



Universidade Federal de Sergipe

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÉRIKA DE ABREU COSTA BRITO

RESPOSTA PATOLÓGICA DO CÂNCER DE MAMA DE PACIENTES
TRATADAS POR QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE E CORRELAÇÃO
COM A SOBREVIVÊNCIA

Aracaju

2022

ÉRIKA DE ABREU COSTA BRITO

**RESPOSTA PATOLÓGICA DO CÂNCER DE MAMA DE PACIENTES TRATADAS POR
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE E CORRELAÇÃO COM A SOBREVIDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Anselmo Lima

Co-orientador: Prof. Dr. Hugo Leite De Farias Brito

Aracaju

2022

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE –
BISAU UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Brito, Érika de Abreu Costa
B862r Resposta patológica do câncer de mama de pacientes
tratadas por quimioterapia neoadjuvante e correlação com a
sobrevida / Érika de Abreu Costa Brito ; orientador Carlos
Anselmo Lima ; coorientador Hugo Leite de Farias Brito. –
Aracaju, 2022.
107 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade
Federal de Sergipe, 2022.

1. Ciências da saúde. 2. Câncer de mama. 3. Carcinoma
de mama. 4. Quimioterapia neoadjuvante. 5. Sobrevida. I.
Lima, Carlos Anselmo, orient. II. Brito, Hugo Leite de Farias,
coorient. III. Título.

CDU 616-006.6

ÉRIKA DE ABREU COSTA BRITO

**RESPOSTA PATOLÓGICA DO CÂNCER DE MAMA DE PACIENTES TRATADAS POR
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE E CORRELAÇÃO COM A SOBREVIDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe
como requisito à obtenção do grau de Doutor em
Ciências da Saúde.

Examinadora: Profa. Dra. Maria Antonieta Longo Galvão Silva - FCMSCSP

Examinadora: Profa. Dra. Marina de Brot Andrade - A. C. Camargo Cancer Center

Examinador: Prof. Dr. Marco Antonio Prado Nunes - PPGCS/UFS

Examinador: Prof. Dr. Thiers Déda Gançaves - DME/UFS

Orientador: Prof. Dr. Carlos Anselmo Lima - PPGCS/UFS

PARECER

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por esta maravilhosa oportunidade, ciente de que tudo é resultado de Sua infinita Graça.

Agradeço ao meu orientador Carlos Anselmo Lima, que, com sua visão multidisciplinar e seu espírito de equipe, recebeu-me de braços abertos e me deu a oportunidade de compartilharmos conhecimentos, experiências e informações que resultaram neste e em outros trabalhos.

Agradeço a Hugo Leite de Farias Brito que, como coorientador, colega de profissão e especialidade, não mediu esforços para executar a trabalhosa revisão das lâminas e de participar de várias etapas deste projeto. Agradeço também, como esposo, por ter sido muito paciente e parceiro nas demandas do lar e nos momentos de angústia.

Não apenas agradeço, mas também peço perdão aos meus filhos Heitor e Humberto pelos momentos de convivência furtados durante todo este período da pós-graduação.

Agradeço a minha mãe, Rosa Maria, exemplo de força, coragem e dedicação de corpo e alma a tudo que faz e à nossa família. A meu pai, *in memoriam*, que foi professor, também muito dedicado e orgulhoso de sua profissão, até hoje inspirador.

Ao professor do PPGCS/UFS Adriano Antunes de Sousa Araújo, que me recebeu primeiro, obrigada pela acolhida!

A todos os professores do PPGCS/UFS, com os quais aprendi tanto diretamente, através dos ensinamentos nas respectivas disciplinas, tanto através do exemplo de dedicação e de amor à carreira científica. Não apenas lhes agradeço, mas parablenizo a todos! À equipe da secretaria do PPGCS/UFS dedico, também, minha gratidão.

A José Erinaldo Lobo de Oliveira e a toda equipe do Registro de Câncer Hospitalar/HUSE, meu mais profundo agradecimento e reconhecimento de que, sem a sua colaboração, este trabalho não seria possível. Agradeço, também, por terem me recebido tantas vezes, *in loco*, de forma tão acolhedora!

