



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Coordenação de Ensino**  
**Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

**FERNANDA MADASI PINHEIRO**

**PROGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DO CÂNCER  
DE MAMA HER2-LOW COM RECEPTORES HORMONAIS NEGATIVOS**

**Rio de Janeiro**

**2024**

**FERNANDA MADASI PINHEIRO**

**PROGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DO CÂNCER  
DE MAMA HER2-LOW COM RECEPTORES HORMONAIIS NEGATIVOS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Programa de Residência  
Médica em Oncologia Clínica

Orientador: Rodrigo Moura de Araujo  
Coorientadora: Mirian Carvalho de Souza  
Revisão: Shirley Burburan

Rio de Janeiro  
2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INCA/COENS/SEITEC/NSIB  
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

P654p Pinheiro, Fernanda Madasi.

Prognóstico e características clinicopatológicas do câncer de mama HER2-low com receptores hormonais negativos / Fernanda Madasi Pinheiro. – Rio de Janeiro, 2024. 42 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Rodrigo Moura de Araujo.

Coorientadora: Mirian Carvalho de Souza.

Revisora: Shirley Burburan

1. Neoplasias de mama triplo negativas. 2. Receptor ErbB-2. 3. Prognóstico. I. Araujo, Rodrigo Moura de. II. Souza, Mirian Carvalho de. III. Burburan, Shirley. IV. Instituto Nacional de Câncer. V. Título.

CDD 616.992 490 757 2

CDD edição 23<sup>a</sup>

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

**FERNANDA MADASI PINHEIRO**

**Prognóstico e características clinicopatológicas do câncer de mama  
HER2-low com receptores hormonais negativos**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Programa de Residência  
Médica em Oncologia Clínica

Aprovado em: 06 de fevereiro de 2024.

Banca examinadora:

---

Orientador: Dr. Rodrigo Moura de Araujo

---

Avaliador: Dr. Cristiano Guedes Duque

Rio de Janeiro

2024

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço o apoio incondicional dos meus pais, Teresa e Paulo Sergio, que permitem diariamente que eu realize meus sonhos. Vocês são a minha força e a minha coragem.

Agradeço ao Dr. Rodrigo Moura e à Dra. Mirian pela orientação, suporte e paciência, que foram fundamentais para a elaboração e o desenvolvimento deste projeto e para o desejo de seguir na jornada acadêmica.

Ao Instituto Nacional de Câncer e a todos os preceptores, que com imensa dedicação, são responsáveis pelo cuidado de pacientes e pela formação de tantos profissionais, ajudando milhares de vidas dentro do Sistema Único de Saúde.

Aos colegas com quem dividi os anos de aprendizado na residência médica de Oncologia Clínica, agradeço a parceria e o companheirismo diário nesta aventura.

Aos pacientes, que são a ferramenta e o objetivo da formação, obrigada pela confiança. Meu respeito e agradecimento são imensuráveis.

## RESUMO

PINHEIRO, Fernanda Madasi. **Prognóstico e características clinicopatológicas do câncer de mama HER2-low com receptores hormonais negativos.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia Clínica) – Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

**Introdução:** Os tumores triplo-negativos representam cerca de 15% dos casos de câncer de mama. Apesar dos avanços significativos em termos de tratamento, a busca por biomarcadores alvo na doença triplo-negativa ainda se mostra necessária, devido a seu perfil de evolução desfavorável e comportamento agressivo. O estudo DESTINY-Breast04 demonstrou a atividade antitumoral do Trastuzumabe-Deruxtecan no cenário de tumores com expressão baixa a moderada do já conhecido receptor HER2. Estudos realizados no cenário de doença inicial e avançada encontraram resultados controversos quanto à real implicação clínica e prognóstica de tumores HER2-zero e HER2-low. **Objetivos:** Avaliar o prognóstico, em 60 meses, e as características clinicopatológicas entre as diferentes expressões de HER2 no câncer primário de mama triplo-negativo em estádios I a III. **Métodos:** Coorte retrospectiva de mulheres com diagnóstico de câncer de mama triplo-negativo em estágio inicial, que receberam tratamento com cirurgia e quimioterapia no Instituto Nacional do Câncer entre 2010 e 2016. Os dados coletados abordaram aspectos da paciente, do tumor, dos tratamentos aplicados e da progressão da doença. **Resultado:** Foram avaliadas 512 pacientes com câncer de mama triplo-negativo, em que 44,9% tinham expressão de HER2 zero, 44,1% score 1+/3+, e 10,9% score 2+/3+. A média de idade foi de 51 anos. Não houve diferença significativa ao comparar as características sociodemográficas, clínicas e patológicas entre os subgrupos de HER2. Também não foi encontrada diferença em termos de resposta patológica completa, sobrevida livre de recidiva e sobrevida global em 60 meses. **Conclusão:** Os resultados deste estudo sugerem que as diferentes expressões de HER2 no câncer de mama triplo-negativo em estágio inicial não possuem desfechos clínicos e prognósticos distintos.

Palavras-chave: neoplasias de mama triplo-negativas; receptor ErbB-2; prognóstico.

## ABSTRACT

PINHEIRO, Fernanda Madasi. **Prognosis and clinicopathological characteristics of HER2-low breast cancer with negative hormone receptors.** Final Paper (Medical Residency in Clinical Oncology) – Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

**Introduction:** Triple-negative breast cancer accounts for about 15% of all breast cancer cases. Despite significant advances in terms of treatment, the search for targetable biomarkers in the triple negative disease is still necessary, considering its unfavorable evolution and aggressive behavior. The DESTINY-Breast04 study was able to elucidate an opportunity of targeted treatment for these patients by demonstrating the antitumor activity of Trastuzumab-Deruxtecan in the scenario of low to moderate expression of the known HER2 receptor. Studies carried out in the setting of initial and advanced disease have found controversial results regarding the real clinical and prognostic implications between HER2-zero and HER2-low subgroups. **Objective:** To evaluate the 60-month prognosis and clinicopathological characteristics of different HER2 expressions in primary triple-negative breast cancer in stages I to III. **Methods:** Retrospective cohort of women diagnosed with early stage triple negative breast cancer who underwent surgery and chemotherapy in a single Brazilian institution from 2010 to 2016. The data collected addressed demographic aspects of the patient, tumor features, the applied treatments and the progression of the disease. Tumors were defined as HER2-low if they had a HER2 immunohistochemistry score of 1+ or 2+ with negative *in situ* hybridization and HER2-zero if they had a HER2 score of 0. **Results:** A total of 512 cases were evaluated, in which 44.9% had HER2-zero tumors, 44.1% had HER2 immunohistochemistry score of 1+/3+, and 10.9% of 2+/3+. The mean age was 51 years. There was no significant difference when comparing sociodemographic, clinical and pathological characteristics between HER2 subgroups. Also, no statistically significant difference was found in terms of complete pathological response, relapse-free survival, site of relapse, and overall 60-month survival. **Conclusion:** The results of this study suggest that the clinical behavior and prognosis of the different expressions of HER2 in the early-stage triple-negative breast cancer do not differ significantly.

Keywords: triple negative breast neoplasms; ErbB-2 receptor; prognosis.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida livre de recidiva em 60 meses estratificada pelo subgrupo de expressão HER2.....18
- Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida livre de recidiva em 60 meses estratificada pela presença ou não de resposta patológica completa no grupo de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante.....20
- Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pelo subgrupo de expressão HER2.....21
- Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pela idade.....21
- Figura 5 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pela raça.....22
- Figura 6 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pelo estadiamento clínico inicial.....22
- Figura 7 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pela presença ou não de invasão angiolinfática.....23
- Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pela presença ou não de resposta patológica completa no grupo de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante.....23

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas das pacientes nos diferentes grupos de expressão de HER2.....	12
Tabela 2 - Características do tumor nos diferentes grupos de expressão HER2.....	14
Tabela 3 - Estratégias de tratamento nos diferentes grupos de expressão HER2.....	15
Tabela 4 - Resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante nas diferentes expressões de HER2.....	16
Tabela 5 - Desfechos, em 60 meses, nos diferentes grupos de expressão HER2.....	17

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	1
2	OBJETIVOS .....	5
2.1	<i>Objetivo Geral</i> .....	5
2.2	<i>Objetivos Específicos</i> .....	5
2.3	<i>Objetivos Secundários</i> .....	5
3	JUSTIFICATIVA .....	7
4	METODOLOGIA .....	8
4.1	<i>Tipo do Estudo</i> .....	8
4.2	<i>População do Estudo</i> .....	8
4.3	<i>Critérios de Elegibilidade</i> .....	8
4.4	<i>Critérios de Exclusão</i> .....	8
4.5	<i>Dados e Desfechos Analisados</i> .....	9
4.6	<i>Fontes de Dados</i> .....	10
4.7	<i>Análise Estatística</i> .....	10
5	RESULTADOS .....	11
6	DISCUSSÃO .....	24
7	CONCLUSÃO .....	29
	REFERÊNCIAS .....	30

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente no mundo e a principal causa de óbito por câncer entre as mulheres, com aproximadamente 2,3 milhões de casos novos estimados em 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (IARC, 2020). No Brasil, estimam-se 73.610 casos novos da doença para cada ano do triênio 2023-2025, representando o tipo de câncer mais frequente em mulheres de todas as regiões do país, após o câncer de pele não melanoma (INCA, 2022).

A maior parte dos casos de câncer de mama é diagnosticada com doença localizada, em que o tratamento com intenção curativa é indicado. Por se tratar de uma doença extremamente heterogênea, fatores clínicos, patológicos, imunohistoquímicos e moleculares devem ser considerados para se estabelecer a melhor estratégia de tratamento para cada paciente.

Os tumores classificados como triplo-negativos (TN) correspondem àqueles com expressão de receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP) abaixo de 1% e com *score* para a expressão de receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) 0, 1+ ou com *score* 2+, no caso de ensaio de hibridização *in situ* (ISH) negativo. Essa definição foi estabelecida pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP) em conjunto com a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) (Hammond *et al.*, 2010).

