABELA 10 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 COMPARADOS SE RESTRITO A GRAU TUMORAL 3 (n=18).....	50
TABELA 11 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 COMPARADOS SE RESTRITO A TAMANHO DO TUMOR ≤ 2 CM (n=57).....	51
TABELA 12 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 COMPARADOS SE RESTRITO A TAMANHO DO TUMOR >2 E ≤5 CM (n=21).....	51
TABELA 13 – COMPARAÇÃO ESCORE DE RECORRÊNCIA (TUMORES ≤ 2 CM).....	52
TABELA 14 – CORRELAÇÃO LINEAR DE PEARSON PARA TODAS AS PACIENTES E EM CADA SUBGRUPO.....	52
TABELA 15 – DADOS PARA KAPPA QUANDO PONTO DE CORTE DE KI67 30% E 33/37%.....	55
TABELA 16 – CONCORDÂNCIA KI67 E RS COM PONTO DE CORTE DE KI67 30%.....	55

TABELA 17 – CONCORDÂNCIA KI67 E RS COM PONTO DE CORTE DE KI67 33% e 37%.....	56
TABELA 18 – COEFICIENTES ESTIMADOS PARA CADA VARIÁVEL.....	57
TABELA 19 – COEFICIENTES ESTIMADOS PARA CADA VARIÁVEL INDEPENDENTE Modelo 1.....	58
TABELA 20 – COEFICIENTES ESTIMADOS PARA CADA VARIÁVEL INDEPENDENTE Modelo 2.....	59

LISTA DE SIGLAS

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

CAP – Colégio Americano de Patologistas

CM – Centímetro

EGFR - Receptor do fator de crescimento epidérmico

HER-2 – Receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2

IHQ – Imuno-histoquímica

IKWG – *International Ki67 in Breast Cancer Working Group*

MM – Milímetro

QT - Quimioterapia

RE – Receptor de estrogênio

RH – Receptor hormonal

RP – Receptor de progesterona

RS – Escore de recorrência, *Recurrence Score*

TNM – Classificação de Tumores Malignos

TN – Triplo negativo

LISTA DE SÍMBOLOS

® - marca registrada

> - maior que

< - menor que

≥ - maior ou igual a

≤ - menor ou igual a

± - mais ou menos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.2	OBJETIVOS	20
1.2.1	Objetivo geral	20
1.2.2	Objetivos Específicos	20
1.3	JUSTIFICATIVA.....	20
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	21
2.1	CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA	21
2.1.1	Classificação TNM e Histológica	21
2.1.2	Classificação Molecular.....	23
2.1.3	Classificação Imuno-histoquímica	25
2.2	KI67 NO CÂNCER DE MAMA.....	26
2.3	ONCOTYPE DX®.....	30
2.4	CORRELAÇÃO DO ONCOTYPE DX® COM O KI67	33
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
3.1	APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	36
3.2	DESENHO DO ESTUDO	36
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	36
3.3.1	Critérios de inclusão.....	36
3.3.2	Critérios de exclusão	36
3.4	VARIÁVEIS ANALISADAS NESTE ESTUDO	37
3.4.1	Idade das pacientes	37
3.4.2	Tamanho do tumor.....	37
3.4.3	Tipo histológico do tumor.....	37
3.4.4	Grau Histológico do Tumor.....	38
3.4.5	Metástase linfonodal.....	38
3.4.6	Receptores Hormonais (Estrogênio e Progesterona).....	38
3.4.7	Índice de proliferação celular Ki67	38
3.4.8	Escore de recorrência (RS) em Oncotype DX®	39
3.4.8	Benefício absoluto da quimioterapia.....	39
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
4	RESULTADOS	41

4.1	ESTRATIFICANDO POR IDADE: MENOR OU MAIOR QUE 50 ANOS.....	44
4.1.1	Pacientes menores ou iguais a 50 anos.....	44
4.1.2	Pacientes maiores que 50 anos	46
4.2	ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE RS E KI67%	48
4.2.1	Comparação dos níveis de RS (baixo, intermediário ou alto) em relação a Ki67% como variável quantitativa	48
4.2.2	Avaliação da correlação entre RS (quantitativo) e Ki67 (quantitativo).....	52
4.3	ANÁLISE DO COEFICIENTE KAPPA ENTRE RS E KI67.....	55
4.3.1	Concordância entre Ki67 e RS.....	55
4.3.2	Intervalos para Ki67: <37% ou ≥ 37% se idade ≤ 50 anos; <33 % ou ≥ 33% se idade > 50 anos.....	56
4.3.3	Análise univariada da associação entre Ki67 (quantitativa) e as variáveis RS, tipo histológico, grau tumoral, linfonodos axilares e benefício QT.....	57
4.3.4	Análise multivariada da associação entre Ki67 (quantitativa) e as variáveis RS, tipo histológico, grau tumoral, linfonodos axilares e benefício QT.....	58
5	DISCUSSÃO.....	60
6	CONCLUSÃO	63
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
	ANEXO 1	72

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comumente diagnosticado, representando um em cada oito diagnósticos de câncer em todo o mundo. Em 2022, ocorreram cerca de 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama globalmente e cerca de 665 mil mortes por essa doença, com grandes variações geográficas observadas entre países e regiões do mundo (BRAY; LAVERSANNE; SUNG; FERLAY *et al.*, 2024).

No Brasil, para cada ano do triênio 2023-2025 foram estimados 73.610 casos novos, com taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2022). Sem considerar o câncer de pele não melanoma, esse tipo de neoplasia é o segundo mais incidente na população geral e o mais incidente entre a população feminina do Brasil, representando 29,7% do total de casos de câncer nesta população, superando a média mundial, estimado em 24,2% (INCA, 2022). É a primeira causa de morte por câncer na população feminina em todas as regiões do Brasil, exceto na região Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa essa posição. A taxa de mortalidade por câncer de mama foi 11,84 óbitos/100.000 mulheres, em 2021 (INCA, 2022).

Os aspectos morfológicos e moleculares do câncer de mama têm sido amplamente explorados e por ser uma doença heterogênea nos níveis morfológico, imuno-histoquímico e molecular, o planejamento terapêutico deve ser individualizado para cada paciente. Diversos aspectos devem ser levados em consideração como idade, quadro geral de saúde, estadió do tumor, avaliação imuno-histoquímica (IHQ) do tumor, análise de linfonodo axilar, presença de mutações em genes importantes no câncer de mama como *BRCA1* e *BRCA2* e análise de marcadores genômicos (LOIBL; ANDRÉ; BACHELOT; BARRIOS *et al.*, 2024).

No estágio inicial do câncer de mama, a maioria das mulheres diagnosticadas não precisa ser submetida à quimioterapia (SPARANO; GRAY; MAKOWER; PRITCHARD *et al.*, 2018). Dessa forma, visando evitar que pacientes sejam submetidas a quimioterapia sem necessidade, vários ensaios de perfil de expressão gênica têm sido usados para identificar grupos de bom e mau prognósticos na prática clínica. A análise de painéis de mutações

somáticas colabora para o entendimento do câncer de mama de forma individualizada. Alguns exemplos são OncotypeDX®, que analisa 21 genes; Mamma Print®, que analisa 70 genes; Theros H/I®: I Ratio; Map Quant DXTM/Genomic Grade Index; MammaGene®. Desses, apenas o OncotypeDX®, o Theros H/I® e o MammaGene® utilizam tecido fixado em formalina e embocado em parafina. Desses, o mais utilizado é o OncotypeDX®. Esses testes predizem o risco de recorrência além de indicar se há benefício ou não na adoção da quimioterapia adjuvante (VAN DE VIJVER; HE; VAN'T VEER; DAI *et al.*, 2002).

O Oncotype DX® é então recomendado para pacientes com carcinoma mamário invasivo em estágio inicial, com tumores positivos para receptor hormonal (RH+) e negativos para HER2. O teste fornece informações individualizadas sobre o tumor através de um escore de recorrência (Recurrence Score®) com um número entre 0 e 100 específico para cada paciente (ALBAIN; BARLOW; SHAK; HORTOBAGYI *et al.*, 2010) (BAEHNER, 2016).

No Brasil, ainda a avaliação prognóstica e indicação de quimioterapia adjuvante permanecem, na ampla maioria dos casos, baseadas exclusivamente em critérios clínicos e patológicos. As maiores barreiras para o acesso aos testes moleculares no sistema de saúde suplementar referem-se à não cobertura do exame pela maioria dos seguros de saúde brasileiros e ao seu elevado custo (OLIVEIRA; MEGID; ROSA; MAGLIANO *et al.*, 2022).

Nesse contexto, há um interesse crescente em se encontrar testes simples e de amplo acesso, que podem ajudar a prever a recorrência da doença. Dentre os marcadores rotineiramente realizados nas pacientes com carcinomas mamários invasivos, está a pesquisa do índice de proliferação celular Ki67, que é fortemente associado à proliferação do câncer e um indicador conhecido de prognóstico. Vários pesquisadores estudaram seu valor tanto prognóstico quanto preditivo em diferentes estágios do tratamento do câncer de mama (DAVEY; HYNES; KERIN; MILLER *et al.*, 2021). A expressão de Ki67 alta detectada por IHQ foi relatada como o fator prognóstico individual mais forte de morte ou recorrência precoce da doença (MA; LIU; SHE; LIU, 2024).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

- Avaliar a porcentagem da expressão do Ki67 e sua relação com o escore de recorrência Oncotype DX® nos carcinomas luminais de mama.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Associar o escore de recorrência Oncotype DX® e a porcentagem da expressão do Ki67 com dados epidemiológicos;
- Associar o escore de recorrência Oncotype DX® e a porcentagem da expressão do Ki67 com características biológicas do tumor, indicadores prognósticos como o tamanho, tipo e grau histológico;

1.3 JUSTIFICATIVA

Estudar a expressão do Ki67 como opção de ferramenta de baixo custo em substituição a exame molecular de alto custo como forma de otimizar a decisão terapêutica de oncologistas e mastologistas pela indicação da quimioterapia em pacientes em estágio inicial do câncer de mama.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Classificação do Câncer de Mama

O câncer de mama é uma neoplasia heterogênea que exhibe subtipos com diferentes aspectos histológicos e genéticos, manifestações clínicas e respostas a tratamentos. Essa diversidade se torna um desafio para o manejo das pacientes principalmente com relação a predição de prognóstico e direcionamento terapêutico (PARKER; MULLINS; CHEANG; LEUNG *et al.*, 2023). Com o passar dos anos, o crescimento exponencial na geração de informações devido aos avanços tecnológicos tem mostrado que a estratificação do câncer de mama é dinâmica. Isso resulta numa constante atualização das informações sobre a doença, impactando diretamente na sua abordagem clínica.

Diferentes abordagens podem ser usadas para classificar o câncer de mama considerando- se várias características como, por exemplo, tamanho do tumor, método de detecção, expressão de biomarcadores e presença de alterações genéticas. Classicamente, a base do diagnóstico de câncer de mama é pautada na análise histológica do tecido (RAKHA; TSE; QUINN, 2023).

2.1.1 Classificação TNM e Histológica

O câncer pode ser classificado de acordo com o Sistema de Classificação de Tumores Malignos (TNM) criado na década de 1950 por Pierre Denoix (1952). Essa diretriz leva em consideração três elementos: o tamanho do tumor primário (T), a presença/ausência e extensão de metástases em linfonodos regionais (N) e a presença/ausência de metástases à distância (M) (AMIN, 2018).

Para a classificação do tamanho do tumor é utilizada a classificação TNM, publicada pela American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8a edição, que divide os tumores de mama de acordo com o tamanho em:

- a) T1: Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão;
 - T1a: 1-5 mm
 - T1b: 5-10 mm
 - T1c: 11-20 mm

- b) T2: Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão;
- c) T3: Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão;
- d) T4: Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele, ou carcinoma inflamatório. Nota: A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior, mas não inclui o músculo peitoral.

Os subtipos histológicos são importantes para o prognóstico uma vez que refletem o estado atual de conhecimento sobre a doença. Os tumores de mama podem ser classificados em, pelo menos, 21 subtipos histológicos distintos a partir do tecido de origem. Os mais comuns são o carcinoma ductal, após última classificação denominado de carcinoma tipo não especial, quando se desenvolve nos ductos que conectam os lóbulos ao mamilo e o carcinoma lobular, quando se estabelece nos lóbulos mamários. Outros subtipos são os tumores adenomatoso, medular, mucinoso, papilífero, tubular, metaplásico e micropapilar (WHO, 2019).

O grau histológico é determinado conforme o Sistema de Graduação de Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston e Ellis (ELSTON; ELLIS, 1991). Ele consiste em uma pontuação para cada uma das seguintes características:

- a) Formação Tubular: escore 1 (na maior parte do tumor, > 75%), escore 2 (entre 10% e 75%) e escore 3 (em menos de 10%).
- b) Grau nuclear (pleomorfismo): escore 1 (núcleos pequenos, com pouco aumento ou variação no seu tamanho em comparação com os núcleos das células epiteliais ductais normais, com contornos regulares e uniformidade de cromatina nuclear), escore 2 (núcleos maiores do que os núcleos das células ductais normais, aspecto vesiculoso, nucléolos mais visíveis, geralmente únicos e com moderada variação no seu tamanho e forma) e escore 3 (variação acentuada no tamanho e forma nuclear; núcleos volumosos e bizarros, vesiculosos, com nucléolos grandes proeminentes, geralmente múltiplos).
- c) Índice mitótico: deve-se contar as figuras de mitose bem definidas, ignorando-se núcleos hipercromáticos e picnóticos, contadas em

dez campos de maior aumento na periferia do tumor, onde a atividade proliferativa for mais intensa. A OMS fornece uma tabela para contagem mitótica de acordo com os vários campos do microscópio.

Após a somatória dos valores dados para cada uma das características acima citadas, os carcinomas de mama invasivos são classificados em três graus:

- Grau 1: baixo grau (bem diferenciado): 3 a 5 pontos;
- Grau 2: grau intermediário (moderadamente diferenciado): 6 a 7 pontos;
- Grau 3: alto grau (pouco diferenciado): 8 a 9 pontos;

2.1.2 Classificação Molecular

Em 2000, Perou e colaboradores analisaram a expressão de 1.753 genes em amostras de tecido mamário normal e tumoral sugerindo que a diversidade fenotípica exibida pelos tumores estaria relacionada com a diversidade genética encontrada nessa neoplasia. Análises subsequentes levaram à divisão do câncer de mama em cinco subtipos moleculares: Luminal A, Luminal B, HER2 enriquecido (HER2+), basal-*like* e normal-*like* (PEROU; SORLIE; EISEN; VAN DE RIJN *et al.*, 2000).

Os subtipos luminais compartilham características moleculares semelhantes às células luminais normais da mama.

- Luminal A: estimado em 55% dos carcinomas de mama: os subtipos luminais têm denominação advinda da similaridade que as células neoplásicas desses grupos possuem com as células mamárias normais, que ficam em contato direto com o lúmen dos ductos mamários, as chamadas células luminais. O subtipo luminal A expressa altos níveis de genes regulados pelo RE, genes associados à ativação do RE e de citoqueratinas luminais (CK8/18). Não mostram superexpressão do HER2 e têm baixa expressão de genes relacionados à proliferação celular. Do ponto de vista clínico, são tumores de melhor prognóstico com longo intervalo livre de doença. (SORLIE; PEROU; TIBSHIRANI; AAS *et al.*, 2001). Apresentam menor índice proliferativo no Ki67, valor até 30% conforme o último consenso de St Gallen.