Agradeço aos colegas de pós-graduação, desde os que contribuíram diretamente com este projeto, aos que dividiram tarefas, sonhos e aflições durante estes anos de convívio.

Aos colegas da Unidade de Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário/UFS/EBSERH, em especial àqueles que levantaram lâminas e coletaram dados: Denise Dória, Josiete Aparecida, Pedro e Sérgio, meu muito obrigada!

Ao meu colega professor, Celso de Barros, agradeço pelo suporte na disciplina de PPG durante o meu afastamento e também depois, crucial para a finalização deste trabalho.

À psicoterapeuta Lorena Lima, agradeço, não apenas pelo suporte emocional, mas, também,

pelos conselhos valiosos. Agradeço também à psiquiatra Cristiane Góis, pelo suporte na saúde mental.

Minha gratidão, também, a Guilherme Abraão, pela imensa ajuda na tabulação dos dados.

Aos professores Leonardo Costa e Lucíola Costa, pelos valiosos ensinamentos que contribuíram imensamente com a etapa da redação científica, muito grata!

A Mônica Rueda e à professora Amélia Ribeiro, pelo “pontapé inicial”, minha gratidão!

Enfim, a todos que contribuíram com minha história e com minha carreira, tanto de médica patologista como de professora, aqui representados pela minha coorientadora de mestrado e, mais do que isso, minha conselheira na vida profissional e modelo de inspiração, Maria Antonieta Longo Galvão Silva, meu eterno agradecimento!

RESUMO

Introdução: A quimioterapia neoadjuvante (QTNA) consiste no uso de quimioterápicos precedendo o tratamento cirúrgico do tumor primário para possibilitar a realização de cirurgias conservadoras. O estudo anatomopatológico dos tecidos pós-QTNA revelou diversas alterações. A relação destas alterações com a resposta à QTNA estimulou diversos estudos, com parâmetros e resultados diversos. **Objetivos:** Os objetivos deste estudo consistiram em identificar e avaliar os novos parâmetros patológicos relacionados à QTNA, descrever os parâmetros anatomopatológicos clássicos e correlacioná-los à sobrevida geral (SG) e à sobrevida específica por câncer de mama (SE) de 5 anos. **Material e métodos:** Foi analisada uma coorte retrospectiva de 142 pacientes do sexo feminino tratadas com QTNA, com câncer primário de mama, diagnosticado de janeiro de 2011 a dezembro de 2017. As lâminas foram revisadas por dois patologistas independentes. Os parâmetros relacionados ao tratamento foram: padrão macroscópico do tumor, mediana da porcentagem de celularidade do tumor e distribuído em grupos, tamanho da maior metástase axilar, padrão de regressão nos linfonodos e padrões morfológicos de regressão da final pós-QTNA. Para análise estatística, foram utilizados: teste Qui-Quadrado e teste de Fisher para avaliar a hipótese de independência das variáveis categóricas; teste de Mann-Whitney para avaliar a hipótese de igualdade de medianas entre dois grupos independentes, método de Kaplan-Meier para estimar as curvas de sobrevida e teste de Gehan-Breslow para testar a hipótese de não haver diferença nas curvas de sobrevida para os diferentes grupos. **Resultados:** A mediana de sobrevida de 5 anos foi de 53,7 meses (IIQ: 42,2 a 60,8 meses). Para a SG, o status de 5 anos foi de 105 pacientes vivas (73,9%) e de 37 mortas (26,1%). Para SE, o status em 5 anos foi de 114 pacientes vivas (80,3%) e de 28 mortas (19,7%). A resposta patológica (ausência de doença invasiva residual na mama e nos linfonodos axilares) ocorreu em 29 (20,4%) dos espécimes cirúrgicos. Na análise univariada, os parâmetros relacionados ao efeito do tratamento com valor prognóstico para SG e SE foram: padrão macroscópico do tumor, porcentagem da celularidade e mediana da maior metástase em linfonodo. Parâmetros clássicos como estadiamento anatomopatológico, grau nuclear, índice mitótico e invasão angiolinfática também se correlacionaram com a sobrevida. Na análise multivariada, celularidade igual ou superior a 40% apresentou maior chance de óbito para OS (RR: 6,59; IC95%: 2,30 - 18,9; $p < 0,001$; RR: 3,4; IC95%: 1,12 - 10,4; $p = 0,031$) e para SS (RR 10,5 IC95%: 2,45 - 44,6; $p = 0,002$; RRa 6,78; IC95%: 1,50 - 30,6; $p = 0,013$). O parâmetro clássico de pior prognóstico foi o status axilar através ypN1+2+3 em relação ao ypN0 para SG (RR: 5,19; IC95%: 2,28 - 11,8; $p < 0,001$; RRa: 4,46; IC95%: 1,86, a 10,7; $p = 0,032$) e para SE (RR: 3,56; IC95%: 1,51 - 8,38; $p = 0,004$; RRa: 2,65; IC95%: 1,09 - 6,48; $p = 0,032$). **Conclusões:** Os achados deste estudo sugerem a incorporação do percentual de celularidade tumoral nos laudos patológicos de peças cirúrgicas de pacientes pós-QTNA, do padrão macroscópico e confirmam o valor prognóstico dos parâmetros clássicos pós-tratamento neoadjuvante.

