# COMPARAÇÃO DOS VALORES DE KI-67 COM OS ACHADOS DA IMUNOHISTOQUÍMICA NO CÂNCER DE MAMA

Maria Fernanda De Anhaia Arrieira, Mário Rodrigues Montemor Netto, Fábio Postiglione Mansani (Orientador), e-mail: mansanifp@gmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa / Departamento de Medicina

**Ciências da Saúde, Medicina, Clínica Médica, Cancerologia.**

**Palavras-chave:** Câncer de mama, antígeno ki-67, fatores prognósticos

## Resumo

Este estudo observou a relação dos valores de ki-67 com fatores prognósticos e buscou quais pontos de corte seriam os melhores na predição do estadiamento tumoral. Foram analisados prontuários do Instituto Sul Paranaense de Oncologia (Ponta Grossa – PR) de casos com diagnóstico de carcinoma de mama durante o período de 2016 a 2017 e, posteriormente, realizados testes estatísticos para avaliar a relação entre o ki-67 e os fatores prognósticos. O ponto de corte de ki-67 de 30% obteve sensibilidade de 64,06% e especificidade de 62,67% na diferenciação entre tumores com metástase linfonodal (N+) ou sem metástase linfonodal (N0). Os valores de ki-67 foram positivamente associados com fatores prognósticos como grau histológico, perfil molecular, idade, tamanho tumoral e acometimento linfonodal. A ausência de trabalhos na literatura de base que tenham utilizado a mesma metodologia para o cálculo da sensibilidade dos pontos de corte de ki-67 na predição de metástase linfonodal foi um diferencial neste estudo, o que pode trazer novas perspectivas para o uso deste marcador na orientação clínica e terapêutica do câncer de mama.

## Introdução

O ki67 é um marcador imuno-histoquímico que está presente nas células em proliferação e é utilizado como fator de risco na determinação da estratégia terapêutica a ser utilizada no tratamento do carcinoma da mama. Quanto maior o seu índice, maior a proliferação celular e pior o prognóstico [1,2] sendo um dos mais importantes marcadores imuno-histoquímicos no diagnóstico dos cânceres em geral. O câncer mamário é o tumor maligno mais frequente na mulher, exceto o tumor de pele não melanoma. No Brasil, é a primeira causa de morte por câncer em mulheres com uma incidência estimada de 59.700 casos em 2018 [2]. Nesse grupo de neoplasias, a avaliação do ki-67 tem potencial para predizer prognóstico, responsividade ou resistência à quimioterapia ou endocrinoterapia, bem como estimando o risco residual em pacientes com terapia padrão [1,3,4]. Diversos cortes do ki-67 são utilizados, variando entre estudos e laboratórios diferentes. Alguns trabalhos falam a favor do corte de 20% de núcleos corados [5], outros utilizam como corte o valor de 14% [6], bem como outros utilizam 25% [7] e outros ainda utilizam variações mais amplas, como entre 8% e 28% [8].

Os fatores prognósticos que foram selecionados para este trabalho foram a idade, o grau histológico, o perfil molecular e o estadiamento patológico dos tumores. O perfil molecular dos tumores inclui o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e receptores hormonais de estrogênio (RE) e de progesterona (RP).


ISSN 1676-0093

Este estudo se propôs a observar a associação dos fatores prognósticos com os índices de ki-67.

**Material e Métodos**

Estudo observacional transversal retrospectivo para análise dos casos com diagnóstico de câncer de mama, que tinham avaliação anatomopatológica e imunohistoquímica que incluía o imunomarcador ki-67 e estavam disponíveis para análise no banco de histopatologia mamária do laboratório Patologia Médica (Ponta Grossa - PR) e prontuários no Instituto Sul Paranaense de Oncologia (Ponta Grossa – PR) no período de 2016 a 2017 (critérios de inclusão).

O ki-67 foi subdividido em faixas de acordo com os pontos de corte contidos no guideline do European Group on Tumor Markers (EGTM) [7]. Foram utilizados os seguintes pontos de corte: <10%, 10-25% e > 25%.

Os testes utilizados foram: qui-quadrado de Pearson, não-paramétrico de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. Foi feita a análise dos resíduos ajustados e consideradas como associações significativas os valores maiores de 1,96.

Através da análise da curva de ROC foi calculado o valor de corte preditivo para a expressão do ki-67. O valor de corte encontrado foi associado à diferenciação entre tumores precoces (Tis, T0, T1, T2) e tumores avançados (T3 e T4). Foi também utilizada a análise da curva de ROC para calcular o valor de corte preditivo para a expressão de ki-67 na diferenciação entre tumores com metástase linfonodal ausente (N0) ou presente (N+).

Os critérios de exclusão foram a indisponibilidade do laudo imuno-histoquímico e laudo anatomopatológico não correspondente com carcinoma de mama. A amostra foi de n = 148 pacientes, todas do sexo feminino. Foram excluídos 6 pacientes da avaliação do diâmetro tumoral, os quais apresentavam estadiamento Tx pela impossibilidade de diferenciação entre tumores precoces e avançados, ficando então um n=142 para este parâmetro.

**Resultados e Discussão**

A tabela 1 demonstra a comparação da idade das pacientes segundo cada faixa de ki-67. A idade das pacientes dos grupos A e B foi semelhante, não apresentando diferença significativa (p= 0,39). A idade das pacientes do grupo A foi significativamente maior que a do grupo C (p=0,01). Comparando-se as idades dos grupos B e C, a idade das pacientes do grupo B foi significativamente maior (p<0,01).