A determinação do status HER2 é dada por uma classificação semiquantitativa baseada na coloração de membrana circunferencial das células tumorais. As diretrizes da ASCO/CAP sobre a interpretação acerca da expressão de HER2 no câncer de mama foram lançadas pela primeira vez em 2007 e posteriormente atualizadas em 2013 e 2018, com o intuito de fornecer instruções mais claras para a designação do status do HER2.

Com a introdução de tecnologias baseadas em *microarrays*, surgiu a classificação molecular, que dividiu os tumores de acordo com a expressão intrínseca de alguns genes em cinco diferentes subgrupos: *basal-like*, luminal a, luminal b, HER2 positivo e *normal-like*. A maioria dos tumores conhecidos como triplo-negativo se encaixa na categoria molecular *basal-like* (Hu *et al.*, 2006).

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) corresponde a aproximadamente 15% dos casos de câncer de mama diagnosticados e representa um subtipo

agressivo de câncer de mama. Em comparação aos outros subtipos, ocorre em pacientes mais jovens, com estádios mais avançados e maior taxa de acometimento nodal ao diagnóstico (SEER, 2023); (Dent *et al.*, 2007); (de Almeida *et al.*, 2022).

Na coorte de pacientes com câncer de mama triplo-negativo do estudo brasileiro AMAZONA, 15,4% foi diagnosticada em estágio I, 54,0% em estágio II e 30,6% em estágio III (Simon *et al.*, 2019).

De forma característica, os tumores triplo-negativo têm grau histológico mais agressivo e índice de proliferação celular (Ki-67) mais elevado, o que confere aos pacientes um pior prognóstico. Geralmente, a recorrência do câncer de mama triplo-negativo ocorre precocemente, com pico dentro dos primeiros 3 a 5 anos de doença e posterior declínio. Além disso, são tumores com maiores taxas de recorrência a distância em sítio visceral quando comparados aos outros subtipos (Dent *et al.*, 2007); (Steward *et al.*, 2014).

De acordo com os dados do *National Cancer Institute (NCI)*, a sobrevida relativa em 5 anos das pacientes com câncer de mama triplo-negativo entre 2013 a 2019 foi de 91% para doença localizada, 66% para doença regional e 12% para pacientes no cenário de doença metastática (SEER, 2023).

No âmbito da doença inicial e localmente avançada triplo-negativa, a quimioterapia (QT) baseada em antraciclinas e taxanos ainda constitui o pilar do tratamento sistêmico. De acordo com *guideline* atual, em caso de cirurgia *upfront*, os tumores menores que 0,5 cm podem prescindir de quimioterapia adjuvante e, para aqueles com tamanho entre 0,6 e 1 cm, a quimioterapia adjuvante deve ser fortemente considerada, enquanto para tumores acima de 1 cm há indicação clara (NCCN, 2023).

A neoadjuvância com terapia sistêmica está indicada para lesões com 2 cm ou mais na mama, ou em caso de axila positiva (NCCN, 2023). Prioriza-se o tratamento neoadjuvante, quando indicado, com o objetivo de redução do tamanho tumoral, o que permite a realização de cirurgia menos extensa. Outro importante fator consiste na oportunidade de monitorar a resposta *in vivo* ao tratamento oferecido e a avaliação da resposta patológica à terapia instituída.

O câncer de mama triplo-negativo é um dos subtipos que melhor responde à quimioterapia. A resposta patológica completa (RPC) ao tratamento neoadjuvante, que se refere ao desaparecimento de lesão invasiva em mama e axila, é um desfecho substituto de prognóstico amplamente aceito na literatura (Cortazar; Geyer, 2015).

Para tumores triplo-negativos em estágio II e III, a adição de carboplatina ao esquema com antraciclina e taxano pode ser considerada, dada a evidência de maior taxa de resposta patológica completa alcançada no estudo BrighTNess (Loibl *et al.*, 2018), e a maior sobrevida livre de eventos destes pacientes após 4,5 anos de seguimento (Geyer *et al.*, 2022).

Recentemente, a incorporação de Imunoterapia à terapia padrão neoadjuvante para doença localizada em estágio II a III também permitiu melhores taxas de resposta patológica completa e ganho de sobrevida livre de eventos (Mittendorf *et al.*, 2020; Schmid *et al.*, 2020; Schmid *et al.*, 2022).

Sabe-se que a parcela de pacientes que apresenta doença residual após tratamento neoadjuvante possui pior prognóstico. O estudo CREATE-X, a partir de dados que evidenciaram ganho de sobrevida, consolidou o uso de Capecitabina adjuvante por seis meses para pacientes que não obtiveram resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante, independente do *status* BRCA (Masuda *et al.*, 2017).

Benefício em sobrevida global também foi demonstrado com terapia adjuvante com inibidor de poli (ADP-ribose) polimerase (PARP). Assim, o Olaparibe está aprovado para o tratamento adjuvante de pacientes de alto risco com CMTN portadoras de variante patogênica nos genes BRCA 1 ou 2 previamente expostas à QT (Geyer *et al.*, 2022). As pacientes com BRCA mutado representam 25% das pacientes com CMTN (Caramelo *et al.*, 2022).

Apesar destes importantes avanços, a busca por biomarcadores alvo na doença triplo-negativa ainda se mostra extremamente necessária, tendo em vista seu perfil de evolução desfavorável. Nesse sentido, o recente estudo DESTINY-Breast04 (DB04) foi capaz de elucidar um novo tipo de tratamento direcionado a um biomarcador previamente existente, no cenário de doença metastática, com excelentes resultados.

O estudo DB04 conseguiu demonstrar a atividade antitumoral do conjugado droga-anticorpo Trastuzumabe-Deruxtecan no câncer de mama com expressão de HER2 baixa (1+/3+) e moderada (2+/3+ com ensaio de hibridização *in situ* negativa), com ganho de sobrevida livre de progressão, desfecho primário analisado, e de sobrevida global. De acordo com os resultados apresentados em análise de

subgrupo, os resultados de sobrevida também foram consistentes ao considerar exclusivamente os pacientes com receptores hormonais negativos (Modi *et al.*, 2022).

De fato, a introdução do conceito de tumores com expressão de HER2-low revolucionou a prática clínica atual da oncologia mamária. Diante disso, faz-se necessário entender se os tumores HER2-low representam uma entidade com características clinicopatológicas e prognósticas subgrupo-específicas. Tal distinção permitirá o manejo mais preciso e adequado das pacientes com câncer de mama.

Estudos realizados até o momento no cenário de doença inicial e avançada encontraram resultados conflitantes quanto à real implicação prognóstica da baixa e moderada expressão de HER2. Estima-se que cerca de 40% dos tumores triplo-negativos tenham expressão baixa a moderada de HER2. Portanto, investigar o perfil histológico, o comportamento clínico e os desfechos entre as diferentes expressões de HER2 no câncer de mama triplo-negativo torna-se relevante.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 *Objetivo Geral*

Avaliar o prognóstico, em 60 meses, e as características clinicopatológicas entre as diferentes expressões de HER2 no câncer primário de mama triplo-negativo em estádios I a III nas pacientes matriculadas no INCA entre 2010 e 2016.

### 2.2 *Objetivos Específicos*

- Avaliar a sobrevida global, em 60 meses, das pacientes com câncer primário de mama triplo-negativo nos estádios I a III, nos subgrupos de expressão de HER2 zero, 1+ e 2+.
- Avaliar a sobrevida livre de recidiva, em 60 meses, das pacientes com câncer primário de mama triplo-negativo nos estádios I a III, nos subgrupos de expressão de HER2 zero, +1 e +2.
- Avaliar a proporção de resposta patológica completa entre as diferentes expressões de HER2 zero, +1 e +2, nas pacientes com câncer primário de mama triplo-negativo nos estádios I a III, que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante.
- Avaliar as características sociodemográficas e clínicas das pacientes com câncer primário de mama triplo-negativo em estágio I a III, nos subgrupos de expressão de HER2 zero, +1 e +2.
- Avaliar as características anatomopatológicas dos tumores apresentados pelas mulheres com câncer primário de mama triplo-negativo em estágio I a III, nos subgrupos de expressão de HER2 zero, +1 e +2.

### 2.3 *Objetivos Secundários*

- Avaliar a sobrevida global, em 60 meses, das pacientes com diagnóstico de câncer primário de mama triplo-negativo em estágio I a III, tratadas no INCA de 2010 a 2016.
- Avaliar a sobrevida livre de recidiva das pacientes com diagnóstico de câncer primário de mama triplo-negativo em estágio I a III, tratadas no INCA de 2010 a 2016.

- Avaliar as características sociodemográficas, clínicas e anatomopatológicas das pacientes com diagnóstico de câncer primário de mama triplo-negativo em estágio I a III, tratadas no INCA de 2010 a 2016.

### 3 JUSTIFICATIVA

O câncer de mama representa a neoplasia maligna com maior incidência e mortalidade entre as mulheres no Brasil e no mundo. Consiste, portanto, em um problema de saúde pública que demanda notável magnitude de recursos para rastreamento, diagnóstico, tratamento e seguimento de milhares de pacientes dentro do Sistema Único de Saúde (SUS).

O presente estudo busca analisar de forma aprofundada, com base em dados de vida real, o comportamento sociodemográfico, clínico, patológico e prognóstico do câncer de mama triplo-negativo tratado no SUS, que corresponde ao subtipo de comportamento mais agressivo e acomete cerca de 15% das portadoras da doença no Brasil (de Almeida *et al.* 2022).

Biomarcadores clinicamente relevantes consistem em um dos pilares do manejo de pacientes no cenário da Oncologia Clínica. A baixa e a moderada expressão de HER2 passaram a ser consideradas, no âmbito do câncer de mama, como biomarcadores de resposta à terapia medicamentosa em pacientes com tumores de mama irressecáveis ou metastáticos.