- Luminal B: estimado em 15% dos carcinomas de mama: esses tumores expressam níveis baixos de RE e dos genes a estes relacionados. Geralmente são negativos para RP ou mostram baixa expressão. A superexpressão do HER2 é demonstrada em 30 a 50% dos casos e pode apresentar superexpressão para EGFR (HER-1). Tem maior expressão de genes vinculados à proliferação celular. São casos mais agressivos que o Luminal A e de pior prognóstico. (BIRNBAUM; BERTUCCI; GINESTIER; TAGETT *et al.*, 2004). Apresentam maior índice proliferativo no Ki67, valor maior que 30% conforme o último consenso de St Gallen.

- Subtipo HER2 superexpresso: estimado em 15 a 20% dos carcinomas de mama: mostra superexpressão do HER-2 e de outros genes localizados no amplicon do HER2, não expressa RE e RP e tem alta expressão de genes relacionados à proliferação celular. São casos mais agressivos, mas o curso clínico pode ser modificado pela terapia-alvo anti-HER2. Nem sempre correspondem a tumores positivos para HER2 pela IHQ ou FISH. (SORLIE; PEROU; TIBSHIRANI; AAS *et al.*, 2001).

- Basal-like: O subtipo basal-like (ou semelhante ao basal) apresenta aumento da expressão de vários genes característicos das células mioepiteliais ou células basais do tecido mamário, como as citoqueratinas de alto peso molecular (CK5, CK14 e CK17), P- caderina, CD10, β 4-integrina e o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Este grupo molecular também está relacionado com mutações nos genes *BRCA* (*BRCA1* e *BRCA2*), e um prognóstico desfavorável frente aos demais subtipos (PEROU; SØRLIE; EISEN; VAN DE RIJN *et al.*, 2000). Apresentam índice proliferativo comumente elevado no Ki67, podendo ser superior a 90%.

- Normal-like: O subtipo normal-like (ou semelhante ao normal) reuniu tumores que apresentavam um aumento da expressão de diversos genes conhecidos que são expressos por outros tipos celulares que não os epiteliais, como o parênquima mamário normal e os fibroadenomas. Além disso, observou-se aumento da expressão de genes epiteliais basais e reduzida expressão de genes do epitélio luminal. No entanto, ainda não é clara sua distinção dos demais subtipos moleculares assim como seu valor clínico (PEROU; SORLIE; EISEN; VAN DE RIJN *et al.*, 2000).

Posteriormente foram sugeridos mais dois subtipos moleculares para o câncer de mama. Tumores denominados claudina-*low*, são caracterizados pela expressão reduzida dos genes das claudinas 3, 4 e 7, E-caderina, EpCAM e CD24, e aumento da expressão de genes relacionado com a transição epitelial-mesenquimal; e o subtipo apócrino molecular, principalmente caracterizado pelo aumento da expressão do receptor de andrógeno (PRAT; PARKER; KARGINOVA; FAN *et al.*, 2010) (SANGA; BROOM; CRISTINI; EDGERTON, 2009)

2.1.3 Classificação Imuno-histoquímica

A identificação dos subtipos moleculares por meio do perfil de expressão gênica é complexa dificultando sua implementação na rotina clínica. A técnica de imuno-histoquímica (IHQ) possibilita uma classificação simplificada e análoga do subtipo do câncer de mama sendo amplamente empregada por meio da avaliação dos marcadores de receptores hormonais de estrógeno (RE) e progesterona (RP), superexpressão da proteína HER2 ou amplificação do gene *HER2*, e avaliação do índice de proliferação Ki67. Portanto, os subtipos imuno-histoquímicos podem não corresponder estritamente ao perfil de expressão gênica que caracteriza os subtipos moleculares do câncer de mama. Todavia, a análise por IHQ é capaz de predizer a classificação molecular do tumor e mostra-se essencial no manejo do paciente (GOLDHIRSCH; WINER; COATES; GELBER *et al.*, 2013).

Baseado na análise desses marcadores (RE, RP, HER2 e Ki67), o câncer de mama pode ser dividido nos seguintes subtipos imuno-histoquímicos: luminal A, luminal B, HER2 positivo e triplo negativo.

Os valores para a expressão dos receptores são avaliados conforme recomendações da ASCO e do CAP para relatar os resultados de ensaios imuno-histoquímicos. As diretrizes recomendam classificar todos os casos com pelo menos 1% das células positivas como receptores positivos, incluindo o percentual e a intensidade dos núcleos corados (CAP, 2018).

O termo triplo negativo (TN) é utilizado para se referir a um grupo heterogêneo de tumores mamários que apresenta perda da expressão de RE/RP e da superexpressão de HER2. Pacientes TN exibem taxa aumentada de

mortalidade em comparação aos demais apresentando recorrência em cinco anos em cerca de 30-50% dos casos (AZIM; GHOSN; OUALLA; KASSEM, 2020). Esse comportamento está relacionado com a característica mais agressiva, altas chances de recidiva e metástase à distância, além da resistência à diversos fármacos observados nesse tipo tumoral (CAREY; DEES; SAWYER; GATTI *et al.*, 2007).

Aqui é importante destacar que os termos *basal-like* e triplo negativo não são sinônimos e partem de diferentes sistemas de classificação, molecular e imuno-histoquímica respectivamente. É conhecido que esses subgrupos apresentam diversas semelhanças como instabilidade genômica, prevalência de alto GH, elevada taxa proliferativa, alterações frequentes nos genes *BRCAs*, entre outros (SORLIE; TIBSHIRANI; PARKER; HASTIE *et al.*, 2003).

2.2 Ki67 no Câncer de Mama

A proliferação celular pode ser analisada usando a técnica de imuno-histoquímica para avaliar os antígenos associados à proliferação em tecidos tumorais. Esse é um método barato e facilmente realizado em todos os departamentos de anatomia patológica. No entanto, existem alguns problemas ligados à técnica, tais como a subjetividade da avaliação e os diferentes anticorpos disponíveis para detectar um antígeno específico. Vários anticorpos que reagem com diferentes antígenos nucleares de proliferação têm sido descritos, tais como PCNA, Ki67, MIB-1 e KS1, entre outros (DE AZAMBUJA; CARDOSO; DE CASTRO; COLOZZA *et al.*, 2007).

O anticorpo monoclonal Ki67 foi identificado em 1983 e reage com uma proteína nuclear exclusivamente presente em células proliferantes e cuja função permanece desconhecida (GERDES; SCHWAB; LEMKE; STEIN, 1983). Uma detalhada análise do ciclo celular revela que este antígeno está presente no núcleo das células em quase todas as fases do ciclo celular, exceto na fase G0. Visto que essa proteína está presente em todas as células proliferantes (normais e tumorais), o Ki67 tornou-se um importante marcador para avaliar a fração de crescimento de uma determinada população celular. Inicialmente, o anticorpo monoclonal Ki67 só podia ser avaliado em tecido fresco ou congelado, uma vez que a fixação reduzia ou abolia a coloração. Entretanto, esse problema foi

resolvido com a preparação de um outro anticorpo monoclonal equivalente, o MIB-1 (anticorpo que reconhece o antígeno Ki67), o qual pode ser avaliado em cortes de tecido fixados em formalina e emblocados em parafina (CATTORETTI; BECKER; KEY; DUCHROW *et al.*, 1992).

Conforme recomendação do Colégio Americano de Patologia, a porcentagem das células tumorais positivas para Ki67 determinadas por IHQ é frequentemente usada para estratificar pacientes em grupos de bom e mau prognóstico, mas há grandes discussões sobre consenso de pontuação, com exata definição de expressão baixa versus alta, um ponto de corte apropriado para positividade ou qual parte do tumor deve ser pontuada (bordas, centro, pontos quentes, média geral, etc) (DOWSETT; NIELSEN; A'HERN; BARTLETT *et al.*, 2011).

Na Europa, o conjunto mais representativo de diretrizes são aquelas divulgadas pelo “*Saint Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel*”, que iniciou em 1978 e acontece a cada 2 anos. Vários especialistas se reúnem e avaliam as implicações das evidências para a seleção do tratamento das pacientes. Suas conclusões e/ou recomendações são seguidas por diversos países e reconhecidas mundialmente (CAZZANIGA; MUSTACCHI; PRONZATO; DE MATTEIS *et al.*, 2007) (THUERLIMANN, 2001).

Em 2011, no Consenso de St Gallen, definiu-se como tumores de mama de “baixa proliferação” aqueles com índice de Ki67 $< 14\%$, um ponto de corte baseado no valor mediano de sua distribuição (GOLDHIRSCH; WOOD; COATES; GELBER *et al.*, 2011). No entanto, durante a reunião no Consenso em 2013, a maioria dos especialistas afirmou que um limite $\geq 20\%$ era indicativo de uma classe de risco mais alto (GOLDHIRSCH; WINER; COATES; GELBER *et al.*, 2013). Ainda no ano de 2021, foi ajustado o valor no Consenso e o limite aceito foi de 30% como indicativo de uma classe de risco mais alto (BURSTEIN; CURIGLIANO; THÜRLIMANN; WEBER *et al.*, 2021).

Apesar dos dados claros para o Ki67 como marcador prognóstico no câncer da mama em fase inicial, a sua importância na determinação da terapia no tratamento adjuvante de rotina é incerta por várias razões. Primeiro, as diferenças nos ensaios imuno-histoquímicos padronizados e no método

analítico e a falta de um ponto de corte preciso tornaram o uso clínico do Ki67 controverso (LOMBARDI; LAZZERONI; BERSIGOTTI; VITALE *et al.*, 2021).

Diversos estudos têm buscado identificar a reprodutibilidade do marcador Ki67, porém observa-se uma variabilidade substancial em sua pontuação entre alguns dos laboratórios mais experientes do mundo. Dessa forma, os valores de Ki67 para tomada de decisão clínica não podem ser transferidos entre laboratórios sem uma padronização na metodologia de pontuação porque a validade analítica ainda é limitada, motivo pelo qual cada instituição deveria adotar o seu valor de corte para delineamento do tratamento (POLLEY; LEUNG; MCSHANE; GAO *et al.*, 2013).

Um dos desafios em torno do Ki67 é a grande variabilidade nos testes entre laboratórios, girando em torno da escolha de anticorpos primários, métodos de contagem e diferenças de coloração. As características do tumor, como formação de túbulos, infiltrados de células inflamatórias, baixa celularidade e grau nuclear, também podem dificultar a análise adequada tanto para modelos de inteligência artificial quanto para patologistas e requerem avaliação cuidadosa por um patologista experiente (HACKING; WANG, 2022).

Além disso, a confiabilidade da avaliação do Ki67 por IHQ também é questionável devido à variabilidade interobservador e à heterogeneidade intratumoral. Embora o International Ki67 in Breast Cancer Working Group (IKWG) tenha estabelecido um protocolo padrão para a execução dos testes do Ki67, os laboratórios ainda encontram dificuldades em sua reprodutibilidade (DOWSETT; SMITH; ROBERTSON; ROBISON *et al.*, 2011).

Várias questões pré-analíticas podem afetar a avaliação do Ki67: o tipo de biópsia, o tempo de fixação, o tipo de fixador, o tempo de fixação e como a amostra foi armazenada (VASSILAKOPOULOU; PARISI; SIDDIQUI; ENGLAND *et al.*, 2015).

Além das questões pré-analíticas, existem múltiplas fontes de variação interlaboratorial devido às diferenças nas metodologias de coloração, incluindo plataforma de coloração, recuperação de antígeno, anticorpo primário, sistema de detecção e contracoloração (ROGE; NIELSEN; RIBER-HANSEN; VYBERG, 2019).

Há algumas formas para avaliação do Ki67: contagem manual das células tumorais positivas e cálculo da porcentagem média de células tumorais

positivas ou contagem manual de células tumorais positivas em um foco contendo uma área de ponto quente (“hot spot”), ou seja, de maior índice proliferativo (JANG; KIM; CHUNG; LEE *et al.*, 2017). Existem recomendações do IKWG para a análise: 1) Componente celular e intensidade de coloração, onde contam-se todas as células de carcinoma invasivo positivas dentro da região em que todos os núcleos foram corados e para a pontuação deve-se determinar a porcentagem de células positivas entre o número total de células neoplásicas invasivas. Não há diferença de interpretação conforme a intensidade da coloração. 2) Valor de maior índice (“hot spot”), onde conta-se todas as células positivas encontradas no foco de maior proliferação celular (NIELSEN; LEUNG; RIMM; DODSON *et al.*, 2021).

Conforme orientação do Colégio Americano de Patologia, o teste para pesquisa de Ki67 deve ser realizado em tecido tumoral sem tratamento prévio e de preferência no material de biópsia; no entanto, também é aceitável em produto de ressecção cirúrgica bem fixado. Aconselha-se aderir às diretrizes de fixação para biomarcadores mamários, incluindo tempos de isquemia fria menores que 1 hora, duração da fixação de 6 a 72 horas e uso de formalina tamponada neutra apenas como fixador. O treinamento de leitura é fortemente recomendado. Métodos de contagem visual, além da avaliação ocular, devem ser usados, com avaliação global ao invés da área de maior índice (“hot spot”). É recomendada a contagem de 100 células em pelo menos quatro áreas do tumor e é sugerido avaliar o Ki67 em aumento de 40× para capturar núcleos com coloração fraca (FARAGALLA; PLOTKIN; BARNES; LU *et al.*, 2023).

Com o surgimento da patologia digital e da inteligência artificial, a pontuação digital do Ki67 por algoritmos ou aplicativos automatizados forneceram um novo caminho para uma melhor quantificação. Vários estudos demonstraram reprodutibilidade e precisão iguais ou melhoradas usando análise automatizada de imagens digitais em comparação com métodos manuais. No entanto, atualmente não existe nenhuma recomendação para métodos automatizados e os pontos de cortes estabelecidos para esses métodos ainda não foram extensivamente validados. Estudos têm relatado uma boa concordância entre métodos de pontuação manuais e digitais. Os métodos de pontuação por análise automatizada de imagens digital têm se

mostrado superiores a contagem manual (REWCASTLE; SKALAND; GUDLAUGSSON; FYKSE *et al.*, 2024).

2.3 Oncotype DX®

Dentre os testes disponíveis, um dos testes mais indicados é o Oncotype DX®, comercializado desde o ano de 2004. É um teste validado de transcrição reversa em tempo real (RT-PCR), que fornece prognóstico (risco de recorrência distante em 10 anos) e informações preditivas (a probabilidade de benefício da quimioterapia) para pacientes com câncer de mama invasivo em estágio inicial, RE+ e HER2-.

O teste traça o perfil de expressão gênica do tumor com base no tecido da biópsia realizada em bloco de parafina e, com base nos resultados, atribui o escore de recorrência a paciente, que indica qual o benefício que essa paciente teria com a quimioterapia adjuvante e qual o risco de recidiva e mortalidade dessa paciente.

