CECÍLIA LEMOS DEBS

**Aspectos radiológicos dos tumores ductais invasivos de
mama dos subtipos basal e não basal triplo negativos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Nestor de Barros

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Debs, Cecília Lemos

Aspectos radiológicos dos tumores ductais invasivos de mama dos subtipos basal e não basal triplo negativos / Cecília Lemos Debs. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientador: Nestor de Barros.

Descritores: 1.Câncer de mama triplo negativo 2.Mamografia 3.Ultrassonografia
4.Ressonância magnética 5.Carcinoma invasivo 6.Radiologia 7.Diagnóstico

USP/FM/DBD-205/15

Aos meus pais, Eliane e Cornélio, a quem devo tudo que sou.

*Ao meu orientador, Prof. Dr. Nestor de Barros, por me guiar neste caminho
com tanta paciência e dedicação.*

À minha irmã, Angélica, sempre presente em minha vida.

*Ao meu noivo Kaio, meu companheiro nesta e em todas minhas
empreitadas.*

AGRADECIMENTOS

À todos os professores que participaram da banca do Exame de Qualificação: Dra. Su Jin Kim Hsieh, Dr. Luciano Fernandes Chala, Dr. Roberto Filassi.

Aos amigos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, especialmente do Instituto de Radiologia e Departamento de Patologia.

À CAPES-Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro.

“O importante é não parar de questionar.”
(Albert Einstein)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	
Lista de Tabelas	
Lista de Figuras	
Resumo	
Summary	
1 Introdução	1
2 Justificativa	8
3 Objetivos	11
4 Revisão da Literatura	13
4.1 Tumores de mama com fenótipo triplo negativo	14
4.1.1 História e definição	14
4.1.2 Divisão	16
4.1.3 Importância	17
4.2 Aspectos de imagem	20
4.2.1 Características radiológicas	20
4.2.1.1 Mamografia	20
4.2.2 Ultrassonografia	22
4.2.3 Ressonância magnética	24
4.3 Associação genética	25
5 Casuística e Metodologia	27
5.1 Critérios de inclusão	29
5.1 Critérios de exclusão	29
5.3 População do estudo	30
5.4 Leitura dos exames radiológicos	32
5.5 Mamografia	33
5.6 Ultrassonografia	35
5.7 Ressonância magnética	37
6 Análise estatística	42
7 Resultados	45

8 Discussão	60
8.1 Idade e etnia das pacientes	62
8.2 População do estudo	64
8.3 Tamanho tumoral.....	65
8.4 Achados mamográficos	68
8.5 Achados ultrassonográficos.....	71
8.6 Achados da ressonância magnética	74
8.7 Considerações sobre o estudo	76
8.8 Continuidade do trabalho.....	77
9 Conclusão	79
10 Anexo.....	81
10.1 Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa.....	82
11 Referências.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR BI-RADS	<i>American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas)</i>
AP	Anatomopatológico
BS	Tumores basais triplo negativos
CK	Citoqueratina
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
ICESP	Instituto do câncer do Estado de São Paulo
InRad	Instituto de Radiologia
MG	Mamografia
RE	Receptor de Estrógeno
RM	Ressonância Magnética
RP	Receptor de Progesterona
TFTN	Tumores com fenótipo triplo negativo
TMA	<i>Tissue Microarray</i>
TN	Tumores triplo negativos não basais
USG	Ultrassonografia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Principais estudos sobre os aspectos radiológicos dos tumores com fenótipo triplo negativo.	6
Tabela 2 -	Descrição das características tumorais e demográficas na mamografia segundo o subtipo e resultado de testes estatísticos.	48
Tabela 3 -	Descrição das características tumorais e demográficas no ultrassom segundo subtipo e resultado dos testes estatísticos.	52
Tabela 4 -	Descrição dos tamanhos tumorais segundo positividade do linfonodo segundo técnicas e resultado dos testes comparativos.	55
Tabela 5 -	Resultado das correlações entre idade e tamanhos tumorais em cada modalidade diagnóstica.	55
Tabela 6 -	Descrição das características tumorais e demográficas na ressonância magnética segundo o subtipo e resultado de testes estatísticos.	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma de seleção das pacientes do estudo.....	31
Figura 2 -	Caso número 33, um dos casos em que a lesão principal não foi evidenciada ao método.	47
Figura 3 -	Caso 52, observando lesão hiperdensa, oval, obscurecida, palpável, sem calcificações no quadrante superior da mama direita e na seta menor superior presença de linfonodos com o aspecto radiológico alterado.....	50
Figura 4 -	Caso 50, nódulo visto ao ultrassom, redondo, microlobulado, hipoecoico, não paralelo à pele e com reforço acústico posterior.	54
Figuras 5 e 6 -	Caso 96, em que um nódulo oval regular, com realce periférico é observado (seta maior), além de vários linfonodos com volume aumentado, realce e espessamento cortical nas cadeias axilares e intercostais (duas setas menores).....	59
Figura 7 -	Ilustração do caso 102 nas três modalidades diagnósticas. Esse foi o caso em que as menores dimensões foram observadas na ultrassonografia e ressonância magnética. A-Nódulo isoecóico, irregular, mal definido no ultrassom. B- Nódulo irregular, espiculado na ressonância magnética. C- Nódulo isodenso, irregular, espiculado na mamografia	66

RESUMO

Debs CL. *Aspectos radiológicos dos tumores ductais invasivos de mama dos subtipos basal e não basal triplo negativos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: O câncer de mama com fenótipo triplo negativo é definido como um tumor com receptor de estrógeno e progesterona negativos e *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) negativo. Desde sua primeira descrição, alguns artigos tentaram descrever sua aparência radiológica, sem nenhum consenso. Estas pacientes podem ter características clínicas e imaginológicas distintas. Seria interessante verificar se as características radiológicas desses tumores são as mesmas relatadas no câncer de mama familiar e com mutação do gene BRCA1, muitas vezes associados a esse subtipo tumoral. Estas características que muitas vezes simulariam doenças benignas poderiam atrasar o diagnóstico precoce, refletindo a necessidade de seu conhecimento radiológico na prática. Neste contexto, este estudo poderia auxiliar no reconhecimento precoce de lesões mamárias e alertar o médico para solicitar uma biópsia, consequentemente, resultando num diagnóstico precoce. **Objetivo:** O principal objetivo desse estudo foi avaliar as características radiológicas dos carcinomas ductais invasivos de mama nos seguintes métodos de diagnóstico por imagem: mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética, utilizando a padronização do American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (ACR BI-RADS®), comparando os casos de carcinomas com fenótipo triplo negativo dividindo-os em não basal e basal com o uso da citoqueratina 5. **Pacientes e Métodos:** Revisamos os arquivos de imagens do Instituto de Radiologia (InRad) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), durante o período da coleta de dados, que envolveu 12 anos. Trata-se de estudo descritivo observacional, realizado após a aprovação do comitê de ética. Foram avaliadas 6.952 resultados de biópsias cirúrgicas ou percutâneas por agulha grossa de mama e após a verificação do material radiológico e histológico, chegamos ao resultado de 106 casos. Todas as reações imuno-histoquímicas foram lidas por dois patologistas e os exames radiológicos foram avaliados por dois radiologistas, todos especialistas em doenças da mama em suas respectivas áreas. **Resultados:** A maioria das pacientes incluídas foram mulheres brancas, com idade entre 24-81 anos. Na mamografia, a principal lesão observada foi o nódulo (74,7%), com margem espiculada (36,9%) e forma oval (60,0%), seguido pela assimetria focal (12,6%), lesões ocultas (9,2%) e assimetria global (3,4%). Nenhuma lesão principal se manifestou como microcalcificações. Os tumores avaliados pela ressonância magnética se manifestaram principalmente como lesão nodular (92,0%), com forma irregular (60,0%), margem irregular (44%) e realce heterogêneo (56,0%). A curva tipo 3 (91,7%) foi comumente observada. O isosinal em T2 foi mais frequentemente observado (52,2%). A ausência de

áreas císticas foi observada na maioria das lesões (47,8%). Todos os tumores avaliados pelo ultrassom foram vistos, principalmente como nódulos (98,1%), hipoecoicos (90,3%), com forma irregular (61,2%), margem mal definida (34,7%) e o reforço acústico posterior (32,0%) e halo ecogênico (46,6%) foram comumente observados. **Conclusão:** Não foram encontradas associações estatisticamente significativas das características tumorais e demográficas com os subtipos de tumores ($p > 0,05$) na mamografia, ultrassom e ressonância magnética. Houve correlações inversa entre a idade e o tamanho do tumor. Apenas no USG os linfonodos positivos apresentaram em média estatisticamente maior tamanho tumoral associado que os linfonodos negativos ($p=0,045$). Em nossa série, observamos que embora algumas características tenham sido mais frequentes, não houveram características que mostraram diferença estatisticamente significativa entre os subtipos. Assim, não se pode atribuir qualquer característica específica que possa melhorar a acurácia diagnóstica.

Descritores: Câncer de mama triplo negativo; Mamografia; ultrassonografia; Ressonância magnética; Carcinoma invasivo; Radiologia; Diagnóstico.

SUMMARY

Debs CL. *Radiological aspects of basal and not basal triple negative invasive ductal breast carcinoma subtypes* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Introduction: Breast cancer with triple negative phenotype is defined as estrogen receptor negative tumor, progesterone receptor negative and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative. Since its first description, some articles have tried to describe its radiological appearance, with no consensus. These patients can have adverse clinical and imaging characteristics. It would be interesting to check if the radiological characteristics of these tumors are the same related in the familiar breast cancer and associated to the mutation of gene BRCA1, many times associated to this tumor subtype. These characteristics, that many times would simulate benign diseases, could delay the early diagnosis, reflecting the need of its radiological knowledge in practice. In this context, this study could help in the early recognition of breast lesions and alert the doctor to require a biopsy, consequently resulting in an early diagnosis. **Objectives:** The main objective of this study was to evaluate the radiological characteristics of breast invasive ductal breast carcinomas with triple negative invasive phenotype in the following diagnostic image methods: mammography, ultrasound and magnetic resonance, using the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (ACR BI-RADS®) criteria, divided in basal and not basal subtypes with the use of cytokeratin 5. **Patients and Methods:** We've reviewed the images from the Radiology Institute (InRad) from Faculty of Medicine of the University of São Paulo (FMUSP) and from the Cancer Institute of São Paulo (ICESP), during the period of data collecting, which took 12 years. This aims to be an observational descriptive study, realized after the Ethic Committee's approval. 6952 results of breast surgical or percutaneous needle biopsies were evaluated and after checking the radiological and histological material, we came to the result of 106 cases. All the immunohistochemical reactions were read by two pathologists and the radiological exams were evaluated by two radiologists, all specialists in breast illnesses in their respective areas. **Results:** Most patients included were white women, aging between 24-81 years old. In the mammography, the main lesion observed was the nodule (74,7%), spiculated margin (36,9%) and oval shape (60%), followed by focal asymmetry (12,6%), hidden lesions (9,2%) and global asymmetry (3,4%). No main lesion showed microcalcifications. The tumors evaluated by magnetic resonance imaging showed mainly as nodule (92,0%), irregular shaped (60,0%), irregular margin (44,0%) and heterogeneous enhancement (56,0%). The curve type 3 (91,7%) was generally observed. The isosignal in T2 was most frequently observed (52,2%). The absence of cystic areas was observed in most of the lesions (47,8%). The tumors evaluated by the ultrasound were seen principally as nodules (98,1%), hypoechoic (90,3%),

irregular shaped (61,2%), ill-defined margin (34,7%) and with posterior acoustic enhancement (32,0%) and echogenic halo (46,6%). **Conclusion:** There were no statistically significant associations of tumor and demographic characteristics with tumor subtypes ($p > 0.05$) in mammography, ultrasound and magnetic resonance imaging. There were inverse correlations between the age and the size of the tumor. Only in USG positive lymph nodes had on average larger tumor size with a statistically significant result that the negative lymph nodes ($p = 0,045$). In our series, we've observed that, although some characteristics have been more frequent, there were no characteristics which showed difference statistically significant among the subtypes. Therefore, we can not attribute any specific characteristic that can improve the diagnostic accuracy.

Descriptors: Triple negative breast cancer; Mammography; Ultrasonography; Magnetic resonance, Invasive cancer; Radiology, Diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A importância do câncer de mama é conhecida mundialmente pela sua alta frequência e taxa de mortalidade (INCA, 2014). No entanto, as estatísticas do câncer de mama são atribuídas como se essa fosse uma doença única e homogênea. Este conceito tem se modificado com os estudos relativamente recentes relacionados a expressão gênica, que colocam esta doença agora com padrão heterogêneo e com perspectivas de novos aspectos a serem descobertos (Perou *et al.*, 2000, Abd *et al.*, 2005).

Há uma tendência atual em considerar o câncer de mama uma doença composta por diversos subtipos em termos de apresentação, morfologia, características biológicas e comportamento clínico (Rakha; Ellis, 2009a). Tal fato é justificado por tumores com características morfológicas semelhantes muitas vezes terem evolução e respostas diferentes ao tratamento, refletindo a grande variação das características biológicas do câncer de mama (Edwards *et al.*, 2005).

A técnica de *tissue microarray* (TMA), descrita pela primeira vez em 1998, por Kononen *et al.*, permitiu estudar em várias amostras de carcinoma os perfis de expressão protéica de diferentes neoplasias. No câncer de mama, esses blocos de matriz microtecidual foram utilizados para validar os achados de estudos preliminares, identificando, desta forma, os novos subtipos fenotípicos do carcinoma de mama.

O carcinoma invasivo da mama é definido como um grupo de tumores epiteliais malignos caracterizados por invadir o tecido adjacente e ter marcada tendência à metástase a distância. A grande maioria destes tumores é derivada das células da unidade ducto terminal do lóbulo mamário, que são células cuboidais luminais secretoras e das células mioepiteliais e/ou basais. Caracterizam-se como neoplasias heterogêneas, com vários subtipos patológicos, além de apresentações clínicas diferentes com diversas variações de respostas ao tratamento (Tavassoli *et al.*, 2003).

Um dos maiores desafios para o estudo e tratamento do carcinoma de mama é a resolução da heterogeneidade tumoral característica destes carcinomas.

Estudos moleculares dos tumores de mama, baseados na identificação do perfil de expressão gênica por meio de tabelas de DNA (cDNA *microarray*), permitiram definir pelo menos cinco clássicos subtipos distintos: *normal-like*, luminal A, luminal B, basal e hiperexpressão do HER2. Todos esses subtipos são diferentes em relação ao comportamento biológico, clínico e em relação aos receptores hormonais e marcadores imuno-histoquímicos.

O subtipo “*normal-like*” ou “mama-normal símile” demonstra elevação da expressão de genes comuns às células epiteliais normais da mama, às células adiposas e a outras células do estroma. Esse subtipo habitualmente apresenta negatividade para os marcadores tumorais usuais e possivelmente representam apenas uma contaminação com o tecido mamário normal durante a realização das análises de perfil de expressão gênica. Os subtipos luminais têm essa denominação advinda da similaridade das células neoplásicas desse grupo com as células mamárias normais que ficam em contato direto com o lúmen dos ductos mamários, chamadas de células luminais. O subtipo molecular luminal A, apresenta, em relação aos demais, o melhor prognóstico. Na sua maioria, são tumores que apresentam receptores de estrógeno positivos e baixo grau histológico. Os tumores do subtipo luminal B apresentam, em sua maioria, receptores hormonais positivos, embora por vezes esses sejam expressos em baixos níveis e não raramente apresentem alto índice proliferativo. O subtipo superexpressão de HER2 que é a abreviatura de “*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*”, uma das moléculas da família dos receptores de fator epidérmico do oncogene HER2, é um oncogene localizado no cromossomo 17, como o próprio nome indica, possui elevada expressão da oncoproteína HER2, porém apresenta negatividade para receptores hormonais. O receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano é uma proteína que em quantidades normais tem um papel importante no crescimento e

desenvolvimento de células epiteliais, que constituem o revestimento do tecido glandular. Esse subtipo possui o segundo pior prognóstico em relação aos demais.