Descritores: Carcinoma de mama. Quimioterapia neoadjuvante. Patologia. Histologia. Sobrevida.

ABSTRACT

Background: Neoadjuvant chemotherapy (NACT) consists of the use of chemotherapy drugs preceding the surgical treatment of the primary tumor to enable the performance of conservative surgeries. The pathological study of the post-NACT tissues revealed several changes. The relationship between changes and the response to NACT has stimulated several studies, with different parameters and results. **Objectives:** The main objectives of this study were to evaluate the correlation of new pathological parameters related to NACT and to correlate the classic pathological parameters with five-year overall survival (OS) and breast cancer-specific survival (CSS). **Material and methods:** A retrospective cohort of 142 NACT-treated female patients with primary breast cancer diagnosed between January 2011 and December 2017 was analyzed. Slides were reviewed by two independent pathologists. Treatment-related parameters were macroscopic tumor patterns, median tumor cellularity percentage and grouped, size of the largest axillary metastasis, pattern of regression in lymph nodes, and post-NACT final morphological patterns of regression. For statistical analysis, the following were used: chi-square test and Fisher test to assess the hypothesis of independence of the categorical variables Mann-Whitney test to assess the hypothesis of equality of medians between two independent groups, Kaplan-Meier method to assess the probability of sample survival and Gehan-Breslow test to test the hypothesis of no difference in the curves of survival for the different groups **Results:** The median 5-year survival was 53.7 months (IQI: 42.2 to 60.8 months). The median 5-year survival was 53.7 months (IQI: 42.2 to 60.8 months). The 5-year status was 105 patients alive (73.9%) and 37 deaths (26.1%) for OS. The 5-year status was 114 patients alive (80.3%) and 28 deaths (19.7%) for CSS. Pathologic complete response (absence of residual invasive disease in both breast and axillary lymph nodes) was observed in 29 (20.4%) of 142 (100%) surgical specimens. Regarding univariate analysis of parameters related to the treatment effect, macroscopic pattern of the tumor, percentage of cellularity and median of the largest lymph node metastasis presented independent prognostic values for OS and CSS. Classical parameters such as pathological staging, nuclear grade, mitotic index and lymphovascular invasion were also correlated with survival. Regarding multivariate analysis, cellularity equal to or greater than 40% had a higher chance of death for OS (HR: 6.59; 95% CI: 2.30 to 18.9; $p < 0.001$ HRp; 3.4; CI 95 %: 1.12 to 10.4; $p = 0.031$) and for CSS (HR 10.5; 95% CI: 2.45 - 44.6; $p = 0.002$; HRp 6.78; 95% CI: 1, 50 - 30.6; $p = 0.013$). The classic parameter of worst prognosis was axillary status ypN1+2+3 versus ypN0 for both OS (HR; 3.56; CI95%: 1.51, 8.38; $p = 0.004$; HRp: 2.65; CI95%:1.09, 6.48; $p = 0.032$) and CSS (HR; 3.56; CI95%: 1.51, 8.38; $p = 0.004$; HRp: 2.65; CI95%:1.09, 6.48; $p = 0.032$) **Conclusions:** Our findings support the incorporation of the percentage of tumor cellularity in the anatomopathological reports of surgical specimens from patients treated with NACT and confirm the prognostic value of the classic parameters after neoadjuvant treatment.