Diante disso, questiona-se se os tumores HER2-low configuram nova entidade de câncer de mama, diferente das demais já estabelecidas. Desta forma, explorar as características clinicopatológicas e prognósticas entre as diferentes expressões de HER2 no câncer de mama triplo-negativo torna-se relevante.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 *Tipo do Estudo*

Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva.

### 4.2 *População do Estudo*

A população-alvo do presente estudo são as mulheres diagnosticadas com câncer primário de mama triplo-negativo, nos estádios I a III, que foram tratadas com cirurgia com intenção curativa e quimioterapia no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (HCIII/INCA), entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016.

A coorte de pacientes do presente estudo corresponde à coorte de pacientes analisada em estudo previamente submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, aprovado em 30 de março de 2022, registrado sob o número 54687221.10000.5274.

### 4.3 *Critérios de Elegibilidade*

Foram incluídas no estudo as pacientes:

- Com idade maior que 18 anos;
- Com tumores em estádios I a III;
- Diagnosticadas com tumores cuja expressão de receptores de estrogênio e de progesterona < 1%;
- Diagnosticadas com tumores cuja expressão de HER2 score zero, 1+ ou 2+ no caso de FISH negativo;
- Submetidas à mastectomia com intenção curativa;
- Submetidas à quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante;

### 4.4 *Critérios de Exclusão*

Foram excluídas do estudo as pacientes:

- Que receberam tratamento prévio do tumor fora do INCA, exceto biópsias;
- Com histórico de outros tumores malignos cinco anos antes do câncer de mama (exceto pele não-melanoma);

- Com diagnóstico de câncer de mama bilateral;
- Que receberam radioterapia neoadjuvante;
- Tratadas com cirurgia conservadora sem radioterapia;
- Com diagnóstico de câncer de mama dos seguintes tipos histológicos: sarcomas, histiocitoma fibroso maligno, lipossarcoma, rabdomyossarcoma tipo misto, carcinossarcoma, tumor filoides maligno, hemangiossarcoma, linfoma maligno não-Hodgkin, SOE, carcinoma adenoide cístico, células claras, SOE, mucinoso, carcinoma secretor da mama, carcinoma intracístico, Paget da mama (C50.-), intraductal e doença mamária de Paget, adenoacantoma, e adenocarcinoma com diferenciação neuroendócrina.

#### **4.5 Dados e Desfechos Analisados**

Para alcançar os objetivos deste estudo, diversas características apresentadas pelas pacientes foram analisadas, como a idade das pacientes ao diagnóstico, a cor de pele autodeclarada, o *status* menopausal ao diagnóstico, o *performance status* antes do início do tratamento, avaliado pela escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), e a presença de comorbidades, destacando-se hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM).

As características tumorais de interesse incluídas na análise foram a lateralidade do tumor, o subtipo histológico, o grau histológico, o grau de proliferação (Ki67), a presença ou ausência de invasão angiolinfática, além do estadiamento clínico inicial. Com relação ao tratamento instituído, foi avaliado o tipo de cirurgia realizada, o tipo de abordagem nodal axilar e o tipo de quimioterapia que as pacientes receberam.

Também foi estudada a resposta patológica ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, quando realizado. A resposta patológica completa foi definida como o desaparecimento da lesão invasiva em mama e axila, isto é, tumores ypT0 ou ypTis e ypN0 na avaliação histopatológica da peça cirúrgica. (Cortazar, Geyer, 2015).

A sobrevida livre de recidiva foi definida como o tempo entre a cirurgia e o surgimento de evidência de recidiva, ou progressão do câncer de mama, ou óbito por qualquer causa. A sobrevida global foi definida como o tempo decorrente entre a cirurgia e o óbito por qualquer causa.

Entretanto, quando ocorreu perda de seguimento, ou quando as pacientes se encontravam livres do evento final no término do seguimento, tais casos foram censurados na data correspondente à última visita da paciente ao HCIII/INCA. O período de seguimento se deu de 1 de janeiro de 2010 a 30 de novembro de 2022.

#### **4.6 Fontes de Dados**

A coorte de pacientes analisada no presente estudo corresponde à coorte de pacientes com diagnóstico de câncer primário de mama triplo-negativo inicial, matriculadas no INCA entre 2010 e 2016, gerada a partir de estudo previamente concluído (Araujo, 2023), no qual a ferramenta de coleta consistiu em um formulário eletrônico desenvolvido através do REDCap (*Research Electronic Data Capture*).

Desta forma, as principais fontes das informações coletadas foram o Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do HCIII/INCA, os prontuários físicos das pacientes e o sistema de prontuários informatizados do INCA.

#### **4.7 Análise Estatística**

A análise estatística teve como base a comparação entre os três diferentes subgrupos de expressões HER2 (zero, 1+ e 2+ com hibridização *in situ* negativa) quanto às variáveis de interesse analisadas. A distribuição da população de estudo segundo grupo de tratamento foi descrita por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%).

Para avaliar se as diferenças encontradas entre os três grupos de comparação foram estatisticamente significativas foi utilizado o teste de Qui-quadrado. Entretanto, quando o número de casos em uma célula da tabela foi inferior a cinco foi utilizado o teste Exato de Fisher (Bussab; Morettin, 2010). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo. Dados ausentes ou sem informação foram excluídos da análise.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar as probabilidades de sobrevida livre de doença e sobrevida global em 60 meses nos diferentes grupos de expressão de HER2. O teste de hipóteses de logrank foi utilizado para comparação dos dados.

Todos os procedimentos de análise de consistência e análise estatística foram executados no software Stata 15.

## 5 RESULTADOS

Foram incluídas no presente estudo 512 mulheres com diagnóstico de câncer de mama triplo-negativo, com tumores do estágio clínico entre I e IIIC, que receberam cirurgia e quimioterapia no HCIII/INCA entre 2010 e 2016. Destas, 230 pacientes (44,9%) tinham expressão de HER2-zero, 226 (44,1%) tinham expressão de HER2 1+/3+, e 56 pacientes (10,9%) tinham expressão de HER2 2+/3+ (Tabela 1).

A média de idade entre as pacientes avaliadas foi de 51 anos (IC 95% 50,7% - 52,9%), destacando-se que 40% estavam abaixo dos 50 anos no momento do diagnóstico. A maioria das pacientes tinha raça autodeclarada não branca (52,3%). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ) do ponto de vista sociodemográfico entre as pacientes com expressão HER2 zero, 1+ e 2+ avaliadas (Tabela1).

Com relação à menopausa, não foi possível encontrar registro de informação sobre 48 pacientes. Dentre as pacientes analisadas, 39% estavam na pré-menopausa e 61% na pós-menopausa. A maioria das pacientes incluídas possuía *performance status* (PS) entre 0 (67,5%) e 1 (26,5%), conforme a escala ECOG.

A proporção das pacientes com comorbidades e sem comorbidades foi similar. A comorbidade mais frequente foi hipertensão arterial sistêmica (HAS), e em segundo lugar a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ambas relacionadas clinicamente à síndrome metabólica. Cabe destacar que 10% das pacientes não tinham informação sobre comorbidades ao diagnóstico em prontuário.

No que diz respeito às características clínicas analisadas, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as categorias de expressão de HER2 (Tabela 1).

Em relação às características do tumor, a lateralidade teve distribuição semelhante entre as pacientes avaliadas. Apenas 9% das pacientes foram classificadas como estágio I ao diagnóstico, enquanto 46% e 45% foram classificadas como estágios II e III, respectivamente (Tabela 2).

**Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas das pacientes nos diferentes grupos de expressão de HER2.**

<b>Grupos de expressões HER2</b>									
<b>Características das Pacientes</b>	<b>0+</b>		<b>1+/3+</b>		<b>2+/3+ Fish neg</b>		<b>Total</b>		<b>Valor de p</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>230</b>	<b>44.92</b>	<b>226</b>	<b>44.14</b>	<b>56</b>	<b>10.94</b>	<b>512</b>	<b>100</b>	
<b>Faixa Etária</b>									$p = 0.074$
Até 49 anos	105	45,65%	82	36,28%	19	33,93%	206	40,23%	
50 e +	125	54,35%	144	63,72%	37	66,07%	306	59,77%	
<b>Raça</b>									$p = 0.250$
Branca	106	46,09%	117	51,77%	21	37,50%	244	47,66%	
Preta	43	18,70%	42	18,58%	10	17,86%	95	18,55%	
Parda	81	35,22%	67	29,65%	25	44,64%	173	33,79%	
<b>Menopausa</b>									$p = 0.104$
Pós-menopausa	114	55,61%	137	64,93%	32	66,67%	283	60,99%	
Pré-menopausa	91	44,39%	74	35,07%	16	33,33%	181	39,01%	
<b>ECOG / PS</b>									$p = 0.311$
0	150	66,67%	157	71,04%	39	73,58%	346	69,34%	
1	65	28,89%	60	27,15%	11	20,75%	136	27,25%	
2	8	3,56%	2	0,90%	3	5,66%	13	2,61%	
3	2	0,89%	2	0,90%	0	0,00%	4	0,80%	
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>									$p = 0.242$
Sim	97	42,17%	89	39,38%	29	51,79%	215	41,99%	
Não	133	57,83%	137	60,62%	27	48,21%	297	58,01%	
<b>Diabetes Mellitus</b>									$p = 0.953$
Sim	23	10,00%	21	9,29%	5	8,93%	49	9,57%	
Não	207	90,00%	205	90,71%	51	91,07%	453	88,48%	

Sem informação: menopausa = 48 pacientes; ECOG/PS = 13 pacientes.

O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma ductal infiltrante, representando 95% dos casos, seguido por carcinoma lobular infiltrante (2,3%) e carcinoma metaplásico (1,7%). A maior parte das pacientes avaliadas apresentou tumor com grau histológico 3 (63%), e um percentual ainda significativo grau 2 (33,8%) (Tabela 2).