Dentre os subtipos classicamente descritos e já supracitados, existe interesse especial nos tumores negativos para marcadores específicos moleculares chamados de proteínas de expressão dos receptores hormonais de estrógeno (RE), progesterona (RP) e HER2 (Rakha *et al.*, 2009b). Esses tumores classicamente podem ser divididos em triplo negativo não basal (TN) e basal triplo negativo (BS), sendo ambos caracterizados pela negatividade dos RE, RP e HER2, tendo então o fenótipo triplo negativo (TFTN). Não há consenso internacional determinando quais marcadores imunoistoquímicos devem ser empregados para melhor identificar os tumores BS (Fadare *et al.*, 2007). Entretanto, a maioria dos autores define carcinomas de fenótipo basal como tumores negativos para RE, RP e HER2 que expressam pelo menos uma das citoqueratinas basais (CK5, CK14 ou CK17). Esse fenótipo é associado a achados histológicos agressivos, pior prognóstico, resposta insatisfatória à terapia endócrina, menor sobrevivência e associação com mutações do gene BRCA1. Os carcinomas TN, são denominados erroneamente como sinônimos do BS, pelo fato de aproximadamente 80-90% dos TN estimados serem do subtipo BS nos testes de expressão gênica e marcadores imuno-histoquímicos, como a citoqueratina 5 (CK5) (Sotirou *et al.*, 2009). A definição de um tumor basal pela imuno-histoquímica, pode ser feita com aceitável precisão por meio de pesquisa das citoqueratinas já citadas anteriormente e classicamente expressas nas células basais naquelas amostras que inicialmente se mostraram negativas para a pesquisa de receptores hormonais e HER2, dessa quando realizamos essa pesquisa, estamos inferindo o perfil genético do tumor. A CK5 especificamente é expressa normalmente no epitélio escamoso e células basais-mioepiteliais de mama, próstata e glândulas salivares, sendo usada na identificação de carcinomas escamosos, transicionais e mesoteliais.

Desse modo, a associação do diagnóstico histológico com técnicas moleculares nos laboratórios de anatomia patológica, por meio de estudo imuno-histoquímico, possibilitou a incorporação na rotina médica da determinação do perfil molecular do câncer de mama, possibilitando a busca de um maior refinamento diagnóstico, com o objetivo de individualizar o tratamento e melhorar o prognóstico desta doença.

A partir dessa incorporação, começou a existir pela comunidade médica um interesse especial pelos TFTN. Isso devido a sua relevância clínica, emergindo como um grupo de tumor distinto, caracterizado pelo comportamento agressivo e falta de terapias específicas. Esse subtipo acomete principalmente pacientes jovens e são quase exclusivamente tumores ductais invasivos de alto grau nuclear de nenhum tipo especial podendo ter áreas de necrose, algum grau de desmoplasia, mutações nos genes TP53 e BRCA1, sugerindo origem molecular distinta (Marc *et al.*, 2007). Esse carcinoma, chamado classicamente de “triplo negativo”, foi estudado por grupo pioneiro de Stanford (Sorlie *et al.*, 2001; 2003). O genótipo e fenótipo parecem ser específicos e sua incidência é de aproximadamente 12-24% dos casos de câncer de mama (Haffty *et al.*, 2006, Dent *et al.*, 2007). Os TFTN parecem ter maior risco de recidiva à distância e morte quando comparados com outros subtipos de câncer de mama. Outra característica vista nesse estudo é que a relação linear entre o tamanho tumoral e a presença de linfonodos acometidos parece não estar presente (Dent *et al.*, 2007). Foulkes *et al.* também relataram esse fenômeno em tumores de mama associados a mutação do gene BRCA1 e sugerem que isso seria devido a forma de disseminação hematogênica (Foulkes *et al.*, 2003; 2004).

Do ponto de vista radiológico e da morfologia dos TFTN, pouco se tem de conhecimento, bem como os dados nacionais são escassos, para não mencionar inexistentes. O entendimento das principais manifestações radiológicas desse subtipo tumoral é fundamental para o melhor planejamento cirúrgico e avaliação da resposta à quimioterapia, pois os exames de imagem são classicamente usados para o planejamento e

seguimento do tratamento. Além disso, um diagnóstico precoce do câncer de mama por exame de imagem é importante e isso só é possível com o melhor conhecimento dos aspectos radiológicos tumorais, que na era da divisão do câncer de mama em fenótipos distintos, deverá ser repensado de forma mais segmentada.

Alguns estudos já descreveram determinadas manifestações radiológicas dos TFTN em populações fora do Brasil, porém algumas características metodológicas como inclusão de diversos tipos histológicos, grupo de estudo heterogêneo e número menor de casos podem ser interpretados como vieses e podem ter comprometido em parte a precisão e conclusões destes estudos (Tabela1).

Tabela 1 - Principais estudos sobre os aspectos radiológicos dos tumores com fenótipo triplo negativo

Autor (referência)	Nº Pacientes	Idade	Métodos	Tipos histológicos
Yang <i>et al.</i>	38	<45	MG	diferentes
Dogan <i>et al.</i>	44	Variada	MG, USG, RM	diferentes
Ko at al.	87	Variada	MG, USG	diferentes
Kojima <i>et al.</i>	85	não cita	MG, USG	diferentes
Kristin <i>et al.</i>	207	não cita	MG, USG	invasivos

MG:mamografia, USG:ultrassonografia e RM:ressonância magnética

O aspecto psicossocial associado ao pouco conhecimento radiológico dos TFTN estimulou a realização desse estudo, pois entende-se que o reconhecimento dos padrões de imagem torna-se emergente, inclusive nos períodos mais precoces da doença, visto que muitas vezes esses tumores podem possivelmente simular doenças benignas nessa fase, o que retardaria o diagnóstico e tratamento oportuno (Schrading *et al.*, 2008).

Além disso, frente a heterogenicidade da neoplasia de mama em conjunto com os grandes avanços na detecção e no tratamento desta doença, torna-se necessário e desafiador o estudo e conhecimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas individualizadas, com a identificação dos principais subtipos tumorais com comportamentos biológicos semelhantes, possibilitando dessa forma melhora na qualidade de vida e sobrevida das mulheres.

Assim, a classificação baseada nesses maiores subtipos, é considerada superior a classificação baseada somente no tipo/grau histológico e expressão dos receptores hormonais, segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde, na predição do prognóstico da doença a curto prazo (Spitale *et al.*, 2009).

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Estudos prévios sugerem que a diversidade biológica dos vários subtipos de câncer de mama se manifestariam com características radiológicas distintas e esses respectivos achados de imagem poderiam ajudar a refinar os possíveis fenótipos moleculares (Yingbing *et al.*, 2008; Dogan; Turnbull, 2012).

Sabe-se que mulheres com TFTN podem apresentar características clínicas e imaginológicas adversas às encontradas em pacientes com outros tipos de câncer de mama (Pandey *et al.*, 2009). Este grupo de pacientes é classicamente composto por mulheres mais jovens, que fazem parte da população economicamente ativa que, quando acometidas por enfermidades, se deparam com problemas relacionados ao trabalho, atividades escolares ou queda da renda financeira familiar. Outras dificuldades incluem a administração da maternidade, família e casa. A sexualidade e imagem corporal também são extremamente afetadas uma vez que essas pacientes são candidatas a cirurgias e quimioterapia, o que acarreta consequências emocionais e físicas, como a queda dos cabelos e deformidades mamárias.

Outro fato importante é que estudos internacionais mostram a maior frequência desse fenótipo tumoral em pacientes afro-americanas, hispânicas e de menor nível social e econômico, o que gera limitações no acesso ao sistema de saúde, continuidade e aderência ao tratamento (Reynolds, 2008; Palmer *et al.*, 2013).

Torna-se necessário verificar se as manifestações do ponto de vista da imagem são aquelas relatadas no câncer de mama familiar e com mutação do gene BRCA1, já que, nesses grupo de pacientes o câncer de mama é muito diferente de outras mulheres, por isso, quanto mais cedo uma mutação for sugerida, melhor será para abordagem diagnóstica e

terapêutica. Esta situação seria especificamente importante naquelas pacientes em que não há tempo hábil para fazer os testes genéticos antes da tomada de decisões sobre a cirurgia (como a mastectomia bilateral) durante a quimioterapia. Essas características que muitas vezes simulariam benignidade poderiam retardar o diagnóstico precoce e comprometer o prognóstico, pois possivelmente o crescimento rápido, implicaria em tumores com margens circunscritas pelo pequeno tempo de crescimento, impedindo muitas vezes o radiologista de ver as clássicas espículas do nódulo, consagradas como sinal altamente preditivo de malignidade, resultantes da reação desmoplásica. A possibilidade de reduzir os casos talvez chamados erroneamente de “câncer de intervalo” ou classificados como lesões provavelmente benignas, refletem na prática essa necessidade e se esses tumores se manifestarem como lesões benignas, assim como os tumores familiares e com mutação do gene BRCA, haveria uma aplicação prática desses achados em conjunto com a epidemiologia desse grupo de pacientes, já descrita (Greenup *et al.*, 2013). Além disso, o conhecimento das manifestações nos exames de imagem seria extremamente relevante em casos de pacientes candidatas ou submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

Diante deste contexto, um novo estudo abrangendo o conhecimento das formas de apresentação desses tumores pelos métodos de diagnóstico por imagem poderá auxiliar primariamente no reconhecimento precoce das lesões mamárias. Isso alertará o médico para a necessidade de prosseguir a investigação com estudo anatomopatológico (AP) da lesão, resultando por consequência no diagnóstico precoce da doença mamária. Poderá ainda facilitar e melhorar o planejamento e acompanhamento terapêutico dessas pacientes, uma vez que essas condutas dependem em parte dos exames radiológicos. Os métodos de imagem ainda poderão, por último, auxiliar no entendimento do comportamento biológico dessa doença e talvez ter impacto no prognóstico, pelo reconhecimento precoce e entendimento dos padrões radiológicos desse fenótipo específico de câncer de mama.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são:

- 1 - Avaliar as formas de apresentação dos carcinomas ductais invasivos de mama com baixa expressão dos receptores de estrógeno, progesterona e HER2 negativos nos seguintes métodos de diagnóstico por imagem: Mamografia (MG), Ultrassonografia (USG) e Ressonância Magnética (RM);
- 2 - Verificar se há características imaginológicas distintas entre os tumores triplo negativos não basais e basais.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Tumores de Mama com Fenótipo Triplo Negativo

4.1.1 História e Definição

A importância da determinação do status dos receptores hormonais no câncer invasivo de mama está no fato de serem fatores prognósticos e preditivos importantes, além da possibilidade da terapia endócrina, quando os mesmos forem positivos. Já a importância da identificação da superexpressão do HER2 está no fato dessas pacientes serem candidatas às terapias com anticorpos monoclonais contra o HER2.

A valorização do HER2 em relação ao câncer de mama foi reconhecida em 1987 (Slamon *et al.*, 1987).

Em quantidades normais o HER2 tem um papel importante no crescimento e desenvolvimento de uma vasta categoria de células, designadas por células epiteliais. Estas células constituem o revestimento interno e externo do tecido glandular.

O gene HER2, responsável pela produção da proteína HER2, é um proto-oncogene. Tal como foi referido, a proteína HER2 tem um papel regulador nas células com funcionamento normal, no entanto, um erro aleatório neste gene pode levar ao desenvolvimento de carcinomas.

A proteína HER2 pode estar dispersa pela membrana celular e transmite sinais que orientam o crescimento celular, desde o exterior da célula até ao núcleo. Pequenas moléculas, designadas por fatores de crescimento, aderem aos receptores HER2 e sinalizam a célula, para que esta cresça normalmente.

Sua expressão está aumentada no câncer de mama em aproximadamente 18-20% dos casos e é mais frequentemente observada nos tumores com receptores hormonais negativos (Wolf *et al.*, 2007). Sua superexpressão está associada a um pior prognóstico com maior taxa de recidiva e mortalidade em pacientes com o diagnóstico recente de câncer de mama e que não receberam qualquer terapia sistêmica (Ross *et al.*, 2004). A definição da sua expressão é fundamental para escolha de terapêutica específica, sendo quando expressa fator preditivo de resposta tumoral a terapia neoadjuvante (Miglietta *et al.*, 2009).

O receptor hormonal de estrógeno foi o primeiro marcador hormonal a ser identificado em 1960. Essa descoberta resultou no surgimento do tratamento para esse tipo específico de câncer de mama com RE positivo, possibilitando dessa forma uma resposta específica ao tratamento endócrino, usando como terapia, por exemplo, o tamoxifeno e inibidores da aromatase (McGuire *et al.*, 1977). Qualquer nível de expressão positiva do RE é considerado suficiente para justificar a terapia endócrina adjuvante em quase todas as pacientes. A presença de RP que é induzido pelo estrógeno, descoberto posteriormente, também foi comprovado como preditor de resposta a esse tipo de terapia (Osborne *et al.*, 1980; Rakha *et al.*, 2007a).

Estudos prévios demonstraram que câncer de mama com receptores hormonais positivos e negativos são diferentes tipos de câncer de mama pelo comportamento biológico, genético e manifestação morfológica distinta. Geralmente tumores com receptores hormonais negativos correspondem a 20-40% dos tipos de câncer de mama e tendem a ter maior grau nuclear (Rhodes *et al.*, 2000; Putti *et al.*, 2005; Rakha *et al.*, 2007b). Um pior prognóstico também é um fator associado a esses tipos de tumores com RE e RP negativos (Shao *et al.*, 2004).

4.1.2 Divisão

No *status* atual da oncologia mamária não se consegue discutir questões terapêuticas e prognósticas na ausência de estudo imuno-histoquímico que apresente resultados para RE e RP, além de análise do HER2. O subtipo BS, é assim denominado em virtude da semelhança de sua expressão gênica com aquelas habitualmente encontradas nas células que se encontram justapostas a membrana basal nos ductos mamários e que normalmente não expressam receptores hormonais. Dessa forma, quando se está referindo ao câncer de mama basal, está-se aludindo ao perfil genético.

Os carcinomas com fenótipo basal expressam citoqueratinas basais (CK5/6, CK14 e CK17), de forma semelhante ao que se observa nas células mioepiteliais da mama normal. Outros marcadores mioepiteliais, como p63 e P-caderina, também foram demonstrados nos tumores de fenótipo basal, permitindo a sua identificação por meio de um perfil imuno-histoquímico definido. Além da expressão de citoqueratinas basais, também foi descrita nos tumores de tipo basal positividade para o receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 1 (HER1 ou EGFR), BRCA1 e caveolina. Por outro lado, a positividade para BRCA1 em carcinomas de tipo basal, além de estar associada a pior prognóstico pela sua função no reparo de alterações no DNA, é fator preditivo de resposta à quimioterapia (James *et al.*, 2007).

Atualmente não há consenso internacional determinando quais marcadores imunoistoquímicos devem ser empregados para melhor identificar os tumores de tipo basal. Entretanto, a maioria dos autores define carcinomas de fenótipo basal como tumores negativos para RE, RP e HER2 que expressam pelo menos uma das citoqueratinas basais (CK5, CK14 ou CK17) (Fadare *et al.*, 2007).

No intuito de avaliar a coincidência entre o padrão imunofenotípico triplo-negativo e o perfil gênico basal, Kreike *et al.* conduziram análise retrospectiva de 97 amostras de TFTN, submetendo-os a avaliação do perfil

de expressão gênica; entre estes pacientes, 91% apresentaram perfil imuno-histoquímico compatível com basal, podendo variar de 56-85%, conforme outro estudo (Li *et al.*, 2015). De maneira inversa, a maioria dos tumores que apresentam perfil genético basal não expressa receptores hormonais, no entanto, uma minoria os expressa. Essas evidências permitem afirmar que essas duas denominações, embora muitas vezes coincidentes, não podem ser utilizadas como termos sinônimos. Esse é o fato que justifica, na maioria dos trabalhos científicos, o uso dos dois termos como sinônimos, o que muitas vezes dificulta e limita o levantamento preciso de dados. No presente estudo houve a tentativa homogeneizar a amostra, com o intuito de melhor conhecimento dos padrões radiológicos associados aos TN e BS, distinguidos separadamente, já que não são subtipos de câncer idênticos.

4.1.3 Importância

O comportamento clínico do câncer de mama com fenótipo triplo negativo é descrito classicamente como mais agressivo do que os demais tumores e a sobrevida dessas pacientes, parece ser inferior a da população geral das pacientes com essa patologia, sendo semelhante àquela das pacientes portadoras do subtipo HER2 positivo (Abd *et al.*, 2005). No entanto, alguns autores, em estudos mais recentes, consideram os TN com um prognóstico similar ao daqueles tumores com receptores hormonais positivos, sendo portanto essa subclassificação essencial para determinação da doença, uma vez que os BS teria um pior prognóstico (Li *et al.*, 2015).

Esses tumores parecem apresentar maior tropismo por órgãos sólidos, sendo a ocorrência de metástases ósseas, muitas vezes, problema secundário nesta doença. Esse maior tropismo por envolvimento visceral é acompanhado, segundo alguns estudos, de maior incidência de metástases cerebrais neste grupo de tumores, fato que poderá ser importante em um futuro próximo para estabelecer novas estratégias de estadiamento e, por conseguinte, de tratamento dessas pacientes (Graesslin *et al.*, 2010).

