

Como citar este artigo:

Silva LC, Arruda LS, David Filho WJ, Cruz FJ, Trufelli DC, del Giglio A. Receptor hormonal negativo como fator preditivo para resposta patológica completa ao tratamento neoadjuvante de câncer de mama. *einstein* (São Paulo). 2019;17(1):eAO3434. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO3434

Autor correspondente:

Luana Carolina Ferreira Fiuza Silva
Avenida Alcântara Machado, 2.576 – Mooca
CEP: 03102-006 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 3474-4249
E-mail: lufiuza1@gmail.com

Data de submissão:

26/8/2015

Data de aceite:

20/4/2018

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2019

Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

ARTIGO ORIGINAL

Receptor hormonal negativo como fator preditivo para resposta patológica completa ao tratamento neoadjuvante de câncer de mama

Hormone receptor-negative as a predictive factor for pathologic complete response to neoadjuvant therapy in breast cancer

Luana Carolina Ferreira Fiuza Silva¹, Lilian Silva Martins de Arruda¹, Waldec Jorge David Filho¹, Felipe José Silva Melo Cruz¹, Damila Cristina Trufelli¹, Auro del Giglio¹

¹ Programa de Pós-Graduação, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

DOI: [10.31744/einstein_journal/2019AO3434](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO3434)

RESUMO

Objetivo: Definir um fator preditivo para resposta patológica completa, comparar os resultados oncológicos associados com o grau de resposta patológica, após quimioterapia neoadjuvante, e analisar a resposta patológica completa como fator prognóstico para sobrevivência global e livre de progressão de doença. **Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes admitidas no Hospital Estadual Mário Covas e Hospital Anchieta, no período de 2008 a 2012, com câncer de mama localmente avançado. Foram utilizados *status* dos receptores hormonais, proteína HER2, grau histológico e nuclear, idade do paciente ao diagnóstico e tipo histológico do tumor. A avaliação patológica do tumor foi subdividida em resposta patológica completa, definida com ausência de tumor; resposta intermediária, considerada como um estágio favorável; e resposta ruim, considerando os pacientes pouco respondedores. As informações obtidas foram submetidas à análise estatística. **Resultados:** Foram incluídas 243 pacientes. Verificou-se associação de resposta patológica completa entre HER-2 negativo, grau histológico 3, estadiamento III, receptor hormonal negativo, linfonodo positivo, maior idade e tumores mais avançados. Porém, após análise multivariada, o único fator preditivo de resposta patológica completa foi presença de receptor hormonal negativo. Ao analisar fatores prognósticos, receptor hormonal negativo permaneceu como variável independente de risco, e resposta patológica completa, como variável independente de proteção. **Conclusão:** O receptor hormonal negativo é fator preditivo isolado de resposta patológica completa e fator de risco para menor sobrevida livre de doença e sobrevida global. Já a resposta patológica completa é fator protetor para estas mesmas análises de sobrevivência.

Descritores: Neoplasias da mama/patologia; Terapia neoadjuvante; Valor preditivo dos testes; Prognóstico; Sobrevivência (Saúde Pública)

ABSTRACT

Objective: To define a predictive factor for pathologic complete response, compare the oncologic outcomes associated with the degree of pathologic response after neoadjuvant chemotherapy, and to analyze pathologic complete response as a prognostic factor for overall survival and progression-free survival. **Methods:** A retrospective study of patients admitted to *Hospital Estadual Mário Covas* and *Hospital Anchieta* from 2008 to 2012, with locally advanced breast cancer. Hormone receptor status, HER2 status, histologic and nuclear grade, age upon diagnosis and histological type of the tumor were analyzed. Pathologic evaluation of the tumor was subdivided into pathologic complete response, defined by the absence of tumor; intermediate response, considered as a favorable stage; and poor response, considering low-responder patients. Data obtained were

submitted to statistical analysis. **Results:** The study included 243 patients. There was an association of pathologic complete response with HER-2 negative, histological grade 3, stage III, hormone receptor negative, positive lymph node, older age and more advanced tumors. However, after multivariate analysis the only predictor of pathologic complete response was the presence of negative hormone receptor. By analyzing the prognostic factors, hormone receptor negative was considered as an independent risk factor, and pathologic complete response was considered as an independent protective factor. **Conclusion:** Hormone receptor negative is predictive of pathologic complete response and is an isolated risk factor for lower progression-free survival and overall survival. Pathologic complete response is a protective factor for these same survival analyses.