O Oncotype DX® conta com um painel de 21 genes, ilustrados na Figura 1 (Ki67, STK15, survivina, ciclina B1, MYBL2, estromelina-3, catepsina L2, GRB7, HER-2, ER2, PR, Bcl-2, SCUBE2, GSTM1, CD68, BAG1, beta-actina, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC), designado para avaliar o risco de recorrência à distância e o benefício da quimioterapia adjuvante nos tumores em estágio inicial, sem linfonodos axilares comprometidos, com receptores hormonais positivos e HER-2 negativo (subtipos moleculares luminais). Embora diferentes genes relacionados ao câncer, incluindo a expressão de RE e HER-2, sejam incluídos no cálculo do RS, cinco genes de proliferação (Ki67, STK15, survivina, ciclina B1 e MYBL2) são fortemente ponderados e especialmente importantes neste cálculo (PAIK; SHAK; TANG; KIM *et al.*, 2004).

FIGURA 1 – ONCOTYPE: 16 GENES RELACIONADOS AO CÂNCER E 5 GENES DE REFERÊNCIA



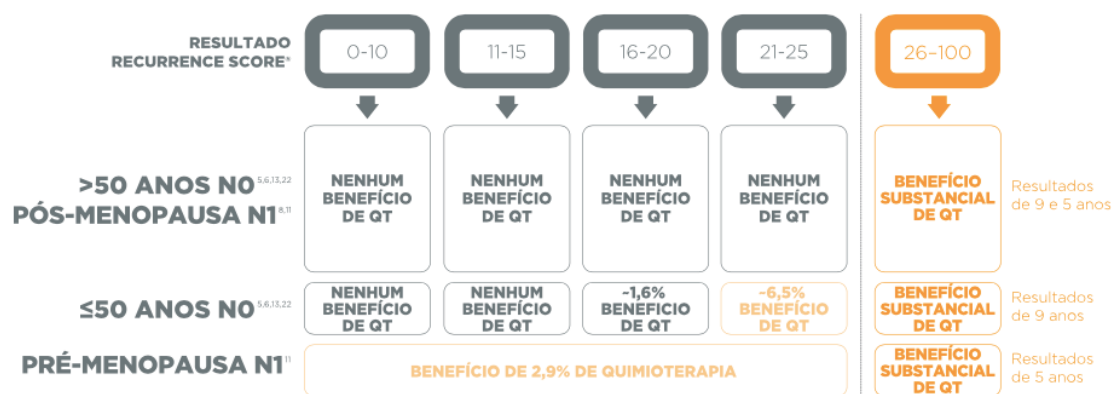
FONTE: <https://www.oncotypeiq.com/pt-br/cancer-de-mama/profissional-de-saude/oncotype-dx-breast-recurrence-score/sobre-o-teste#>

O benefício absoluto da quimioterapia para todas as idades é fornecido pelo estudo TAILORx para resultados Recurrence Score 11–25 e pelo estudo NSABP B-203 para resultados Recurrence Score 0–10 e resultados Recurrence Score 26–100 (SPARANO; GRAY; MAKOWER; PRITCHARD *et al.*, 2018). Os resultados para a redução na recorrência a distância em 9 anos são para os grupos definidos no TAILORx com resultados Recurrence Score 0–10, 11–25 e 26–100. O estudo TAILORx recrutou 10.273 pacientes e 6.711 pacientes foram randomizadas para terapia endócrina (tamoxifeno e um inibidor da aromatase) isolada ou terapia endócrina combinada com quimioterapia (antraciclina e/ou taxanos). O estudo clínico NSABP B-20 recrutou 651 pacientes que foram randomizadas para tratamento com tamoxifeno isolado ou tamoxifeno combinado com quimioterapia. (GEYER; TANG; MAMOUNAS; RASTOGI *et al.*, 2018). A magnitude do benefício da quimioterapia foi de aproximadamente 6% com um resultado Recurrence Score 26 e aumentou conforme os resultados Recurrence Score aumentaram de 26 a 100, com um benefício absoluto médio de aproximadamente 24% e uma estimativa de grupo conservadora de >15% baseada na amplitude dos intervalos de confiança.

O escore de recorrência (RS) é calculado usando um algoritmo que fornece o nível de expressão de dezesseis genes relacionados ao câncer de mama e cinco genes de referência para cada amostra de tumor, sendo o

resultado um número entre 0 e 100. Enquanto um escore de recorrência baixo (< 10), indica doença indolente, sensível à hormonioterapia, com pouco ou nenhum benefício da quimioterapia, um escore alto (> 26) geralmente denota câncer agressivo, menos sensível à hormonioterapia e com maior possibilidade de benefício da quimioterapia. Há ainda a possibilidade de escore de recorrência intermediário (11-25) que ainda se subdividem em intermediário baixo (11-15) e intermediário alto (16-25), os quais devem ser interpretados juntamente com os dados clínicos da paciente para se indicar a terapia complementar. O escore de recorrência entre 16-25, principalmente em paciente abaixo de 50 anos, podem indicar um benefício do tratamento quimioterápico ou da supressão ovariana.

FIGURA 2 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E BENEFÍCIO DA QUIMIOTERAPIA NO ONCOTYPE DX®



FONTE: <https://www.oncotypeiq.com/pt-br/cancer-de-mama/profissional-de-saude/oncotype-dx-breast-recurrence-score/sobre-o-teste#>

Uma análise exploratória sugeriu que mulheres com 50 anos ou menos poderiam obter um benefício modesto (1,6%) com a quimioterapia, a partir de um escore de recorrência maior que 16. Esse benefício aumenta à medida que o número aumenta para 25 ou mais. Para mulheres maiores que 50 anos, o benefício foi identificado apenas quando o número foi acima de 25 (SPARANO; GRAY; MAKOWER; PRITCHARD *et al.*, 2018).

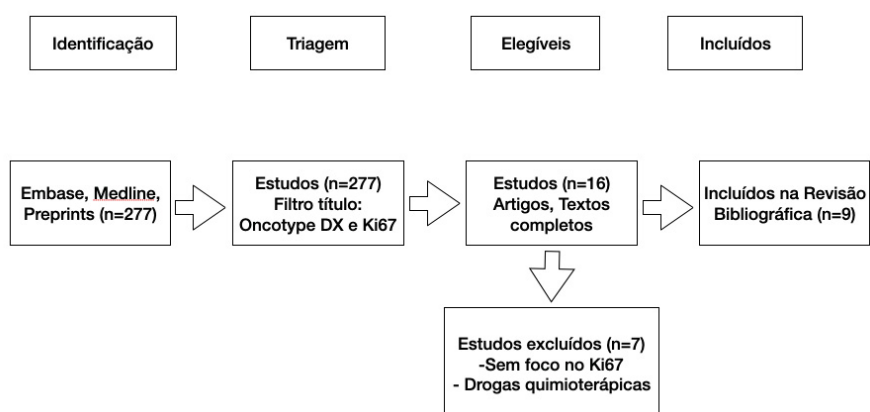
Estudos revelaram que houve mudança na indicação de quimioterapia após o teste de Oncotype DX® em números significativos de pacientes. Em meta-análise com 8 estudos e 1437 pacientes, houve mudança na indicação de quimioterapia de uma proporção média de 33,4% das pacientes, comparado aos fatores clínico-patológicos (CARLSON; ROTH, 2013).

Em outra meta-análise com 15 estudos e 2229 pacientes, nos quais as proporções de recomendação do uso de quimioterapia adjuvante inicial seria de 30 a 73% sendo alteradas para 24 a 63% após o teste (AUGUSTOVSKI; SOTO; CAPOREALE; GONZALEZ *et al.*, 2015).

2.4 Correlação do Oncotype DX® com o Ki67

Em busca realizada na base de dados Embase foram inicialmente identificados 277 trabalhos. Foi então realizado filtro no título das palavras “Ki67” e “Oncotype DX”, e os trabalhos se reduziram a 16. Destes, foram excluídos 7 trabalhos cujo foco não era o Ki67 ou tinham relação apenas com tratamentos quimioterápicos. Por fim, foram incluídos na revisão, 9 estudos.

FIGURA 3 - FLUXOGRAMA DE IDENTIFICAÇÃO DE ARTIGOS PARA REVISÃO



FONTE: O autor (2025).

O estudo com maior número de pacientes foi publicado na Cancer Research em 2023, onde foi realizada busca no National Cancer Database, no Estados Unidos, e foram incluídas 43.898 mulheres. Nesta grande população de pacientes, houve apenas uma fraca correlação entre Ki67 e RS nos grupos geral, Ki67 baixo e Ki67 intermediário ($Kappa=0.1929$, $p<0.0001$), mas concordância razoável no grupo Ki67 alto ($Kappa=0.351$, $p<0.0001$). A concordância entre Ki67 alto e RS foi maior no subgrupo de etnia negra em comparação com outras raças. Isso pode ser atribuído à maior proporção de pacientes com Ki67 e RS elevados nesta etnia. Análises futuras sobre a sobrevivência global determinarão

o impacto da raça no valor prognóstico do Ki67 e RS (MOOGHAL; KHAN; SAMAR; SHAIKH *et al.*, 2024)

Em estudo coreano publicado em 2024, foram selecionadas 300 pacientes analisadas retrospectivamente entre Janeiro de 2011 e Dezembro de 2019, receptor de estrógeno positivas e Her-2 negativas. Foram identificadas variáveis clinicopatológicas significativamente associadas ao Oncotype DX® de alto risco, como idade ≤ 50 anos, ausência de expressão de RP, grau histológico 2 ou 3, Ki67 $>20\%$ e necrose tumoral. O estudo demonstrou uma sensibilidade de 92% e uma área abaixo da curva de 0.8057. (JI; AHN; YOO; PARK *et al.*, 2024)

Em outro estudo também publicado em 2024, com 137 pacientes com carcinoma de mama inicial positivo para RE e negativo para Her-2 e sem doença axilar ou com doença axilar precoce. Os resultados não mostraram correlação significadas entre Oncotype DX® e Ki67 ($r= 0,511$, valor de $p<0,9$). (SAAD ABDALLA AL-ZAWI; ANICHKINA; ELAMASS; ALADILI, 2024)

Em estudo publicado em 2022 com 298 pacientes, foi encontrada uma associação moderada entre o resultado do Oncotype Dx® e o ensaio padronizado Ki-67 IHC MIB-1 pharmDx e elucidou a relação entre um resultado RS alto (26–100) e o Ki67. A área abaixo da curva ROC foi de 0.792, com intervalo de confiança de 95% (CRAGER; WIJAYAWARDANA; GRUVER; BLACKLOCK *et al.*, 2022).

Em 2022, um estudo realizado na França incluiu 98 pacientes. Foi utilizado o ponto de corte de 20% no Ki67 para separar as pacientes em baixo e alto risco. Foi encontrada uma especificidade de 48% e uma sensibilidade de 84%. O escore de recorrência do Oncotype DX® obtido foi considerado fortemente associado ao Ki67 ($p=0.013$) quantificado por qRT-PCR (SELMANI; MOLIMARD; OVERS; BAZAN *et al.*, 2022).

Em estudo realizado no Reino Unido, também em 2022, com 76 pacientes, concluiu-se que o resultado do Oncotype DX® não se correlaciona com o índice de proliferação Ki67. Nos cenários em que os marcadores prognósticos convencionais, como grau, tamanho ou metástase linfonodal, não mostram uma indicação clara para indicar ou não a quimioterapia adjuvante, o teste RS pode fornecer mais informações para auxiliar na tomada de decisão para quimioterapia adjuvante (ABDALLA AL-ZAWI; BARRON; CHICKEN; ALADILI *et al.*, 2022).

Em estudo maior com 606 pacientes, também em 2022, o método automatizado de pontuação Ki67 foi reproduzível. Foi utilizado o software de análise de imagem HALO (version 2.0.1145.14) e os achados correlacionam-se fortemente com o Oncotype DX® RS e foi incorporado a um modelo clínico-patológico para predição do Oncotype DX® RS com características de desempenho favoráveis (THAKUR; LI; CHAN; TUDOR *et al.*, 2018).

Também em 2022, em estudo retrospectivo de 2013 a 2021, foram incluídas 525 pacientes. O estudo sugeriu que o Ki67 não se correlaciona significativamente com o RS, especialmente em pacientes com valores baixos a intermediários de Ki67, e não deve ser usado para orientar decisões sobre quimioterapia adjuvante. Neste grupo de pacientes selecionados para terem RS de 21 genes, não houve correlação significativa entre Ki67 e RS na população geral, e houve concordância razoável entre valores elevados de Ki67 e altos valores de RS (PATEL; HOVSTADIUS; KIER; MOSHIER *et al.*, 2022).

Em 2021, em estudo com 278 pacientes, entre as que possuíam RS de baixo risco, aqueles com tumores com Ki67 elevados, apresentam maior risco de recidiva. Concluiu-se que o status Ki67 pode ajudar a identificar um subconjunto de pacientes Oncotype DX® de baixo risco que poderiam se beneficiar da quimioterapia adjuvante (FALLAH, MULLA *et al.* 2021).

FIGURA 4 - CORRELAÇÃO DO ONCOTYPE DX® E DO KI67 NA LITERATURA

Autores	Revista	Pacientes	Resultado
MOOGHAL <i>et al.</i> , 2024	<i>Breast Cancer</i>	43898	Fraca concordância
JUNG-HWAN JI <i>et al.</i> , 2024	<i>Cancers</i>	300	Correlação Alto risco
SAAD ABDALLA AL-ZAWI <i>et al.</i> , 2024	<i>Pol J Pathology</i>	137	Sem correlação
CRAGER <i>et al.</i> , 2022	<i>Breast Cancer Research</i>	298	Correlação moderada
SELMANI <i>et al.</i> , 202	<i>Scientific Reports</i>	98	Correlação forte
ABDALLA AL-ZAWI <i>et al.</i> , 2022	<i>European Journal of Oncology</i>	76	Sem correlação
THAKUR; LI <i>et al.</i> , 2018	<i>PLoS One</i>	606	Forte correlação
PATEL <i>et al.</i> , 2022	<i>Cancer</i>	525	Sem correlação significativa
FALLAH <i>et al.</i> 2021	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	278	Correlação e Benefício

FONTE: O autor (2025).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

O projeto intitulado “EXPRESSÃO DO ANTÍGENO KI67 COMO FATOR PROGNÓSTICO NOS SUBTIPOS MOLECULARES LUMINAIS DO CÂNCER DE MAMA” no qual o presente trabalho faz parte, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR) sob o número CAAE: 57259022.8.0000.0102 em 28/04/2022. Parecer encontra-se no Anexo 1.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi realizado de forma analítica, observacional, com desenho retrospectivo, no Centro de Patologia de Curitiba, sediado no Hospital Nossa Senhora das Graças, na cidade de Curitiba, Paraná, Brasil.

As informações foram coletadas dos laudos disponíveis de Oncotype DX®, laudos anatomopatológicos e laudos imuno-histoquímicos dos últimos 5 anos, entre os anos de 2019 e 2024. Todos os dados coletados foram inseridos em uma tabela (Excel®) criada para posterior análise estatística e comparação entre os dados.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.3.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com carcinoma mamário invasor com receptor de estrógeno positivo evidenciado por estudo imuno-histoquímico e posterior pesquisa de Oncotype DX®.

3.3.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com dados demográficos incompletos.
- Ausência de laudos imuno-histoquímicos no laboratório do estudo.