Classicamente, são descritos, como altamente agressivos e com pobre prognóstico. Especialmente os BS, são descritos como mais freqüentes em mulheres com idade inferior a 50 anos, prevalente em mulheres afro-americanas e descendentes hispânicas, presente muitas vezes como um câncer de intervalo, inicialmente com alta sensibilidade a quimioterapia, mas significativamente mais agressivo quando comparado a outros subtipos moleculares tumorais e quase exclusivamente tumores de alto grau. Essa agressividade é melhor ilustrada pelo alto risco de recidiva entre o primeiro e terceiro ano e a ocorrência da maioria das mortes nos primeiros cinco anos após a terapia, todas essas características em conjunto sugerem origem molecular distinta (Shiu *et al.*, 2008).

A biologia dos TFTN é pouco compreendida, mas sabe-se que esses subtipos de tumores são sensíveis à quimioterapia, o que instiga a indústria farmacêutica a desenvolver cada vez mais novos tipos de quimioterápicos que atuam no dano causado ao DNA ou com agentes específicos, como inibidores da polimerase, inibidores dos receptores do fator de crescimento epidérmico, inibidores da angiogênese e microtúbulos, bloqueadores dos receptores de androgênios, dentre outros.

Os grandes avanços das pesquisas em câncer de mama nas últimas décadas mostram essa como uma doença que envolve alterações dinâmicas do genoma. Assim, os tratamentos deverão se basear no grande objetivo do campo oncogenômico que é tentar responder e solucionar questões clinicamente relevantes, como quais tumores permanecerão inativos, quais pacientes necessitarão ou não de terapias sistêmicas e quais drogas deverão ser utilizadas (Sorlie, 2004).

A terapia sistêmica adjuvante nos casos de TFTN se limita basicamente a quimioterapia e é recomendada mesmo em tumores menores, devido a sua alta agressividade, risco de recidiva e alto risco relativo, o que justificaria o tratamento (Pritchard, 2007 a,b).

A quimioterapia neoadjuvante é uma possibilidade, principalmente em pacientes com doença localmente avançada e candidatas a cirurgia (Tan *et*

al., 2008), porém existem sérios efeitos colaterais associados, sendo portanto importante o conhecimento do comportamento desses subtipos tumorais, assim como dos fatores preditivos de resposta, pois esses são fundamentais para a correta seleção e acompanhamento dos casos.

Outra opção na terapia desse grupo de pacientes seria a cirurgia conservadora de mama. Foram avaliadas casos em estágio T1 e T2, divididos em três subgrupos: RE ou RP positivos, RE e PR negativos, mas HER2 negativo e TN. Foi observado que pacientes com tumores TN seriam candidatas a cirurgia conservadora por não haver um risco significativo maior de recidiva locorregional isolada em cinco anos (Freedman *et al.*, 2009). Dentro dessa proposta terapêutica ressalta-se o papel importante dos métodos de imagem para o planejamento cirúrgico, identificação dos padrões morfológicos de recidivas específicas e identificação dos casos candidatos a cirurgia conservadora da mama. Além disso, a esperada boa correlação dos métodos de imagem com a resposta patológica completa a quimioterapia, é considerada um dos pilares principais para um prognóstico favorável, uma vez que essa possível resposta completa é importante para o planejamento pré-operatório e posterior seguimento desses casos (Chaturvedi *et al.*, 2005).

Nesse contexto a RM possui papel de destaque, sendo considerada método promissor em demonstrar a completa resposta radiológica e patológica nos diversos subtipos tumorais. Existem estudos limitados nesse aspecto, evidenciando acurácia do método em demonstrar completa resposta a quimioterapia em TFTN ou mesmo ainda a melhor acurácia diagnóstica em demonstrar resposta quimioterápica completa em tumores HER2 positivos quando comparado aos negativos (Agrawal *et al.*; Chen *et al.*, 2007). O fato, é que ainda não é conhecido o papel dos métodos de imagem nesse sentido e qual seria sua importância na melhora da sobrevida dessas pacientes, uma vez que nem mesmo o padrão morfológico de cada subtipo tumoral nos diversos métodos de imagem foi extensivamente explorado na literatura.

4.2 Aspectos de imagem

4.2.1 Características Radiológicas

4.2.1.1 Mamografia

Em determinado estudo, os TFTN, particularmente os BS, foram frequentemente detectados como câncer de intervalo em programa de “screening” mamográfico, levantando a hipótese de um padrão mais rápido de crescimento. Nesse estudo também foi questionada a possibilidade de um padrão intrínseco diferente de detecção que poderia estar relacionado a uma maior densidade mamária que dificultaria a detecção de qualquer alteração mamográfica pela diminuição da sensibilidade do método nesse subgrupo (Collett *et al.*, 2005).

A característica agressividade e a tendência a disseminação sistêmica precoce dos TFTN, pode ser ilustrada em estudo que avaliou a correlação entre o tamanho do tumor, o número de linfonodos comprometidos e a incidência de metástases sistêmicas, mostrando que para os TFTN, a correlação sequencial desses achados, muitas vezes, é rompida, sendo frequente o achado de disseminação sistêmica em tumores pequenos, nos quais o comprometimento linfonodal axilar estaria ausente ou ocorreria de maneira pouco expressiva. Essas características celulares agressivas poderiam eventualmente, segundo o autor, estar relacionadas ao frequente reconhecimento e diagnóstico desse tipo de tumor no intervalo entre mamografias anuais (Foulkes *et al.*, 2004).

Em estudo realizado com número limitado de pacientes, o achado mais frequentemente associado aos TFTN, foi o de massa não irregular ou não espiculada e sem microcalcificações. Histologicamente, o carcinoma ductal in situ, parece ser menos associado ao subtipo TN, o que poderia ser concordante com uma baixa incidência de microcalcificações descrita nesse subtipo. Sabe-se também que o carcinoma in situ é pouco freqüente no subtipo “medular like” e em pacientes com mutação do gene BRCA1, ambos

frequentemente associados aos TFTN. Já referente a idade e presença de calcificações no componente invasivo, parece não haver uma maior associação das mesmas em pacientes mais jovens e menor associação em pacientes idosas, como é descrito na literatura (Yang *et al.*, 2007).

Dogan *et al.*, observaram que as principais lesões observadas na MG, foram em ordem decrescente, nódulo, assimetria focal, lesões ocultas ao método, distorção arquitetural e calcificações. Em 60% dos nódulos, a forma redonda ou oval foi observada e 32% tinham margens circunscritas.

Em estudo de Ko *et al.*, a manifestação mais comum dos TFTN foi o nódulo (43 de 87,49%) e assimetria focal (19 de 87,22%), 21% com calcificações associadas. O nódulo também foi visto como manifestação mais comum em TFTN no estudo de Killelea *et al.* em 2013, representando 72% dos casos, 17% desses com calcificações associadas.

Kojima e Tsonuda também observaram como lesão principal o nódulo, com margens mais comumente microlobuladas e menos comumente espiculadas.

No estudo de Kristin *et al.* o tipo de lesão mais observada foi o nódulo sem calcificações associadas, com margens mais comumente mal definidas ou espiculadas e forma irregular. Nesse estudo, 3% dos casos foram ocultos na MG.

Em estudo realizado por Kim e Choi em 2013, dentre 45 casos estudados de TFTN, 28 se manifestaram como nódulos e 17 como assimetrias focais. As margens e formas mais comumente observadas foram indistintas e ovais, com as margens circunscritas menos comumente presente. A maioria dos nódulos observados eram hiperredensos. Apenas 3 dos 45 casos foram ocultos ao método (6,7%) e a maioria dos casos não tinha calcificações associadas.

Em um estudo mais recente (Hyun *et al.*, 2015), os autores observaram em 70 casos de tumores ductais invasivos de nenhum tipo especial com fenótipo triplo negativo, que a forma mais comum dos nódulos foi a redonda com margens não espiculadas, comumente indistintas e com

alta densidade, além da baixa probabilidade de apresentar calcificações associadas.

4.2.2 Ultrassonografia

Um estudo pioneiro avaliou a correlação entre os achados ultrassonográficos e os indicadores prognósticos do câncer de mama com o tipo histológico, grau tumoral e marcadores biológicos. Nesse estudo foi observado que tumores RE e RP negativos são mais comumente hipoeoicos ou com padrão de eco complexo e que os tipos HER2 positivos geralmente são associados a maior número de calcificações, aspecto já observado em estudos anteriores referentes à mamografia, nesse último caso (Pessoa, 2003).

Em estudo realizado por Dogan *et al.* no ano de 2010 com diferentes tipos histológicos, o principal tipo de lesão observada foi o nódulo, frequentemente associado a sombra acústica posterior. Segundo dados dos autores, cerca de 15,8% dos nódulos observados tinham características que favoreciam o diagnóstico de benignidade, como a forma redonda ou oval e as margens circunscritas. Também foram descritas lesões (aproximadamente 6,8%) ocultas ao método.

Já em estudo realizado por Kojima e Tsunoda, também com diferentes tipos histológicos tumorais, foi visto que o principal tipo de lesão observada também tratava-se do nódulo, com as formas seguindo a frequência decrescente de lobulada, irregular e oval, raramente espiculada ou com fenômeno acústico posterior. O tamanho médio observado foi de pelo menos 3 cm de diâmetro, com raros casos apresentando áreas anecoicas dentro do nódulo.

Kristin *et al.*, com uma amostra de tumores invasivos de diferentes tipos histológicos, observaram que o padrão de eco mais observado foi o de nódulo hipoeoico, seguido pelo complexo. A forma mais observada foi a

irregular e as menos observadas foram a oval e redonda, diferente do estudo previamente citado. As margens categorizadas como não circunscritas, também foram mais incidentes, especialmente a microlobulada e espiculada, a maioria sem fenômeno acústico posterior, com orientação paralela à pele e interface abrupta com o parênquima, ou seja, sem halo ecogênico.

Também no ano de 2012, um outro estudo observou que os nódulos dos TFTN, tinham forma mais comumente redonda ou oval do que aqueles sem esse fenótipo. Foi também visto menos halo ecogênico e nenhuma diferença em relação a orientação do tumor em relação à pele, quando comparados ao outro grupo. Os TFTN apresentaram também mais frequentemente reforço acústico posterior e menos sombra acústica posterior em relação ao outro grupo estudado. 12,1% dos TFTN apresentaram margens circunscritas contra 5,7% do outro grupo. A maioria das margens observadas no tumor de interesse foram lobuladas ou microlobuladas, com diferença estatisticamente significativa (Wojcinski *et al.*, 2012).

Numa outra casuística (Kim; Choi, 2013), foi observado que TFTN se apresentaram como nódulos discretos com forma irregular, margens mais comumente microlobuladas, seguida pelas circunscritas e indistintas igualmente. A maioria dos casos tinha hipoecogenicidade, seguida por casos com ecogenicidade complexa. O fenômeno acústico posterior mais comum foi o reforço e a maioria dos casos estudados tinham halo ecogênico.

Em 2015, Hyun *et al.*, em estudo já citado anteriormente, observaram que os nódulos de TFTN, se apresentavam mais frequentemente como hipoecoicos, com orientação não paralela à pele e com reforço acústico posterior, além de apresentarem baixa tendência a ter margens espiculadas, calcificações e halo ecogênico. A forma mais comumente observada foi a irregular e as margem foi a microlobulada.

4.2.3 Ressonância Magnética

Não extensivamente explorada nos TFTN, a RM parece ser promissora nesses casos pela capacidade de avaliar o comportamento vascular e padrão de invasão linfática da derme (estágio T4), muitas vezes visto como proeminente realce cutâneo. Também é possível pelo método, observar sinais sugestivos de fibrose e necrose intratumoral, achados frequentes nesse subtipo da doença, esse último provavelmente relacionado ao padrão agressivo de crescimento rápido que impossibilitaria o suprimento vascular de determinadas áreas tumorais levando a uma hipóxia prolongada e consequente necrose (Jimenez *et al.*, 2001). O alto sinal nas sequências ponderadas em T2, estaria mais relacionado a presença de fibrose e necrose. Áreas de alto sinal nas sequências ponderadas em T2 correspondentes a necrose em tumores TN, parecem ser mais comumente associadas a realce nodular com margens lisas. A identificação da necrose é especificamente importante por ser um fator prognóstico nos tumores invasivos da mama, estando relacionada a uma pobre sobrevida e aumento da mortalidade independente de haver ou não comprometimento linfonodal, curso clínico acelerado e metástase sistêmica precoce (Fisher *et al.*, 1993).

Os padrões de realce nodular, anelar, intenso e/ou heterogêneo parecem estar associados ao subtipo TN. Curva temporal rápida e do tipo “washout”, assim como tamanho do tumor maior que 1,5 cm parecem freqüentes (Sung *et al.*, 2013).

Em determinado estudo, foi visto que o realce nodular, com margens regulares, realce anelar, heterogêneo, com alto sinal nas sequências ponderadas em T2, curva cinética com padrão persistente e necrose intratumoral, são aspectos bastante sugestivos de TFTN (Takayoshi *et al.*, 2009). Um aspecto relevante é que as margens regulares e padrão cinético persistente, usados como sinônimo de benignidade e já descritos previamente por Schrading e Kuhl (Schrading *et al.*, 2008) no câncer de mama familiar, parecem também evidentes no câncer de mama TN, sendo

ambos de alto grau nuclear e com manifestações morfológicas consideradas benignas.

O padrão de realce anelar, em estudo realizado por Noh *et al.* 2013, foi frequentemente observado em TFTN de alto grau nuclear e com mutação do gene BRCA, sendo considerado fator preditivo de recidiva.

Em outro estudo do ano de 2013, com a maioria dos tumores carcinomas ductais invasivos, foi observado que a forma mais comum de apresentação dos TFTN foi a de realce nodular (82%). A maioria das lesões dos dois grupos estudados não apresentou frequentemente hipersinal tumoral em T2, apesar disso esse achado foi significativamente associado a TFTN, sendo observado em 25% dos casos contra 8% dos casos do outro grupo. A forma mais comumente observada nesse estudo foi a lobulada e o tipo de realce anelar. Em relação as margens, quando foram regulares estavam mais associadas aos TFTN.

Dogan *et al.*, avaliaram TFTN de diferentes tipos histológicos e observaram que no grupo de pacientes estudadas, lesões nodulares foram mais comumente observadas que as não nodulares. As formas redonda e oval e margens irregular e espiculada, foram as mais encontradas e o tipo de realce anelar o mais observado. A curva tipo 3 foi a mais observada e metade das pacientes que fizeram o exame apresentou lesão principal com alto sinal na sequência ponderada em T2.

4.3 Associação Genética

Os genes BRCA1 e BRCA2 estão envolvidos no reparo e recombinação do DNA, no controle do ciclo celular e transcrição. Mutações nesses genes estão associadas com o desenvolvimento de câncer da mama e do ovário. Portadores da mutação BRCA1 são mais propensos a ter TFTN

(Atchlev *et al.*, 2008) e alta proporção (60-70%) desses casos demonstram um fenótipo basal (Pinilla *et al.*, 2006).

Essa asserção é abalizada pelo fato de que grande parte das características moleculares, imuno-histoquímicas e morfológicas dos TFTN ser compartilhada com os tumores associados a mutação do gene BRCA. A maior parte dos tumores associados a deficiência de BRCA1 é basal e essas pacientes compartilham evolução clínica desfavorável (Turner *et al.*, 2004).

Em um estudo investigando a incidência de mutações do BRCA1/2 numa série de TFTN de mama, aproximadamente 15% tinham mutação do BRCA1 e 4% mutação do BRCA2 (Gonzalez *et al.*, 2011).

Os perfis de expressão genética dos TFTN parecem ser semelhantes aos de tumores de mama de mulheres com mutações do BRCA1. Há relatos de até 20% de pacientes com TFTN portarem alguma mutação da linha germinativa BRCA, porém as mutações do gene BRCA podem variar muito entre os países e estudos. Em estudo mais recente, foi observado que a idade média de diagnóstico de portadores da mutação BRCA1 foi significativamente menor do que a de não-portadores, enquanto que a idade de início de portadores da mutação BRCA2 foi semelhante ao dos não-portadores. Nesse estudo, foi concluído que o fenótipo triplo negativo deve ser adicionado como um critério de diretrizes para a triagem genética (Wong *et al.*, 2015)

5 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

5 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Trata-se de estudo descritivo observacional, analítico e retrospectivo, realizado com dados obtidos no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - InRad - HCFMUSP e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

Os períodos estipulados para a coleta dos dados foram de janeiro de 1999 a dezembro de 2010 no InRad e de maio de 2009 a dezembro de 2010 no ICESP. Os dados coletados envolveram doze anos, com a coleta só realizada após a aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP, com o número 0836/10, que autorizou a coleta dos dados sem o consentimento pós-informação (Anexo A). Ressalta-se que todas pacientes que realizam biópsias no InRad e ICESP, assinam um termo de consentimento previamente ao procedimento, autorizando sua realização.