Keywords: Breast neoplasms/pathology; Neoadjuvant therapy; Predictive value of tests; Prognosis; Survivorship (Public Health)

INTRODUÇÃO

Desde 1979, a neoplasia de mama representa a principal causa de morte nas mulheres brasileiras. As taxas de mortalidade continuam elevadas, provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados.⁽¹⁾ O câncer de mama localmente avançado é classificado de acordo com o estadiamento preconizado pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* em IIB, IIIA, IIIB e IIIC, sendo que, destes, 25 a 30% são inoperáveis.⁽²⁾ Uma das modalidades terapêuticas é a quimioterapia neoadjuvante, a qual aumenta as chances de cirurgia conservadora, permitindo também tratamento inicial de doença micrometastática. Além disso, esta abordagem possibilita a avaliação de resistência ao esquema quimioterápico inicialmente administrado, oferecendo excelente oportunidade para determinar o melhor regime de tratamento para a paciente.^(2,3) O *M.D. Anderson Cancer Center* avaliou mais de 800 pacientes ao longo de 25 anos com doença nos estádios IIIA e IIIB, apresentando como resultados resposta objetiva em 60 a 80% dos casos, resposta completa clínica em 15 a 20% e resposta patológica completa (RPC) em 5 a 10%, aumentando a possibilidade de cirurgia conservadora.⁽⁴⁾

A RPC é definida como ausência de tumor invasivo residual em espécie cirúrgica na mama e em linfonodo axilar.^(2,4) O tamanho do tumor, o *status* do receptor hormonal, o *status* do fator de crescimento epidérmico (*HER-2 - human epidermal growth factor receptor 2*) o subtipo molecular e o tipo histológico são fatores sabidamente relacionados com a resposta patológica do tumor.⁽⁵⁾

Dos subtipos moleculares, atualmente temos os luminais, mais comuns subtipos de câncer de mama, que são caracterizados como A e B. O luminal A, que representa cerca de 60% dos casos dos carcinomas de mama, apresenta, em relação aos demais, o melhor prognóstico. Em sua maioria, são tumores que apresentam receptor de estrogênio positivo e baixo grau histológico.⁽⁶⁾

O luminal B é caracterizado por expressar genes associados ao HER2 e a um maior número de genes de proliferação celular, que incluem a expressão de genes MKi67 (Ki-67), CCNB1 e MYBL2. Seu maior índice de proliferação celular traz consigo um pior prognóstico em relação aos luminais A.⁽⁷⁾ Superexpressão do HER2 ocorre em 10 a 15% dos cânceres de mama, frequentemente apresenta os receptores hormonais negativos, e possui o segundo pior prognóstico em relação a pacientes que não apresentam esta amplificação gênica, mas o uso de terapia alvo molecular melhora o prognóstico.

O fenótipo clínico triplo negativo apresenta negatividade para os receptores hormonais e para superexpressão do HER2. Compreende principalmente o subtipo molecular basal-like e ocorre uma heterogeneidade substancial. Em um estudo de utilização de DNA e RNA identificaram-se quatro subtipos estáveis: receptor de androgênio luminal, mesenquimal, imunossuprimido basal e imunológico de base-18.⁽⁸⁾ Estes quatro subtipos possuem o pior prognóstico, com menor sobrevida livre de progressão e sobrevida global, os quais podem ser atribuídos às características biológicas.⁽⁹⁾ Duas características que ilustram isso são *BRCAness* e a taxa de proliferação de câncer de mama triplo negativo.⁽¹⁰⁾

Regimes de quimioterapia baseados em antraciclinas e taxanos aumentaram a taxa de resposta patológica completa.^(5,11) Ao contrário, no subtipo molecular luminal A, a taxa de RPC é baixa, chegando apenas a 6,7%.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

O papel da persistência de lesão *in situ* é controverso. Metanálise de um grupo alemão demonstrou que a persistência de lesão *in situ* residual está associada a menor sobrevida livre de doença (SLD) quando comparado à RPC (ausência de componente invasivo e de componente *in situ*).⁽¹⁵⁾

OBJETIVO

Definir os fatores preditivos para resposta patológica completa, bem como analisar seu papel como fator prognóstico para sobrevidas global e livre de progressão de doença.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo, em que foram incluídas pacientes acima de 18 anos, com carcinoma de mama invasivo confirmado por exame anatomopatológico, localmente avançado (estádios II e III, de acordo com o AJCC), *performance status* entre zero e 2, e sem tratamento oncológico prévio, tratadas com quimioterapia neoadjuvante seguida de ressecção cirúrgica radical ou conservadora.