Descriptors: Breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy. Pathology. Histology. Outcome. Survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Classificação de Chevallier	28
Quadro 2 - Classificação de Sataloff	30
Quadro 3 - Sistema de classificação NSABP- Protocol-B 18	31
Quadro 4 - Sistema de Miller-Payne	31
Quadro 5 - Sistema de classificação de Pinder	32
Quadro 6 - O Residual Cancer Burden.....	34
Quadro 7 - O sistema RBDN.....	35
Quadro 8 - Modelo prognóstico de Guarneri	36
Figura 1 - Microfotografias de carcinoma da mama coradas em hematoxilina-eosina (HE) ilustrando a graduação histológica de acordo com o sistema de Nottingham (após o cálculo do escore): A. Grau histológico 1; B. Grau histológico 2 C. Grau histológico 3 (10 X)	48
Figura 2 - Microfotografias de carcinoma da mama coradas HE ilustrando o infiltrado inflamatório tumoral (10X): A. Infiltrado inflamatório leve; B. Infiltrado inflamatório moderado, C. Infiltrado inflamatório intenso.....	49
Figura 3 - Microfotografia em HE exemplificando os padrões de regressão em linfonodo: A. Metástase em linfonodo, sem sinais de regressão (10X); B. Metástase em linfonodo, com sinais de regressão, caracterizados por fibrose e hialinização (10X); C e D. Ausência de C e D. Ausência de metástase em linfonodo, com sinais de regressão caracterizados por fibrose e infiltrado linfocitário (10X e 40X).....	51
Figura 4 - Fotomicrografias em HE representando os padrões morfológicos de regressão: A. Ausência de sinais consistentes de regressão (10X); B. Celularidade diminuída, heterogênea (4X); C. Celularidade diminuída, áreas acelulares (4x); D. Celularidade diminuída, células residuais esparsas (setas vermelhas -10X).E. Ausência de carcinoma invasivo; carcinoma ductal in situ residual (10X); F. Ausência de carcinoma residual: fibrose, macrófagos xantomizados e siderófagos (10X).....	52
Figura 5 - Curvas de sobrevida de cinco anos, geral e específica por câncer da população do estudo.	56
Figura 6 - Curva de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com a resposta clínica ...	65
Figura 7 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com: A. Trastuzumabe neoadjuvante; B Hormonioterapia.....	66
Figura 8 - Curva de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com o estadiamento clínico	

.....	66
Figura 9 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com: A-Tipo molecular; B-Receptor HER-2	70
Figura 10 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com: A- padrão macroscópico (2 grupos); B- Celularidade.....	72
Figura 11 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com: A. Padrão de regressão em linfonodos; B. Padrão de regressão final (dois grupos).....	76
Figura 12 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com o “Downstaging”	76
Figura 13 - Curvas de sobrevida geral/específica por câncer: A. Faixa etária; B. Intervalo entre o último ciclo de QTNA e a cirurgia; C. Esquemas de QTNA; D. Tipo de cirurgia.	100
Figura 14 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com: A. Abordagem cirúrgica da axila; B. Quimioterapia adjuvante; C. Trastuzumabe adjuvante e D. Radioterapia adjuvante	101
Figura 15: Curvas de sobrevida geral e específica de acordo com as variáveis patológicas pós-QTNA: A- Tipo histológico; B- Grau histológico; C-. Grau nuclear D- Índice mitótico.....	102
Figura 16: Curvas de sobrevida geral e específica de acordo com as variáveis patológicas pós-QTNA: A- Invasão angiolímfática; B- Infiltrado inflamatório tumoral; C-. Estadiamento anatomopatológico (TNM/AJCC) por grupos; D- Estágio ypN (TNM/AJCC).....	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Dados gerais de sobrevida, de dados clínicos, de tratamento e estadiamento clínico	58
Tabela 2 - Dados gerais dos laudos histopatológicos pré-tratamento e subtipos moleculares .	60
Tabela 3 - Dados gerais das variáveis anatomopatológicas pós-QTNA (espécimes cirúrgicos)	63
Tabela 4 - Análise univariada da mortalidade quanto à sobrevida geral dos dados clínicos, de tratamento e do estadiamento clínico	67
Tabela 5 - Análise univariada da mortalidade quanto à sobrevida específica dos dados clínicos, de tratamento e do estadiamento clínico.....	68
Tabela 6 - Análise univariada da mortalidade quanto à sobrevida geral de dados anatomopatológicos pré-tratamento	71
Tabela 7 - Análise univariada da mortalidade quanto à sobrevida específica de dados anatomopatológicos pré-tratamento	71
Tabela 8 - Análise univariada de sobrevida geral de dados anatomopatológicos pós-QTNA .	73
Tabela 9 - Análise univariada da mortalidade quanto à sobrevida específica de dados anatomopatológicos pós-QTNA	74
Tabela 10 - Análise multivariada relacionada à sobrevida geral	78
Tabela 11 - Análise multivariada relacionada à sobrevida específica	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