Os casos foram obtidos pelo levantamento dos RE, RP e HER2, no arquivo didático e no sistema digital da FMUSP, o “HCMED”, que também possibilita acesso aos dados e histórico das paciente. Foram checados os resultados de 6952 biópsias percutâneas por agulha grossa e cirúrgicas composta por patologias variadas, sendo incluídas no estudo todos os casos de carcinoma ductal invasivo com os três receptores negativos, que resultou em 154 casos dos 1487 casos de carcinomas ductais invasivos avaliados.

As biópsias percutâneas de fragmento foram realizadas guiadas pela USG ou por estereotaxia. As agulhas utilizadas para biópsia variaram de 8 a 14 gauge, sempre com retirada de pelo menos cinco fragmentos considerados de boa qualidade ou suficientes para avaliação histológica.

Os casos foram avaliados pelos dados de prontuários e exames de imagens. Esses casos estão arquivados na forma de arquivo digital ou arquivo de exames impressos no Centro de Diagnósticos da Imagem da mama - CeDIM, serviço pertencente ao InRad – HCFMUSP. Os dados

foram avaliados de acordo com os laudos e imagens disponíveis (forma de arquivo digital ou filmes radiográficos).

5.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos os casos de câncer de mama ductal invasivo em que os fragmentos da biópsia percutânea por agulha grossa ou resultado AP da peça cirúrgica, resultaram negativos para as reações imuno-histoquímicas dos RE, RP e HER2. Os casos foram incluídos no estudo a medida que os exames de cada paciente foram julgados de boa qualidade, podendo a paciente ter realizado uma modalidade de exame ou mais de uma.

Foram também incluídas pacientes com histórico pessoal pregresso de câncer de mama já tratado, que tiveram um novo tumor de mama diagnosticado no período da coleta dos dados.

5.2 Critério de Exclusão

Foram excluídos casos em que as pacientes estavam em tratamento cirúrgico, quimioterápico ou radioterápico por câncer da mama ou grávidas no momento da obtenção das imagens dos exames.

Também foram excluídos os casos em que os exames de imagem foram julgados de má qualidade para interpretação dos dados ou não estavam disponíveis ou incompletos para interpretação.

Os casos em que os fragmentos de biópsia percutânea/blocos de parafina não estavam disponíveis ou adequados para a construção dos blocos de TMA e futura análise imuno-histoquímica, também foram excluídos.

Outros tipos histológicos ou tipos especiais de carcinomas invasivos que não ductais, foram excluídos.

5.3 População do Estudo

No início, foram separados 154 casos com fenótipo triplo negativo, porém foram excluídos 40 casos por não terem material para avaliação AP disponível naquele momento e 8 por não apresentarem qualquer exame radiológico. O fluxograma da obtenção das pacientes durante o estudo, é melhor ilustrado na Figura 1.

No total, a população do estudo foi composta por 106 pacientes. Dentro do universo de 6952 biópsias avaliadas, 1487 casos eram carcinomas ductais invasivos, chegando-se ao resultado de 106 pacientes com fenótipo triplo negativo, sendo 59 BS e 47 TN. Dessas pacientes, 103 tinham USG, 87 tinham MMG e 25 tinham RM.

Figura 1 – Fluxograma de seleção das pacientes do estudo.

5.4 Leitura dos Exames Radiológicos

A leitura dos exames foi realizada por dois radiologistas especialistas em radiologia mamária, com 8 anos e mais de 18 anos de experiência. A leitura foi realizada em conjunto e no caso de alguma divergência sem consenso, um terceiro especialista foi chamado para uma nova avaliação do exame.

Primariamente foram lidos os exames de MG, seguidas pela USG e RM. Os casos foram lidos aleatoriamente e não houve em nenhum momento a identificação do número do caso quando houvesse mudança da modalidade do método a ser avaliado.

Todos os exames de MG foram avaliados em filmes adequados ou Workstation dedicada para leitura de mamografia com resolução de 5 megapixels.

Os exames de USG foram avaliados na forma de filme impresso ou exame armazenado no PACS (*picture archiving and communication system*) da Instituição. Como o USG trata-se de exame dinâmico, sempre que houve dúvida em algum dado, o relatório do exame foi consultado. Ressalta-se que no InRad, todos os exames de radiologia mamária, são sempre avaliados em conjunto com um radiologista experiente especialista na área.

As RM foram lidas em Workstation apropriada, com avaliação de todas as sequências: fase pré-contraste, dinâmica, subtração e curva dinâmica.

Nas divisões dos aspectos observados, algumas formas e margens foram agrupadas, devido ao grau de suspeição semelhantes. Foram avaliados os critérios abaixo especificados, por metodologia:

5.5 Mamografia

As MG foram realizadas nas incidências padrão, com realização das incidências adicionais quando julgado necessário pela orientação do radiologista. As pacientes incluídas no estudo, realizaram os exames em aparelhos convencionais SENOGRAPHE 600T e SENOGRAPHE 700T e DMR digital da General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI – USA e ou mamógrafo digital da Lorad-Selenia (Hologic).

Crítérios Mamográficos Avaliados

Foram avaliadas as características mamográficas abaixo citadas na caracterização da principal lesão, seguindo os critérios do American College of Radiology – BI-RADS®. Definiu-se como lesão principal ou INDEX, aquela que motivou a realização da biópsia percutânea e chamou atenção do médico para realização ou indicação de investigação.

Variáveis observadas pela mamografia na lesão principal:

1 - nódulo:

Formas: redonda/oval ou irregular;

Margens: circunscrita/obscurecida, microlobulada, mal definida ou espiculada;

Densidade: hiperdensa, isodensa ou hipodensa em relação ao tecido fibroglandular.

2 - assimetria focal ou assimetria global: a margem e a forma não foram uma atribuição para esses casos, porém a densidade foi avaliada.

3 - sem expressão pelo método: a lesão principal não teve expressão mamográfica.

4 - calcificações:

Tipo de calcificações:

Ausentes, amorfas, grosseiras, pleomórficas, dentro do nódulo;

As demais calcificações do léxico não foram incluídas pela falta de casos com essa manifestação.

Distribuição das calcificações:

Regional, linear, agrupadas, ductal, segmentar;

As demais distribuições do léxico não foram incluídas pela falta de casos com essa manifestação.

Dimensão da Lesão: Independentemente do tipo de lesão, a lesão principal foi medida na incidência mamográfica com seu maior diâmetro, em centímetros.

Localização da lesão:

Profundidade: Para este critério, a mama foi dividida virtualmente em três porções iguais da papila ao limite posterior da mama e desse modo classificada conforme o terço que ocupasse a maior parte da lesão, segundo critério de Kopans e colaboradores (Kopans, 1998), classificadas como: anterior, intermediária e posterior.

Localização:

Quadrante Superior e Lateral, quadrante Inferior e Lateral, quadrante Inferior e Medial, quadrante Superior e Medial;

Região central- quando a lesão ocupasse a região retroareolar em qualquer um dos seus terços de profundidade, incluindo a região subpapilar;

Prolongamento axilar- quando a maior parte da lesão se localiza na axila.

5.6 Ultrassonografia

Os exames ultrassonográficos de mama no HC-FMUSP foram sempre realizados por pelo menos um médico especialista em radiologia mamária, com utilização de equipamentos de alta resolução, com transdutor linear multifrequencial de 5-12 MHz.

A avaliação dos linfonodos regionais pelo método incluiu os níveis axilares, intercostais e claviculares rotineiramente nas pacientes com suspeita ou diagnóstico de câncer de mama.

Critérios Ultrassonográficos Avaliados

Foram avaliadas as características ultrassonográficas abaixo com a caracterização da principal lesão, seguindo os critérios do American College of Radiology – BI-RADS®. Foi definida como lesão principal ou INDEX, aquela que motivou a realização da biópsia percutânea e chamou atenção do médico para realização ou indicação de investigação.

Variáveis observadas pela ultrassonografia na lesão principal:

1-nódulo:

Formas: oval/ redondo ou irregular;

Margens: circunscrita ou microlobulada ou espiculada ou mal definida/indistinta ou angulada.

2-Alteração ecoextural focal: quando a lesão biopsiada não se enquadrava nos critérios de definição de nódulo.

Todas as lesões foram avaliadas quanto:

Ecogenicidade- Classificadas como:

Hipoecoica, complexa, predominantemente hiperecoica, isoecoica.

Orientação:

Paralelo à pele: quando o diâmetro longitudinal foi maior;

Não paralelo à pele: quando o diâmetro anterior e posterior foi maior;

Não avaliável: quando a avaliação foi limitada nas imagens disponíveis ou não relatada nos laudos.

Halo ecogênico: quando em volta da lesão principal foi vista uma hiperecogenicidade, podendo estar presente, ausente, não avaliável.

Fenômeno acústico posterior: Sombra, reforço, ausente ou não avaliável devido muitas vezes as grandes dimensões da lesão ou limitada nas imagens disponíveis ou não relatada nos laudos.

Calcificações: as calcificações foram descritas quando evidentes nas imagens disponíveis como pontos hiperecogênicos em meio a menor ecogenicidade e confirmadas nos laudos disponíveis e da mesma forma quando não evidentes. Poderiam estar presentes, ausentes ou não avaliáveis quando não foi possível excluir ou afirmar indubitavelmente a presença de calcificações

Localização:

Quadrante Superior e Lateral, quadrante Inferior e Lateral, quadrante Inferior e Medial, quadrante Superior e Medial;

Região central- quando a lesão ocupasse a região retroareolar em qualquer um dos seus terços de profundidade, incluindo a região subpapilar;

Prolongamento axilar- quando a maior parte da lesão está na axila;

Difuso: quando a lesão é muita extensa ocupando pelo menos 3 quadrantes;

Região infraclavicular/paraesternal.

Dimensão da Lesão: Independentemente do tipo de lesão, a lesão principal foi medida no seu maior eixo, em centímetros.

5.7 Ressonância Magnética

Os exames de RM foram realizados em aparelho modelo HDX (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI), 1,5 Tesla, com bobina específica para mama, de 4 ou 8 canais com aquisição simultânea bilateral, sendo as pacientes posicionadas em decúbito ventral, com as duas mamas posicionadas na bobina simultaneamente e injeção de meio de contraste paramagnético durante o exame.

A dose de 0,1 mMol/Kg de peso corporal de contraste gadolínio-DTPA (Magnevist – Shering, Berlim, Alemanha) foi injetada, em bolo, em uma veia superficial puncionada no membro superior. Sempre foi cedido um formulário para que a paciente preenchesse possíveis dados que possam contraindicar o exame e há espaço para a sua assinatura autorizando a administração do meio de contraste. Todas as pacientes foram previamente

avaliadas por médico radiologista com o objetivo de identificar e excluir contra-indicações para o uso do meio de contraste.

As aquisições das imagens foram feitas nas seguintes seqüências:

- 1 - Sequência fast spin-echo ponderada em T2 no plano sagital com supressão de gordura e sem a injeção de contraste;
- 2 - Sequência sagital vibrante 3D ponderada em T1 com e sem supressão de gordura e sem a injeção de contraste;
- 3 - Sequência sagital vibrant 3D com injeção de contraste;
- 4 - Sequência axial vibrant pós contraste;
- 5 - Pós processamento com subtração.

Critérios da Ressonância Magnética Avaliados

Foram avaliadas as características na RM seguindo os critérios do American College of Radiology – BI-RADS®. Definiu-se como lesão principal ou INDEX, aquela que correspondia topograficamente a lesão que motivou a realização da biópsia percutânea pela MG ou USG e chamou atenção do médico para realização ou indicação de investigação.

Variáveis observadas pela Ressonância Magnética:

1-realce nodular:

Formas: redonda/oval ou irregular;

Margens: regular ou irregular ou espiculada.

2-realce não nodular-padrão de distribuição:

Linear, ductal, segmentar, tipo clumped.

Tipo de realce-padrão de realce interno:

Heterogêneo, anelar, periférico, homogêneo. Para fins de cálculos estatísticos, consideramos o realce não nodular segmentar tipo “clumped” e segmentar junto com os demais tipos de realce.

Sinal em T2:

Hiposinal, isosinal, hipersinal.

Áreas císticas:

Ausentes, menos que 50% da lesão, mais que 50% da lesão.

Tipo de curva:

Tipo 1, tipo 2, tipo 3.

Localização:

Quadrante Superior e Lateral, quadrante Inferior e Lateral, quadrante Inferior e Medial, quadrante Superior e Medial;

Região central- quando a lesão ocupasse a região retroareolar em qualquer um dos seus terços de profundidade, incluindo a região subpapilar;

Prolongamento axilar- quando a maior parte da lesão está na axila.

Dimensão da Lesão: A lesão principal foi medida no seu maior eixo, em centímetros na fase dinâmica.

Outros dados avaliados em todas pacientes:

- Dados demográficos: Idade da paciente em anos, lateralidade da lesão principal, Raça/etnia conforme dados do “HCMED”;
- Subtipo tumoral: BS ou TN;
- Linfonodo axilar positivo, negativo ou sem esse dado - avaliado com dados da patologia (citologia ou AP), independente de estar ou não alterado nos exames de imagem;
- Achados maiores e menores, assim estabelecidos em cada método:
 - MG: achados maiores (forma irregular, margem espiculada), achados menores (forma oval, margens mal definidas e microlobuladas).

- USG: achados maiores (forma irregular, margem espiculada), achados menores (forma oval, orientação não paralela à pele, ecogenicidade complexa, halo ecogênico, sombra posterior, margens microlobuladas, mal definidas e anguladas);
- RM: achados maiores (forma espiculada e irregular, realce anelar e periférico, hipersinal em T2), achados menores (forma oval, realce heterogêneo e homogêneo, margem irregular).

A margem circunscrita não foi enquadrada nesses achados.

Seleção, Elaboração e Leitura dos Exames de Patologia:

Todas as etapas da pesquisa, da seleção à análise e confecção dos blocos de matriz microtecidual foram realizadas por colaboradores da FMUSP.

Como dito anteriormente, foram incluídas pacientes com carcinoma ductal invasivo de mama em que a reação imuno-histoquímica para o RE, RP e HER2 resultou negativa. Esse material avaliado pelo patologista foi de biópsia percutânea por agulha grossa ou do material da cirurgia, sendo todos esses blocos selecionados pelo patologista especialista em doenças da mama que participou do estudo, preenchendo os critérios de que o tumor examinado estivesse em boas condições de preservação e que o bloco selecionado fosse de área representativa do tumor.

Ressalva-se que esses receptores são realizados rotineiramente no Departamento de Patologia do HC-FMUSP e sempre são lidos por dois patologistas, sendo um especialista em imuno-histoquímica.

A partir da lista de pacientes obtida, o patologista verificou se as lâminas dos casos estavam adequadas para realização de marcadores imuno-histoquímicos. Foram então levantados os blocos de parafina que estão arquivados no Serviço de Anatomia Patológica do HC-FMUSP e selecionada uma amostra para a construção dos blocos de TMA, que foram submetidos a reações imuno-histoquímicas para marcadores que

demonstrassem células com características basal símile, no estudo aquelas positivas para CK5, subdividindo os tumores em BS e TN.

Resultados Anatomopatológicos

Todos os casos foram lidos pelo patologista envolvido no estudo e pela pesquisadora responsável.

Foram considerados negativos tumores com menos de 1% de células negativas para RE ou RP.

O HER 2 foi considerado negativo, quando a positividade de membrana foi incompleta ou quando completa, fosse inferior a 10% (escores 0+/3+ e 1+/3+ do guideline ASCO/CAP 2007).

A CK5 foi considerada negativa quando não houve coloração citoplasmática e de membrana.

Foi seguida a rotina técnica de imuno-histoquímica, após validar as titulações utilizando tecidos sabidamente positivos e negativos, checando posteriormente qual seria a melhor diluição.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As idades das pacientes e tamanhos tumorais foram descritas segundo subtipo com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparadas entre os subtipos com uso de testes t-Student (Kirkwood; Sterne, 2006). As demais características qualitativas dos tumores foram descritas segundo subtipo com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a existência de associação com grupo com uso de testes qui-quadrado, testes exatos de Fisher ou testes da razão de verossimilhanças (Kirkwood; Sterne, 2006), sendo os dois últimos utilizados quando a amostra foi insuficiente para aplicação do teste qui-quadrado. Os achados associados foram descritos no total das amostras em cada método com uso de frequências absolutas e relativas conforme o total de achados encontrados. Todas as análises foram realizadas em separado para cada método diagnóstico. A amostragem foi realizada por conveniência e o teste de normalidade utilizado foi o de Kolmogorov-Smirnov.

Tumores que tomaram a mama inteira foram considerados com tamanho de 15,1 cm, 0,1cm acima do maior tumor encontrado, apenas para efeito de cálculo.

Foram descritos os tamanhos dos tumores em centímetros (cm) segundo positividade do linfonodo e comparados os tamanhos com uso de testes t-Student (Kirkwood e Sterne, 2006) para cada técnica diagnóstica.