Revisamos os prontuários nos hospitais vinculados à Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), no período de 2008 a 2012. Pacientes com metás-

tase à distância ao diagnóstico e/ou com segundo tumor primário foram excluídas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMABC, parecer 394.576, CAAE: 20730713.2.0000.0082.

Utilizamos o *status* dos receptores hormonais, o *status* da proteína HER2, o grau histológico e nuclear, a idade do paciente ao diagnóstico, a presença de linfonodo, e o estadiamento clínico e patológico do tumor. Os receptores de estrogênio e progesterona foram considerados positivos se $\geq 10\%$ das células coradas positivas ou escore Remmele ≥ 3 ,⁽¹⁶⁾ tendo em conta a frequência e a intensidade da coloração. O estado da proteína HER2 foi avaliado por imuno-histoquímica, sendo considerado positivo se escore igual a 3, ou positivo por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Os graus histológico e nuclear foram utilizados para representar a proliferação celular. A avaliação patológica do tumor após ressecção foi subdividida em três grupos: resposta patológica completa definida com ausência de tumor (ypT0ypN0), resposta intermediária considerada como estágio favorável (ypT1-2ypN0) e resposta ruim considerando os pacientes pouco respondedores (ypT3-4ypN1-3). Entre os fatores histopatológicos com valor prognóstico, o tamanho do tumor e o envolvimento linfonodal são variáveis de maior impacto na definição de risco individual⁽¹⁷⁾ e também na taxa de recorrência a distância de 5 a 20 anos, que nos pacientes T1N0 é de 14%, T2N0 é de 21% e, TxN+ as taxas variam de 23% a 47%.

Os tratamentos realizados foram: quimioterapia neoadjuvante com doxorrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel (AC-T); AC-T dose densa; ou outros regimes quimioterápicos, associados ou não ao trastuzumabe (em tumores HER2 positivos), seguidos de cirurgia, que incluía mastectomia radical, adenomastectomia ou quadrantectomia.

Análise estatística

Variáveis contínuas foram descritas por meio da média e do desvio padrão, ou da mediana e valores mínimo e máximo. Já variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para a comparação entre as médias de duas populações amostrais, foi utilizado o teste *t* de Student e, entre as médias de três ou mais populações, foi usada a análise de variância (ANOVA) com teste auxiliar de Bonferroni. Comparações da frequência de um fenômeno entre grupos de variáveis categóricas foram realizadas com aplicação do teste exato de Fisher e teste do χ^2 . A análise multivariada para determinar os fatores preditivos de RPC foi realizada por regressão logística, sendo consideradas na análise todas as variáveis com $p < 0,2$ na análise univariada. Para as análises de sobrevida livre de progressão de doença e global, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. As pacientes foram censuradas na data do evento (óbito e/ou progressão) ou do último contato. A comparação

entre as curvas foi realizada utilizando-se o teste de Log-rank. Tanto para a análise multivariada, quanto para a análise univariada, para determinar fatores prognósticos, foi empregado o modelo de regressão de Cox, para o cálculo da *hazard ratio* (HR) e do intervalo de confiança de 95% (IC95%) e para todas as variáveis foi considerado o valor de $p \leq 0,2$. Todas as análises foram realizadas com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0 (SPSS® Inc.; Illinois, EUA). Em todas as comparações, foi estabelecido erro alfa ou tipo I com valor $\leq 5\%$ ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Um total de 243 pacientes foi identificado com câncer de mama invasivo localmente avançado e recebeu quimioterapia neoadjuvante. A mediana de idade das pacientes foi de 52 anos, variando de 27 a 87 anos. As características clínicas e patológicas estão descritas nas tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1. Análise descritiva das características clínicas de todas as pacientes incluídas