ISSN 1676-0093

**Tabela 1** – Comparações das idades das pacientes, segundo categorias do Ki67.

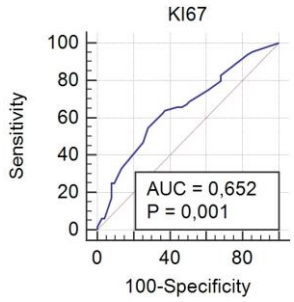
| Idade | Categorias Ki-67 | | | Resultado | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | <10% (A) | 10 a 25% (B) | >25% (C) | | |
| média | 59,2 | 57,1 | 50,7 | A+B+C | <0,01* |
| (desvio-padrão) | (8,71) | (10,1) | (13,4) | A~B | 0,39** |
| mediana | 56,5 | 56,5 | 50,5 | A>C | 0,01** |
| | | | | B>C | <0,01** |

*Teste de Kruskal-Wallis
**Teste de Mann Whitney
Fonte: os autores, 2019

Os resultados demonstraram que houve associação significativa entre Ki67<10% e Grau histológico I, entre 10 - 25% com Grau histológico II e >25% com Grau histológico III. Foi estatisticamente relevante a associação entre os tumores RE+/RP+ e ki-67 <10%, RE+/RP- e ki-67 entre 10 – 25% e RE-/RE- com ki-67 >25%. Também houve relação significativa entre os tumores T1 com ki-67 <10% e tumores estádio T3 com ki-67 >25%.

Na análise da curva ROC, identificamos 40% como o melhor nível de corte para a expressão do Ki-67 na predição de tumores precoces ou avançados. Este valor de corte foi associado a uma sensibilidade de 74,3% e uma especificidade de 70%. Identificamos, através da curva ROC, 30% como o melhor nível de corte para a expressão do Ki-67 na predição de metástases linfonodais. Este valor de corte foi associado a uma sensibilidade de 64,06% e uma especificidade de 62.67% (Figura 1).

**Figura 1** – Curva ROC para valor de ki-67 preditivo de metástase linfonodal




Para a diferenciação entre tumores com metástase linfonodal (N+) e sem metástase linfonodal (N0) o ponto de corte com maior sensibilidade e especificidade foi o de 30%. A literatura de base não mostra nenhum trabalho que tenha calculado um ponto de corte preditivo de metástase linfonodal com a mesma metodologia deste estudo. O trabalho que utilizou o corte de 14% em pacientes com biópsia de linfonodo sentinela positiva, mostrou que valores ki-67 >14% são preditivos de linfonodo axilar não-sentinela acometido por metástases (p=0,043, calculado pelo

teste qui-quadrado) [9]. Outro estudo que utilizou o corte de 14% na diferenciação entre tumores N0 e N+ encontrou um p valor de 0,001 calculado pelo teste qui-quadrado [10].

## Conclusões

Pelo presente estudo podemos concluir os valores de ki-67 foram positivamente associados com fatores prognósticos como grau histológico, perfil molecular, idade, tamanho tumoral e metástase linfonodal.

A ausência de trabalhos na literatura de base que tenham utilizado a mesma metodologia para o cálculo da sensibilidade dos pontos de corte de ki-67 na predição de metástase linfonodal foi um diferencial neste estudo, o que pode trazer novas perspectivas para o uso deste marcador na orientação clínica e terapêutica do câncer de mama.

## Agradecimentos

Agradeço a Fundação Araucária por ter disponibilizado os recursos necessários para a realização desta pesquisae e a UEPG. Agradeço aos professores Fábio Mansani e Mário Montemór.

## Referências

[1] POLLEY, M.Y.C.et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. **Modern Pathology**, v. 6, n. 28, p. 778-786, 2015.

[2] Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / **Instituto Nacional de Cancer Jose Alencar Gomes da Silva. Coordenação de prevenção e vigilância**. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

[3] CSERNI, G. et al. Distribution pattern of the Ki67 labelling index in breast cancer and its implications for choosing cut-off values. **Breast**, v. 3, n. 23, p. 259-263, 2014.

[4] CHRISTGEN, M.; VON AHSEN, S.; CHRISTGEN, H. et al. The region-of-interest size impacts on Ki67 quantification by computer-assisted image analysis in breast cancer. **Hum Pathol**, v. 9, n. 46, p. 1341-1349, 2015.

[5] TASHIMA, R. et al. Evaluation of an optimal cut-off point for the Ki-67 index as a prognostic factor in primary breast cancer: a retrospective study. **PLoS One**, v. 7, n. 10, 2015.

[6] ALESKANDARANY, M.A. et al. Impact of intratumoural heterogeneity on the assessment of Ki67 expression in breast cancer. **Breast Cancer Res Treat,** v. 2, n. 158, p. 287-295, 2016.

[7] DUFFY, M.J., HARBECK, N., NAP, M. et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). **European Journal Of Cancer,** v. 75, p. 284-298, 2017.

[8] TOBIN, N., P. et al. Multi-level gene expression signatures, but not binary, outperform Ki67 for the long term prognostication of breast cancer patients**. Mol Oncol,** v. 3, n. 8, p. 741-752, 2014.

[9] COSTA, O.F.N. et al. Predictive factors of axillary metastasis in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node biopsy. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**. v. 4, n. 44, p. 391-396, 2017.

[10] ZHANG, H. et al. Correlation of conventional ultrasound characteristics of breast tumors with axillary lymph node metastasis and Ki-67 expression in patients with breast. **J Ultrasound Med**, v. 7, n. 38, p.1833-1840, 2018.