Foram calculadas as correlações de Pearson (Kirkwood e Sterne, 2006) entre as idades e os tamanhos tumorais para cada modalidade diagnóstica.

As características dos tumores foram agrupadas em cada método, classificando os achados em maiores e menores. Foi verificada a associação com o subtipo tumoral em cada método com o uso do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

As características comuns a todos os métodos de diagnóstico por imagem foram utilizadas para verificar se houve associação dos achados com o subtipo tumoral independente do método e das demais características, sendo utilizada regressão logística bivariada e múltipla nas análises (Hosmer e Lemeshow, 2000).

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

7 RESULTADOS

7 RESULTADOS

Dados gerais: Dentre o total de 6952 casos de biópsias avaliados, 1487 eram casos de carcinomas ductais invasivos, representando 21,38% dos casos. Desses 1487 casos, 154 casos eram TFTN, representando 10,3% dos casos, entrando na análise 106 casos.

A idade das pacientes variou de 24 a 87 anos. 34 pacientes (33,01%) tinham idade entre 40 e 50 anos, 7 (7,21%) entre 30 e 40 anos e 3 (3,03 %) inferior a 30 anos. As demais 62 pacientes tinham idade superior a 50 anos.

A partir dos dados resultantes na busca pelo “HCMED” foi observado que das pacientes, 74 eram brancas (69,8%), 19 mestiças (17,9%), 10 negras (10,34%), 2 amarelas (1,97%) e 1 índia (0,98%).

Mamografia: A idade média das pacientes avaliadas na MG foi de 59,2 anos (DP = 12,7 anos). O tamanho médio dos tumores foi de 4,1 cm variando de 0,7 cm a 15 cm, medindo em média 4,1 cm nos TN e 4,1 cm nos BS.

Dentre dos 87 casos estudados por esse método, 42 eram TN e 45 eram BS. Esse número reduzido de MMG, se justifica em parte, por algumas pacientes já procurarem o InRAD com exames externos, uma vez que esse é um serviço de referência.

Na tabela 2 podemos observar que a principal lesão observada foi o nódulo (74,7%), seguido pela assimetria focal (12,6%), lesões ocultas ao método (9,2%) e por último, assimetria global (3,4%). Tratando-se dos nódulos a margem mais comum foi a espiculada (36,9%), seguida pela mal definida (35,4%) e pela circunscrita/obscurecida (27,7%). Em relação a forma ou morfologia do nódulo, a mais comumente observada foi a oval ou redonda (60,0%), seguida pela irregular (40,0%).

Dos 79 casos visíveis pela MMG, 65 eram nódulos, 11 assimetria focal e 3 assimetria global. Dessa forma, 8 lesões não tiveram expressão ao método.

Dos 8 casos ocultos (Figura 2), as pacientes tinham respectivamente 27 anos, 41 anos, 50 anos, 57 anos, 58 anos, 64 anos, 72 anos e 79 anos e todas posteriormente foram diagnosticadas com nódulos evidentes à USG, medindo 0,8 cm, 0,8 cm, 1,0 cm, 1,8 cm, 2,5 cm, 2,7 cm, 3,1 cm e 15,1 cm. Uma das lesões também foi vista na RM, com a lesão principal manifestando-se como realce nodular, medindo 3,5 cm.

Em relação a densidade, 52,6% das lesões foram hiperdensas, seguidas pelas isodensas com 47,4%.

Figura 2 - Caso número 33, um dos casos em que a lesão principal não foi evidenciada ao método

As lesões tiveram poucas calcificações associadas, estando presentes em 25,0% dos casos (Figura 3).

Os achados maiores representaram 56,2% nos TN e 51,5% nos BS e os menores 43,8% nos TN e 48,5% nos BS.

A localização mais comum das lesões foi no quadrante superior e lateral (66,2%) e no terço posterior da mama (50,0%), mesmo sem incluir nessa profundidade aquelas que apresentaram grandes dimensões e por isso também ocupavam parte do terço posterior da mama.

Nenhuma das características avaliadas apresentou associação ou diferença estatisticamente significativa com o subtipo do tumor ($p > 0,05$).

Tabela 2 - Descrição das características tumorais e demográficas na mamografia segundo o subtipo e resultado de testes estatísticos

Variável	Subtipo				Total (N = 87)		p
	Triplo negativo (N = 42)		Basal (N = 45)				
	n	%	n	%	n	%	
Linfonodo**							0,074
Negativo	7	16,7	18	40,0	25	28,7	
Positivo	16	38,1	15	33,3	31	35,6	
Sem informação	19	45,2	12	26,7	31	35,6	
Principal Lesão Biopsiada							0,838#
Nódulo	32	76,2	33	73,3	65	74,7	
Assimetria focal	5	11,9	6	13,3	11	12,6	
Assimetria global	2	4,8	1	2,2	3	3,4	
Sem expressão	3	7,1	5	11,1	8	9,2	
Localização da Lesão (Quadrante)*							0,077#
QSL	24	66,7	25	65,8	49	66,2	
QIL	0	0,0	3	7,9	3	4,1	
QIM	7	19,4	5	13,2	12	16,2	
QSM	0	0,0	2	5,3	2	2,7	
Região central	5	13,9	2	5,3	7	9,5	
Prolongamento axilar	0	0,0	1	2,6	1	1,4	
Densidade*							0,066
Hiperdenso	24	63,2	16	42,1	40	52,6	
Isodenso	14	36,8	22	57,9	36	47,4	

continua

Tabela 2 - Descrição das características tumorais e demográficas na mamografia segundo o subtipo e resultado de testes estatísticos (conclusão)

Variável	Subtipo				Total (N = 87)		p
	Triplo negativo (N = 42)		Basal (N = 45)				
	n	%	n	%	n	%	
Morfologia do Nódulo*							0,685
Oval ou redondo	20	62,5	19	57,6	39	60,0	
Irregular	12	37,5	14	42,4	26	40,0	
Margens do Nódulo*							0,986
Circunscrita, obscurecida	9	28,1	9	27,3	18	27,7	
Mal definida	11	34,4	12	36,4	23	35,4	
Espiculada	12	37,5	12	36,4	24	36,9	
Microlobulada	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Terço*							0,179#
Anterior	2	9,5	4	14,8	6	12,5	
Médio	5	23,8	7	25,9	12	25,0	
Posterior	9	42,9	15	55,6	24	50,0	
Médio/Posterior	3	14,3	0	0,0	3	6,2	
Anterior/Médio/Posterior	2	9,5	1	3,7	3	6,2	
Calcificações*							0,689#
Ausentes	30	73,2	33	76,7	63	75,0	
Amorfas	3	7,3	2	4,7	5	6,0	
Amorfas/Grosseiras	0	0,0	1	2,3	1	1,2	
Pleomórficas	1	2,4	2	4,7	3	3,6	
Pleomórficas/Dentro do nódulo	3	7,3	1	2,3	4	4,8	
Dentro do nódulo	4	9,8	4	9,3	8	9,5	
Idade (anos)*							0,997£
média (DP)	59,2 (11,8)		59,2 (13,6)		59,2 (12,7)		
mediana (mín.; máx.)	61 (24; 79)		56 (27; 88)		60,5 (24; 88)		
Tamanho (cm)*							0,999£
média (DP)	4,1 (3,4)		4,1 (3,1)		4,1 (3,2)		
mediana (mín.; máx.)	3 (1; 15)		3,5 (0,7; 13)		3 (0,7; 15)		
Achados							0,702
Maiores	18	56,2	17	51,5	35	53,8	
Menores	14	43,8	16	48,5	30	46,2	

** Excluídos os sem informação do teste; * Nem todos apresentaram a informação; Resultado do teste qui-quadrado; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças; £ Resultado do teste t-Student

Figura 3 – Caso 52, observando lesão hiperdensa, oval, obscurecida, palpável, sem calcificações no quadrante superior da mama direita e na seta menor superior presença de linfonodos com o aspecto radiológico alterado

Ultrassonografia: A idade média das pacientes foi de 57 anos, com média de 57,1 anos nas pacientes com TN e 56,9 anos nos BS. Os tumores apresentaram em média 4 cm (DP = 3,8cm), com os TN apresentando em média 4,2 cm e os BS, 3,9 cm.

Nesse método houve um total de 103 casos, todos com expressão ao método, sendo 57 BS e 46 TN. Foi observado que a maioria dos tumores avaliados apresentaram como lesão principal o nódulo (98,1%), com ecotextura mais comumente hipoecogênica (90,3%), seguida por lesões complexas (7,8%). A orientação mais comum foi a não paralela à pele (68,9%). 77,7% dos casos não tinham calcificações associadas. O reforço acústico foi o fenômeno acústico posterior mais comum (32%), seguido pela ausência de efeito acústico posterior (27,2%). A maioria das lesões estudadas apresentou halo ecogênico (46,6%). A forma mais comum foi a irregular (61,2%) e as margens irregulares (34,7%), seguidas pelas microlobuladas e espiculadas (22,8% cada) e circunscritas (9,9%) (tabela 3).

Os achados maiores representaram 65,2% nos TN e 61,4% nos BS e os menores 34,8% nos TN e 38,6% nos BS.

Tabela 3 - Descrição das características tumorais e demográficas no ultrassom segundo subtipo e resultado dos testes estatísticos

Variável	Subtipo				Total (N = 25)		p
	Triplo negativo (N = 9)		Basal (N = 16)				
	n	%	n	%	n	%	
Tipo de lesão							>0,999&
Realce nodular	8	88,9	15	93,8	23	92,0	
Realce não nodular	1	11,1	1	6,2	2	8,0	
Forma							0,059#
Irregular	7	77,8	8	50,0	15	60,0	
Oval	2	22,2	8	50,0	10	40,0	
Margem							0,188#
Circunscrita	0	0,0	3	18,8	3	12,0	
Irregular	4	44,4	7	43,8	11	44,0	
Espiculada	5	55,5	6	37,5	11	44,0	
Tipo de realce**							0,790#
Heterogêneo	4	44,5	10	62,5	14	56,0	
Anelar	2	22,2	4	25,0	6	24,0	
Não se aplica	1	11,1	0	0,0	1	4,0	
Periférico	0	0,0	1	6,2	1	4,0	
Homogêneo	1	11,1	1	6,2	2	8,0	
Segmentar	1	11,1	0	0,0	1	4,0	
Sinal em T2*							0,084#
Hiposinal	0	0,0	2	14,3	2	8,7	
Isosinal	7	77,8	5	35,7	12	52,2	
Hipersinal	2	22,2	7	50,0	9	39,1	
Áreas císticas*							0,324#
Ausentes	6	66,7	5	35,7	11	47,8	
< 50%	2	22,2	5	35,7	7	30,4	
> 50%	1	11,1	4	28,6	5	21,7	
Tipo de curva*							0,233#
Tipo 1	0	0,0	1	6,7	1	4,2	
Tipo 2	1	11,1	0	0,0	1	4,2	
Tipo 3	8	88,9	14	93,3	22	91,7	

continua

Tabela 3 - Descrição das características tumorais e demográficas no ultrassom segundo subtipo e resultado dos testes estatísticos (conclusão)

Variável	Subtipo				Total (N = 25)		p
	Triplo negativo (N = 9)		Basal (N = 16)				
	n	%	n	%	n	%	
Localização							0,101#
QSL	3	33,3	5	31,2	8	32,0	
PA	1	11,1	0	0,0	1	4,0	
Região central	3	33,3	6	37,5	9	36,0	
QIM	1	11,1	0	0,0	1	4,0	
QIL	0	0,0	2	12,5	2	8,0	
QSM	0	0,0	3	18,8	3	12,0	
Mama inteira	1	11,1	0	0,0	1	4,0	
Linfonodo comprometido**							>0,999&
Sim	5	55,6	9	56,2	14	56,0	
Não	3	33,3	5	31,2	8	32,0	
Sem esse dado	1	11,1	2	12,5	3	12,0	
Idade (anos)							0,997£
média (DP)	54,3 (12,7)		54,3 (14,5)		54,3 (13,6)		
mediana (mín.; máx.)	58 (24; 67)		53 (27; 77)		57 (24; 77)		
Tamanho (cm)*							0,116£
média (DP)	6,6 (4,3)		4,4 (2,4)		5,2 (3,3)		
mediana (mín.; máx.)	7,1 (0,7; 15,1)		3,6 (2,1; 10,6)		3,8 (0,7; 15,1)		
Achados							>0,999*
Maiores	7	77,8	13	81,2	20	80,0	
Menores	2	22,2	3	18,8	5	20,0	

** Excluídos os não se aplica do teste; * Nem todos apresentaram a informação; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças; & Resultado do teste exato de Fisher; £ Resultado do teste t-Student

Figura 4 - Caso 50, nódulo visto ao ultrassom, redondo, microlobulado, hipoecoico, não paralelo à pele e com reforço acústico posterior

Não foram encontradas associações ou diferenças estatisticamente significativas das características tumorais e demográficas com os subtipos de tumores ($p > 0,05$).

Tabela 4 - Descrição dos tamanhos tumorais segundo positividade do linfonodo segundo técnicas e resultado dos testes comparativos

Método	Linfonodo	Tamanho do tumor (cm)					N	p
		Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo		
Mamografia	Negativo	3,0	2,3	2,1	0,7	10,7	22	0,063
	Positivo	4,6	3,1	3,0	1,5	13,0	21	
Ressonância	Não comprometido	4,6	2,9	3,8	1,6	10,6	8	0,603
	Comprometido	5,4	3,8	3,8	0,7	15,1	14	
Ultrassom	Negativo	2,6	2,1	1,9	0,6	8,5	31	0,045
	Positivo	3,8	2,8	3,1	0,8	15,1	41	

Resultado do teste t-Student

Apenas no USG os linfonodos positivos apresentaram em média maior tamanho tumoral com resultado estatisticamente significativo que os linfonodos negativos ($p = 0,045$). Ver tabela 4.

Tabela 5 - Resultado das correlações entre idade e tamanhos tumorais em cada modalidade diagnóstica

Método	Correlação	p
Mamografia	-0,210	0,088
Ressonância Magnética	-0,382	0,059
Ultrassom	-0,156	0,1015

A Tabela 5 mostra que em nenhum dos métodos diagnósticos a idade apresentou correlação estatisticamente significativa entre idade e tamanho tumoral ($p > 0,05$), mas observou-se correlações inversas entre idade e tamanho tumoral, ou seja, quanto maior a idade menor o tamanho do tumor, embora não significativas.

Ressonância Magnética: Os tamanhos dos tumores variaram de 0,7 cm a 15,1 cm (valor adotado para comprometimento da mama inteira), com média de 5,2 cm. A média das medidas dos TN foi de 6,6 cm e dos BS foi de 4,4 cm. Em relação a idade a média foi de 54,3 anos.

Todas as características dos tumores avaliados pela RM estão demonstradas na Tabela 6. No total foram 24 casos, 9 TN e 15 BS, com todos os casos apresentando manifestação radiológica por esse método.

As lesões principais se manifestaram na maioria como realce nodular (92,0%). A forma irregular (60,0%) foi a mais comum, seguida pela oval ou lobulada (36,0%). Em relação as margens a mais comum foi a irregular (44,0%), seguida pela espiculada (40,0%) e pela regular (12,0%). Em relação ao tipo de realce, o heterogêneo foi o mais comum (56,0%), seguido pelo anelar (24,0%) e homogêneo (8,0%).

Haviam linfonodos comprometidos em 56,0% dos casos, ilustrados nas figuras 4 e 5.

A curva tipo 3 (91,7%), foi a mais observada. O isosinal em T2 foi mais observado (52,2%), seguido pelo hipersinal (39,1%) e hiposinal (8,7%). Ausência de áreas císticas foi observada na maioria dos casos estudados (47,8%), seguida por lesões com mais de 50,0% de área cística (30,4%).

Os achados maiores representaram 77,8% nos TN e 81,2% nos BS e os menores 22,2% nos TN e 18,8% nos BS.

Não houve associação ou diferença significativa das características tumorais e demográficas entre os subtipos ($p > 0,05$).