Características	n (%) [†]
Idade, anos	
<65	199 (81,9)
>65	44 (18,1)
Mediana	52,0 \pm 13*
Cirurgia	
Quadrantectomia	50 (20,6)
Adenomastectomia	9 (3,7)
Mastectomia	184 (75,7)
Estadiamento clínico	
II	74 (30,5)
III	169 (69,5)
Tumor	
T2	44 (18,1)
T3	122 (50,2)
T4	76 (31,3)
Linfonodo	
N0	69 (28,4)
N+	174 (71,6)
Esquema QT neoadjuvante	
AC-T	174 (71,6)
AC-T dose densa	20 (8,2)
Outras	49 (20,2)
Herceptin	
Sim	47 (19,3)
Não	196 (80,7)
Progressão de doença	
Sim	171 (70,4)
Não	72 (29,6)
Recidiva local	
Sim	32 (13,2)
Não	211 (86,8)

* média \pm desvio padrão, em anos; [†] número total de pacientes incluídas, não necessariamente correspondente à soma dos itens de cada variável, devido à perda de algumas informações dos prontuários.

T2: tumor >2cm e \leq 5cm; T3: tumor >5cm; T4: tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica, pele ou ambos ou tumor inflamatório; N0: ausência de linfonodos comprometidos; N+: presença de linfonodos comprometidos; QT: quimioterapia; AC-T: doxorrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel.

continua...

....Continuação

Tabela 1. Análise descritiva das características clínicas de todas as pacientes incluídas

Características	n (%)†
Recidiva sistêmica	
Não	185 (76,1)
Ossos	22 (9,1)
Pulmão	19 (7,8)
Sistema nervoso central	9 (3,7)
Fígado	4 (1,6)
Outros	4 (1,6)
Óbito	
Não	206 (84,8)
Sim	37 (15,2)

* média ± desvio padrão, em anos; † número total de pacientes incluídas, não necessariamente correspondente à soma dos itens de cada variável, devido à perda de algumas informações dos prontuários.

T2: tumor >2cm e ≤5cm; T3: tumor >5cm; T4: tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica, pele ou ambos ou tumor inflamatório; N0: ausência de linfonodos comprometidos; N+: presença de linfonodos comprometidos; QT: quimioterapia; ACT: doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel.

Tabela 2. Características patológicas de todas as pacientes

Características	Total n (%)
Tipo histológico	
Ductal invasivo	217 (89,3)
Lobular invasivo	12 (4,9)
Outros	14 (5,8)
Grau histológico	
I	13 (5,4)
II	155 (64,0)
III	74 (30,6)
Grau nuclear	
I	4 (1,6)
II	118 (48,6)
III	121 (49,8)
Receptor hormonal	
Positivo	150 (61,7)
Negativo	93 (38,3)
Proteína HER2	
Positivo	58 (23,9)
Negativo	185 (76,1)
Resposta patológica	
Resposta patológica completa	75 (30,9)
Resposta intermediária	50 (20,6)
Resposta ruim	118 (48,6)
Tumor (ypT)	
ypT0	80 (32,9)
ypT1	32 (13,2)
ypT2	66 (27,2)
ypT3	45 (18,5)
ypT4	20 (8,2)
Linfonodo (ypN)	
ypN0	141 (58,0)
ypN+	102 (42,0)

HER-2: human epidermal growth factor receptor 2.

A mediana de seguimento das pacientes foi 32 meses, variando de 4 a 69 meses. A sobrevida global e a sobrevida livre de progressão de doença não atingiram a mediana (63,7% e 53,4%, respectivamente), sendo demonstradas na figura 1.