A invasão angiolinfática estava presente na minoria dos tumores. Na análise de 459 pacientes, para as quais a informação desta variável estava disponível, a invasão angiolinfática estava presente em maior proporção dentre as pacientes com HER2 1+/3+ ( $p = 0,047$ ).

Dados sobre a expressão do Ki-67 não foram registrados em prontuário ou estavam ausentes para cerca de 40% das pacientes, inviabilizando a análise estatística desta variável.

A análise das características do tumor e do seu perfil histológico entre as diferentes expressões de HER2 foi semelhante, não sendo encontrada diferença estatística para a grande maioria neste aspecto ( $p > 0,05$ ) (Tabela 2).

Mais da metade das pacientes estudadas ( $n = 356$ ) receberam quimioterapia neoadjuvante como primeiro tratamento, seguida de cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante. O esquema de quimioterapia em cerca de 83% dos casos, incluindo neoadjuvância e adjuvância, foi baseado em antraciclina associada a taxane, padrão atual de tratamento no SUS (Tabela 3).

O tratamento cirúrgico se dividiu em mastectomia total, realizada pela maior parte das pacientes (74,4%) e cirurgia conservadora de mama (25%). O esvaziamento nodal da axila foi a abordagem preferida na maioria das pacientes avaliadas (73%). A estratégia cirúrgica de tratamento efetuada teve proporções semelhantes nos diferentes subgrupos de expressão de HER2, sem diferença estatística entre eles (Tabela 3).

Dentre as 356 pacientes que receberam tratamento quimioterápico neoadjuvante, foi possível caracterizar a resposta patológica em 336 casos. No presente estudo, observou-se que a resposta patológica completa foi alcançada em 18,75% dos casos, e que a proporção de resposta patológica completa foi semelhante entre os subgrupos de HER2 zero, 1+ e 2+ (Tabela 4).

**Tabela 2 - Características do tumor nos diferentes grupos de expressão HER2.**

<b>Grupos de expressões HER2</b>									
<b>Características do Tumor</b>	<b>0+</b>		<b>1+/3+</b>		<b>2+/3+ Fish neg</b>		<b>Total</b>		<b>Valor de p</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>230</b>	<b>44.92</b>	<b>226</b>	<b>44.14</b>	<b>56</b>	<b>10.94</b>	<b>512</b>	<b>100</b>	
<b>Lateralidade</b>									
Direita	114	49,57%	106	46,90%	26	46,43%	246	48,05%	$p = 0.823$
Esquerda	116	50,43%	120	53,10%	30	53,57%	266	51,95%	
<b>Estadiamento Clínico</b>									
I	19	8,26%	20	8,85%	7	12,50%	46	8,98%	$p = 0.733$
II	101	43,91%	108	47,79%	26	46,43%	235	45,90%	
III	110	47,83%	98	43,36%	23	41,07%	231	45,12%	
<b>Tipo Histológico</b>									
Carcinoma Ductal Infiltrante	222	96,52%	216	95,58%	50	89,29%	488	95,31%	$p = 0.219$
Carcinoma Lobular Infiltrante	5	2,17%	4	1,77%	3	5,36%	12	2,34%	
Carcinoma Metaplásico	1	0,43%	3	1,33%	2	3,57%	6	1,17%	
Outro	2	0,87%	3	1,33%	1	1,79%	6	1,17%	
<b>Grau Histológico</b>									
Grau 1	2	0,88%	4	1,80%	0	0,0%	6	1,19%	$p = 0.830$
Grau 2	77	33,92%	75	33,78%	21	38,89%	173	34,39%	
Grau 3	148	65,20%	143	64,41%	33	61,11%	324	64,41%	
<b>Invasão Angiolinfática</b>									
Sim	22	10,43%	38	18,91%	6	12,77%	66	14,38%	$p = 0.047$
Não	189	89,57%	163	81,09%	41	87,23%	393	85,62%	

Sem informação: grau histológico = 9 pacientes; IAL = 53 pacientes.

**Tabela 3** - Estratégias de tratamento nos diferentes grupos de expressão HER2.

<b>Grupos de expressões HER2</b>									
<b>Estratégia de Tratamento Recebida</b>	<b>0+</b>		<b>1+/3+</b>		<b>2+/3+ Fish neg</b>		<b>Total</b>		<b>Valor de p</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>230</b>	<b>44.92</b>	<b>226</b>	<b>44.14</b>	<b>56</b>	<b>10.94</b>	<b>512</b>	<b>100</b>	
<b>Primeiro tratamento recebido</b>									$p < 0.001$
QT neoadjuvante	185	80,43%	138	61,06%	33	58,93%	356	69,53%	
Cirurgia	45	19,57%	88	38,94%	23	41,07%	156	30,47%	
<b>Primeiro Esquema de QT</b>									$p = 0.001$
Antraciclinas	7	3,04%	26	11,56%	3	5,36%	36	7,05%	
Taxanes	23	10,00%	12	5,33%	7	12,50%	42	8,22%	
Antraciclinas + Taxanes	199	86,52%	185	82,22%	44	78,57%	428	83,76%	
Outro	1	0,43%	2	0,89%	2	3,57%	5	0,98%	
<b>Tipo de Cirurgia</b>									$p = 0.468$
Cirurgia Conservadora	59	25,65%	56	24,78%	13	23,21%	128	25,00%	
Mastectomia total	171	74,35%	168	74,34%	42	75,00%	381	74,41%	
Outro	0	0	2	0,88%	1	1,79%	3	0,59%	
<b>Esvaziamento axilar</b>									$p = 0.422$
Sim	172	75,11%	159	70,35%	43	76,79%	374	73,19%	
Não	57	24,89%	67	29,65%	13	23,21%	137	26,81%	

**Tabela 4** – Resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante nas diferentes expressões de HER2.

Grupos de expressões HER2									
Resposta Patológica	0+		1+/3+		2+/3+ Fish neg		Total		Valor de <i>p</i>
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>TOTAL</b>	<b>172</b>	<b>51,19%</b>	<b>132</b>	<b>39,29%</b>	<b>32</b>	<b>9,52%</b>	<b>336</b>	<b>100</b>	
<b>Resposta Patológica Completa</b>									<i>p</i> = 0.976
Sim	33	19,19%	24	18,18%	6	18,75%	63	18,75%	
Não	139	80,81%	108	81,82%	26	81,25%	273	81,25%	

De acordo com os dados obtidos, metade das pacientes não apresentaram recidiva de doença em 108 meses e metade das pacientes estavam vivas em 123 meses.

Em 60 meses, foram observadas 153 recidivas de doença (aproximadamente 30%), com predominância de recidiva sistêmica em sítio visceral (17,8%) em comparação à recidiva local ou regional (8,6%). A Tabela 5 mostra o padrão de recidiva encontrado no presente estudo, em que não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos avaliados. A recidiva também foi mais frequente em pacientes com estágio mais avançado de doença inicial.

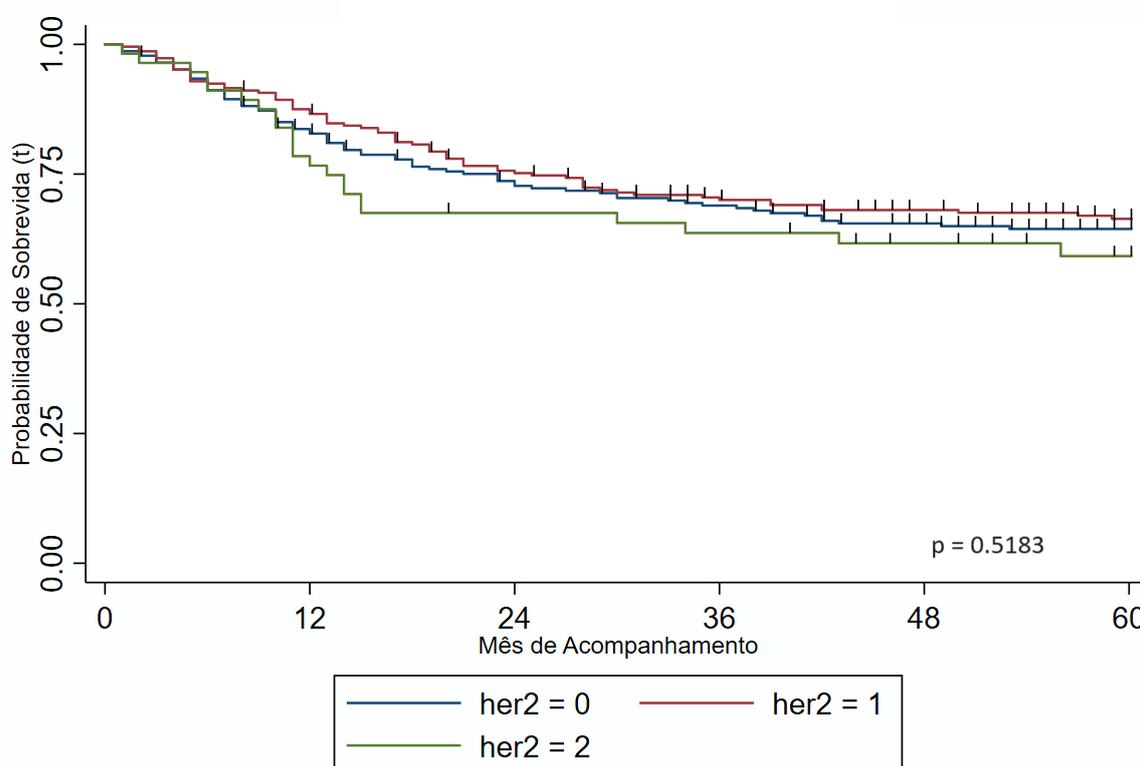
No período de 60 meses, foram observados 154 óbitos, o que corresponde a 30% dos casos. Também não houve diferença na proporção de óbitos entre as diferentes expressões de HER2 analisadas (Tabela 5).