Tabela 6 - Descrição das características tumorais e demográficas na ressonância magnética segundo o subtipo e resultado de testes estatísticos

Variável	Subtipo				Total (N = 103)		p
	Triplo negativo (N = 46)		Basal (N = 57)				
	n	%	n	%	n	%	
Linfonodo							0,915
Negativo	14	30,4	17	29,8	31	30,1	
Positivo	18	39,1	23	40,4	41	39,8	
Sem informação	14	30,4	17	29,8	31	30,1	
Principal lesão							0,247#
Nódulo	45	97,8	56	98,2	101	98,1	
Alteração ecoextural focal	1	2,2	0	0,0	1	1,0	
Massa ulcerando	0	0,0	1	1,8	1	1,0	
Localização da lesão							0,586#
QSL	20	43,5	29	50,9	49	47,6	
QSM	9	19,6	10	17,5	19	18,4	
QIL	5	10,9	6	10,5	11	10,7	
QIM	4	8,7	3	5,3	7	6,8	
Retroreolar/Central/ Subpapilar	4	8,7	4	7,0	8	7,8	
Prolongamento axilar	0	0,0	2	3,5	2	1,9	
Difuso	4	8,7	2	3,5	6	5,8	
Região infraclavicular/paraesternal	0	0,0	1	1,8	1	1,0	
Morfologia do Nódulo							0,701
Oval ou redondo	16	34,8	22	38,6	38	36,9	
Irregular	29	63,0	34	59,6	63	61,2	
Não avaliável	1	2,2	1	1,8	2	1,9	
Margens do Nódulo*							0,835#
Circunscrita	6	13,3	4	7,1	10	9,9	
Microlobulada	11	24,4	12	21,4	23	22,8	
Espiculada	10	22,2	13	23,2	23	22,8	
Mal definida-indistinta	14	31,1	21	37,5	35	34,7	
Angulada	4	8,9	6	10,7	10	9,9	
Ecogenicidade							0,333#
Hipoecogênico	41	89,1	52	91,2	93	90,3	
Complexo	3	6,5	5	8,8	8	7,8	
Predominantemente hiperecócico	1	2,2	0	0,0	1	1,0	
Isoecogênico	1	2,2	0	0,0	1	1,0	

continua

Tabela 6 - Descrição das características tumorais e demográficas na ressonância magnética segundo o subtipo e resultado de testes estatísticos (conclusão)

Variável	Subtipo				Total (N = 103)		p
	Triplo negativo (N = 46)		Basal (N = 57)				
	n	%	n	%	n	%	
Orientação							0,770
Paralelo	14	30,4	15	26,3	29	28,2	
Não paralelo	32	69,6	39	68,4	71	68,9	
Não avaliável	0	0,0	3	5,3	3	2,9	
Halo ecogênico							0,669
Sim	23	50,0	25	43,9	48	46,6	
Não	21	45,7	19	33,3	40	38,8	
Não avaliável	2	4,3	13	22,8	15	14,6	
Fenômeno acústico							0,716
Sombra	5	10,9	9	15,8	14	13,6	
Reforço	16	34,8	17	29,8	33	32,0	
Sem fenômeno	13	28,3	15	26,3	28	27,2	
Não avaliável	12	26,1	16	28,1	28	27,2	
Calcificações							0,551
Sim	9	19,6	8	14,0	17	16,5	
Não	36	78,3	44	77,2	80	77,7	
Não avaliável	1	2,2	5	8,8	6	5,8	
Idade (anos)							0,949£
média (DP)	57,1 (13)		56,9 (13,9)		57 (13,4)		
mediana (mín.; máx.)	59,5 (24; 83)		57 (27; 87)		58 (24; 87)		
Tamanho (cm)*							0,739£
média (DP)	4,2 (3,9)		3,9 (3,7)		4 (3,8)		
mediana (mín.; máx.)	2,9 (0,6; 15,1)		2,9 (0,6; 15,1)		2,9 (0,6; 15,1)		
Achados							0,690
Maiores	30	65,2	35	61,4	65	63,1	
Menores	16	34,8	22	38,6	38	36,9	

** Excluídos os sem informação do teste; * Nem todos apresentaram a informação; Resultado do teste qui-quadrado; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças; £ Resultado do teste t-Student

Figuras 5 e 6 - Caso 96, em que um nódulo oval regular, com realce periférico é observado (seta maior), além de vários linfonodos com volume aumentado, realce e espessamento cortical nas cadeias axilares e intercostais (duas setas menores)

8 DISCUSSÃO

8 DISCUSSÃO

A primeira menção aos TFTN na literatura ocorreu em outubro de 2005, desde então esse termo apareceu na literatura em mais de 1800 publicações (William *et al.*, 2010).

O interesse em estudar as características radiológicas dos TFTN surgiu pela sua significância clínica, caracterizada pela alta taxa de mortalidade e por isso por sua relativa alta representatividade, correspondendo a aproximadamente um sexto dos casos de câncer de mama diagnosticados e manifestando-se principalmente como tumores com características histológicas agressivas, emergindo como tumor de alta relevância. Sua alta associação com mutação do gene BRCA1 (Veltman *et al.*; 2008), levam a pensar em uma associação com as características citadas no câncer de mama familiar, muitas vezes descritas como distintas nos métodos de diagnóstico por imagem ou mesmo semelhantes a de lesões benignas. As características radiológicas dos TFTN, quando conhecidas, poderiam auxiliar os profissionais da área envolvida no seu reconhecimento em uma fase inicial, o que seria útil se refletisse num diagnóstico mais precoce nesse grupo de pacientes.

Dentro da marcada heterogenicidade dos TFTN, o conhecimento dos padrões radiológicos primários desse subtipo tumoral, pode ser uma ferramenta adicional, para melhor caracterização das suas características e melhor acompanhamento desse grupo de pacientes.

A partir do conhecimento desses padrões, formas de acompanhamento diferenciadas poderiam ser sugeridas para esse grupo de pacientes, eventualmente podendo auxiliar no refinamento diagnóstico dos respectivos subtipos tumorais. Aqui pode ser frisada a importância do seu reconhecimento mamográfico precoce, pois esse é o método de rastreamento populacional rotineiramente utilizado.

A associação dos conhecimentos sobre a morfologia desse subtipo tumoral, com a Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons, pode ser promissora no sentido de acompanhamento dessas pacientes.

O possível uso rotineiro da RM ou até USG com Dopplerfluxometria para acompanhamento dessas pacientes durante a quimioterapia mostra como o conhecimento dos padrões primários de detecção são importantes para o acompanhamento, tendo papel especial nesse grupo de pacientes, principalmente devido as grandes dimensões das lesões descritas nesses subtipos tumorais com fenótipo triplo negativo.

8.1 Idade e etnia das pacientes

Os TFTN são classicamente descritos como mais freqüentes em pacientes jovens (Kurian *et al.*, 2010; Telli *et al.*, 2011). No atual estudo a variação de idade das pacientes incluídas, variou de 24 anos a 87 anos de idade. A idade média das pacientes foi de 56,8 anos, idade maior do que a observada em outros estudos, com média de 46,5 anos (Qi *et al.*, 2015). Foi observado que 33,01% das pacientes tinham idade entre 40 e 50 anos, 7,02% das pacientes tinham idade entre 30 anos e 40 anos e 3,03% entre 24 anos e 30 anos. Dessa forma, 43,06% das pacientes foram consideradas jovens, com idade inferior a 50 anos. Esse dado também já foi observado na literatura, muitas vezes sendo associado a fatores étnicos e prognósticos, esse primeiro limitado nesse estudo e o segundo não avaliado.

Diferente dos dados observados em outros estudos, no atual estudo foi visto uma pequena porcentagem de mulheres com TFTN abaixo de 40 anos, representando 10,05% dos casos estudados (Carey *et al.*, 2006, Bauer *et al.*, 2007; O'Brien *et al.*, 2010). Uma alta porcentagem dos TFTN pertenciam a faixa etária superior aos 50 anos (56,94%). Estudos prévios em mulheres de descendência hispânica e afroamericanas morando nos

Estados Unidos mostraram que os TFTN se manifestaram nesse grupo em 19,40% e 29,50% em mulheres com mais de 50 anos (Wu *et al.*, 2013). Outro estudo com população do norte da África mostrou frequência de 35,0% de BS em mulheres acima de 50 anos (Agboola *et al.*, 2012). Isso significa que tivemos uma alta porcentagem de TFTN com idade acima de 50 anos no grupo estudado. Além disso, as pacientes estudadas tiveram uma idade média de 56,8 anos, dado que contrasta com estudos prévios que reportam a idade média de 51,5 anos (Salhia *et al.*, 2011), mas semelhante a estudo envolvendo população brasileira em que a média de idade de 55,36 anos (Andrade *et al.*, 2014). Dent *et al.* em 2007, viram esse tumor em mulheres mais novas (idade média de 53 anos) assim como no estudo de Kristin. No estudo de Bauer com um grande registro do Câncer da Califórnia em 2007, os TFTN foram mais observados em mulheres com idade abaixo de 40 anos, representando 12,0%. Na atual casística 10,05% foi a representação das pacientes abaixo de 40 anos, porcentagem menor, porém semelhante.

Os TFTN são descritos como mais freqüentes em mulheres afro-americanas (Pacheco *et al.*, 2013), sendo mais incidentes e agressivos em mulheres negras e jovens quando comparado a mulheres brancas jovens (Amirikia *et al.*, 2011). Na atual casuística, 69,8% das pacientes eram brancas, 17,9% mestiças, 10,34% negras, 1,97% amarelas e 0,98% de origem indígena. Como no Brasil, as raças não são tão definidas como em países da América do Norte e Europa, esse dado se confunde na nossa realidade. A definição de raça e etnia em nosso país, muitas vezes, pode ser definida de forma abstrata e sem critérios claros de classificação, uma vez que sabemos que boa parte da população é mestiça, apesar de poder ser enquadrada como branca no preenchimento de dados dos prontuários, muitas vezes conduta baseada somente na tonalidade da pele. Apesar desses vieses e esse não ser o foco principal, esse foi o único estudo que abordou esse tema da forma citada em nosso país, sendo portanto, interessante a menção desses dados, podendo servir eventualmente como base para futuros estudos relacionados.

Além disso, é um desafio para futuros estudos, determinar os aspectos epidemiológicos locais dos TFTN. Por meio desses dados, poderia ser verificado se as recomendações tradicionais de rastreamento de câncer de mama, realizadas com MG anual a partir dos 40 anos, seria adequada para exercer um efeito positivo sobre determinado grupo de pacientes. Por exemplo, em estudo de Amirikia *et al.*, foi verificado que mulheres com descendência afro-americanas teriam maiores taxas de mortalidade por câncer de mama com TFTN, explicado, pelo menos parcialmente, pela constatação de que essas pacientes tendem a apresentar estágios mais avançados da doença em comparação com as mulheres americanas brancas. Portanto, nesse grupo de pacientes seria interessante o rastreamento mais precoce, realidade que se conhecida em nosso meio, poderia ser extrapolada para nossa realidade.

8.2 População do estudo

Os casos selecionados para inclusão no estudo foram obtidos a partir de exames encaminhados para o arquivo. Como os serviços envolvidos são relacionados a ambiente acadêmico, inúmeras pessoas transitam nos setores, como por exemplo, pesquisadores, residentes e preceptores e provavelmente por esse motivo, todos os casos não foram encaminhados. Isso pode ter refletido na ausência de alguns exames radiológicos ou mesmo de material para avaliação pela patologia.

Isso certamente contribuiu para redução do número de pacientes incluídas no estudo, que inicialmente foi de 154 pacientes. No entanto, o número de pacientes obtidas em vista de ser um tumor relativamente raro, foi maior que a maioria da série de estudos relatados previamente, o que provavelmente não comprometeu a qualidade do estudo.

8.3 Tamanho tumoral

O tamanho das lesões avaliadas na USG, variou de 0,6 cm a 15 cm, com 7 lesões não mensuráveis devido as suas exuberantes dimensões. Sabe-se que as dimensões avaliadas pelo USG têm uma boa correlação com o tamanho tumoral observado na patologia e no atual trabalho foi observado que as lesões foram maiores nos TN do que nos BS. Isso contrasta com os dados observados por Li *et al.* e não refletem a possível agressividade dos BS, algumas vezes descritas.

Pela RM, as dimensões das lesões variaram de 0,7 cm a 15,1 cm. A menor lesão caracterizada por esse método foi também a menor caracterizada pela USG.

Figura 7 - Ilustração do caso 102 nas três modalidades diagnósticas. Esse foi o caso em que as menores dimensões foram observadas na ultrassonografia e ressonância magnética. A-Nódulo isoecóico, irregular, mal definido no ultrassom. B- Nódulo irregular, espiculado na ressonância magnética. C- Nódulo isodenso, irregular, espiculado na mamografia

Na MG as dimensões das lesões variaram de 0,7 cm a 15,0 cm.

As menores dimensões observadas na RM e MG em relação ao USG, provavelmente refletem as limitações de posicionamento e realização dos exames, inerentes aos respectivos métodos, como a compressão na MG e posicionamento na RM. Isso pode ter sido uma das causas da não associação do tamanho tumoral e presença de linfonodos positivos nesses métodos.

Dent observou que nos tumores não triplo negativos a taxa de linfonodo positivo aumenta com o tamanho do tumor, sendo essa relação menos evidente nos TFTN. Foulkes também observou essa falta de relação linear entre tamanho tumoral e presença de linfonodos em tumores com mutação do BRCA 1 e 2. Isso também foi visto no estudo de Kristin e isso pode ter sido em parte pelo número de casos com receptores negativos. Este fato pode acontecer pela natureza agressiva e maior grau patológico desses tumores e foi visto na casuística atual na MG e RM.

As dimensões dos tumores observados foi maior quanto menor a idade das pacientes. Nos TFTN, é comum lesões atingirem vários centímetros no momento do diagnóstico e os dados mostraram que especialmente em pacientes mais jovens, grupo que geralmente não tem indicação rotineira de exame por imagem da mama. Isso pode refletir a relação do comportamento biológico e crescimento tumoral por mecanismos diferentes em pacientes com faixas etárias distintas, podendo em alguns casos estar associado a mutações de determinados genes. Se compreendido os fenômenos associados, métodos diagnósticos diferenciados do convencional poderiam ser usados, especialmente em pacientes de grupo de risco.

8.4 Achados mamográficos

Dentre as 87 MG disponíveis para interpretação 8 (9,2%) das lesões, foram indubitavelmente ocultas ao método, número menor do que observado em estudo com menor número de pacientes (Horvatch *et al.*, 2012) e maior do que observado em estudo com maior número de pacientes (Kristin *et al.*, 2012). Provavelmente a maior atenção por saber da existência de um câncer no exame e a experiência dos radiologistas envolvidos, pode ter colaborado nesse resultado. Dessa forma, como já é conhecido, seria interessante sempre que houver alguma queixa por parte da paciente, realizar método diagnóstico adicional, como a USG, especialmente em mamas densas e em pacientes jovens, podendo melhorar a acurácia diagnóstica. Além disso, a taxa de falso-negativos deve ser menor do que a observada em tumores não triplo negativos, em parte devido a natureza agressiva desse subtipo tumoral, pois muitas vezes esses tumores são clinicamente palpáveis, o que pode chamar a atenção médica, em diversas categorias.

Yang *et al.*, observaram que a principal manifestação dos TFTN foram nódulos sem calcificações (85,0%). Em seu estudo, 15,0 % dos nódulos observados tinham calcificações. As margens dos nódulos foram mais comumente mal definidas (45,0%) e menos comumente circunscritas (24,0%) ou espiculadas (18,0%). Wang *et al.*, também observaram como manifestação mais comum nódulos sem calcificações (48,0%) seguido pelas lesões ocultas (18,0%) e nódulos com calcificações (12,0%). As margens foram mal definidas (45,0%), seguida pelas circunscritas (30,0%) e espiculadas (15,0%). Ko *et al.*, também observou o nódulo sem calcificações como manifestação mais comum (49,0%), seguida pela assimetria focal (22,0%) e nódulos com calcificações (7,0%). Dogan *et al.*, concluiu que a manifestação mais comum foi a de nódulo sem calcificações (54,0%) com margens circunscritas (32,0%). O estudo de Kristin *et al.*, confirmou as conclusões dos estudos anteriores, observando mais comumente nódulos irregulares com margens mal definidas, porém com menos tumores com

margens circunscritas. Esse último dado, coincide com o presente estudo em que 27,7% dos tumores tiveram margens circunscritas (28,1% TN e 27,3% BS), dado similar ao observado por Yang *et al.*, porém com porcentagem menor do que as observadas em outros estudos. Talvez essa menor quantidade de tumores circunscritos no presente estudo, deve-se em pela severidade da revisão, bem como devido ao número menor de pacientes em estudos anteriores. As margens, com maior grau de suspeição, foram as mais observadas no atual estudo, em que 36,9% dos tumores tiveram margens espiculadas (37,% TN e 36,4% BS) e 35,4% mal definidas (34,4% TN e 36,4% BS). Esses dados corroboram com o que foi visto por Yang e Wang, porém no atual estudo as margens espiculadas foram observadas com maior freqüência. Considerando a margem como fator altamente preditivo de grau de suspeição, podemos observar que na maioria dos casos, a doença não simulou benignidade e em caráter rotineiro chamaria atenção para necessidade de avaliação adicional. No entanto, um número menor de casos, com base nos dados encontrados, poderiam ser enquadrados como categoria ACR BI-RADS® 3, alterando possivelmente o prognóstico e facilitando o curso natural da doença nessas pacientes.