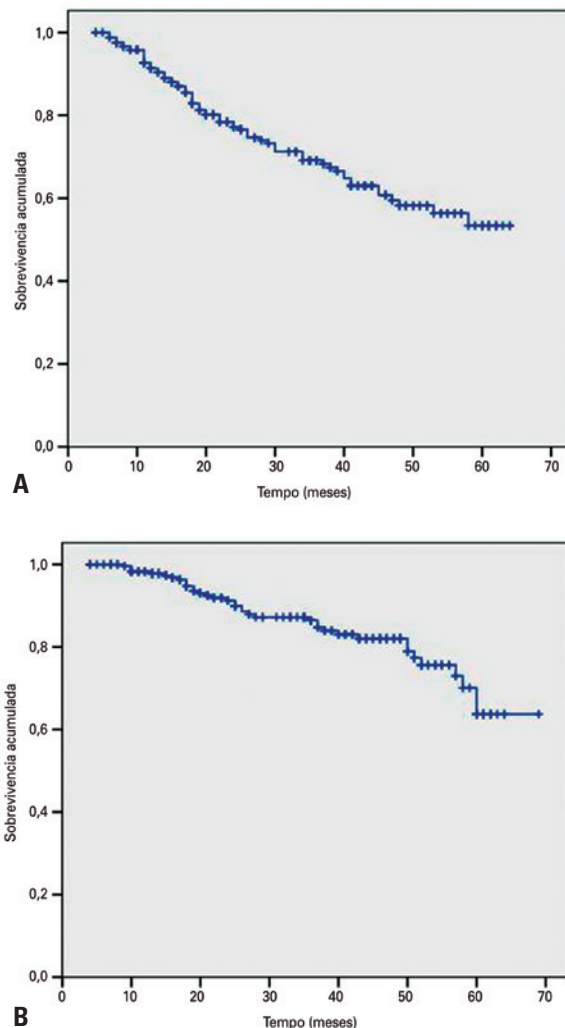


Figura 1. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. (A) Sobrevida livre de progressão de doença e (B) Sobrevida global

Fatores preditivos de resposta patológica completa

Visando avaliar os fatores preditivos de RPC, foram realizadas associações entre todas as variáveis. A análise univariada mostrou que RPC esteve associada a HER2 negativo, grau histológico 3, estadiamento III, receptor hormonal negativo, linfonodo positivo, maior idade e tumores mais avançados (T3/T4). Porém, após

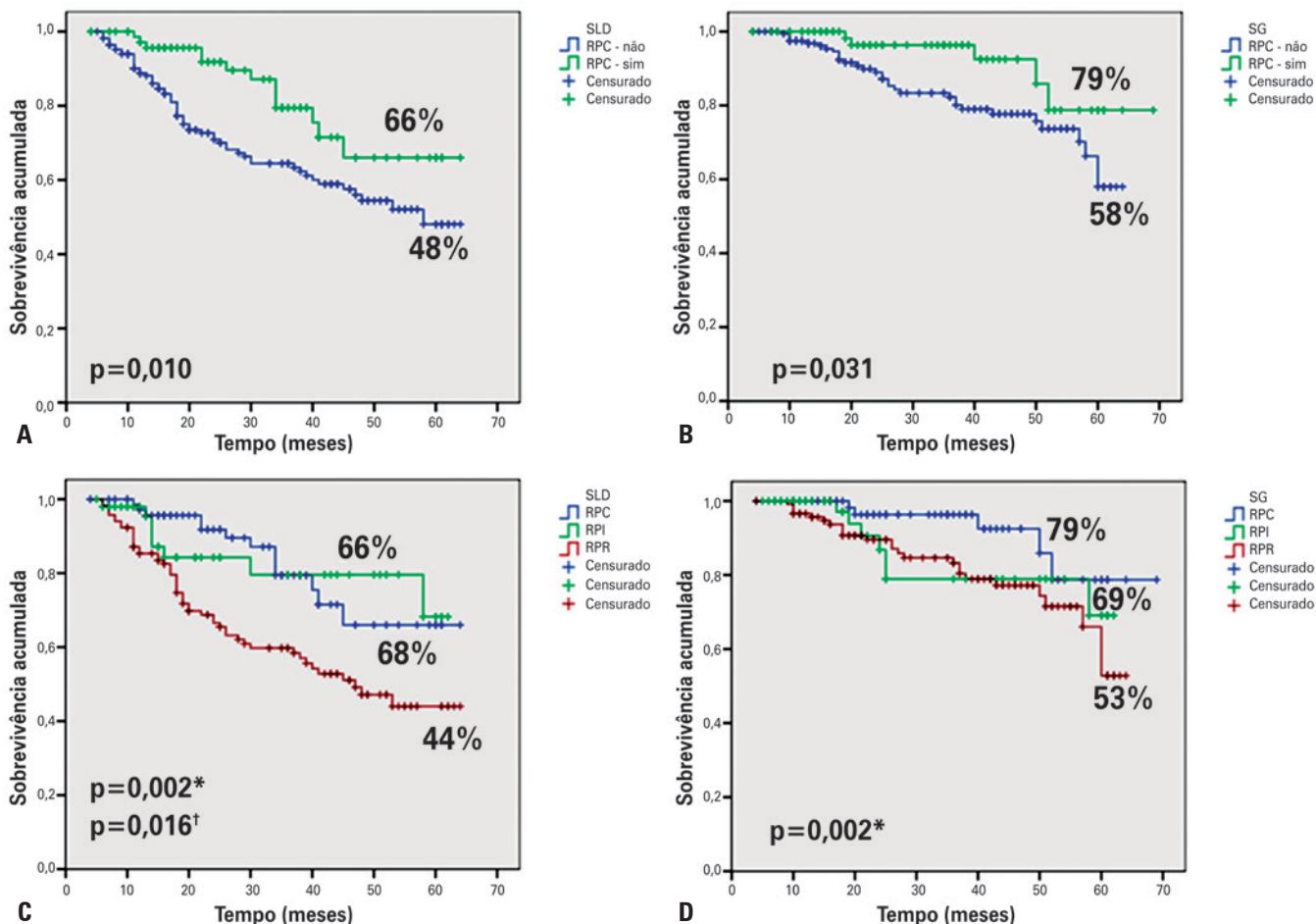
análise multivariada, o único fator preditivo de RPC foi presença de receptor hormonal negativo (HR= 2,2; IC95%: 1,25-3,89; p=0,006, regressão logística).