3.4 VARIÁVEIS ANALISADAS NESTE ESTUDO

3.4.1 Idade das pacientes

O registro da idade das pacientes foi de acordo com a data de nascimento que constava no laudo anatomopatológico. As pacientes foram estratificadas em faixas etárias menor ou igual a 50 anos e maior que 50 anos.

3.4.2 Tamanho do tumor

Para a classificação do tamanho do tumor foi utilizada a classificação TNM, publicada pela American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8a edição, publicada em 2017, que divide os tumores de mama de acordo com o tamanho em:

- T1: Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão;
T1a: 1-5 mm; T1b: 5-10 mm; T1c: 11-20 mm.
- T2: Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão;
- T3: Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão;
- T4: Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele, ou carcinoma inflamatório.

A avaliação do tamanho tumoral foi conforme a descrição macroscópica descrita no laudo anatomopatológico da peça de ressecção cirúrgica.

3.4.3 Tipo histológico do tumor

A identificação do tipo histológico do tumor foi realizada seguindo os critérios adotados Organização Mundial de Saúde - OMS (WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL BOARD) publicada em 2019. Neste estudo, os tipos histológicos encontrados foram:

- Carcinoma invasivo de tipo não especial (ductal);
- Carcinoma lobular;
- Carcinoma misto;

- Carcinoma mucinoso.

3.4.4 Grau Histológico do Tumor

O grau histológico foi determinado segundo o Sistema de Graduação de Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston e Ellis, o qual tem sido endossado pelo Colégio Americano dos Patologistas, que se divide em:

- Baixo grau/Bem diferenciado (G1), grau 1.
- Grau intermediário/Moderadamente diferenciado (G2), grau 2.
- Alto grau/Pouco diferenciado (G3), grau 3.

3.4.5 Metástase linfonodal

O comprometimento de linfonodo foi avaliado de forma binária como:

- Presente: Presença de micrometástase ($>0.2\text{mm}$ e $<2\text{mm}$) ou metástase em um ou mais linfonodos regionais.
- Ausente: Nenhuma metástase identificada em linfonodos regionais, ou apenas presença de células tumorais isoladas.

3.4.6 Receptores Hormonais (Estrogênio e Progesterona)

Os casos do estudo foram avaliados pelo patologista de acordo com as recomendações da ASCO e do CAP, para relatar os resultados de ensaios imuno-histoquímicos para RE e RP. As diretrizes recomendam classificar todos os casos com pelo menos 1% de células positivas como receptores positivos, incluindo o percentual e a intensidade dos núcleos corados.

3.4.7 Índice de proliferação celular Ki67

O método de avaliação usado pelo serviço foi de acordo com os estabelecidos pelo CAP, com a contagem de 100 células em pelo menos quatro áreas do tumor. Foram registrados todos os dados de Ki67 encontrados, tanto o

realizado na biópsia por agulha quanto da peça cirúrgica. Para a avaliação estatística, foi optado pelo valor da peça cirúrgica, sempre que disponível.

A técnica de IHQ utilizada pelo laboratório do estudo foi pelo método de detecção EnVision FLEX/HPR (Dako - Code K8000), realizado em plataforma de automação imunohistoquímica - Dako Autostainer Link 48, com cortes parafinados de 3 micras em lâminas silanizadas. A Recuperação antigênica em tanques PT Link a 97°C com soluções EnVision FLEX Target Retrieval Solution com método de incubação do anticorpo primário em temperatura ambiente por 20-30 minutos de acordo com protocolo específico. Sistema de revelação EnVision FLEX DAB + cromógeno.

O clone do anticorpo Ki67 utilizado foi o MIB-1.

3.4.8 Escore de recorrência (RS) em Oncotype DX®

O resultado do Escore de recorrência (RS) foi registrado conforme sua variação entre 0 a 100.

Nas pacientes menores ou iguais a 50 anos:

- <10: Escore baixo
- 11-15: Escore intermediário baixo
- 16-25: Escore intermediário alto
- >25: Escore alto.

Nas pacientes maiores que 50 anos:

- ≤25: Escore baixo
- >25: Escore alto.

3.4.8 Benefício absoluto da quimioterapia

A avaliação do benefício da quimioterapia foi registrada conforme variação e dados do laudo de Oncotype DX®:

- Em pacientes maiores que 50 anos: <1% ou >15%
- Em pacientes menores que 50 anos: <1% se RS 0-15, 1,6% se RS 16-20, 6,5% se RS 21-25 e >15% se RS 26-100.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.29.0.0. Os resultados obtidos no estudo foram descritos por média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo (variáveis quantitativas) ou por frequência absoluta e percentual (variáveis categóricas). A comparação de dois grupos definidos por variáveis demográficas e clínicas, em relação à expressão de Ki67, foi feita usando-se o teste t de Student para amostras independentes. Mais de dois grupos foram comparados usando-se o modelo de análise da variância (ANOVA) com um fator e o teste post-hoc de Bonferroni. Em relação a variáveis categóricas, os grupos foram comparados usando-se o teste exato de Fisher. Para analisar a correlação de Ki67% com outras variáveis quantitativas, foram estimados coeficientes de correlação linear de Pearson. Para a determinação de pontos de corte para Ki67 considerando-se as classificações de risco pelo RS (baixo/intermediário ou alto), foram ajustadas curvas ROC. Para os pontos de corte assim definidos, foram calculadas sensibilidade e especificidade. Foram apresentados também os valores preditivos positivo e negativo calculados considerando-se a prevalência estimada pela amostra do estudo. Para analisar possíveis associações entre variáveis clínicas e o valor de Ki67 foram ajustados modelos Regressão Linear univariados e multivariados. Para cada coeficiente estimado foi apresentado um intervalo de confiança de 95%. O desempenho do modelo foi avaliado estimando-se o coeficiente de determinação R^2 que indicou a proporção da variabilidade da variável dependente explicada pelas variáveis independentes. A significância estatística de cada coeficiente foi testada pelo teste t de Student. A condição de normalidade de variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

4 RESULTADOS

Foram registrados dados de 105 pacientes com laudos de Oncotype DX® disponíveis dos últimos 5 anos e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, totalizaram 79 pacientes a serem incluídas no estudo.

A análise apresentada a seguir foi realizada com base nos dados de 79 pacientes diagnosticadas com câncer de mama tipos Luminal A ou Luminal B. Foram realizadas classificações de acordo com os dois níveis de cortes para o Ki67, de 20% e de 30%.

A TABELA 1 mostra as características clinicopatológicas das pacientes, como idade e média de idade, tipo histológico tumoral, tamanho tumoral, grau tumoral e metástase linfonodal.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

Variável	Classif	Total	Resultado*
Idade (anos)		79	56,1 ± 12,3 (28 - 78)
Idade (anos)	≤ 50	79	28 (35,4%)
	> 50		51 (64,6%)
Tipo Histológico	Não especial	79	58 (73,4%)
	Misto		11 (13,9%)
	Lobular		9 (11,4%)
	Mucinoso		1 (1,3%)
Tamanho Tumor (cm)		79	1,9 ± 0,9 (0,7 - 6,5)
Tamanho Tumor (cm)	≤ 2	79	57 (72,2%)
	>2 e ≤5		21 (26,6%)
	>5		1 (1,3%)
Grau Tumoral	1	79	4 (5,1%)
	2		57 (72,2%)
	3		18 (22,8%)
Linfonodo	Negativo	79	72 (91,1%)
	Positivo		7 (8,9%)

*Resultados descritos por média ± desvio padrão (mínimo – máximo) (variáveis quantitativas) ou por frequência absoluta (percentual) (variáveis categóricas)

FONTE: O autor (2025).

A média de idade das pacientes foi de 56 anos, com variação entre 28 anos e 78 anos. Após a estratificação de idade, a maior parte apresentou mais de 50 anos, correspondendo a 51 pacientes (64,6%), e 28 pacientes tinham menos de 50 anos (35,4%). A maioria das pacientes apresentava carcinomas de tipo histológico não especial (73,4%), tumores menores ou iguais a 2 cm (72,2%) e grau tumoral II (72,2%). A grande maioria não apresentava comprometimento linfonodal (91,1%).

A TABELA 2 mostra as características biológicas do tumor, como o índice proliferativo, o subtipo molecular, o benefício a quimioterapia e os receptores hormonais.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DOS TUMORES EM ESTUDO

(continua)

Variável	Classificação	Total	Resultado*
Ki67 %		79	40,3 ± 18,6 (5 - 85)
Ki67% - Core		49	38,1 ± 19,4 (5 - 78)
Ki67% - Peça		67	41,0 ± 18,9 (5 - 85)
Luminal (20%)	A (Ki67 <20%)	79	9 (11,4%)
	B (Ki67 ≥ 20%)		70 (88,6%)
Luminal (30%)	A (Ki67 <30%)	79	21 (26,6%)
	B (Ki67 ≥ 30%)		58 (73,4%)
RS** (classificação de risco de acordo com a faixa etária)	Baixo	79	40 (50,6%)
	Intermediário		17 (21,5%)
	Alto		22 (27,8%)
Benefício QT	<1%	79	55 (69,6%)
	≥15%		24 (30,4%)
RE% - IHQ (		77	96,3 ± 4,8 (80 - 100)
RE - Oncotype (neg ou pos)	Positivo	79	79 (100%)
RE - Oncotype		79	10,2 ± 1,2 (7 - 12,5)
RP% - IHQ (neg ou pos)	Negativo	2	2 (2,5%)
	Positivo	77	77 (97,5%)
RP% - IHQ (restrito a positivos)		77	72,9 ± 28,6 (0 - 100)

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DOS TUMORES EM ESTUDO
(conclusão)

RP - Oncotype (neg ou pos)	Negativo	79	15 (19%)
	Positivo		64 (81%)
RP - Oncotype		79	7,1 ± 1,6 (3,2 - 9,6)

*Resultados descritos por média ± desvio padrão (mínimo – máximo) (variáveis quantitativas) ou por frequência absoluta (percentual) (variáveis categóricas)

** Idade ≤ 50 anos: <11 baixo risco; 11 a 25 risco intermediário; >25 alto risco
Idade ≥ 50 anos: ≤ 25 baixo risco; >25 alto risco

FONTE: O autor (2025).

O índice proliferativo variou de 5% a 85% entre as pacientes, tendo média de 40,3%. Os dados da peça cirúrgica estavam disponíveis em 67 pacientes, sendo que em 37 pacientes foram identificadas informações tanto da peça cirúrgica quanto da biópsia. Em 12 pacientes, foi utilizado as informações da biópsia, pois não foram identificadas informações da peça cirúrgica.

Para a distinção entre Luminal A e Luminal B, foram considerados os pontos de corte do consenso de St Gallen. Se utilizado 20%, 9 pacientes foram classificadas como Luminal A e 70 como Luminal B. Se utilizado o ponto de corte de 30%, 21 pacientes como Luminal A e 58 pacientes como Luminal B. O ponto de corte de 30% aumentou em quase 15% o número de pacientes classificadas como Luminal A.

O subtipo molecular mais encontrado de acordo com os critérios imuno-histoquímicos foi o Luminal B, sendo 70 pacientes (88,6%) se considerado o ponto de corte de 20% e 58 pacientes (73,4%) se considerado o ponto de corte de 30%.

Dos marcadores hormonais, conforme critério de inclusão no estudo, na análise IHQ, 79 pacientes (100%) foram receptores positivos para estrógeno e 77 pacientes (97,5%) positivas para receptores de progesterona. Quando comparados a positividade pelo laudo do Oncotype DX®, a positividade para RE se manteve em 100% das pacientes porém a positividade para RP caiu para 81% das pacientes.

O escore de recorrência mais encontrado foi o baixo risco com 40 pacientes (50,6%), 17 pacientes (21,5%) com risco intermediário e 22 pacientes (27,8) com alto risco.

Para o benefício da quimioterapia, 55 pacientes (69,6%) tiveram benefício estimado menor que 1% e 24 pacientes (30,4%) benefício estimado maior ou igual a 15%.

4.1 ESTRATIFICANDO POR IDADE: MENOR OU MAIOR QUE 50 ANOS

Conforme a classificação do Oncotype DX® para avaliação do escore de recorrência e benefício da quimioterapia, as pacientes foram estratificadas por idade para melhor análise, 28 pacientes menores ou igual a 50 anos e 51 pacientes maiores que 50 anos.

4.1.1 Pacientes menores ou iguais a 50 anos

A TABELA 3 mostra a distribuição do escore de recorrência nas pacientes com idade menor ou igual a 50 anos.

TABELA 3 – ESCORE DE RECORRÊNCIA NAS PACIENTES $\leq$ 50 ANOS (n=28)

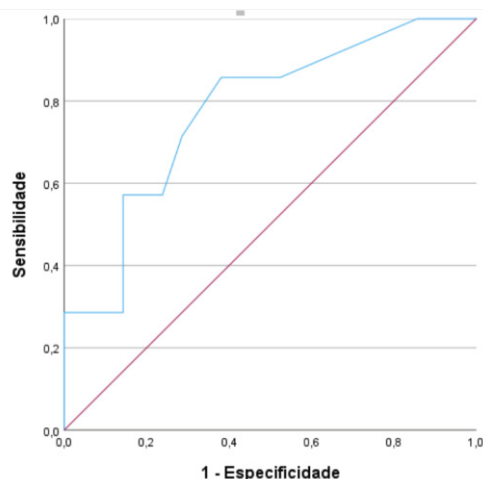
Classificação de risco	n	%
< 11 (baixo)	4	14,3%
11 – 25 (intermediário)	17	60,7%
>25 (alto)	7	25,0%
Total	28	100%

FONTE: O autor (2025).

Das 28 pacientes menores ou iguais a 50 anos, o risco intermediário foi o mais frequente com 17 pacientes (60,7%), 4 pacientes (14,3%) com baixo risco e 7 pacientes (25%) com alto risco.

Foi ajustada uma curva ROC para Ki67 para avaliar se, para idade $\leq$ 50 anos, esta variável prediz o risco RS como sendo (Baixo/intermediário) ou (alto). As pacientes de risco baixo foram agrupadas com a de risco intermediário devido ao tamanho pequeno da amostra.

A curva ROC possibilita acompanhar a variação da sensibilidade e da especificidade. A área abaixo da curva (AUC) que é empregada como uma medida de desempenho e discriminador, foi igual 0.78 ($p=0,032$), conforme mostra o GRÁFICO 1.

GRÁFICO 1 - CURVA ROC (KI67 E ONCOTYPE EM PACIENTES ≤ 50 anos)

FONTE: O autor (2025).

O ponto de corte para Ki67% indicado pelo ajuste da curva ROC é igual a 37. Para mulheres com idade ≤ 50 anos, valores abaixo de 37 correspondem a risco baixo/intermediário e valores acima de 37 correspondem a risco alto.

A sensibilidade deste ponto é igual 85,7% e a especificidade é igual a 61,9%. Na TABELA 4, podemos verificar o escore de recorrência encontrado se considerarmos o valor de 37% como ponto de corte para baixo e alto risco, na população com idade menor ou igual a 50 anos.

TABELA 4 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 EM PACIENTES ≤ 50 ANOS (n=28)

Ki67%	RS	
	Baixo/interm	Alto
$\leq 37\%$	13 61,9% (especif)	1 14,3%
$> 37\%$	8 38,1%	6 85,7% (sensib)
Total	21	7

FONTE: O autor (2025).