Em relação as formas, a maioria dos nódulos observados tinham forma oval, representando 60,0% (62,5% TN e 57,6% BS) e os 40,0% restante irregular (37,5%TN e 42,4% BS). Dessa forma, os TFTN apresentaram menor número de formas suspeitas, porém sem diferenças estatisticamente significativas. Esse dado em conjunto com os dados relacionados a margem, poderiam eventualmente mudar o curso diagnóstico, na existência de margem circunscrita ou até mesmo mal definida. Esses dados inclusive podem eventualmente em conjunto, ter enviesado os dados de alguns estudos. Porém, com profissionais experientes, essa confusão de interpretação e classificação na categoria final do BI-RADS®, seria menos provável. Sabe-se que a margem mal definida não é um critério de benignidade, diferente das formas acima citadas, geralmente associadas a benignidade. Refletindo sobre a associação desses tipos de formas associados a margem mal definida,

nesses casos há uma tendência natural de não valorizar a margem em virtude de sua forma, o que pode em parte justificar os inúmeros relatos dos achados benignos dos TFTN e que podem levar a confusão diagnóstica, principalmente em pacientes jovens.

O vigente estudo observou ausência de calcificações dentro do nódulo em 75%, estando presente em 9,5% dos nódulos. Exceto o estudo de Yang *et al.*, todos demais estudos citados observaram menor porcentagem de nódulos sem calcificações. Apenas no estudo de Ko *et al.* foi visto uma porcentagem menor de nódulos com calcificações do que o estudo vigente. Por não ter sido incluído no estudo casos de carcinoma in situ, esses dados se justificam, pois as calcificações poderiam estar associadas a esse padrão histológico.

Nenhum caso se manifestou inicialmente como calcificações e as calcificações intranodulares foram raras. Eventualmente isso pode ter sido observado em consequência de um possível novo padrão de carcinogênese com crescimento mais rápido, sem componente “in situ” associado. Dessa forma, como visto em todos estudos citados, o nódulo foi a principal manifestação, na maioria das vezes sem calcificação associada.

As lesões se apresentaram mais frequentemente no quadrante superior e lateral da mama, como nódulo (74,7%), o que coincide com achado de estudo anterior de Kojima *et al.* em que a maioria da casuística se manifestou como nódulo na MG, como nos estudos anteriormente citados. Correlacionando com outros tipos fenotípicos, estudo mais recente confirma o dado de que o nódulo é a manifestação principal em TFTN (Killelea *et al.*, 2013). Na atual casuística, 56,2 % das lesões se localizaram no terço médio ou posterior da mama, dado coincidente com de Kim *et al.* 2015 e dado já reportado nas pacientes com mutação do gene BRCA1. Esse dado pode estar relacionado a algum fenômeno particular do microambiente dos TFTN, podendo eventualmente essa localização mais posterior estar associada a uma assinatura genética ou próprio comportamento clínico, necessitando de estudos adicionais para melhor elucidação.

A assimetria focal, muitas vezes sutil, foi a segunda lesão mais comum representando 12,6% dos casos estudados, dado também observado por Ko *et al.*, com 22% de sua casuística.

Se considerarmos a associação dos subtipos com os achados maiores e menores, podemos observar que por esse método, houve uma leve tendência a achados agressivos nos TN com 56,2% dos achados maiores. Em contrapartida, os BS tiveram 51,5%, apresentando em quase metade dos casos achados que isoladamente sugeririam menor suspeição.

8.5 Achados ultrassonográficos

Todos os casos tiveram expressão ultrassonográfica, com nenhuma lesão oculta ao método. Nos estudos de Dogan e Kriistin *et al.*, foram observadas 2% e 7% de lesões ocultas respectivamente. Como todos os exames de USG foram realizados nos serviços envolvidos no estudo, consequentemente foram realizados por especialistas em radiologia mamária e guiados por outros métodos de imagem quando existente, isso pode ter aumentado a sensibilidade, o que eventualmente não pode ser extrapolado para outras realidades, muitas vezes sem acesso aos exames anteriores de mamas realizados pelas pacientes. Um dado relevante foi que todas lesões ocultas na MG tiveram expressão ultrassonográfica, sendo portanto esse um método especialmente útil nas pacientes com MG normal. Apesar da MG ser o método ouro para o rastreamento do câncer de mama, quando usada em conjunto com o USG pode ser uma ferramenta interessante para reduzir o número de diagnósticos perdidos.

A lesão principal observada nas pacientes foi basicamente o nódulo (98,1% dos quais 77,7% sem calcificações associadas por esse método). Esses nódulos foram mais comumente não paralelos à pele e localizados nos quadrantes superiores e laterais, como na MG. Apenas um caso de

TFTN se manifestou como alteração ecotextural focal e 1 caso de BS como grande massa ulcerativa, ambas descrições não previstas no léxico.

No estudo de Kristin *et al.*, o nódulo foi visto como lesão principal, hipoecoico ou complexo, com forma irregular e margens não circunscritas, paralelos à pele e sem efeito posterior. Wang *et al.*, observaram lesões hipoecoicas (80,0%), com forma irregular (54,0%) e margens indistintas (40,0%), microlobulada (33,0%) e circunscritas (27,0%). Os achados ultrassonográficos foram negativos em 21,0 % dos casos, número maior do que todos estudos citados. Ko *et al.*, observaram tumores hipo ou marcadamente hipoecoicos, com forma irregular (83,0%) ou oval (16,0%) e margens circunscritas (57,0%), anguladas (16,0%) , indistintas (12,0%), microlobuladas (9,0%) e espiculadas (5,0%). Lesões não massa foram observadas em 14,0% dos casos. Dogan *et al.*, observaram em 21,0% dos casos tumores com margens circunscritas ao USG. O estudo de Kristin concorda com o de Yang e Ko, exceto pelas margens. Nesse último foi observado que em 89,0% os casos tinham margens não circunscritas, essa diferença pode ter sido em parte pelo tamanho menor da amostra.

Na atual casuística, a forma irregular foi a mais observada (61,2%) e a margem indistinta (34,7%) a mais comum, seguida igualmente pela microlobulada e espiculada com 22,8% cada. No estudo de Kojima e Tsunoda, também foi observado mais comumente o nódulo (71,0%), mais comumente hipoecoico, com forma oval mais observada, dado que contrasta com a atual casuística em que 36,9% das formas foram ovais, porém com maior número de casos.

Podemos concluir, que em relação as formas e margens, as lesões em sua maioria não se enquadraram como categoria 3, o que implicaria numa maior investigação diagnóstica. No entanto 36,9% dos nódulos tinham forma oval (34,8% TN e 38,6% BS), 9,9% tinham margens circunscritas (13,3% TN e 7,1% BS) e 22,8 % margens microlobuladas (24,4% TN e 211,4% BS), dados que em conjunto poderiam levantar a possibilidade de lesões com baixa suspeita para malignidade. Tumores com essas

características, provavelmente estão relacionados a um processo não infiltrante de crescimento, pelo rápido crescimento. Dentro desse contexto, o fato de um nódulo ter as margens microlobuladas, poderá ser útil para evitar possíveis erros diagnósticos, sendo portanto fundamental a análise conjunta com as demais características ultrassonográficas e outros métodos diagnósticos, sendo extremamente importante o conhecimento por parte do médico imaginologista das diversas formas de manifestações nas modalidades diagnósticas, valorizando sempre a lesão na sua forma mais suspeita. Além disso, a necessidade e a responsabilidade de um controle evolutivo precoce por parte do médico e paciente é fundamental.

Nossos achados morfológicos são semelhantes a aqueles observados por Kristin *et al.*, já diferente dos achados de Kojima *et al.*, que observaram mais freqüentemente a forma oval nos nódulos, no nosso estudo a segunda mais observada. Como o USG é um exame dinâmico, divergências entre diferentes estudos, especialmente nesse caso, é esperada.

Quanto a ecogenicidade 90,3% das lesões foram hipoeecoicas, seguidas pelos nódulos complexos (7,8%). A maioria dos nódulos foi observado como fortemente hipoeecoicos, o que levanta a importância de insistir no ajuste correto dos aparelhos de USG, pois isso auxiliaria na percepção de ecos internos e consequentemente essas lesões não seriam confundidas com lesões císticas, tão comuns nas mulheres em geral.

Como na MG, as lesões observadas no USG foram raramente vistas com calcificações associadas, aqui correspondendo a 16,5% das lesões, porcentagem maior provavelmente ao maior número das pacientes que realizaram USG.

A maioria das lesões apresentou halo ecogênico (46,6%), refletindo um padrão de crescimento rápido ou mesmo de invasão local tumoral. Esse sinal deve ser sempre valorizado, em detrimento das margens ou formas, pois deve levantar a suspeita em casos com os demais aspectos morfológicos benignos, sendo em nossa casuística evidente em casos em que a forma e a margem eram de baixa suspeição.

Destaque é dado aos 32% das lesões que tiveram como fenômeno acústico posterior o reforço, característica comumente observada em lesões benignas da mama como cistos ou até mesmo fibroadenomas. No caso dos TFTN, esse fenômeno pode ter sido consequente ao alto grau e alta celularidade ou de conteúdo líquido interno, decorrente de necrose, achado comumente relatado nesses tumores em relação aos achados AP. Esse aspecto, é um dado importante que também foi observado por Kojima *et al.* e que especialmente em pacientes jovens deve ser avaliado com bastante cuidado para não haver confusão com outros tipos de lesões benignas, especialmente quando fortemente hipoecoico como observado no estudo citado e no estudo atual. 27,2% das lesões não apresentaram qualquer fenômeno acústico posterior e a sombra estava presente em apenas 13,6% dos casos. Dessa forma a ausência desse último sinal, altamente valorizado na rotina de USG de mamas, não deve descartar a possibilidade de lesão suspeita.

Quanto maior a dimensão da lesão principal, maior foi a associação com linfonodos comprometidos ($p=0,045$). Estudos da área de radiologia mostrando esse dados não foram levantados, porém essa associação foi também vista em estudo com TFTN de nenhum tipo especial, utilizando amostras cirúrgicas (Ozbas *et al.*, 2012).

8.6 Achados da ressonância magnética

Os tumores apresentaram em sua maioria pela RM lesão com realce nodular (92,0%).

A forma irregular representou 60,0% dos casos (77,8% TN e 50% BS) e as margens irregular e espiculada foram as mais observadas, representando 44,0% e 40,0% respectivamente cada, diferente dos achados de Eun e Uematsu *et al.* que observaram mais as formas redonda e oval.

O tipo de realce heterogêneo foi o mais observado, com 56,0% dos casos (55,6% TN e 62,5% BS), seguido pelo anelar com 24,0% (22,2% TN e 25% BS). No estudo de Dogan *et al.*, o realce anelar foi o mais observado assim como em outro estudo, que também caracterizou o realce anelar, comumente associado (Veltman *et al.*, 2008).

No estudo de Veltman, muitas lesões foram caracterizadas como redondas e circunscritas, havendo semelhança morfológica com as lesões de pacientes com mutação do gene BRCA. No entanto, o tipo de margem depende do plano de aquisição e da resolução espacial, e este parâmetro foi menor em alguns estudos (1,5 mm) do que a resolução usada no nosso estudo (pelo menos 1 mm), o que nos facilitou a observação de espículas.

No entanto, em estudo mais recente (Noh *et al.*, 2013) os achados de RM vistos em pacientes com mutação do gene BRCA, não tiveram características específicas marcantes, assim como também foi observado no presente em pacientes com TFTN.

Na atual casuística, a forma oval ou lobulada foi vista em 36,0% dos casos (77,8% TN e 50,0% BS) e houve apenas um caso BS com a forma regular, mostrando na maioria dos casos a forma e margens suspeitas pelo método. No entanto a segunda margem mais observada foi a irregular com 44,0% dos casos (44,4% TN e 43,8% BS), seguida pela espiculada com 40,0% dos casos (44,4% TN e 37,5% BS).

A curva tipo 3 foi a mais comumente observada representando 91,7% dos casos (88,9% TN e 93,3% BS), refletindo a alta vascularização necessária para o rápido crescimento tumoral.

O isosinal em T2 foi o mais frequentemente observado (52,2%), seguido pelo hipersinal com 39,1% (22,2% TN e 50,0% BS). Observando esses dados, podemos concluir que provavelmente na amostra estudada, casos em que o hipersinal em T2 foi secundário a necrose, hemorragia ou mesmo edema, foram menos frequentes. No estudo de Dogan e Veltman, o hipersinal foi mais observado e descrito como correlacionado com áreas de necrose ou fibrose tumoral. No presente estudo, esses achados patológicos

não foram avaliados e talvez nossa divergência de dados com outros estudos possa ser secundária a amostra limitada nesse método diagnóstico.

Em relação aos achados maiores e menores em cada subtipo, a porcentagem foi bastante semelhante entre os dois subtipos, não havendo maior diferença talvez pelo menor número de casos nesse método.

A ausência de áreas císticas associadas foi vista na maioria dos casos estudados, representando 47,8% (66,7% TN e 35,7% BS). Esse achado juntamente com a menor frequência do realce anelar, reflete o fato de todos nossos exames terem sido realizados mais de um mês pós-biópsia percutânea por agulha grossa, dificultando a visibilização de eventuais hematomas centrais, que poderiam justificar em parte esse achado, mais presente na fase pós-biópsia precoce.

8.7 Considerações sobre o estudo

Como viés de seleção do estudo, o fato de ser retrospectivo pode ser citado. Essa limitação é inerente principalmente ao USG, devido as características próprias dessa modalidade diagnóstica. Outro ponto, é que no estudo, haviam fragmentos dos dados que estavam faltando ou não disponíveis para análise, como imagens e amostras histopatológicas. À semelhança de outros estudos de base de dados, nosso estudo dependia da precisão dos dados para inclusão.

Durante o estudo houve preocupação em realizar a leitura dos exames por médicos especialistas e experientes em radiologia mamária. As características morfológicas e descritivas do ACR BI-RADS® foram seguidas cuidadosamente. Num outro ambiente durante a rotina habitual de trabalho, a leitura dos exames poderia eventualmente não reproduzir os dados observados nesse estudo, pelo fato de haver um grande número de profissionais que trabalham rotineiramente com radiologia mamária, muitas

vezes sem a especialidade ou experiência, podendo ainda atuar em áreas diversas da radiologia. Além disso, a possibilidade de realizar exames em equipamentos subótimos e com protocolos de aquisição de imagens não adequados, diferente da forma rotineiramente realizada nos ambientes acadêmicos, poderia limitar a descrição conforme os critérios estabelecidos nesse estudo.

Em muitos casos, durante a leitura dos exames, foi observado que determinados tumores apresentaram características com um limiar muito pequeno entre duas atribuições com grau de suspeição distintos, o que poderia enviesar eventual leitura e que pode ter ocorrido em alguns dos estudos anteriores citados. Houve cuidado redobrado no estudo nesse sentido durante a leitura dos casos pelos radiologistas.

Um viés de referência porque os nossos dados foram obtidos a partir de um grande centro, também pode ser citado. Pacientes com casos mais complexos ou com doença mais avançada do que a média de pacientes com câncer de mama podem ter se apresentado nos serviços envolvidos no estudo para uma segunda opinião ou cuidados a nível de especialidade.

8.8 Continuidade do trabalho

No futuro, seria interessante realizar um estudo comparativo, correlacionando todos os fenótipos do câncer de mama nas diversas modalidades diagnósticas. Dessa forma seria mais fácil avaliar a especificidade e sensibilidade dos achados mais relevantes, principalmente dos TFTN.

Correlacionar os aspectos de imagem dos TFTN de acordo com sua expressão para outros marcadores imuno-histoquímicos, como o receptor de androgênio, futuramente poderá ser útil, a medida que novas

modalidades terapêuticas forem surgindo, visando um melhor acompanhamento e diagnóstico específico.

Apesar das limitações relacionadas ao estudo, entende-se que a detecção precoce do câncer de mama é o determinante mais poderoso na predição do prognóstico das pacientes e isto será particularmente relevante para tumores que expressam fenótipos que não podem ser controlados com agentes específicos, como a terapia endócrina. Reconhecer que tumores redondos e ovais podem representar um tumor de alta agressividade e saber que uma MG negativa pode não excluir um tumor, especialmente aqueles TFTN, abre a possibilidade para exploração desse subtipo tumoral, principalmente dentro do contexto do nosso país onde ainda não existem dados radiográficos desse tumor.

Seria ainda fundamental, observar os dados epidemiológicos desse fenótipo de câncer no Brasil, para que associados aos dados de imagem pudessem fornecer informações que juntamente seriam valiosas para um diagnóstico mais precoce.