Resposta patológica completa como fator prognóstico

A SLD acumulada para resposta patológica completa, intermediária e ruim foi, respectivamente, de 66%, 68% e 44%; e de sobrevida global, respectivamente, de 78%, 69% e 52%. Porém, para melhor análise dos resultados, dividimos os pacientes em dois grupos: RPC sim ou não. Desta forma, foram encontrados os seguintes resultados: pacientes com RPC tiveram sobrevida global de 78% versus 58%, e SLD de 66%

versus 48% em comparação àqueles com resposta intermediária ou ruim (Figura 2).

Além de RPC, observamos, na análise univariada, que as variáveis relacionadas à SLD foram: grau nuclear, receptor hormonal e estadiamento clínico do tumor. Já na análise multivariada, verificamos que os únicos fatores de risco independentes foram receptor hormonal negativo para menor SLD e RPC para maior SLD. Para sobrevida global, foram incluídos na análise multivariada as seguintes variáveis: grau nuclear, receptor hormonal e RPC, também permanecendo como variável independente de risco o receptor hormonal negativo e, como variável independente de proteção, resposta patológica completa, conforme tabelas 3 e 4.



* valor de p refere-se à comparação de RPC com RPR; † valor de p refere-se à comparação de resposta patológica intermediária com RPR. SLD: sobrevida livre de doença; RPC: resposta patológica completa; RPI: resposta patológica intermediária; RPR: resposta patológica ruim; SG: sobrevida global.

Figura 2. Comparação entre os tipos de resposta patológica. (A) Sobrevida livre de doença. RPC: sim ou não. (B) Sobrevida global. RPC: sim ou não. (C) Sobrevida livre de doença. RPC, RPI e RPR. (D) Sobrevida global. RPC, RPI e RPR

Tabela 3. Análise univariada e multivariada para sobrevida livre de doença

Características	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	IC95%	Valor de p	HR	IC95%	Valor de p
Idade	1,0	0,99-1,03	0,302	N/A		
Estadiamento clínico	1,66	0,94-2,93	0,081	1,6	0,89-2,79	0,12
Tumor	1,94	0,93-4,04	0,078	1,4	0,57-3,45	0,45
Linfonodo positivo	1,12	0,66-1,20	0,665	N/A		
Grau						
Histológico	1,26	0,78-2,03	0,344	1,18	N/A	
Nuclear	1,49	0,90-2,32	0,124	0,721-1,95		
Status HER2	1,34	0,88-2,24	0,266	N/A		
Receptor hormonal	1,76	1,14-2,80	0,016	3,38	1,73-6,60	<0,001
RPC	0,46	0,25-0,85	0,013	0,26	0,09-0,66	0,005

Valor de p: probabilidade de obter os resultados, ou algo mais extremo, se a hipótese de nulidade for verdadeira.
HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; N/A: não aplicável; RPC: resposta patológica completa.