AJCC/TNM - *American Joint Committee on Cancer/ Tumor-node-metastasis*

BIG-NABCG - *Breast International Group- North /American Breast Cancer Group*

CIS - *Carcinoma in situ*

EBCTCG - *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*

EGFR - *Epidermal growth factor-* (fator decrescimento epidérmico)

HER-2 - *Human epidermal growth factor receptor-2* (Receptor do fator de crescimento epidérmico humano -2)

HUSE - Hospital de Urgências de Sergipe

HU-UFS/EBSERH - Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe/EBSERH

IARC - *International Agency for Research on Cancer*

IC - Intervalo de Confiança

IAL - Invasão angiotinfática

IIQ - Intervalo interquartil

ILT - Infiltrado linfocitário tumoral

INCA - Instituto Nacional de Câncer

IC95% - Intervalo de confiança de 95%

Ki-67 - Proteína do gene MKI67

NPRI - *Nottingham clinic-pathological response index* (Índice de resposta clínico-patológica de Nottingham)

NPRI-PG - *Nottingham clinic-pathological response index- prognostic groups*

NRPIBCSS - *Nottingham clinic-pathological response index breast cancer specific survival*

NRI - *Neoadjuvant response index*

NSABP - *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*

PAAF - Punção aspirativa por agulha fina

pCR - *pathologic Complete Response* (resposta patológica completa)

QTA - Quimioterapia adjuvante

QTNA - Quimioterapia neoadjuvante

RBDN - *Residual Disease Breast and Nodes*

RCB - *Residual Cancer Burden*

RPCB - *Residual Proliferative Cancer Burden*

RE - Receptor de estrógeno

RP - Receptor de progesterona

RR - Razão de risco não ajustada

RRa - Razão de risco ajustada

SE - Sobrevida específica (por câncer)

SG - Sobrevida geral

SLD - Sobrevida livre de doença

SIM - Sistema de Informação de Mortalidade

TA - Tratamento adjuvante

TNA - Tratamento neoadjuvante

TN - Tumor triplo-negativo

TNM - *Tumor-node-metastasis* (Tumor-linfonodo-metástase)

VEGFR2 - *Vascular endothelial growth factor receptor-2* (fator de crescimento endotelial vascular-2)

ULAP/HU/UFS/EBSERH - Unidade de Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital
Universitário da Universidade Federal de Sergipe/EBSERH