9 CONCLUSÃO

9 CONCLUSÃO

- Os nódulos foram a forma mais comum de apresentação dos tumores com fenótipo triplo negativo métodos de diagnóstico por imagem avaliados, comumente sem calcificações associadas na mamografia e ultrassonografia.
- As formas e margens com algum grau de suspeição para malignidade foram as mais observadas na ultrassonografia e ressonância magnética.
- As formas redondas e ovais foram as mais associadas aos tumores com fenótipo triplo negativo na mamografia, especialmente nos tumores triplo negativos não basais.
- Lesões com orientação não paralela à pele, halo ecogênico, marcadamente hipoecoicas e com reforço posterior, devem levantar a suspeita de tumores com fenótipo triplo negativo na ultrassonografia.
- No ultrassom os linfonodos comprometidos apresentaram associação com o maior tamanho tumoral nos tumores com fenótipo triplo negativo.
- Não houve associação ou diferença estatisticamente significativa entre os subtipos basal e não basal triplo negativos em relação as características morfológicas avaliadas.

10 ANEXO

10.1 Anexo A – Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS

APROVAÇÃO

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 18/01/2011, **APROVOU ad-referendum** o Protocolo de Pesquisa nº 0836/10, intitulado: "ACHADOS RADIOLÓGICOS DOS TUMORES DE MAMA COM BAIXA EXPRESSÃO DO RECEPTOR HER2, RECEPTORES DE ESTRÓGENO E PROGESTERONA NEGATIVOS," apresentado pelo Departamento de RADIOLOGIA E RADIOTERAPIA.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso X.2, letra "a").

Pesquisador (o) Responsável: **nestor de barros**

Pesquisador (o) Executante: **cecília lemos debs**

CAPPesq, 18 de Janeiro de 2011

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ordo Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP Fone: 011 3068 6442 Fax: 011 3068 6462 e-mail: cappelq@hcfmusp.br

11 REFERÊNCIAS

11 REFERÊNCIAS

Abd Ei-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, Rakha E, Paish C, Robertson JF, Macmillan D, Blamey RW, Ellis IO. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 2005;116(3):340-50.

Agboola AJ, Musa AA, Wanangwa N, Abdel-Fatah T, Nolan CC, Ayoade BA, Oyebadejo TY, Banjo AA, Deji- Agboola AM, Rakha ES, Green AR, Ellis IO. Molecular characteristics and prognostic features of breast cancer in Nigerian compared with UK women. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135: 555-69.

Agrawal G, Chen JH, Baick CH, Chen AE, Mehta RS, Nalcioglu O, Su MY. Pathological complete response in triple negative poorly differentiated invasive ductal breast carcinoma detected during pregnancy. *J Clin Oncol.* 2007;25:2618-20.

Amirikia KC, Mills P, Bush J, Newman LA. Higher population-based incidence rates of triple-negative breast cancer among young African-American women: implications for breast cancer screening recommendations. *Cancer.* 2011;15;117(12):2747-53.

Andrade ACM, Júnior CAF, Guimarães BD, Barros AWP, Almeida GS, Weller M. Molecular breast cancer subtypes and therapies in a public hospital of Northeastern Brazil. *BMC Womens Heath.* 2014;14:110.

Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Arun BK. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:4282-8.

Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer Am Cancer Soc*. 2007;109:1721-8.

Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA*. 2006; 295:2492-2502.

Chaturvedi S, McLaren C, Schofiel AC, Ogston KN, Sarkar TK, Hutcheon AW, Miller ID, Heys SD. Patterns of local and distant disease relapse in patients with breast cancer treated with primary chemotherapy: do patients with a complete pathological response differ from those with residual tumour in the breast? *Breast Cancer Res Treat*. 2005;93:151-8.

Chen JH, Mehta RS, Carpenter PM, Nalcioglu O, Su MY. Magnetic resonance imaging in predicting pathological response of triple negative breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10;25(35):5667-9.

Collett K, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Wang H, Eide GE, Thoresen S, Foulkes WD, Akslen LA. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1108-12.

Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;4429-34.

Dogan BE, Turnbull LW. Imaging of triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2012;(Suppl 6):vi23-9.

D'orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. ACR Bi-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston V.A., American College of Radiology; 2013.

Edwards BK, Brown ML, Wingo PA. Annual report to the nation on the status of cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1407-27.

Eun Sook Ko, Byung Hee Lee, Hyun-A Kim, Woo-Chul Noh, Min Suk Kim, Sang-Ah Lee. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging et pathological findings. *Eur Radiol*. 2010;20:1111-7.

Fadare O, Tavassoli FA. The phenotypic spectrum of basal-like breast cancers: a critical appraisal. *Adv Anat Pathol*. 2007;14:358-73.

Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project B-06:10 year pathologic and prognostic discriminants. *Cancer*. 1993;71:2507-14.

Foulkes WD, Bruder JS, Stefansson IM, Strume O, Chappuis PO, Bégin LR, Hamel N, Goffin JR, Wong N, Trudel M, Kapusta L, Porter P, Akslen LA. The prognostic implication of the basal-like (cycle E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res*. 2004;64:830-5.

Foulkes WD, Metcalfe K, Hanna W, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olopade O, Weber B, McLennan J, Olivotto IA, Sun P, Chappuis PO, Bégin LR, Brunet JS, Narod SA. Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA1 related breast carcinoma. *Cancer*. 2003;98:1569-77.

Freedman GM, Anderson PR, Li T, Nicolau N. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation. *Cancer*. 2009;115(5):946-51.

Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, Lanchbury JS, Stemke-Hale K, Hennessy BT, Arun BK, Hortobagyi GN, Do KA, Mills GB, Meric-Bernstam F. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):1082-9.

Graesslin O, Abdulkarim BS, Huguet F, Gabos Z, Hsu L, Marpeau O, Uzan S, Pusztai L, Strom EA, Hortobagyi GN, Rouzier R, Ibrahim NK. Nomogram to predict subsequent brain metastasis in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2032-7.

Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, Rhoads K, Chan S, Leedom T, King R, McLennan J, Crawford B, Kelly Marcom P, Shelley Hwang E. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer in a genetic counseling cohort. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(10):3254-8.

Haffty BG, Yang Q, Reiss M. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5652-7.

Horvath E, Bañuelos OR, Silva C, Mondaca J, González P, Gallegos M, Galleguillos MC, Pinochet MA, Fernández M, Junemann K, Camacho J. Triple receptor-negative breast cancer. How is it seen on imaging findings? *Rev Chil Radiol.* 2012;18(3):97-106.

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2a. ed. New York: Wiley; 2000. 320p.

Hyun KJ, Kyunghwa H, Yeo JL, Hee JM, Eun-Kyung K, Min JK. Mammographic and sonographic features of triple-negative invasive carcinoma of no special type. *Ultrasound in Medicine and Biology.* 2015;41(2):375-83.

Instituto Nacional do Câncer do Ministério da Saúde. *Estimativas de câncer para 2014.* Rio de Janeiro; 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>.

James CR, Quinn JE, Mullan PB, Johnston PG, Harkin DP. BRCA1, a potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer. *Oncologist.* 2007;12:142-50.

Jimenez RE, Wallis T, Visscher DW. Centrally necrotizing carcinoma of the breast: a distinct histologic subtype with aggressive clinical behavior. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:331-7.

Killelea BK, Chagpar AB, Bishop J, Horowitz NR, Christy C, Tsangaris T, Raghu M, Lannin DR. Is there a correlation between breast cancer molecular subtype using receptors as surrogates and mammographic appearance? *Ann Surg Oncol.* 2013;20(10):3247-53.

Kim MY, Choi N. Mammographic and ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: a comparison with other breast cancer subtypes. *Acta Radiol.* 2013 Oct;54(8):889-94.

Kim WH, Han W, Cho N, Park IA, Moon WK. Location of triple-negative breast cancers: comparison with estrogen receptor-positive breast cancers on MR Imaging. *PLOS ONE*. 2015 January 21.

Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA; 2006. p. 502.

Ko ES, Lee BH, Kim HA, Noh WC, Kim MS, Lee SA. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol*. 2010;20(5):1111-7.

Kojima Y, Tsunoda H. Mammography and ultrasound features of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer*. 2011 Jul;18(3):146-51.

Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Barlund M, Schraml P, Leighton S, Torhorst J, Mihatsch MJ, Sauter G, Kallioniemi OP. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling tumor of specimens. *Nature Med*. 1998;4(7):844-7.

Kopans DB. *Breast imaging*. Philadelphia, Lippincott-Raven; 1998. p. 55-7, 765.

Kreike B, Van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, van de Vijver MJ. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2007;9(5):R65.

Krizmanich-Conniff KM, Paramagul C, Patterson SK, Helvie MA, Roubidoux MA, Myles JD, Jiang K, Sabel M. Triple receptor-negative breast cancer: imaging and clinical characteristics. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(2):458-64.

Kurian A, Fish K, Shema S, Clarke C. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R99.

Li Z, Ren M, Tian J, Jiang S, Liu Y, Zhang L, Eang Z, Song Q, Liu C, Wu T. The differences in ultrasound and clinicopathological features between basal-like and normal-like subtypes of triple negative breast cancer. *PLOS.* 2015 March 3.

Marc T, Jean-Sébastien B, Louis RB, David GH, Maggie CUC, Lars AA, Torsten ON, Willian DF. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:134.

McGuire WL, Horwitz KB, Pearson OH. Current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer.* 1997;39(6 Suppl):2934-47.

Mi YK, Nami C. Mammographic and ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: a comparison with other breast cancer subtypes. *Acta Radiologica.* 2013;54:889-94.

Miglietta L, Vanella P, Canobbio L, Parodi MA, Guglielmini P, Boccardo F. Clinical and pathological response to primary chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer grouped according hormonal receptors, HER2 status, grading and ki-67 proliferation index. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1621-5.

Noh JM, Han BK, Choi DH, Rhee SJ, Cho EY, Huh SJ, Park W, Park H, Nam SJ, Lee JE, Kil WH. Association between BRCA Mutation Status, Pathological Findings, and Magnetic Resonance Imaging Features in Patients with Breast Cancer at Risk for the Mutation. *J Breast Cancer.* 2013;16(3):308-14.

O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, Dressler LG, Geradts J, Millikan RC. Intrinsic breast tumour subtypes, race, and long-term survival in the Carolina breast cancer study. *Clin Cancer Res.* 2010;24:6100-10.

Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA. 3rd, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer.* 1980;46:2884-8.

Ozbas S, Ozmen V, Igci A, Muslumanoglu M, Ozcinar B, Balkan M, Aydogan F, Canda T, Harmancioglu O, Aksaz E, Gulluoglu BM, Kayahan M, Ozaslan C, Canturk NZ, Mersin H, Utkan Z, Kocak S, Ulufi N, Polat AK, Andacoglu O, Soran A. Predicting the likelihood of nonsentinel lymph node metastases in triple negative breast cancer patients with appositve sentinel lymphnode: Turkish Federation of Breast Disease Associations protocol MF09-01. *Clin Breast Cancer.* 2012;12(1):63-7.

Pacheco JM, Gao F, Bumb C, Ellis MJ, Ma CX. Racial differences in outcomes of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(1):281-9.

Palmer JR, Ruiz-Narvaez EA, Rotimi CN, Cupples LA, Cozier YC, Adams-Campbell LL. Genetic susceptibility loci for subtypes of breast cancer in an African American population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(1):127-34.

Pandey A, Singh A, Kumar Maurya S, Rajani RAI, Tewari M, Mohan Kumar, Shukla H. Genomic profiling of breast cancer. *J Surg Oncol.* 2009;99(6):386-92.

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Borwn PO, Botsteins D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.

Pessoa AG. O aspecto mamográfico do câncer de mama não-palpável reflete suas características patológicas. *Radiol Bras*. 2003;36(3):152.

Pinilla SM, Honrado E, Hardisson D, Benítez J. Caveolin-1 expression is associated with a basal like phenotype in sporadic and hereditary breast cancer. *Breat Cancer Res Treat*. 2006;99(1):85-90.

Pritchard KI. Adjuvant therapy for breast cancer: we are solving the puzzle, but pieces are still missing. *JNCI*. 2007;99:494-5.

Pritchard KI. Adjuvant therapy of the very young woman. *Breast*. 2007;16(Suppl 2):136-46.

Putti TC, El-Rehim DM, Rakha EA. Estrogen receptor-negative breast carcinomas: a review of morphology and immunophenotypical analysis. *Mod Pathol*. 2005;18:26-35.

Qi Y, Hong YL, Dan L, Y QS. Ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: a comparison with other breast cancer subtypes. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16.

Rakha EA, Ellis IO. Triple negative breast cancer: review. *Pathology*. 2009;41(1):40-7.

Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, Nicholson RI, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol*. 2007;25:4772-8.

Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007;109:25-32.

Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho J, Ellis IO. Patho-biological aspects of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(3):411-22.

Reynolds S. *Triple negative breast cancer disproportionately affects African American and Hispanic women*. [Retrieved July 20, 2008]. From: http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/NCI_Cancer_Bulletin_072407/page7.

Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ. Frequency of estrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value, and mammographic screening. *J Clin Pathol*. 2000;53:688-96.

Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics*. 2004;3:379-98.

Salhia B, Tapia C, Ishak EA, Gaber S, Berghuis B, Hussain KH, DuQuette RA, Resau J, Carpten J. Molecular subtype analysis determines the association of advanced breast cancer in Egypt with favorable biology. *BMC Women's Health*. 2011;11:44.

Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology*. 2008;246:58-70.

Shao W, Brown M. Advances in estrogen receptor biology: prospects for improvements in targeted breast cancer therapy. *Breast Cancer Res.* 2004;6:39-52.

Shiu KK, Tan DS, Reis-Filho JS. Development of therapeutic approaches to triple negative phenotype breast cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12:1123-37.

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235:177-82.

Softwares: Excel 2003; SPSS 20.0.

Sorlie T, Bishirani R, Parker. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:8418-23.

Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:10869-74.

Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer.* 2004;40(18):2667-75.

Sotirio C, Phil, Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *New England J Med.* 2009;360:790-800.

Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Annals of Oncology.* 2009;20(4):628-35.

Sung JS, Jochelson MS, Brennan S, Joo S, Wen YH, Moskowitz C, Zhens J, Dershaw DD, Morris EA. MR Imaging features of triple-negative breast cancers. *The Breast Journal*. 2013;643-9.

Takayoshi U, Masako K, Sachiko Y. Triple-negative breast cancer: correlation between MR Imaging and Pathologic Findings. *Radiology*. 2009.

Tan DS, Marchió C, Jones RL, Savage K, Smith IE, Dowsett M et al. Triple negative breast cancer: molecular and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111:27-44.

Tavassoli FA, Devilee P. (Editors). *Patology and genetics of tumour of the breast and female genital organs*. Lyon: WHO/IARC; 2003.

Telli ML, Chang ET, Kurian AW, Keegan TH, McClure LA, Lichtensztajn D, Ford JM, Gomez SL. Asian ethnicity and breast cancer subtypes: a study from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Jun;127(2):471-8.

Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):814-9.

Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-Negative Breast Cancer: Correlation between MR Imaging and Pathologic Findings. *Radiology*. 2009;250:638-47.

Veltman J, Mann R, Kok T, Obdejin IM, Hoogerbrugge N, Blickman JG, Boetes C. Breast tumor characteristics of BRCA1 and BRCA2 gene mutations carriers on MRI. *Eur Radiol*. 2008;18:931-8.

Vergara-Lluri ME, Moatamed NA, Hong E, Apple SK. High concordance between HercepTest immunohistochemistry and ERBB2 fluorescence in situ hybridization before and after implementation of American Society of Clinical Oncology/College of American Pathology 2007 guidelines. *Mod Pathol*. 2012;25(10):1326-32.

Wang Y, Ikeda DM, Narasimhn B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, Jackman RJ, Jeffrey SS. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology*. 2008;246:367-75.

William D. Foulkes, Ian E. Smith, Jorge S. Reis-Filho. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1938-48.

Wojcinski S, Solimann AA, Schmidt J, Makowski L, degenhardt F, Hillemanns P. Sonographic features of triple-negative and non-triple-negative breast cancer. *J Ultrasound Med*. 2012;31:1531-41.

Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN. American Cancer Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:118-45.

Wong-Bron MV, Meldrum CJ, Carpenter JE, Clarke CL, Narod SA, Jakubowska A, Rudnicka H, Lubinski J, Scott RJ. Prevalence of BRCA1 and BRCA 2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(1):71-80.

Wu Y, Sarkissyan M, Elshimali Y, Vadgama JV: Triple negative breast tumors in African-American and Hispanic/Latina women are high in CD44+, low in CD24+, and have loss of PTEN. *PLoS One* 2013, 8:e78259.

Yang WT, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, Dawood S, Dempsey PJ, Valero V, Hortobagyi G, Atchley D, Arun B. Mamographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;111(3):405-10.

Yingbing WBS, Debra MI, Balasubramanian N, Teri AL, Richard JB, Sunita P, Roger JJ, Stefanie SJ. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology.* 2008;246(2):267-75.