A probabilidade de sobrevida livre recidiva (SLR) na coorte estudada aos 60 meses foi de 64,3% (IC 95% 59% - 68%). Para o subgrupo HER2-zero a sobrevida livre de recidiva de doença foi de 63,8% em 60 meses (IC 95% 57% - 69%), para HER2 1+/3+ de 66,05% (IC 95% 59% - 71%) e para HER2 2+/3+ foi de de 59,2% (IC 95% 44% - 71%), conforme demonstrado na Figura 1. Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos grupos ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 5** - Desfechos, em 60 meses, nos diferentes grupos de expressão HER2.

<b>Grupos de expressões HER2</b>									
<b>Desfechos em 60 meses</b>	<b>0+</b>		<b>1+/3+</b>		<b>2+/3+ Fish neg</b>		<b>Total</b>		<b>Valor de p</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>230</b>	<b>44.92</b>	<b>226</b>	<b>44.14</b>	<b>56</b>	<b>10.94</b>	<b>512</b>	<b>100</b>	
<b>Recidiva</b>									
Sim	71	31,00%	64	28,57%	18	32,14%	153	30,06%	$p = 0.799$
Não	158	69,00%	160	71,43%	38	67,86%	356	69,94%	
<b>Local de Recidiva</b>									
<b>Locorregional</b>									
Sim	19	8,26%	21	9,29%	4	7,14%	44	8,59%	$p = 0.899$
Não	211	91,74%	205	90,71%	52	92,86%	468	91,41%	
<b>Sítio Visceral</b>									
Sim	42	18,26%	35	15,49%	14	25,00%	91	17,77%	$p = 0.241$
Não	188	81,74%	191	84,51%	42	75,00%	421	82,23%	
<b>Sítio Não-visceral</b>									
Sim	40	17,39%	35	15,49%	11	19,64%	86	16,80%	$p = 0.719$
Não	190	82,61%	191	84,51%	45	80,36%	426	83,20%	
<b>Sistema Nervoso Central</b>									
Sim	30	13,04%	17	7,52%	9	16,07%	56	10,94%	$p = 0.072$
Não	200	86,96%	209	92,48%	47	83,93%	456	89,06%	
<b>Óbito</b>									
Sim	69	30,00%	65	28,76%	20	35,71%	154	30,08%	$p = 0.597$
Não	161	70,00%	161	71,24%	36	64,29%	358	69,92%	

**Figura 1** – Curva de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida livre de recidiva em 60 meses estratificada pelo subgrupo de expressão HER2



As pacientes com mais de 50 anos tiveram melhor probabilidade de sobrevida livre de recidiva (67,8%, IC 95% de 62% - 72,9%) em comparação com as mulheres com idade menor (58,9%, com IC 95% de 51,7% - 65,4%), com  $p < 0,05$ . Houve uma tendência à pior SLR nas pacientes de raça negra (57,2%), comparado à população parda (62,3%) e branca (68,3%), com valor de  $p < 0.02$ .

A presença de HAS e DM como comorbidade não afetou o desfecho com relação à recidiva da doença. Na avaliação quanto ao subtipo e grau histológico também não houve diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida livre de recidiva. No entanto, observou-se um contraste na probabilidade de SLR para os tumores bem diferenciados (SLR de 83,3%, com IC 95% 27,3% - 97,4%) quando comparada aos tumores moderadamente (SLR de 65,5% com IC95% de 57,7% - 72,2%) e pouco diferenciados (SLR de 63,0%, com IC95% de 57,4% - 68,2%).

Por outro lado, houve clara diferença em probabilidade de sobrevida livre de recidiva, com relevância estatística (valor de  $p < 0,05$ ), em relação ao estadiamento clínico inicial e à presença ou não de invasão angiolinfática.

Cerca de metade das pacientes em estágio III cursaram com recidiva de doença em 60 meses (SLR de 49,5%, com IC 95% 42,7% - 55,9%). Enquanto isso, a sobrevida livre de recidiva no estágio II, no mesmo período de tempo, foi de 73,8% (IC95% 67,5% - 79,0%) e no estágio I de 90,0% (IC95% 75,4% - 96,2%).

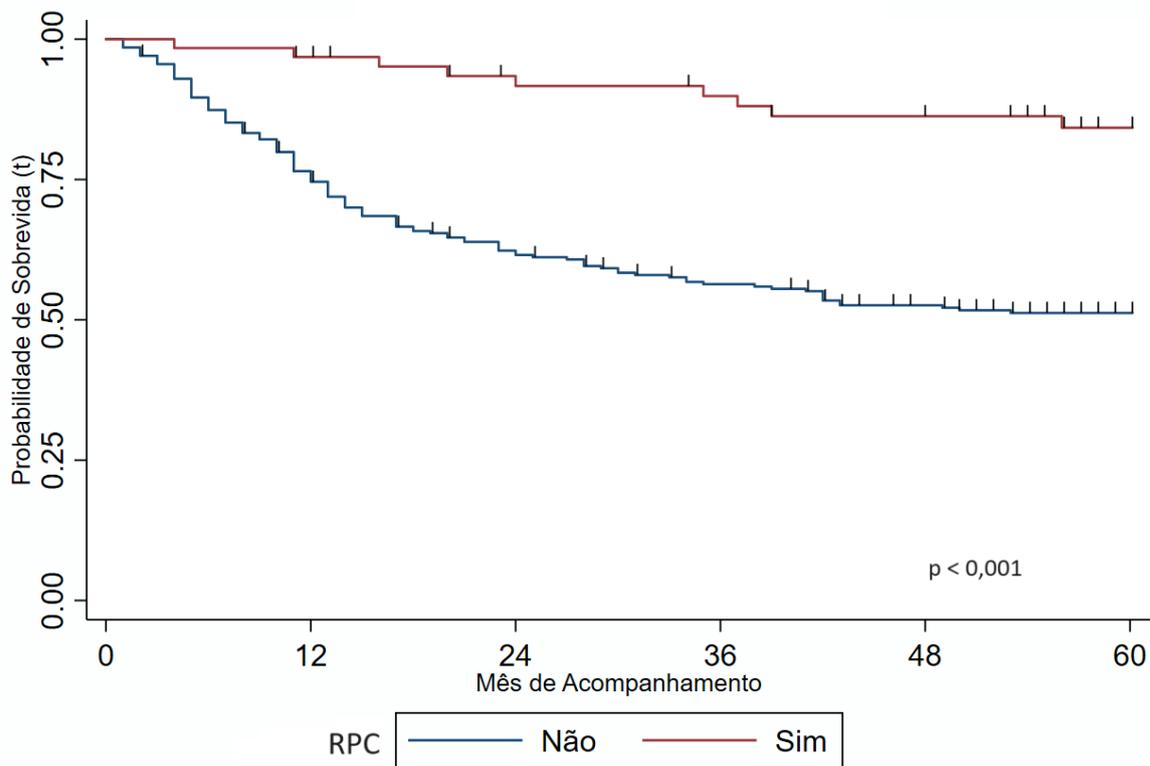
As pacientes que obtiveram resposta patológica completa (RPC) após quimioterapia neoadjuvante apresentaram melhor desfecho relacionado à sobrevida livre de recidiva de doença invasiva. Para as pacientes que obtiveram RPC, a sobrevida livre de recidiva foi de 84,1% (IC 95% 44,4% - 56,5%), enquanto para as que não obtiveram foi de 50,6% (IC 95% 71,6% - 91,5%) (Figura 2).

A sobrevida global em 60 meses na coorte total de pacientes foi de 68% (IC 95% 63% - 72%). As diferenças encontradas nos desfechos de sobrevida global entre as variáveis analisadas foram compatíveis com os resultados encontrados para sobrevida livre de recidiva de doença.

Quando separamos entre os subgrupos HER2-zero, 1+/3+ e 2+/3+, a probabilidade de sobrevida global em 60 meses foi de 68% (IC 95% 61% - 73%), 70% (IC95% 63% - 75%) e 62,8% (IC 95% 48% - 74%) respectivamente, como pode ser observado na figura 2. A coorte de pacientes com HER2 2+/3+ teve tendência discreta à pior sobrevida global em 60 meses, mas sem significância estatística (valor de  $p > 0,05$ ).

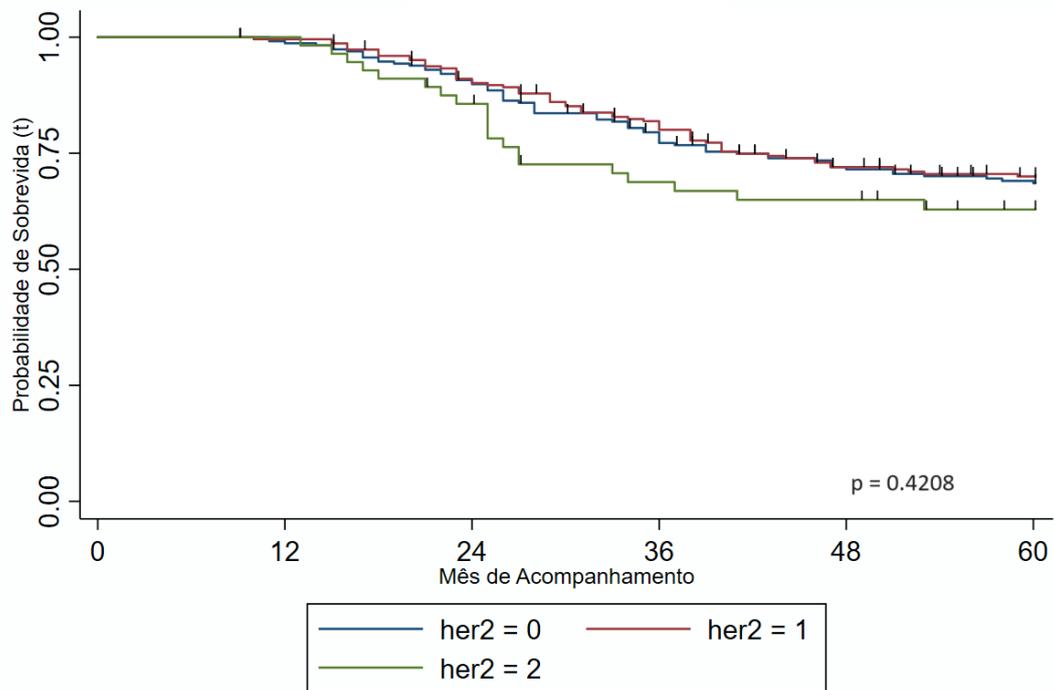
Houve menor probabilidade de sobrevida global em 60 meses para as pacientes com menos de 50 anos ao diagnóstico, de raça/cor não-branca, com tumores em estádios mais avançados, com a presença de invasão linfovascular, e que não alcançaram resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante. Essa diferença pode ser observada, respectivamente, nas figuras 4, 5, 6, 7 e 8.