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Epidemiologia.....	18
2.2 Os fatores prognósticos do câncer de mama	18
2.2.1 O sistema TNM/AJCC.....	19
2.2.2 Os subtipos moleculares	19
2.2.3 O infiltrado linfocitário tumoral	21
2.3 A quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer de mama, a sobrevida e as alterações anatomopatológicas	21
2.4 Os fatores prognósticos do câncer de mama e a QTNA.....	24
2.4.1 O Sistema AJCC/TNM e o <i>downstaging</i>	25
2.4.2 Os subtipos moleculares	25
2.4.3 O infiltrado linfocitário tumoral	26
2.4.4 A celularidade tumoral	27
2.4.5 O índice de proliferação celular.....	27
2.5 Os sistemas de classificação da resposta anatomopatológica à QTNA.....	28
2.5.1 A Classificação de Chevallier (1993).....	28
2.5.2 A Classificação de Sataloff (1995).....	29
2.5.3 O Sistema de classificação do <i>National Surgical Adjuvant Breast Project</i> (NSABP) Protocol-B 18 (2002).....	30
2.5.4 O Sistema de Miller-Payne (2003)	31
2.5.5 O Sistema de Pinder (2007).....	31
2.5.6 O estadiamento Tumor-Linfonodo-Metástase do <i>American Joint Committee on Cancer</i> (TNM/AJCC), 2018.....	32
2.5.7 O <i>Residual Cancer Burden</i> -RCB (2007).....	33
2.5.8 <i>Residual Disease Breast and Nodes</i> –RBDN (2008)	35
2.5.9 O modelo prognóstico de Guarneri (2008).....	36
2.5.10 O <i>Residual Proliferative Cancer Burden</i> -RPCB (2015)	37
2.5.11 O Nomograma de Hou (2021)	37
2.5.12 Outros sistemas de avaliação prognóstica de pacientes pós QTNA	38
2.5.12.1 O sistema de estadiamento CPS + EG (2008)	38
2.5.12.2 O Índice de resposta clínico-patológica de Nottingham - NPRI (2015).....	38
2.5.12.3 O Neo-Bioscore (2016)	39

2.5.12.4 O Neoadjuvant Response Index-NRI (RODENHUIS et al. 2010).....	39
2.5.12.5 A classificação de Sakoto Morohashi (2021)	39
2.6 A reposta patológica completa.....	40
2.7 As recomendações internacionais de padronização dos laudos anatomopatológicos.	41
3 OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo geral.....	43
3.2 Objetivos específicos.....	43
4 MATERIAL E MÉTODOS	44
4.1 Método de estudo	44
4.2 Local de estudo.....	44
4.3 Amostra	44
4.4 Critérios de inclusão e de exclusão.....	44
4.5 Técnicas de coleta de dados	45
4.5.1 Coleta de dados em prontuários médicos e base de banco de dados	45
4.5.1.1 Informações clínicas coletadas	45
4.5.1.2 Características anatomopatológicas do tumor pré-tratamento	45
4.5.2 Coleta de dados em laudos anatomopatológicos	46
4.5.3 Características anatomopatológicas do tumor pós QTNA obtidas por revisão de lâminas histológicas	47
4.6 Coleta de dados para análise de sobrevida.....	53
4.7 Análise dos dados.....	53
4.8 Controle de viés.....	54
5 ASPECTOS ÉTICOS	55
6 RESULTADOS	56
6.1 Dados gerais	56
6.6.1 Dados clínicos, de sobrevida e de tratamento.....	56
6.6.1.1 Sobrevida de 5 anos.....	56
6.6.1.2 Tratamento neoadjuvante	57
6.6.1.3 Tratamento adjuvante.....	57
6.6.1.4 Tratamento cirúrgico.....	57
6.6.1.5 Estadiamento clínico	57
6.6.1.6 Resposta clínica	58
6.1.2 Dados anatomopatológicos pré-QTNA	59
6.1.3 Dados anatomopatológicos pós-QTNA (espécimes cirúrgicos).....	60

6.1.3.1 As características anatomopatológicas clássicas	61
6.1.3.2. Alterações anatomopatológicas relacionadas À QTNA.....	62
6.2 Análise univariada	65
6.2.1 Dados clínico, de sobrevida, de tratamento e estadiamento clínico	65
6.2.2 Dados anatomopatológicos pré-QTNA	70
6.2.3 Dados anatomopatológicos pós-QTNA.....	72
6.2.3.1 As variáveis clássicas	72
6.2.3.2 As características anatomopatológicas relacionadas à QTNA.....	72
6.3 Análise multivariada	76
7 DISCUSSÃO	81
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	87
9 CONCLUSÕES.....	88
REFERÊNCIAS.....	89
APÊNDICE 1 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer.....	100
APÊNDICE 2 - Curvas de sobrevida geral e específica de acordo com as variáveis patológicas pós-QTNA.....	102
ARTIGO 1 - Assessing trends of breast cancer and carcinoma in situ to monitor screening policies in developing settings.....	104
ARTIGO 2 (Submetido) - Pathological response of breast cancer of patients treated by neoadjuvant chemotherapy and correlation with survival. A perspective of real- world pathology.....	106