Das 28 pacientes menores que 50 anos, das 7 com escore de recorrência alto, 6 tinham Ki67 $> 37\%$, o que conferiu uma sensibilidade de 85,7%, e 1 apresentou Ki67 $\leq 37\%$. E das 21 com escore de recorrência baixo ou intermediário, 13 tinham Ki67 $\leq 37\%$, o que atribuiu uma especificidade de 61,9%, e 8 tinham Ki67 $> 37\%$.

Como valor preditivo positivo, a probabilidade da paciente ter um risco de recorrência alto, dado que o Ki67 >37% foi de 46,4%, e como valor preditivo negativo, a probabilidade de ser risco baixo/intermediário, dado que Ki67 ≤37%, foi de 91,8%. A prevalência estimada pela amostra do estudo foi de 25% (7 pacientes de alto risco dentre 28 paciente com idade menor ou igual a 50 anos).

4.1.2 Pacientes maiores que 50 anos

A TABELA 5 mostra a distribuição do escore de recorrência nas pacientes maiores que 50 anos.

TABELA 5 – ESCORE DE RECORRÊNCIA NAS PACIENTES > 50 ANOS (n=51)

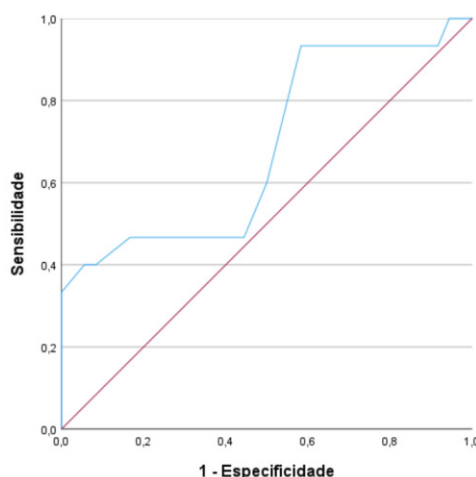
Classificação de risco	n	%
≤ 25 (baixo)	36	70,6%
>25 (alto)	15	29,4%
Total	51	100%

FONTE: O autor (2025).

Nas pacientes maiores que 50 anos, o risco foi dividido em baixo (com RS ≤ 25) e alto (RS >25), com um total de 51 pacientes. Dessas, 36 pacientes (70,6%) apresentaram risco baixo e 15 pacientes (29,4%) risco alto.

Na avaliação do Ki67 como biomarcador para prever o risco de recorrência em pacientes com idade maior que 50 anos, foi ajustada uma curva ROC para a porcentagem do Ki67, a qual fornece uma medida quantitativa da sua capacidade discriminativa entre classes e quanto maior a AUC (área abaixo da curva), melhor é a capacidade do modelo em fazer essa distinção. Então esta variável prediz o risco RS como sendo baixo ou (alto. A área abaixo da curva (AUC) é igual 0.68 com significância estatística (p=0,040), exibida no GRÁFICO 2.

GRÁFICO 2 - CURVA ROC (KI67 E ONCOTYPE EM PACIENTES > 50 anos)



FONTE: O autor (2025).

O ponto de corte para Ki67% indicado pelo ajuste da curva ROC é igual a 33. Para mulheres com idade > 50 anos, valores abaixo de 33 correspondem a risco baixo e valores acima de 33 correspondem a risco alto.

A sensibilidade deste ponto é igual 93,3% e a especificidade é igual a 41,7%. Na TABELA 6, podemos verificar o escore de recorrência encontrado se considerarmos o valor de 33% como ponto de corte para baixo e alto risco, na população com idade maior que 50 anos.

TABELA 6 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 EM PACIENTES > 50 ANOS (n=51)

Ki67%	RS	
	Baixo	Alto
≤33%	15	1
	41,7% (espec)	6,7%
>33%	21	14
	58,3%	93,3% (sensib)
Total	36	15

FONTE: O autor (2025).

Das 51 pacientes maiores que 50 anos, 15 apresentaram risco de recorrência alto, sendo 14 delas com Ki67 >33%, o que atribuiu uma sensibilidade de 93,3%, e 1 paciente com Ki67 ≤33%. Das 36 pacientes que apresentaram escore de recorrência baixo, 15 delas tiveram Ki67 ≤33%, o que atribuiu uma especificidade de 41,7%, e 21 pacientes apresentaram Ki67 >33%.

Como valor preditivo positivo, a probabilidade da paciente ter um risco de recorrência alto, quando o Ki67 é maior que 33% foi de 38,1%, e como valor preditivo negativo, a probabilidade de ser baixo risco, quando o Ki67 é maior ou igual a 33%, foi de 94,2%. A prevalência estimada pela amostra do estudo foi de 29,4% (15 pacientes de alto risco dentre 51 pacientes com idade maior que 50 anos).

4.2 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67

4.2.1 Comparação dos níveis de RS (baixo, intermediário ou alto) em relação a Ki67 como variável quantitativa

Na TABELA 7 são apresentadas estatísticas descritivas de Ki67 de acordo com as classificações de RS e os valores de p dos testes estatísticos.

TABELA 7 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 EM TODOS OS CASOS, INDEPENDENTE DA IDADE

RS	Ki67%						p*
	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
Baixo	40	36,2	15,6	36,5	5	60	0,001
Interm	17	34,7	15	30	10	60	
Alto	22	52,1	21,2	50	10	85	

*ANOVA com um fator, $p < 0,05$

FONTE: O autor (2025).

Quando analisados todos os casos, podemos verificar que a média do Ki67 nos escores de recorrência baixo e intermediário são muito próximas, enquanto a média no escore de recorrência elevado é mais alta.

Considerando-se que foi encontrada diferença significativa entre os níveis de RS, foram comparados os níveis dois a dois. Na TABELA 8 são apresentados os valores de p dessas comparações.

TABELA 8 – COMPARAÇÃO ESCORE DE RECORRÊNCIA

Classificações de RS comparados	p*
Baixo x intermediário	1
Baixo x alto	0,003
Intermediário x alto	0,008

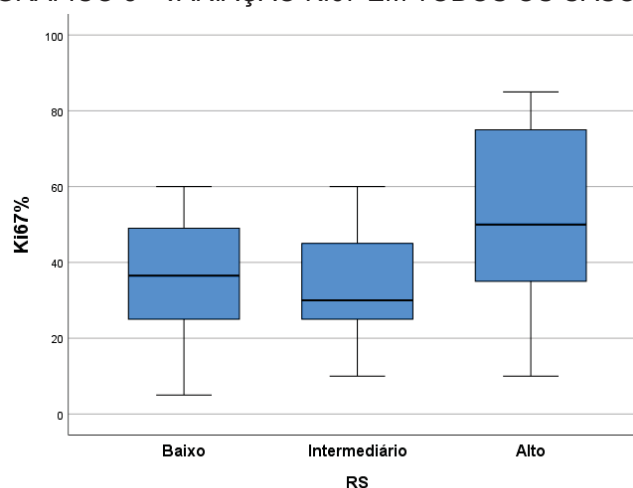
*Teste de Bonferroni, $p < 0,05$

FONTE: O autor (2025).

Quando os valores são comparados dois a dois, verificamos que os escores baixo e intermediário geraram um p elevado, sem diferença significativa. Entretanto, quando comparados baixo e alto e intermediário e alto, o p apresenta significância estatística.

No GRÁFICO 3 podemos verificar a variação do Ki67 em todos os casos.

GRÁFICO 3 - VARIAÇÃO KI67 EM TODOS OS CASOS



FONTE: O autor (2025).

Na avaliação de todos os casos, podemos verificar que a variação do Ki67 nos escores de recorrência baixo e intermediário ficam próximas. Enquanto a variação dos valores para o risco alto foi mais elevada.

Na TABELA 9 e TABELA 10, foi avaliada a comparação do RS com o Ki67 quando relacionados aos graus tumorais 2 e 3, pois o grau tumoral 1 só foi observado para 4 pacientes

TABELA 9 – RS E KI67 COMPARADOS SE RESTRITO A GRAU TUMORAL 2 (n=57)

RS	Ki67%						p*
	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
Baixo	34	34,7	15,3	35	5	60	0,903
Interm	15	32,7	14,3	25	10	60	
Alto	8	34,8	14,1	35	10	60	

*ANOVA com um fator, $p < 0,05$

FONTE: O autor (2025).

TABELA 10 – RS E KI67 COMPARADOS SE RESTRITO A GRAU TUMORAL 3 (n=18)

RS	Ki67%					
	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Baixo	3	51,7	10,4	55	40	60
Interm	2	50,0	14,1	50	40	60
Alto	13	64,1	17,2	75	35	85

FONTE: O autor (2025).

Com o valor de $p = 0,903$, verificou-se que não houve diferença estatística da avaliação do RS e Ki67 quando avaliados restritamente ao grau tumoral 2. Quanto a avaliação restritamente ao grau tumoral 3, o pequeno número de casos nas classificações RS inviabilizaram a aplicação do teste estatístico (3 casos baixo risco e 2 casos risco intermediário).

Nas TABELA 11 e TABELA 12, foram avaliadas a comparação do RS com o Ki67 quando relacionados ao tamanho tumoral ($\leq 2\text{cm}$ e $>2\text{ cm}$ e $\leq 5\text{cm}$). O tamanho do tumor $>5\text{ cm}$ foi observado para apenas 1 paciente.

TABELA 11 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 COMPARADOS SE RESTRITO A TAMANHO DO TUMOR ≤ 2 CM (n=57)

RS	Ki67%						p*
	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
Baixo	31	35,1	15,2	38	5	60	0,001
Interm	11	32,0	11,9	25	22	60	
Alto	15	53,2	19,3	55	25	85	

*ANOVA com um fator, $p < 0,05$

FONTE: O autor (2025).

TABELA 12 – ESCORE DE RECORRÊNCIA E KI67 COMPARADOS SE RESTRITO A TAMANHO DO TUMOR >2 E ≤ 5 CM (n=21)

RS	Ki67%						p*
	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	
Baixo	9	40,0	17,1	35	15	60	0,658
Interm	5	41,6	21,5	48	10	60	
Alto	7	49,7	26,4	40	10	78	

*ANOVA com um fator, $p < 0,05$

FONTE: O autor (2025).

Para os tumores menores que 2 cm foi encontrada significância estatística. Porém, para os tumores maiores, entre 2 e 5 cm, não houve significância estatística, não sendo possível diferenciar baixo e alto risco, pois ainda houve predomínio de baixo risco.

Nos casos dos tumores menores que 2 cm, considerando-se que foi encontrada diferença significativa na comparação dos níveis de RS, estes foram comparados dois a dois. Na TABELA 13 são apresentados os valores de p dessas comparações.

TABELA 13 – COMPARAÇÃO RS (TUMORES ≤ 2 CM)

Classificações de RS comparados	p*
Baixo x intermediário	1
Baixo x alto	0,002
Intermediário x alto	0,004

*Teste de Bonferroni, $p < 0,05$

FONTE: O autor (2025).

Quando os valores são comparados dois a dois, assim como na avaliação e todos os casos, verificamos que a comparação do índice baixo e intermediário gera um p elevado, sem diferença significativa. Entretanto, quando comparados baixo e alto e intermediário e alto, o p apresenta significância estatística.

4.2.2 Avaliação da correlação entre RS (quantitativo) e Ki67 (quantitativo)

Testou-se a hipótese nula de que o coeficiente de correlação entre RS e Ki67 é igual a zero (não há correlação) versus a hipótese alternativa de que o coeficiente de correlação é diferente de zero (há correlação).

Esta análise foi feita considerando-se todos os casos e estratificando por grau tumoral (2 e 3) e tamanho do tumor (< 2 mm ou > 2 e ≤ 5 mm). Grau tumoral 1 só foi observado para 4 pacientes e tamanho do tumor > 5 cm foi observado para apenas 1 paciente.

Na tabela 14 são apresentados os coeficientes de correlação linear de Pearson e os valores de p dos testes estatísticos para todos os pacientes e cada subgrupo.

TABELA 14 – CORRELAÇÃO LINEAR DE PEARSON PARA TODAS AS PACIENTES E EM CADA SUBGRUPO

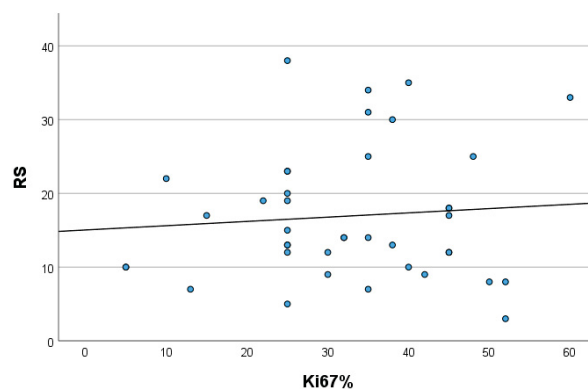
	Variáveis	n	r*	p
Todos	Ki67 x RS	79	0,40	$< 0,001$
Restrito a grau tumoral 2	Ki67 x RS	57	0,003	0,980
Restrito a grau tumoral 3	Ki67 x RS	18	0,49	0,038
Restrito a tamanho do tumor ≤ 2	Ki67 x RS	57	0,40	0,002
Restrito a tamanho do tumor > 2 e ≤ 5	Ki67 x RS	21	0,43	0,049

FONTE: O autor (2025).

Os coeficientes de correlação são positivos indicando que valores baixos de Ki67 correspondem a valores baixos de RS, assim como valores altos de Ki67 correspondem a valores altos de RS.

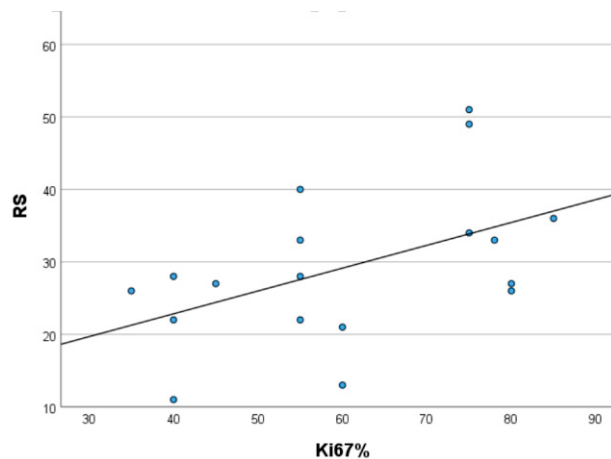
Nos gráficos abaixo são apresentados diagramas de dispersão para as duas variáveis, incluindo todos os casos e subgrupos que tiveram correlação significativa na tabela 14. Cada ponto corresponde a cada paciente.

GRÁFICO 4 – RS x Ki67 QUANDO GRAU TUMORAL 2

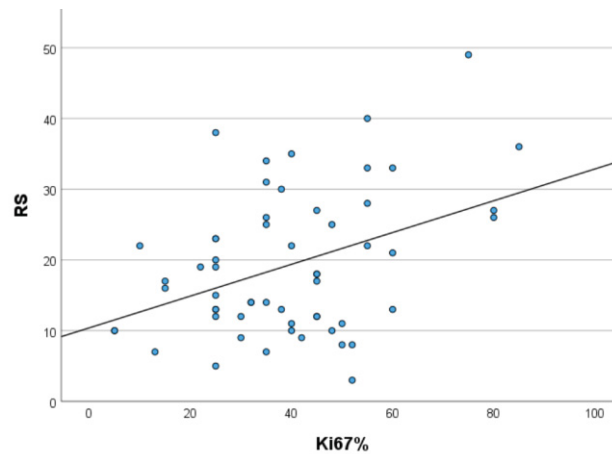


FONTE: O autor (2025).