**Figura 2** – Curva de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida livre de recidiva em 60 meses estratificada pela presença ou não de resposta patológica completa no grupo de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante grupo de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante

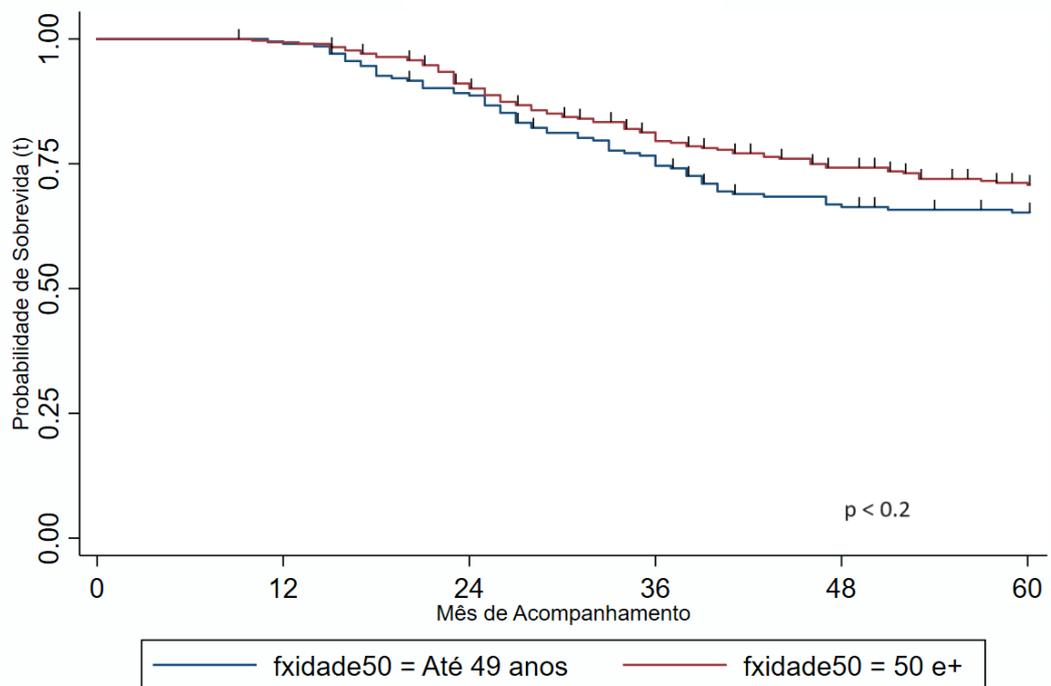


RPC = Resposta Patológica Completa

**Figura 3** – Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pelo subgrupo de expressão HER2

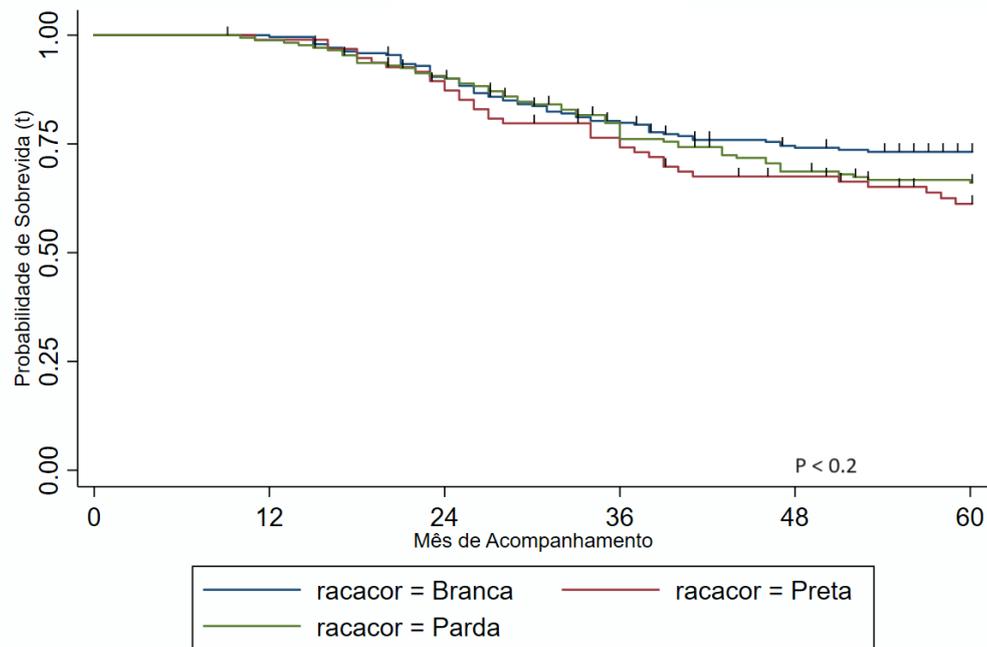


**Figura 4** – Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pela idade

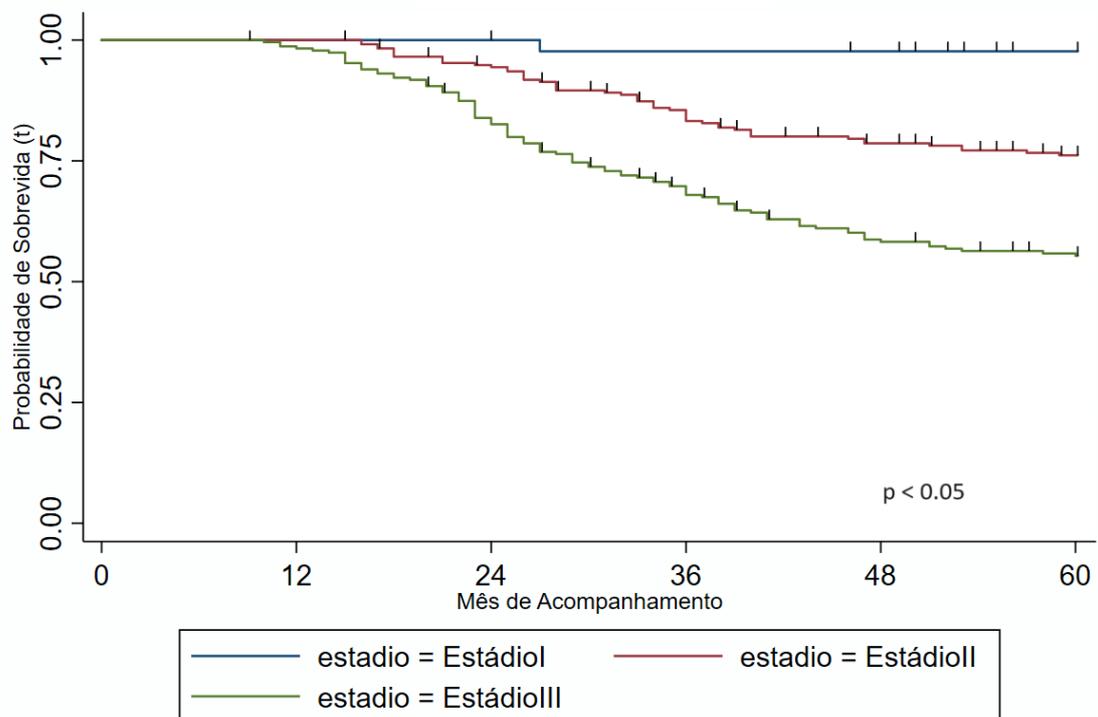


Fxidade = faixa de idade.