1 INTRODUÇÃO

A quimioterapia neoadjuvante (QTNA) é uma modalidade de tratamento sistêmico das neoplasias malignas que consiste no uso de quimioterápicos que precede o tratamento loco-regional por técnica cirúrgica do tumor primário. Esta modalidade de tratamento também é conhecida pelas denominações quimioterapia primária, pré-operatória ou de indução. No câncer de mama, esta modalidade de tratamento foi inicialmente empregada para pacientes com doença loco-regional avançada ou metastática (CANELLOS *et al.*, 1976; DE LENA *et al.*, 1978, 1983; HORTOBAGYI *et al.*, 1983; SWAIN *et al.*, 1987). Posteriormente, seu uso foi estendido para pacientes com estágios mais precoces da doença (BONADONNA *et al.*, 1990; CHOLLET *et al.*, 1997).

Após realizar uma meta-análise que identificou dez ensaios clínicos randomizados, que somaram um total de 4.756 mulheres com câncer de mama precoce tratadas a partir de 2005, o *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* – EBCTCG (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 2018) concluiu que não houve diferença significativa para recorrência de doença metastática em 15 anos e o risco foi de 38,2% para pacientes tratadas por QTNA versus 38,0% para aquelas tratadas por quimioterapia adjuvante. A quimioterapia adjuvante (QTA) é aquela administrada após o tratamento cirúrgico.

Embora esta modalidade de tratamento tenha resultados semelhantes à quimioterapia adjuvante do câncer da mama em relação à sobrevida (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 2018), trouxe vantagens como a possibilidade de tornar as técnicas cirúrgicas conservadoras mais acessíveis para as pacientes com doença loco-regional avançada, ou mesmo com doença em estágio precoce, com nódulos grandes (DE LENA *et al.*, 1978, 1983; HORTOBAGYI *et al.*, 1983; BONADONNA *et al.*, 1990).

Destaca-se, ainda que a QTNA permitiu o estudo das alterações teciduais induzidas pelos quimioterápicos *in vivo*. Através do estudo anatomopatológico dos espécimes cirúrgicos, o patologista passou a observar as características das neoplasias residuais no sítio primário e/ou linfonodos (FELDMAN *et al.*, 1986; SATALLOF *et al.*, 1995; RAJAN *et al.*, 2004; ONGSTON *et al.*, 2003; PINDER *et al.*, 2007). A QTNA também possibilitou avaliar as características clínicas e radiológicas precedendo o tratamento cirúrgico e a comparação com as alterações anatomopatológicas (FELDMAN *et al.*, 1986; VINNICOMBE *et al.*, 1996; CHOLLET *et al.*, 1998; ROMERO *et al.*, 2013; LU *et al.*, 2021). O estudo destas características pode influenciar a escolha do tratamento adjuvante ou, até mesmo, sugerir a mudança do esquema quimioterápico neoadjuvante, nos casos em que se observa a progressão clínica da doença ainda durante esta

fase do tratamento. Além disso, o estudo anatomopatológico tornou-se peça fundamental na avaliação de novas drogas ou novos tratamentos conduzidos em ensaios clínicos de importantes instituições de pesquisa e tratamento do câncer (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, HHS, 2014; EARL *et al.*, 2015; BOSSUYT *et al.*, 2015). Esta análise, também, pode fornecer informações valiosas para pesquisas de fatores prognósticos ou preditivos (SATALOFF *et al.*, 1995; SYMMANS *et al.*, 2007; MINCKWITZ *et al.*, 2012; SPANHEIMER *et al.*, 2014).

Na primeira década dos anos 2000, as terapias-alvo com anticorpos monoclonais foram desenvolvidas e incorporadas ao tratamento adjuvante (TA) ou ao tratamento neoadjuvante (TNA) dos carcinomas com superexpressão de receptores do fator de crescimento epidérmico-2, o HER-2 (PINTO *et al.*, 2013; GOLDBIRSCH *et al.*, 2013). Neste último caso, o tratamento com anticorpos monoclonais é administrado associado aos regimes de QTNA (GIANNI *et al.*, 2010).