Tabela 4. Análise univariada e multivariada para sobrevida global

Características	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	IC95%	Valor de p	HR	IC95%	Valor de p
Idade	1,17	0,52-2,68	0,706	N/A		
Estadiamento clínico	1,24	0,58-2,63	0,580	N/A		
Tumor	1,08	0,45-2,06	0,860	N/A		
Linfonodo positivo	1,40	0,63-3,04	0,410	N/A		
Grau						
Histológico	1,50	0,78-2,89	0,220	N/A		
Nuclear	2,09	1,03-4,23	0,041	1,6	0,76-3,33	0,216
Status HER2	0,72	0,32-1,63	0,420	N/A		
Receptor hormonal	2,50	1,30-4,84	0,006	2,20	1,37-3,55	0,001
RPC	0,37	0,14-0,95	0,038	0,37	0,19-0,68	0,002

Valor de p: probabilidade de obter os resultados, ou algo mais extremo, se a hipótese de nulidade for verdadeira.
HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; N/A: não aplicável; RPC: resposta patológica completa.

DISCUSSÃO

A quimioterapia neoadjuvante é o tratamento padrão inicial para câncer de mama localmente avançado. A correlação entre a resposta à quimioterapia neoadjuvante e os fatores prognósticos permite compreender que os diferentes subtipos do câncer de mama apresentam perfis de respostas diferenciados. Resposta patológica completa é um preditor de resultado a longo prazo sendo, portanto, um marcador adequado para sobrevida, porém a incidência e o impacto prognóstico da RPC variam entre os subtipos de câncer de mama.^(4,15,18) A taxa de RPC aumenta nos tumores triplo negativos e nos HER2 positivo (28 a 32%), conforme o estudo prospectivo e randomizado NOAH, que mostrou sobrevida livre de eventos significativamente maior em pacientes

tratadas com quimioterapia e trastuzumabe (71% versus 56%; p=0,013) e taxa RPC significativamente maior também (43% versus 23%; p=0,002),⁽¹⁹⁾ o que está de acordo com a série aqui reportada. O estudo da ACOSOG Z1041⁽²⁰⁾ comparou 4 ciclos de FEC75, seguido de 12 semanas de paclitaxel (80mg/m²) concomitante com trastuzumabe, com o braço experimental que consistiu de 12 semanas de paclitaxel, seguidas de 4 ciclos de FEC75, concomitantes com trastuzumabe durante todo o tratamento. As taxas de RPC encontradas foram elevadas em ambos os braços, porém, no subgrupo de pacientes com receptor hormonal negativo, a RPC foi maior que nas pacientes com receptor hormonal positivo.

No presente estudo, com casuística de dois hospitais públicos de referência em oncologia, com alta percentagem de casos com doença localmente avançada, os dados obtidos foram semelhantes aos da literatura. A análise multivariada demonstrou que o único fator preditivo de RPC foi presença de receptor hormonal negativo. Tumores cujos receptores hormonais são negativos tendem a ter maior taxa de resposta patológica à quimioterapia que tumores com receptor hormonal positivo.⁽²¹⁾ Um importante estudo em neoadjuvância, o GeparSixto, dos grupos alemães AGO-B e GBG, também demonstrou elevada taxa de resposta patológica completa em tumores triplos negativos.⁽²²⁾

Em outra análise de resposta patológica completa como fator prognóstico, o único fator de risco independente para menor SLD e sobrevida global foi receptor hormonal negativo, e a RPC foi o único fator protetor para estas mesmas análises de sobrevida. Pacientes com receptor hormonal negativo que alcançam RPC apresentam prognóstico comparável com os tumores luminal A.⁽¹⁴⁾ Do mesmo modo, pacientes com neoplasias triplo negativas que apresentam RPC têm melhor prognóstico quando comparadas àquelas com doença residual após neoadjuvância.⁽²³⁾ De acordo com um estudo do M.D. Anderson, que analisou espécie patológica pós-mastectomia de 241 pacientes tratados com paclitaxel neoadjuvante seguida de FAC, e de 141 tratados com FAC neoadjuvante, observou-se que pacientes com doença residual extensa tinham pior prognóstico, independente do status do receptor hormonal, da terapia hormonal adjuvante ou do estágio patológico de doença residual, segundo o AJCC.⁽²⁴⁾

O estudo NSABP B18, do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), demonstrou aumento de sobrevida global e livre de progressão de doença em pacientes que apresentaram RPC comparados com os que não a obtiveram.⁽²⁵⁾

Alguns estudos demonstram a associação entre RPC e o índice de proliferação celular medido por meio do Ki-67.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Uma das limitações do nosso trabalho foi a indisponibilidade de Ki-67 para mensurar a proliferação celular como variável de fator preditivo, devido

à ausência de registro deste exame em muitos prontuários das pacientes.