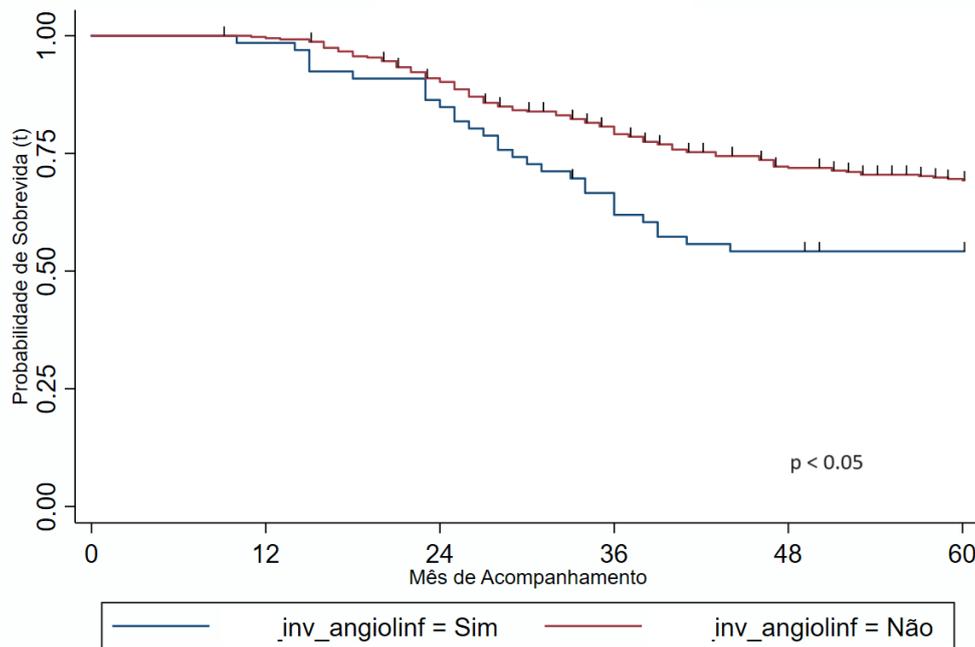
**Figura 5** - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pela raça



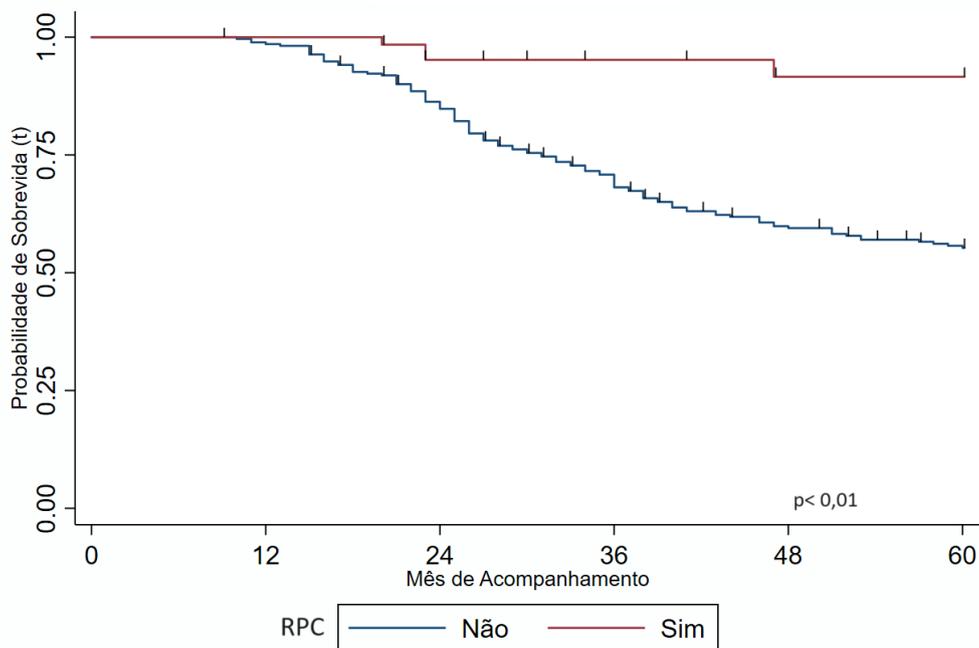
**Figura 6** - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pelo estadiamento clínico inicial



**Figura 7** – Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pela presença ou não de invasão angiolímfática



**Figura 8** – Curva de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida global em 60 meses estratificada pela presença ou não de resposta patológica completa no grupo de pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante



## 6 DISCUSSÃO

O câncer de mama triplo-negativo possui um comportamento clínico desafiador, o que torna essencial um conhecimento aprofundado acerca das suas particularidades, objetivando o manejo adequado das pacientes afetadas por esta.

A emergência de uma nova categorização quanto ao *status* HER2 dissociou a baixa e moderada expressão de HER2 pela IHQ (1+ e 2+/3+) de nenhuma expressão (HER2-zero), com impacto em termos de perspectiva de tratamento direcionado para as pacientes portadoras de neoplasia maligna de mama metastática, incluindo as pacientes com tumores triplo-negativo. Nesse sentido, busca-se entender a epidemiologia da doença com as diferentes expressões desse biomarcador.

Os resultados encontrados no presente estudo sugerem que os fatores sócio-demográficos, clínicos, anatomopatológicos e os desfechos de resposta patológica completa após tratamento neoadjuvante, de sobrevida livre de recidiva e de sobrevida global em 60 meses não diferem de forma estatisticamente significativa entre os diferentes subgrupos de expressão HER2 (HER2-zero, HER2 1+ e HER2 2+/ISH negativo). Tais achados são compatíveis com dados evidenciados em estudos retrospectivos internacionais (Jacot *et al.*, 2021; de Moura Leite *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2022; Agostinetti *et al.*, 2021; Tarantino *et al.*, 2022).

No panorama de doença triplo-negativa inicial, Jacot *et al.* avaliaram uma coorte de 296 pacientes, que incluiu exclusivamente pacientes com doença inicial triplo-negativa. Neste estudo, a minoria das pacientes (16,3%) era HER2-low e nenhuma associação estatística foi encontrada estratificando os pacientes de acordo com outros grupos de níveis de expressão de HER2 (zero vs. 1+ vs. 2+; zero vs. 1+/2+) para sobrevida global (Jacot *et al.*, 2021).

Outros estudos retrospectivos que também incluíram pacientes hormônio-negativo não encontraram uma associação entre *status* HER2-low e taxa de resposta patológica completa, sobrevida livre de recidiva ou de sobrevida global em câncer de mama triplo-negativo localizado. Da mesma forma, as características patológicas inerentes aos tumores parecem não ter influência (de Moura Leite *et al.*, 2021; Agostinetti *et al.*, 2021; Tarantino *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2022).

A partir da análise de quatro estudos clínicos que incluíram apenas pacientes candidatas à neoadjuvância, Denkert *et al.* obtiveram uma coorte de 1162 pacientes

com tumores triplo-negativos, das quais 34% eram HER2-low. Não foi encontrada diferença em termos de resposta patológica completa entre as expressões HER2 (Denkert *et al.*, 2021).

De forma controversa, neste mesmo estudo foi evidenciada uma maior sobrevida livre de recidiva e maior sobrevida global em 3 anos para as pacientes com tumores HER2-low quando comparadas às pacientes HER2-zero apenas no subgrupo de pacientes CMTN que não atingiram resposta patológica completa, sugerindo uma diferença de sobrevida nas pacientes resistentes à quimioterapia (Denkert *et al.*, 2021).

Em estudo multicêntrico realizado na Coreia, que englobou 6.934 pacientes com CMTN, foi reportada uma tendência à melhor sobrevida câncer de mama específica para as pacientes com CMTN HER2-low (Won *et al.*, 2022). Resultados similares foram encontrados em estudo multicêntrico asiático conduzido por Tan *et al.*, em que a doença HER2-low teve uma tendência não significativa para melhor sobrevida livre de recidiva, mas uma SG significativamente mais longa do que na doença HER2-zero (Tan *et al.*, 2022).

Já no cenário de doença metastática, níveis baixos de expressão HER2 pela IHQ não parecem ter relação com características clínicas e patológicas e nem influência em termos de sobrevida livre de progressão ou de sobrevida global. Tais resultados são reportados em estudo publicado em 2021 por Hein *et al.*, que incluíram 154 pacientes com CMTN, e também alcançados por Schettini *et al.* no mesmo ano, que avaliaram coorte multicêntrica de 706 pacientes com CMTN, em que apenas 36,6% das pacientes tinham HER2-low. (Hein *et al.*, 2021); (Schettini *et al.*, 2021).

Foi publicada, em 2023, pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO) uma revisão sistemática e meta-análise acerca do valor prognóstico representado pelo status HER2-low no câncer de mama inicial e avançado. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada com relação a taxas de resposta patológica completa entre pacientes com tumores HER2-low e HER2-zero receptor hormonal negativos (Molinelli *et al.*, 2023).

O mesmo grupo reportou que, no cenário de doença inicial, o subgrupo HER2-low foi associado a uma SLD maior na população geral e em pacientes com doença hormônio-positiva, ao passo que não houve diferença significativa na coorte de pacientes com tumores triplo-negativo. Em termos de sobrevida global, as evidências

foram melhores para o subgrupo HER2-low, independentemente do status do receptor hormonal e do estadiamento inicial ou avançado (Molinelli *et al.*, 2023).

Apesar da diferença em termos de sobrevida global encontrada em alguns estudos para as pacientes com tumores triplo-negativos em estágio inicial, a magnitude do benefício estatístico parece ser discreta, e parece não traduzir em futura mudança de prática clínica. Para isso, estudos prospectivos dedicados a essa coorte de pacientes são necessários. Na população geral, sugere-se que melhores taxas de sobrevida associadas aos tumores com expressão HER2-low podem ser derivadas da sua maior prevalência em tumores luminais (Agostinetti *et al.*, 2021; Denkert *et al.*, 2021; Schettini *et al.*, 2021; Won *et al.*, 2022; Tarantino *et al.*, 2022).

Na população estudada, encontramos uma proporção significativa de pacientes com tumores HER2-low (55%), que suplantou a população de pacientes HER2-zero (45%).

Os materiais obtidos através de biópsia de lesões apresentadas pelas pacientes não foram revisados quanto à expressão do biomarcador HER2 para o presente estudo. No entanto, todas as biópsias das pacientes matriculadas e tratadas no Instituto Nacional de Câncer no Hospital do Câncer III são analisadas de forma centralizada por patologistas com expertise em câncer de mama, de acordo com as diretrizes e recomendações de testagem para HER2 da ASCO/CAP vigentes no período estudado.

Tendo em vista o caráter observador-dependente do teste, taxas significativas de discordância entre patologistas avaliadores no estabelecimento de pontuação 0, 1+ e 2+ com a imuno-histoquímica podem representar uma adversidade para a correta classificação HER2, principalmente levando em consideração os tratamentos emergentes com atividade em tumores HER2-low (Robbins *et al.*, 2023).