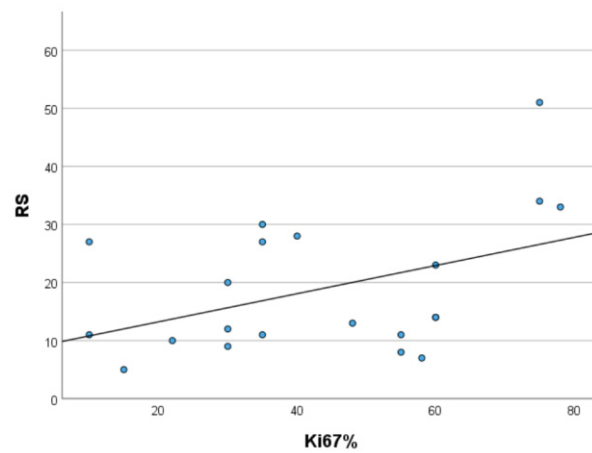
GRÁFICO 5 – RS x KI67 QUANDO GRAU TUMORAL 3



FONTE: O autor (2025).

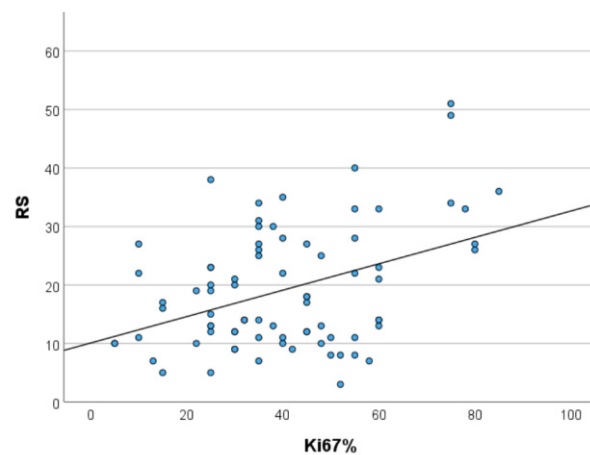
GRÁFICO 6 – RS x Ki67 QUANDO TUMORES ≤ 2 CM

FONTE: O autor (2025).

GRÁFICO 7 – RS x Ki67 QUANDO TUMORES >2 E ≤ 5 CM

Fonte: O autor (2025).

GRÁFICO 8 – RS x Ki67 EM TODOS OS CASOS



FONTE: O autor (2025).

4.3 ANÁLISE DO COEFICIENTE KAPPA ENTRE RS E Ki67

Para essa análise, utilizou-se como ponto de corte de referência o recomendado pelo Consenso de St Gallen para Ki67 de 30%. Comparou-se o ponto de corte $< 30\%$ com o RS Baixo/Intermediário e o ponto de corte $\geq 30\%$ com o RS de alto risco. E para a idade, consideraram-se os valores encontrados no estudo para pacientes menores ou iguais a 50 anos de 37% e para pacientes maiores que 50 anos de 33%, distribuídos na Tabela 15.

TABELA 15 – DADOS PARA KAPPA QUANDO PONTO DE CORTE DE Ki67 30% E 33/37%

Variável	Classif	Total	Resultado*
RS**(classificação de risco de acordo com a faixa etária)	Baixo/interm	79	57 (72,2%)
	Alto		22 (27,8%)
Ki67 (ponto de corte 30%)	$<30\%$	79	21 (26,6%)
	$\geq 30\%$		58 (73,4%)
Ki67 (ponto de corte 37% se idade ≤ 50 anos; 33% se idade >50 anos)	$<37\%$ ou $<33\%$	79	30 (38%)
	$\geq 37\%$ ou $\geq 33\%$		49 (62%)

FONTE: O autor (2025).

4.3.1 Concordância entre Ki67 e RS

Para esta análise fica definido que há concordância entre Ki67 e RS se RS é baixo/intermediário e Ki67 < 30 ou se RS é alto e Ki67 ≥ 30 . Caso contrário define-se que não há concordância.

TABELA 16 – CONCORDÂNCIA Ki67 E RS COM PONTO DE CORTE DE Ki67 30%

Ki67	RS		Total
	Baixo/intermediário	Alto	
<30	19 24,1%	2 2,5%	21
≥ 30	38 48,1%	20 25,3%	58
Total	57	22	79

FONTE: O autor (2025).

Na Tabela 16, verifica-se que das 79 pacientes incluídos no estudo, 19 pacientes (24,1%) foram classificadas como risco baixo/intermediário e tinham Ki67 < 30 , 20 pacientes (25,3%) foram classificadas como risco alto e tinham Ki67 ≥ 30 . Outras 2 pacientes (2,5%) foram classificadas como risco alto e tinham Ki67 < 30 e 38 pacientes (48,1%) tinham risco baixo/intermediário e Ki67 ≥ 30 .

A concordância entre RS e Ki67 ocorreu em 39 (49,4%) casos e a discordância ocorreu em 40 (50,6%) casos.

O coeficiente de concordância de Kappa está estimado em 0,16 com intervalo de confiança dado por: 0,03 a 0,29. Este resultado indica uma concordância fraca entre RS e Ki67 considerando-se o ponto de corte de 30 para Ki67.

4.3.2 Intervalos para Ki67: <37% ou $\geq$ 37% se idade $\leq$ 50 anos; <33 % ou $\geq$ 33% se idade > 50 anos

Para esta análise fica definido que há concordância entre Ki67 e RS se RS é baixo/intermediário e Ki67 < 37% (idade $\leq$ 50 anos) ou Ki67 < 33% (idade > 50 anos) ou se RS é alto e Ki67 $\geq$ 37% (idade $\leq$ 50 anos) ou Ki67 $\geq$ 33% (idade > 50anos). Caso contrário define-se que não há concordância.

TABELA 17 – CONCORDÂNCIA KI67 E RS COM PONTO DE CORTE DE KI67 33% e 37%

Ki67	RS		Total
	Baixo/intermediário	Alto	
< 37 (idade $\leq$ 50); Ki67 < 33 (idade > 50)	28 35,4%	2 2,5%	30
$\geq$ 37 (idade $\leq$ 50); Ki67 $\geq$ 33 (idade > 50)	29 36,7%	20 25,3%	49
Total	57	22	79

FONTE: O Autor (2025).

Na Tabela 17, das 79 pacientes incluídas no estudo, 28 (35,4%) foram classificadas como risco baixo/intermediário e tinham Ki67 < 37% (ou < 33% dependendo da idade), 20 pacientes (25,3%) foram classificadas como risco alto e tinham Ki67 $\geq$ 37% (ou $\geq$ 33% dependendo da idade). Outras 2 pacientes (2,5%) foram classificadas como risco alto e tinham Ki67 < 37 (ou <33 dependendo da idade) e 29 (36,7%) tinham risco baixo/intermediário com Ki67 $\geq$ 37 (ou $\geq$ 33 dependendo da idade).

A concordância entre RS e Ki67 ocorreu em 48 (60,7%) casos e a discordância ocorreu em 31 (39,3%) casos.

O coeficiente de concordância de Kappa está estimado em 0,29 com intervalo de confiança dado por: 0,13 a 0,45. Este resultado indica uma

concordância fraca entre RS e Ki67 considerando-se os pontos de corte de 37% (idade ≤ 50) e 33% (idade > 50).

4.3.3 Análise univariada da associação entre Ki67 (quantitativa) e as variáveis RS, tipo histológico, grau tumoral, linfonodos axilares e benefício QT.

Inicialmente, foi feita uma avaliação da associação entre Ki67 e as variáveis acima. Para tanto, para cada uma das variáveis, ajustou-se um modelo de regressão linear univariado considerando-se Ki67 como variáveis dependente e cada uma das variáveis acima como variável independente.

Para cada uma das variáveis, testou-se a hipótese nula de que o coeficiente da variável é igual a zero (não há associação da variável com o Ki67), versus a hipótese alternativa de que o coeficiente é diferente de zero (há associação).

Na Tabela 18 são apresentados os coeficientes estimados para cada uma das variáveis independentes (cada modelo), o valor de p do teste estatístico e o valor estimado do coeficiente de determinação (R^2). O coeficiente de determinação corresponde à porcentagem das variações na variável dependente (volume) que são explicadas pela variável independente.

TABELA 18 – COEFICIENTES ESTIMADOS PARA CADA VARIÁVEL

Variável	Classif	Ki67					
		n	Média $\pm$ dp	Coeficiente	IC95%	p*	R ²
RS	Baixo/interm	57	35,7 $\pm$ 15,3	16,4	7,8 a 24,9	<0,001	15%
	Alto	22	52,1 $\pm$ 21,2				
Grau Tumoral	I+II	61	34,3 $\pm$ 14,6	26,1	18,1 a 34,1	<0,001	34,4%
	III	18	60,4 $\pm$ 16,4				
Tipo Histológico	Lobular	9	28,1 $\pm$ 17,8	14,1	1,4 a 26,8	0,030	4,8%
	Ductal + Misto	69	42,2 $\pm$ 18				
Linfonodos Axilares	Negativo	72	41,1 $\pm$ 19,1	-9,1	-23,7 a 5,5	0,128	0,7%
	Positivo	7	32,0 $\pm$ 9,1				
Benefício QT	<1%	55	36,1 $\pm$ 15,2	13,7	5,2 a 22,3	0,002	10,5%
	$\geq 15\%$	24	49,8 $\pm$ 22,1				

R²: coeficiente de determinação

*Modelo de Regressão Linear univariado e teste t de Student, $p < 0,05$

FONTE: O Autor (2025).

Os resultados da Tabela 18 indicam que, sem ajustar para outras variáveis, ou seja, da análise univariada temos que RS está significativamente associado ao valor de Ki67. Estima-se que, paciente com risco alto tem, em média, 16,4 unidades percentuais de Ki67 a mais do que pacientes com risco baixo/intermediário. E o benefício da QT está significativamente associado ao valor de Ki67. Estima-se que, paciente com benefício QT $\geq 15\%$ têm, em média, 13,7 unidades percentuais de Ki67 a mais do que pacientes com benefício QT $< 1\%$.

4.3.4 Análise multivariada da associação entre Ki67 (quantitativa) e as variáveis RS, tipo histológico, grau tumoral, linfonodos axilares e benefício QT.

Para avaliar o efeito conjunto das variáveis acima, sobre o valor do Ki67, foram ajustados dois modelos multivariados. O primeiro incluindo como variáveis independentes RS, LINFONODOS AXILARES e TIPO HISTOLÓGICO e outro modelo incluindo como variáveis independentes GRAU TUMORAL, LINFONODOS AXILARES, TIPO HISTOLÓGICO e BENEFÍCIO QT. Não podemos incluir no mesmo modelo as variáveis RS, GRAU TUMORAL e BENEFÍCIO QT, pois estas são bem associadas entre si.

Nas Tabelas 19 e 20 são apresentados os coeficientes estimados das variáveis independentes, o valor de p do teste de significância dos coeficientes e o valor do coeficiente de determinação dos modelos.

TABELA 19 – COEFICIENTES ESTIMADOS PARA CADA VARIÁVEL INDEPENDENTE
Modelo 1

Variável	Classif	Ki67					
		n	Média $\pm$ dp	Coeficiente	IC95%	p*	R ²
RS	Baixo/interm	57	35,7 $\pm$ 15,3	14,1	5,2 a 23	0,002	15%
	Alto	22	52,1 $\pm$ 21,2				
Tipo Histológico	Ductal + Misto	61	34,3 $\pm$ 14,6	-9,1	-21,6 a 3,3	0,148	
	Lobular	18	60,4 $\pm$ 16,4				
Linfonodos Axilares	Negativo	55	36,1 $\pm$ 15,2	-3,4	-17,2 a 10,4	0,626	
	Positivo	24	49,8 $\pm$ 22,1				

R²: coeficiente de determinação

*Modelo de Regressão Linear multivariado e teste t de Student, $p < 0,05$

FONTE: O Autor (2025).

Os resultados da Tabela 19 indicam que RS, independentemente do tipo histológico e de linfonodos axilares, está associado ao valor de Ki67. Paciente com risco alto tem, em média, 14,1 unidades percentuais de Ki67 a mais do que pacientes com risco baixo/intermediário.

Tipo histológico e linfonodos axilares não apresentaram significância na presença das outras variáveis incluídas no modelo.

TABELA 20 – COEFICIENTES ESTIMADOS PARA CADA VARIÁVEL INDEPENDENTE
Modelo 2

Variável	Classif	Ki67					
		n	Média ± dp	Coeficiente	IC95%	p*	R ²
Tipo Histológico	Ductal + Misto	61	34,3 ± 14,6	-7,3	-18,3 a 3,6	0,187	33,6%
	Lobular	18	60,4 ± 16,4				
Grau Tumoral	1+2	72	41,1 ± 19,1	23,5	14,1 a 32,9	<0,001	
	3	7	32,0 ± 9,1				
Linfonodos Axilares	Negativo	55	36,1 ± 15,2	-1,8	-14 a 10,4	0,768	
	Positivo	24	49,8 ± 22,1				
Benefício QT	<1%	69	42,2 ± 18,0	1,9	-6,6 a 10,3	0,660	
	≥15%	9	28,1 ± 17,8				

R²: coeficiente de determinação

*Modelo de Regressão Linear multivariado e teste t de Student, p<0,05

FONTE: O Autor (2025).

Os resultados da Tabela 20 indicam que o grau tumoral, independentemente do tipo histológico, linfonodos axilares e benefício QT, está associada ao valor de Ki67. Paciente com grau tumoral 3 tem, em média, 23,5 unidades percentuais de Ki67 a mais do que pacientes com grau tumoral 1 ou 2. As demais variáveis não apresentaram significância no modelo multivariado.

5 DISCUSSÃO

A indicação clínica para a realização do teste Oncotype DX® se dá para uma maior segurança em não realizar quimioterapia para as pacientes em estágio inicial. Em países onde não há fácil acesso ao Oncotype DX®, se faz necessário outras informações que possam contribuir para uma melhor escolha e também justificá-la. Este estudo buscou verificar o valor do Ki67 como um aliado nessa escolha para oncologistas e mastologistas.

Em ambas as faixas etárias estudadas, demonstrou-se a alta sensibilidade do Ki67 em identificar pacientes de alto risco (85,7% de sensibilidade para as pacientes menores que 50 anos e 93,3% em pacientes maiores que 50 anos). Entretanto ainda foram identificadas pacientes com Ki67 elevado mas que apresentaram baixo risco ao Oncotype DX®. Essas podem ter tido uma superestimação da porcentagem do Ki67 na análise patológica. Portanto, pacientes acima de 50 anos com Ki67 elevado devem ser avaliadas em conjunto com outros achados clínico-patológicos para identificar as que realmente se beneficiariam da quimioterapia.