CONCLUSÃO

A presença de receptor hormonal negativo foi fator preditivo isolado de resposta patológica completa e associou-se à menor sobrevida global e livre de doença. A resposta patológica completa associou-se à sobrevida livre de doença e sobrevida global maiores.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Silva LC: <http://orcid.org/0000-0002-2309-3049>

Arruda LS: <http://orcid.org/0000-0002-7101-4325>

David Filho WJ: <http://orcid.org/0000-0002-2364-2634>

Cruz FJ: <http://orcid.org/0000-0002-4558-4850>

Trufelli DC: <http://orcid.org/0000-0001-7322-7482>

del Giglio A: <http://orcid.org/0000-0002-2009-824X>

REFERÊNCIAS

- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2011. 118p [citado 2018 Jan 29]. Disponível em: http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas_incidencia_cancer_2012.pdf
- Mieog JS, van der Hage JA, van de Valde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg*. 2007;94(10):1189-200. Review.
- Gralow JR, Zujewski JA, Winer E. Preoperative therapy in invasive breast cancer: reviewing the state of the science and exploring new research directions. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):696-7. Review.
- Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):460-9.
- Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1747-9.
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418-23.
- Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki-67 Index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-50.
- Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1688-98.
- Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 2012;118(22):5463-72.
- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-33. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017;377(17):1700.
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672-85.
- Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, Falcou MC, Asselain B, Vincent-Salomon A, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1304-10.
- Mazouni C, Peitinger F, Wan-Kau S, Andre F, Gonzalez-Angulo AM, Symmans WF, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2650-5.
- von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
- von Minckwitz G, Kaufmann M, Kuemmel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer JU, et al. Correlation of various pathologic complete response (PCR) definition with log-term outcome and the prognostic value of PCR in various breast cancer subtypes: results from the German neoadjuvant meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(15 suppl):1028.
- Remmele W, Schickelanz KH. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor content in human breast cancer. Computer-assisted image analysis (QIC score) vs. subjective grading (IRS). *Pathol Res Pract*. 1993;189(8):862-6.
- Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207. Review.
- Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: a n update. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1940-9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3221.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with Her-2 positive locally advanced breast cancer (the NOAH Trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel Her-2 negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-84.
- Ewer M, Suman VJ, Buzdar A, McCall LM, Meric-Bernstam F, Leitch AM, et al. ACOSOG Z1041 (Alliance): Cardiac events (CE) among those receiving neoadjuvant anthracyclines (A) and Taxanes with transtuzumab (T) for Her-2 + breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(15 suppl):526.
- Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4165-74.
- von Minckwitz G, Schneeweiss A, Salat C, Rezaei M, Zahm DM, Klare P, Blohmer JU, Tesch H, Khandan F, Jud S, Jackisch C, Mehta K, Loibl S, Untch M; German Breast Group. A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple – negative and Her-2 positive early breast cancer (GeparSixto). *J Clin Oncol*. 2013;(15 suppl):1004.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-81.
- Wesolowski R, Budd GT. Neoadjuvant therapy for breast cancer: assessing treatment progress and managing poor responders. *Curr Oncol Rep*. 2009;11(1):37-44. Review.
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778-85. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2793.
- Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, Taguchi K, Hatanaka KC, Takakuwa E, et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer*. 2015;22(2):185-91.
- Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, Carey L, Davis SE, Buxton M, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL-CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3242-9.
- Zhang GC, Qian XK, Guo ZB, Ren CY, Yao M, Li XR, et al. Pre-treatment hormonal receptor status and Ki67 index predict pathologic complete response to neoadjuvant trastuzumab/taxanes but not disease-free survival in HER2-positive breast cancer patients. *Med Oncol*. 2012;29(5):3222-31.