Em 2023, o Colégio Americano de Patologistas (CAP) reafirmou as recomendações para classificação anteriormente publicadas, e recomendou melhores práticas para distinguir os resultados expressões 1+ de 0, uma vez a elegibilidade para tratamento com Trastuzumabe-Deruxtecan pode depender de diferenças sutis entre estas duas categorizações (Wolff *et al.*, 2023).

Outros fatores que devem ser levados em consideração para manejo adequado constituem a heterogeneidade intratumoral de HER2, a alteração do status

de HER2 após quimioterapia neoadjuvante ou durante progressão metastática (Tarantino *et al.*, 2022; Hu *et al.*, 2023).

Indo além da avaliação do biomarcador HER2, foi possível realizar, através do presente estudo, uma análise extensa e aprofundada das características clínicas e prognósticas das pacientes com diagnóstico de câncer de mama triplo-negativo inicial tratadas no INCA, instituição pública de referência no Rio de Janeiro.

A análise realizada aponta uma idade média de mulheres jovens (51 anos) e uma proporção significativa de pacientes na pré-menopausa (39%) no momento do diagnóstico. Em estudo publicado em 2007 por Dent *et al.*, a idade média das pacientes com CMTN foi de 53 anos, semelhante à encontrada no estudo brasileiro AMAZONA, publicado em 2019. Neste último, a proporção de pacientes na pré-menopausa foi de 38,1% (Dent *et al.*, 2007; Simon *et al.*, 2019).

A maior proporção de pacientes com tumores mais avançados (II e III) ao diagnóstico também foi compatível com o conhecimento vigente sobre os tumores triplo-negativos. No entanto, o presente estudo mostrou uma porcentagem menor de pacientes em estágio I (8% vs. 15,4%), menor de pacientes em estágio II (45% vs. 54%) e maior em estágio III (45% vs. 30,6%) em comparação com o estudo AMAZONA. A preponderância de tumores de alto grau (G3) também coincide com dados da literatura (Dent *et al.*, 2007; Simon *et al.*, 2019).

A maior parte das pacientes foi submetida a tratamento com quimioterapia neoadjuvante antes da ressecção cirúrgica. Este achado está diretamente associado ao estadiamento mais avançado ao diagnóstico. Conforme protocolos nacionais de tratamento, as rotinas de assistência não contemplavam tratamento com platinas, imunoterapia ou tratamento sistêmico pós neoadjuvância.

O esquema de quimioterapia mais frequentemente utilizado foi baseado em antraciclina associada a taxane, padrão atual da rotina de tratamento do CMTN no SUS, o que permite inferir que as pacientes do presente estudo receberam o tratamento disponível mais adequado em relação à doença apresentada.

Em 60 meses, cerca de 30% das pacientes da coorte estudada apresentaram recidiva de doença, o que representa um número próximo ao encontrado em estudos publicados previamente. O mesmo padrão de recidiva mais frequentemente visceral/a distância também foi corroborado (Dent *et al.*, 2007; Steward *et al.*, 2014).

A sobrevida global, em 60 meses, foi de 68%. Em trabalho publicado por Steward *et al.*, a sobrevida global em 5 anos foi de 76,3%. Entretanto, deve-se ressaltar que a proporção de pacientes em estágio III avaliada era menos expressiva (13%). Em estudo conduzido na América Latina, a sobrevida global, no mesmo período, das pacientes com tumores do subtipo basal-like foi de 66,3% (de Almeida *et al.*, 2022).

Da mesma forma, os dados de sobrevida global por estágio clínico ao diagnóstico são comparáveis aos encontrados no estudo brasileiro AMAZONA para estágio I (97,6% vs 100%), estágio II (76,1% vs 86,8%) e estágio III (54,8% vs 56,12%). É relevante notar que, no estudo AMAZONA, foram incluídas pacientes tratadas em 2001 e 2006, também no cenário privado, e na nossa avaliação, cerca de 10 anos após (2010 a 2016), ainda obtivemos resultados semelhantes de sobrevida para as pacientes com câncer de mama triplo-negativo.

Nosso estudo possui algumas limitações. Dentre elas, trata-se de uma análise retrospectiva, podendo ocorrer potenciais vieses associados, bem como a falta de informações devido à ausência de anotação de dados em prontuário. Por exemplo, dados referentes à imuno-histoquímica para antígeno de proliferação celular, o Ki-67, estavam ausentes em cerca de 40% dos casos. Além disso, a causa do óbito não foi encontrada para a maioria dos eventos, por esta razão, não foi possível estimar os riscos associados à sobrevida específica.

Apesar destas fraquezas, em nosso conhecimento, esta configura uma das maiores coortes de pacientes de câncer de mama triplo-negativo em estágio inicial com análise a partir de dados individuais de prontuário de uma única instituição, sendo a maior do Brasil. Diante disso, consideramos que esta coorte de pacientes estudada reflete o panorama nacional das pacientes portadoras de câncer de mama triplo-negativo inicial tratadas no âmbito do SUS.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados no presente estudo corroboram os dados disponíveis na literatura mundial e brasileira que descrevem o predomínio de características de mau prognóstico e um curso de doença mais agressivo atribuídos aos tumores triplo-negativos. Os dados evidenciados com relação aos diferentes subgrupos de expressão HER2 favorecem a hipótese de que os tumores triplo-negativos HER2-low com diferentes expressões do HER2, não possuem prognóstico ou características clínicas distintas, em relação aos tumores HER2-zero.

## REFERÊNCIAS

- AGOSTINETTO, E. *et al.* HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. **Cancers**, v. 13, n. 11, p. 2824, 2021.
- ARAUJO, R. M. **Impacto do tratamento local no prognóstico das pacientes com câncer de mama triplo-negativo inicial, INCA, 2010-2016.** / Rodrigo Moura de Araujo, Rio de Janeiro, 2023.
- BUSSAB, W.; MORETTIN, P. **Estatística Básica (Em Português do Brasil).** [s.l.] Saraiva, 2010.
- CARAMELO, O. *et al.* Efficacy of different neoadjuvant treatment regimens in BRCA-mutated triple negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, v. 20, n. 1, p. 34, 2022.
- CORTAZAR, P.; GEYER, C. E. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 22, n. 5, p. 1441–1446, 2015.
- DE ALMEIDA, L. M. *et al.* Socioeconomic, Clinical, and Molecular Features of Breast Cancer Influence Overall Survival of Latin American Women. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 845527, 2022.
- DE MOURA LEITE, L. *et al.* HER2-low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 190, n. 1, p. 155–163, 2021.
- DENKERT, C. *et al.* Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 8, p. 1151–1161, 2021.
- DENT, R. *et al.* Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 15, p. 4429–4434, 2007.
- GEYER, C. E. *et al.* Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 33, n. 12, p. 1250–1268, 2022.
- GEYER, C. E. *et al.* Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. **Annals of Oncology**, v. 33, n. 4, p. 384–394, 2022.
- HAMMOND, M. E. H. *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version). **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 134, n. 7, p. e48–e72, 2010.

- HEIN, A. *et al.* Prognostic effect of low-level HER2 expression in patients with clinically negative HER2 status. **European Journal of Cancer**, v. 155, p. 1–12, 2021.
- HOU, Y.; NITTA, H.; LI, Z. HER2 Intratumoral Heterogeneity in Breast Cancer, an Evolving Concept. **Cancers**, v. 15, n. 10, p. 2664, 2023.
- HU, Z. *et al.* The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. **BMC Genomics**, v. 7, n. 1, p. 96, 2006.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023**: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 19 julho 2023.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Cancer today**. Lyon: WHO, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em: 19 julho 2023.
- JACOT, W. *et al.* Prognostic Value of HER2-Low Expression in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. **Cancers**, v. 13, n. 23, p. 6059, 2021.
- LOIBL, S. *et al.* Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNESS): a randomised, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 4, p. 497–509, 2018.
- MASUDA, N. *et al.* Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 22, p. 2147–2159, 2017.
- MITTENDORF, E. A. *et al.* Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10257, p. 1090–1100, 2020.
- MODI, S. *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 1, p. 9–20, 2022.
- MOLINELLI, C. *et al.* Prognostic value of HER2-low status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **ESMO Open**, v. 8, n. 4, p. 101592, 2023.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. **HR-/HER2- Breast Cancer (Female only)**. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html>. Acesso em: 19 julho 2023.
- ROBBINS, C. J. *et al.* multi-institutional assessment of pathologist scoring HER2 Immunohistochemistry. **Modern Pathology**, v. 36, n. 1, p. 100032, 2023.

SCHETTINI, F. *et al.* Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. **npj Breast Cancer**, v. 7, n. 1, p. 1, 2021.

SCHMID, P. *et al.* Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 9, p. 810–821, 2020.

SCHMID, P. *et al.* Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 6, p. 556–567, 2022.

SEER. An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2023 Apr 19. [updated: 2023 Nov 16; cited 2024 Mar 9]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>. Data source(s): SEER Incidence Data, November 2022.

SIMON, S. D. *et al.* Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. **The Breast**, v. 44, p. 113–119, 2019.

STEWARD, L. *et al.* predictive factors and patterns of recurrence in patients with triple negative breast cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 21, n. 7, p. 2165–2171, 2014.

TAN, R. S. Y. C. *et al.* HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2-low non-metastatic breast cancer: an international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis. **BMC Medicine**, v. 20, n. 1, p. 105, 2022.

TARANTINO, P. *et al.* Prognostic and Biologic Significance of ERBB2-Low Expression in Early-Stage Breast Cancer. **JAMA Oncology**, 2022.

TARANTINO, P. *et al.* Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. **European Journal of Cancer**, v. 163, p. 35–43, 2022.

WOLFF, A. C. *et al.* human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO–College of American Pathologists Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 22, p. 3867–3872, 2023.

WON, H. S. *et al.* Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. **Breast Cancer Research**, v. 24, n. 1, p. 22, 2022.

XU, H. *et al.* Clinicopathological characteristics and prognosis of HER2-low early-stage breast cancer: a single-institution experience. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 1-11, 2022.