Quando comparados os dados e ajustada uma curva ROC, os valores encontrados de Ki67 para estratificação de baixo e alto risco, foram próximos aos 30% recomendados pelo Consenso de St Gallen. O ponto de corte da curva sugeriu 37% para pacientes com idade menor ou igual a 50 anos e 33% para pacientes com mais de 50 anos.

A correlação encontrada foi semelhante à maioria dos dados da literatura, com significância estatística entre a associação do Ki67 com o Oncotype DX® tanto para pacientes menores que 50 anos ($p=0,032$) quanto para pacientes maiores que 50 anos ($p=0,040$). Como em recente revisão sistemática de 2024 com 18 estudos incluídos, 16 indicaram correlação positiva ou fracamente positiva entre Oncotype DX® e o índice Ki67. O valor p combinado dos estudos incluídos foi $<0,05$ ($p=0,0001$). Entretanto, dentre as dificuldades encontradas, ainda a maioria dos estudos apresenta tamanhos de amostra pequenos e diferentes valores de corte para os níveis de Ki67, o que pode limitar a generalização dos seus achados. Estudos prospectivos maiores com populações diversas poderiam fornecer evidências mais robustas. Além disso, alguns estudos relataram variabilidade interobservador e variação

interlaboratorial. Essa variabilidade pode impactar a consistência e a confiabilidade do Ki67 como um marcador prognóstico ao Oncotype DX®. Portanto, é temerário propor que o Ki67 seja usado como um substituto para o Oncotype DX® (MOOGHAL; KHAN; SAMAR; SHAIKH *et al.*, 2024).

Quando avaliada a concordância entre Ki67 e RS pelo índice de Kappa, tanto utilizando o corte de 30%, conforme Consenso de St Gallen, quanto para os valores sugeridos no estudo de 37% para pacientes menores de 50 anos e 33% para maiores, foi encontrada concordância, embora fraca (Kappa 0,16 e 0,29, respectivamente).

Quanto a associação do Ki67, RS, grau e tamanho tumoral, embora tenha se percebido uma correlação positiva entre as variáveis, pois dentre as pacientes com alto grau (G3) houve predomínio de um Ki67 elevado, maior que 50%, e também de um RS de alto risco, não foi encontrado significância estatística devido ao pequeno número de casos de risco baixo e intermediário. Quanto ao tamanho do tumor, para tumores menores que 2 cm houve predomínio de um RS de baixo risco. Entretanto, para tumores maiores que 2 cm não houve uma relação com o RS, pois ainda foi prevalente o baixo risco, sem significância estatística. Diferente de algumas publicações que encontraram variáveis clinicopatológicas significativamente associadas ao Oncotype DX® de alto risco, como idade ≤ 50 anos, ausência de expressão de RP, grau histológico 2 ou 3, Ki67 $>20\%$ e necrose tumoral (JI; AHN; YOO; PARK *et al.*, 2024).

Dentre as limitações do estudo, está o número de pacientes ainda restrito e a falta de informações de seguimento e evolução dessas pacientes para verificação ou não de recidiva da doença.

O Ki67 é um marcador valioso pois denota informações prognósticas e preditivas. Porém, seu principal problema é a reprodutibilidade limitada devido à falta de padronização quanto na sua intensidade de expressão quantificação e ainda, pela sua grande variabilidade de interpretação interobservador. Estudos têm demonstrado uma grande busca pela padronização dos métodos de avaliação do Ki67, como a utilização de métodos automatizados e da inteligência artificial. Comparar os valores de Ki67 de uma instituição junto com a proporção de subtipos Luminal A-like versus Luminal B-like, em conjunto de dados clinicopatológicos, pode ajudar a definir o valor de corte da instituição. Devido ao baixo custo dos testes e à ampla disponibilidade, o Ki67, devidamente avaliado,

mantém uma posição importante na prática diária dos centros de câncer de mama (MARANTA; BRODER; FRITZSCHE; KNAUER *et al.*, 2020).

Dentre os 21 genes analisados no Oncotype DX®, cinco deles são associados à regulação e a atividade da proliferação celular em diferentes contextos biológicos e patológicos (Ki67, STK15, Ciclina B1, Survivina e MYBL2). A avaliação isolada do Ki67 é limitada para estimar a proliferação celular de um tumor, quando comparada com uma gama de outros genes incluídos do Oncotype DX®, devendo-se sempre incorporar dados anátomo-clínicos quando da impossibilidade de realização deste teste.

Existem algoritmos que utilizam dados clínicos/epidemiológicos e histológicos na busca de prever o resultado do escore de recorrência Oncotype DX®. Modelos como OncoDHNet (GOYAL; MAROTTI; WORKMAN; TOOKER *et al.*, 2024), Algoritmos de inteligência artificial (HAROWICZ; ROBINSON; DINAN; SAHA *et al.*, 2017) e *Magee Equations* (BHARGAVA; DABBS, 2023) estão disponíveis on-line, sendo que a maioria utilizam a informação do Ki67 com dados clínicos nas suas plataformas. Por exemplo, o cálculo do algoritmo de *Magee Equations* inclui grau histológico, RE, RP, HER-2, tamanho do tumor e Ki67, variáveis também analisadas em nosso estudo. Entretanto, não incluímos pacientes HER-2 positivas em nosso estudo, pois estas não são elegíveis para realização do teste Oncotype DX®.

Embora existam limitações, tem-se estabelecido uma associação favorável entre Oncotype DX® e o índice Ki67, o que implica que o Ki67 pode oferecer detalhes preditivos importantes, especialmente em relação à probabilidade de recidiva. Isso é particularmente significativo em países de baixa e média renda, onde as restrições financeiras muitas vezes dificultam a disponibilidade de testes genéticos de custo elevado.

6 CONCLUSÃO

- A porcentagem da expressão do Ki67 se correlaciona com o escore de recorrência Oncotype DX® nos carcinomas luminais de mama, principalmente nas pacientes de alto risco. Valores elevados de Ki67, maiores que 37% para pacientes com idade igual ou inferior a 50 anos e maiores que 33% para pacientes acima de 50 anos, correspondem a escore de recorrência alto e valores menores que esses podem indicar pacientes de baixo risco. O coeficiente de concordância Kappa resultou em concordância fraca. Na análise univariada o RS está significativamente associado ao valor de Ki67. Estimou-se que pacientes com alto risco tem 16,4 unidades percentuais a mais de Ki67 do que das de risco baixo/intermediário.

- A avaliação da idade é de fundamental importância para a aplicação do índice de recorrência Oncotype DX® e o mesmo foi observado em nosso estudo com a porcentagem do Ki67, onde pontos de cortes diferentes foram encontrados em mulheres com idade superior ou inferior 50 anos.

- O tipo histológico está significativamente associado ao valor de Ki67. O tipo não especial tem em média 14,1 unidades percentuais a mais de Ki67 do que o tipo lobular. Não foi encontrada correlação entre o escore de recorrência Oncotype DX® associado a porcentagem da expressão do Ki67 quando comparados com o grau histológico tumoral ($p = 0,903$).

- Foi encontrada correlação entre o índice de recorrência Oncotype DX® e a porcentagem da expressão do Ki67 com o tamanho tumoral quando menor que 2 cm ($p = 0,001$).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Ki67 é um marcador prognóstico utilizado rotineiramente para estratificação das pacientes com câncer de mama. Um Ki67 baixo pode indicar uma paciente de baixo risco e um Ki67 elevado de alto risco, na dependência da sua idade.

A forma de avaliação do Ki67 deveria ser estabelecida por protocolo e consenso, pois os estudos têm demonstrado que a avaliação de maneira digital é superior a contagem manual.

Embora existam consensos e valores recomendados para o ponto de corte do Ki67 para pacientes de baixo ou alto risco, ainda existe alta variação interobservador pela falta de padronização da leitura. Os serviços de patologia devem seguir as orientações do *The International Ki67 Working Group* e homogeneizar a leitura dentro do seu laboratório, minimizando divergências na análise.

A importância da avaliação individual de cada paciente é fundamental para a escolha da terapêutica, pois fatores clínicos como idade, tamanho do tumor e metástase linfonodal, são definitivas para a melhor decisão terapêutica.

REFERÊNCIAS

- ABDALLA AL-ZAWI, A. S.; BARRON, M.; CHICKEN, W.; ALADILI, Z. *et al.* The correlation between the Oncotype DX recurrence score and Ki-67 proliferation index in ER+ve,HER2-ve, node negative breast cancer. **European Journal of Surgical Oncology**, 48, n. 2, p. e82, 2022. Conference Abstract.
- ALBAIN, K. S.; BARLOW, W. E.; SHAK, S.; HORTOBAGYI, G. N. *et al.* Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. **Lancet Oncol**, 11, n. 1, p. 55-65, Jan 2010.
- AUGUSTOVSKI, F.; SOTO, N.; CAPORALE, J.; GONZALEZ, L. *et al.* Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat**, 152, n. 3, p. 611-625, Aug 2015.
- AZIM, H. A.; GHOSN, M.; OUALLA, K.; KASSEM, L. Personalized treatment in metastatic triple-negative breast cancer: The outlook in 2020. **Breast J**, 26, n. 1, p. 69-80, Jan 2020.
- BAEHNER, F. L. The analytical validation of the Oncotype DX Recurrence Score assay. **Ecancermedicalsecience**, 10, p. 675, 2016.
- BHARGAVA, R.; DABBS, D. J. The Story of the Magee Equations: The Ultimate in Applied Immunohistochemistry. **Appl Immunohistochem Mol Morphol**, 31, n. 7, p. 490-499, Aug 01 2023.
- BIRNBAUM, D.; BERTUCCI, F.; GINESTIER, C.; TAGETT, R. *et al.* Basal and luminal breast cancers: basic or luminous? (review). **Int J Oncol**, 25, n. 2, p. 249-258, Aug 2004.
- BRAY, F.; LAVERSANNE, M.; SUNG, H.; FERLAY, J. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, 74, n. 3, p. 229-263, 2024.
- BURSTEIN, H. J.; CURIGLIANO, G.; THÜRLIMANN, B.; WEBER, W. P. *et al.* Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. **Ann Oncol**, 32, n. 10, p. 1216-1235, Oct 2021.

CAREY, L. A.; DEES, E. C.; SAWYER, L.; GATTI, L. *et al.* The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. **Clin Cancer Res**, 13, n. 8, p. 2329-2334, Apr 15 2007.

CARLSON, J. J.; ROTH, J. A. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat**, 141, n. 1, p. 13-22, Aug 2013.

CATTORETTI, G.; BECKER, M. H.; KEY, G.; DUCHROW, M. *et al.* Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. **J Pathol**, 168, n. 4, p. 357-363, Dec 1992.

CAZZANIGA, M. E.; MUSTACCHI, G.; PRONZATO, P.; DE MATTEIS, A. *et al.* Adjuvant treatment of early breast cancer: do the St Gallen recommendations influence clinical practice? Results from the NORA study. **Ann Oncol**, 18, n. 12, p. 1976-1980, Dec 2007.

CRAGER, M.; WIJAYAWARDANA, S. R.; GRUVER, A. M.; BLACKLOCK, A. *et al.* Population-based estimate for the correlation of the Oncotype Dx Breast Recurrence Score® result and Ki-67 IHC MIB-1 pharmDx in HR+, HER2-, node-positive early breast cancer. **Breast Cancer Res**, 24, n. 1, p. 74, Nov 01 2022.

DAVEY, M. G.; HYNES, S. O.; KERIN, M. J.; MILLER, N. *et al.* Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. **Cancers (Basel)**, 13, n. 17, Sep 03 2021.

DE AZAMBUJA, E.; CARDOSO, F.; DE CASTRO, G.; COLOZZA, M. *et al.* Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. **Br J Cancer**, 96, n. 10, p. 1504-1513, May 21 2007.

DOWSETT, M.; NIELSEN, T. O.; A'HERN, R.; BARTLETT, J. *et al.* Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. **J Natl Cancer Inst**, 103, n. 22, p. 1656-1664, Nov 16 2011.

DOWSETT, M.; SMITH, I.; ROBERTSON, J.; ROBISON, L. *et al.* Endocrine therapy, new biologicals, and new study designs for presurgical studies in breast cancer. **J Natl Cancer Inst Monogr**, 2011, n. 43, p. 120-123, 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**, 19, n. 5, p. 403-410, Nov 1991.

FARAGALLA, H.; PLOTKIN, A.; BARNES, P.; LU, F. I. *et al.* Ki67 in Breast Cancer Assay: An Ad Hoc Testing Recommendation from the Canadian Association of Pathologists Task Force. **Curr Oncol**, 30, n. 3, p. 3079-3090, Mar 06 2023.

GERDES, J.; SCHWAB, U.; LEMKE, H.; STEIN, H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. **Int J Cancer**, 31, n. 1, p. 13-20, Jan 15 1983.

GEYER, C. E.; TANG, G.; MAMOUNAS, E. P.; RASTOGI, P. *et al.* 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. **NPJ Breast Cancer**, 4, p. 37, 2018.

GOLDHIRSCH, A.; WINER, E. P.; COATES, A. S.; GELBER, R. D. *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. **Ann Oncol**, 24, n. 9, p. 2206-2223, Sep 2013.

GOLDHIRSCH, A.; WOOD, W. C.; COATES, A. S.; GELBER, R. D. *et al.* Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Ann Oncol**, 22, n. 8, p. 1736-1747, Aug 2011.

GOYAL, M.; MAROTTI, J. D.; WORKMAN, A. A.; TOOKER, G. M. *et al.* A multi-model approach integrating whole-slide imaging and clinicopathologic features to predict breast cancer recurrence risk. **NPJ Breast Cancer**, 10, n. 1, p. 93, Oct 20 2024.

HACKING, S. M.; WANG, Y. Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. **Journal of Clinical and Translational Pathology**, 000, n. 000, p. 000-000, 2022.

HAROWICZ, M. R.; ROBINSON, T. J.; DINAN, M. A.; SAHA, A. *et al.* Algorithms for prediction of the Oncotype DX recurrence score using clinicopathologic data: a review and comparison using an independent dataset. **Breast Cancer Res Treat**, 162, n. 1, p. 1-10, Feb 2017.

JANG, M. H.; KIM, H. J.; CHUNG, Y. R.; LEE, Y. *et al.* A comparison of Ki-67 counting methods in luminal Breast Cancer: The Average Method vs. the Hot Spot Method. **PLoS One**, 12, n. 2, p. e0172031, 2017.

JI, J. H.; AHN, S. G.; YOO, Y.; PARK, S. Y. *et al.* Prediction of a Multi-Gene Assay (Oncotype DX and Mammaprint) Recurrence Risk Group Using Machine Learning in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer-The BRAIN Study. **Cancers (Basel)**, 16, n. 4, Feb 13 2024.

LOIBL, S.; ANDRÉ, F.; BACHELOT, T.; BARRIOS, C. H. *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, 35, n. 2, p. 159-182, Feb 2024.

LOMBARDI, A.; LAZZERONI, R.; BERSIGOTTI, L.; VITALE, V. *et al.* The Proper Ki-67 Cut-Off in Hormone Responsive Breast Cancer: A Monoinstitutional Analysis with Long-Term Follow-Up. **Breast Cancer (Dove Med Press)**, 13, p. 213-217, 2021.

MA, Q.; LIU, Y. B.; SHE, T.; LIU, X. L. The Role of Ki-67 in HR+/HER2- Breast Cancer: A Real-World Study of 956 Patients. **Breast Cancer (Dove Med Press)**, 16, p. 117-126, 2024.

MARANTA, A. F.; BRODER, S.; FRITZSCHE, C.; KNAUER, M. *et al.* Do YOU know the Ki-67 index of your breast cancer patients? Knowledge of your institution's Ki-67 index distribution and its robustness is essential for decision-making in early breast cancer. **Breast**, 51, p. 120-126, Jun 2020.

MOOGHAL, M.; KHAN, M. A. A.; SAMAR, M. R.; SHAIKH, H. *et al.* Association Between Ki-67 Proliferative Index and Oncotype-Dx Recurrence Score in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancers. A Systematic Review of the Literature. **Breast Cancer (Auckl)**, 18, p. 11782234241255211, 2024.

NIELSEN, T. O.; LEUNG, S. C. Y.; RIMM, D. L.; DODSON, A. *et al.* Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. **J Natl Cancer Inst**, 113, n. 7, p. 808-819, Jul 01 2021.

OLIVEIRA, L. J. C.; MEGID, T. B. C.; ROSA, D. D.; MAGLIANO, C. A. D. S. *et al.* Cost-effectiveness analysis of Oncotype DX from a Brazilian private medicine perspective: a GBECAM multicenter retrospective study. **Ther Adv Med Oncol**, 14, p. 17588359221141760, 2022.

PAIK, S.; SHAK, S.; TANG, G.; KIM, C. *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. **N Engl J Med**, 351, n. 27, p. 2817-2826, Dec 30 2004.

PARKER, J. S.; MULLINS, M.; CHEANG, M. C. U.; LEUNG, S. *et al.* Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. **J Clin Oncol**, 41, n. 26, p. 4192-4199, Sep 10 2023.

PATEL, R.; HOVSTADIUS, M.; KIER, M. W.; MOSHIER, E. L. *et al.* Correlation of the Ki67 Working Group prognostic risk categories with the Oncotype DX

Recurrence Score in early breast cancer. **Cancer**, 128, n. 20, p. 3602-3609, Oct 2022.

PEROU, C. M.; SØRLIE, T.; EISEN, M. B.; VAN DE RIJN, M. *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, 406, n. 6797, p. 747-752, Aug 17 2000.

POLLEY, M. Y.; LEUNG, S. C.; MCSHANE, L. M.; GAO, D. *et al.* An international Ki67 reproducibility study. **J Natl Cancer Inst**, 105, n. 24, p. 1897-1906, Dec 18 2013.

PRAT, A.; PARKER, J. S.; KARGINOVA, O.; FAN, C. *et al.* Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. **Breast Cancer Res**, 12, n. 5, p. R68, 2010.

RAKHA, E. A.; REIS-FILHO, J. S.; BAEHNER, F.; DABBS, D. J. *et al.* Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. **Breast Cancer Res**, 12, n. 4, p. 207, 2010.

RAKHA, E. A.; TSE, G. M.; QUINN, C. M. An update on the pathological classification of breast cancer. **Histopathology**, 82, n. 1, p. 5-16, Jan 2023.

REWCASTLE, E.; SKALAND, I.; GUDLAUGSSON, E.; FYKSE, S. K. *et al.* The Ki67 dilemma: investigating prognostic cut-offs and reproducibility for automated Ki67 scoring in breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, May 26 2024.

RØGE, R.; NIELSEN, S.; RIBER-HANSEN, R.; VYBERG, M. Impact of Primary Antibody Clone, Format, and Stainer Platform on Ki67 Proliferation Indices in Breast Carcinomas. **Appl Immunohistochem Mol Morphol**, 27, n. 10, p. 732-739, 2019.

SAAD ABDALLA AL-ZAWI, A.; ANICHKINA, K. A.; ELAMASS, M.; ALADILI, Z. Correlation of Ki-67 proliferative index with oncotype DX recurrence score in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer with low-burden axillary nodal disease - a review of 137 cases. **Pol J Pathol**, 75, n. 1, p. 8-18, 2024.

SANGA, S.; BROOM, B. M.; CRISTINI, V.; EDGERTON, M. E. Gene expression meta-analysis supports existence of molecular apocrine breast cancer with a role for androgen receptor and implies interactions with ErbB family. **BMC Med Genomics**, 2, p. 59, Sep 11 2009.

SELMANI, Z.; MOLIMARD, C.; OVERS, A.; BAZAN, F. *et al.* Low correlation between Ki67 assessed by qRT-PCR in Oncotype Dx score and Ki67 assessed by Immunohistochemistry. **Scientific reports**, 12, n. 1, p. 3617, 2022. Article.

SORLIE, T.; TIBSHIRANI, R.; PARKER, J.; HASTIE, T. *et al.* Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 100, n. 14, p. 8418-8423, Jul 08 2003.

SPARANO, J. A.; GRAY, R. J.; MAKOWER, D. F.; PRITCHARD, K. I. *et al.* Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. **N Engl J Med**, 379, n. 2, p. 111-121, Jul 12 2018.

SØRLIE, T.; PEROU, C. M.; TIBSHIRANI, R.; AAS, T. *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 98, n. 19, p. 10869-10874, Sep 11 2001.

THAKUR, S. S.; LI, H.; CHAN, A. M. Y.; TUDOR, R. *et al.* The use of automated Ki67 analysis to predict Oncotype DX risk-of-recurrence categories in early-stage breast cancer. **PLoS One**, 13, n. 1, p. e0188983, 2018.

THUERLIMANN, B. International consensus meeting on the treatment of primary breast cancer 2001, St. Gallen, Switzerland. **Breast Cancer**, 8, n. 4, p. 294-297, 2001.

VAN DE VIJVER, M. J.; HE, Y. D.; VAN'T VEER, L. J.; DAI, H. *et al.* A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. **N Engl J Med**, 347, n. 25, p. 1999-2009, Dec 19 2002.

VASSILAKOPOULOU, M.; PARISI, F.; SIDDIQUI, S.; ENGLAND, A. M. *et al.* Preanalytical variables and phosphoepitope expression in FFPE tissue: quantitative epitope assessment after variable cold ischemic time. **Lab Invest**, 95, n. 3, p. 334-341, Mar 2015.

WHO – World Health Organization. Classification of Tumors Editorial Board. WHO classification of tumors, 5th edition – Breast tumors. Lyon: **International Agency for Research on Cancer 2019**. Disponível em <<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours>>

Pathology Reporting of Breast Disease: A Joint Document Incorporating the Third Edition of the NHS Breast Screening Programme's Guidelines for Pathology Reporting in Breast Cancer Screening and the Second Edition of The Royal College of Pathologists' Minimum Dataset for Breast Cancer Histopathology. Sheffield; **NHS Cancer Screening Programmes and The Royal College of Pathologists**, 2005.

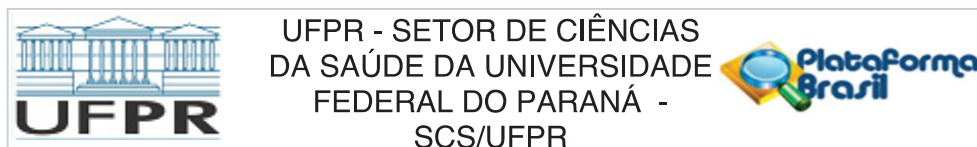
College of American Pathologists. **Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast.** January 2018. Includes pTNM requirements from the 8 Edition, AJCC Staging Manual

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Parâmetros Técnicos para o Rastreamento do Câncer de Mama** [Internet]. Rio de Janeiro (RJ), INCA, 2021. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/parametros_rastreamento_cancer_mama.pdf. Acesso em: 14 jun. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Dados e números sobre o câncer de mama. Relatório anual 2022.** Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_site_cancer_mama_setembro2022.pdf

TOMAZELLI, J., AZEVEDO e SILVA, G. **Rastreamento do câncer de mama no Brasil: uma avaliação Epidemiol.Serv.Saude**, Brasília, 26(4):713-724, out-dez 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v26n4/2237-9622-ress-26-04-00713.pdf> Acesso em: 02 jul. 2018.

ANEXO 1



UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -
SCS/UFPR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EXPRESSÃO DO ANTÍGENO KI67 COMO FATOR PROGNÓSTICO NOS SUBTIPOS MOLECULARES LUMINAIS DO CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: Ana Paula Martins Sebastião

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57259022.8.0000.0102

Instituição Proponente: Departamento de Tocoginecologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.374.062

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa em análise ética intitulado "EXPRESSÃO DO ANTÍGENO KI67 COMO FATOR PROGNÓSTICO NOS SUBTIPOS MOLECULARES LUMINAIS DO CÂNCER DE MAMA" de responsabilidade da Profa. Dra. Ana Paula Martins Sebastião do Departamento de Tocoginecologia.

Projeto a ser desenvolvido desde a sua aprovação até o mês dezembro de 2022.

Foram incluídas como membros do projeto: Ana Helena Willrich Raser (Aluna Pós-Graduação Mestrado Tocoginecologia) e Profª Iris Rabinovich (Docente do Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia).

O projeto versa sobre o câncer de mama que é a forma mais comum de câncer entre as mulheres representando 29,7% do total de casos de câncer nesta população no Brasil. É sabido que alguns carcinomas mamários respondem completamente a quimioterapia neoadjuvante e outros apresentam resposta mínima ou nenhuma resposta. "As decisões de tratamento para o câncer de mama são influenciadas pelo subtipo molecular do tumor, que é determinado por imunoistoquímica, a partir da expressão dos receptores hormonais (RH) de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e o marcador

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

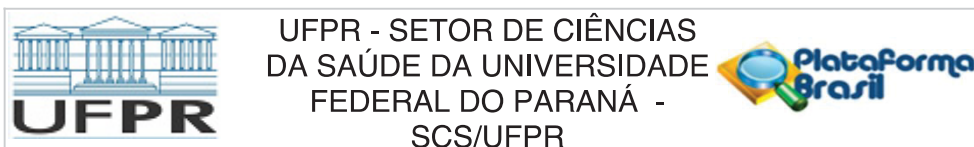
UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.374.062

de proliferação Ki67." Os casos mais agressivos apresentam maior índice proliferativo de Ki67. "Como o Ki67 é um dos genes de proliferação avaliados rotineiramente por imunoistoquímica em diferentes neoplasias, este estudo pretende examinar a relação do Ki67 medido por imunoistoquímica com a pontuação de recorrência do Oncotype DX® utilizado na tomada de decisão quanto ao uso de terapias adjuvantes no câncer de mama.

Hipótese:

Encontrar uma tendência diretamente proporcional entre o Ki67 e o escore de recorrência do Oncotype DX®. Comprovar que o conhecimento do valor Ki67 é essencial para a tomada de decisão clínica de terapias adjuvantes no câncer de mama inicial.

Metodologia Proposta:

O estudo será realizado através do método analítico, observacional, longitudinal do tipo retrospectivo. Local de realização: Centro de Patologia de Curitiba, com sede na Rua Rosa Saporski, 229, Mercês, CEP 80810-120, Curitiba - PR, Brasil. Tel.: (41) 3026-3939. Os casos serão selecionados a partir dos resultados disponíveis de laudos do escore de recorrência Oncotype DX® dos últimos 5 anos e serão comparados com o laudos anatomopatológicos e imunoistoquímicos para a coleta de todos os dados relevantes.

Critério de Inclusão:

Pacientes com laudos do escore de recorrência Oncotype DX® disponíveis nos últimos 5 anos.

Critério de Exclusão:

Pacientes com laudos inconclusivos ou incompletos que não possuem as informações necessárias para o estudo.

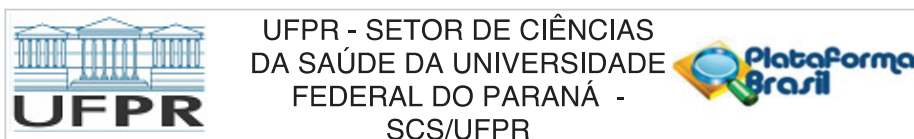
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a intensidade da expressão do Ki67 e sua relação com o índice de recorrência Oncotype DX® nos subtipos moleculares luminal A e luminal B do câncer de mama.

Objetivo Secundário:

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-240
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259 **E-mail:** cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.374.062

Associar o índice de recorrência Oncotype DX® e a intensidade da expressão do Ki67 com indicadores prognósticos como o tamanho do tumor, tipo histológico, grau histológico e subtipo molecular;
 Associar o índice de recorrência Oncotype DX® e a intensidade da expressão do Ki67 com dados epidemiológicos como idade da paciente e status menopausal;
 Correlacionar a intensidade da expressão do Ki67 com a expressão do biomarcador HER-2 e os receptores hormonais;
 Associar a intensidade da expressão do Ki67 com o status dos linfonodos axilares.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora são riscos e benefícios aos participantes:

"Riscos:

Riscos mínimos: estudo retrospectivo com revisão de prontuários clínicos e laudos anatomopatológicos e imunoistoquímicos para a coleta de dados.

Benefícios:

Otimizar a decisão terapêutica do câncer de mama."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Há solicitação de dispensa de TCLE por ser um estudo baseado em revisão de prontuários clínicos e laudos de pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Recomendações:

Vide conclusões e pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando-se que o projeto é retrospectivo e está embasado em revisão de prontuários de pacientes em relação a uma doença que pode trazer lembranças que vulnerabilizem os participantes, este parecerista é favorável à dispensa de TCLE e portanto, à aprovação desse projeto no que se refere ao seu caráter ético.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais(a cada seis meses de seu

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar	CEP: 80.060-240
Bairro: Alto da Glória	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-7259	E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.374.062

parecer de aprovado) e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: www.cometica.ufpr.br (obrigatório envio).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1841917.pdf	28/03/2022 16:06:27		Aceito
Outros	AnáliseMeritoPesquisador.pdf	28/03/2022 16:02:47	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito
Outros	ConcordanciaCoparticipante.pdf	28/03/2022 16:02:20	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito
Outros	SolicitacaoAcessoArquivo.pdf	28/03/2022 16:01:37	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	28/03/2022 16:00:29	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito
Outros	AutorizacaoManipulacaoDados.pdf	25/03/2022 15:54:50	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Ki67Word.docx	24/03/2022 20:19:21	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	22/03/2022 19:21:33	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito
Outros	CartaCEPDepartamento.pdf	22/03/2022 19:18:23	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito
Outros	AtaAprovacao.pdf	22/03/2022 19:17:30	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito
Outros	Checklist.pdf	22/03/2022 19:14:35	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito
Outros	CartaPesquisadorCEP.pdf	22/03/2022 19:13:24	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CompromissoEquipe.pdf	22/03/2022 19:08:46	Ana Paula Martins Sebastião	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

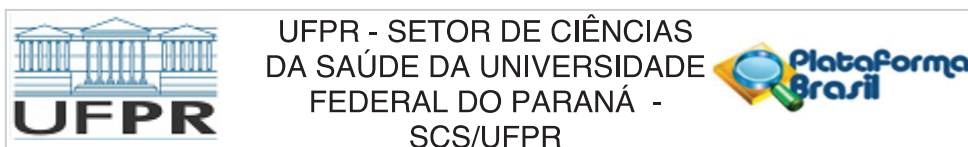
CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.374.062

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 28 de Abril de 2022

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br