A partir dos anos 90, vários estudos descreveram as alterações histológicas induzidas pela QTNA no carcinoma da mama (SATALLOF *et al.*, 1995; CHEVALIER *et al.*, 1993; RAJAN *et al.*, 2004; SYMMANS *et al.*, 2007). Alguns destes apresentaram caráter descritivo, enquanto outros dedicaram-se a tentar interpretar as alterações morfológicas no sentido de elaborar sistemas de classificação da resposta e avaliar sua correlação com a sobrevida. Foram propostos diferentes sistemas de classificação da resposta anatomopatológica que utilizaram grupos de variáveis diversos e diferentes níveis de categorização, o que dificulta a análise comparativa entre o resultado de diferentes serviços e a correlação com a sobrevida dos pacientes, sobretudo quando esta resposta é parcial ou incompleta (SATALLOF *et al.*, 1995; SYMMANS *et al.*, 2007; PINDER *et al.*, 2007; CHOLLET *et al.*, 2008). Vários destes sistemas foram propostos por relevantes instituições de tratamento do câncer de mama, onde as pacientes são acompanhadas desde o diagnóstico até o término do tratamento e propõem a comparação entre a biópsia inicial e a peça cirúrgica ou inclusão de parâmetros clínicos e marcadores moleculares (CHEVALIER *et al.*, 1993; ONGSTON *et al.*, 2003; JERUSS *et al.*, 2008; RODENHUIS *et al.*, 2010; SHERI *et al.*, 2014). Sendo assim, é desafiadora e complexa a aplicação ampla destes sistemas na avaliação da resposta patológica ao tratamento neoadjuvante (TNA) do carcinoma da mama no contexto de um hospital geral, em particular nos locais onde a mesma paciente é submetida às diversas etapas do tratamento em diferentes instituições de saúde.

Este estudo pretende identificar as variáveis anatomopatológicas relacionadas ao tratamento neoadjuvante, como: as características macroscópicas do tumor; a porcentagem de celularidade no tumor residual/leito tumoral no parênquima mamário; os sinais de regressão no tumor primário/leito tumoral; os sinais de regressão nos linfonodos axilares e, através de análise

estatística de correlação com a sobrevida, identificar quais são aquelas que apresentam valor prognóstico. O estudo pretende, igualmente, descrever e avaliar o valor prognóstico da classificação molecular do carcinoma da mama e das variáveis anatomopatológicas clássicas, ou seja, aquelas que são avaliadas tanto nas biópsias diagnósticas quanto nos espécimes cirúrgicos para tratamento loco-regional da doença, independentemente do emprego de tratamento neoadjuvante. Destacam-se entre estes: o tipo histológico, o grau histológico, grau nuclear, o índice mitótico, a invasão angiolinfática, o infiltrado inflamatório tumoral e o estadiamento anatomopatológico ypTNM/AJCC (AMIN *et al.*, 2017).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

O câncer de mama, apesar dos avanços das modalidades de terapia e do avanço no diagnóstico precoce, ainda é um desafio. Trata-se da neoplasia maligna mais frequente no sexo feminino na população mundial. Segundo dados da estimativa mundial de 2020 do projeto GloboCan/IARC, a estimativa para o câncer de mama é de 2.261.419 casos novos e de 684.996 mortes na população mundial (SUNG *et al.*, 2021). A estimativa de incidência apresentada para o triênio 2020-2022 pelo Instituto Nacional do Câncer para o câncer de mama no Brasil é de 66.280 casos novos, e a taxa ajustada é de 43,74 casos por 100 mil mulheres. Para o Estado de Sergipe, a estimativa do INCA para o triênio 2020-2022 é de 530 casos novos e de 44,27 casos por 100 mil mulheres. Segundo o INCA, as taxas do câncer de mama estão em primeiro lugar para o sexo feminino independentemente do índice de Desenvolvimento Humano (IDH).

O câncer de mama apresenta um prognóstico, em geral, favorável, com uma sobrevida geral de 80 a 84% em 5 anos para o Brasil e acima de 85% nos países desenvolvidos, no período de 2000 a 2014, segundo as estimativas do Concord-3. O Concord-3 é um programa global de vigilância de sobrevida do câncer que reúne 412 Registros de Câncer de 85 países (ALLEMANI *et al.*, 2018), do qual, o Registro de Base Pulacional de Aracaju faz parte.

2.2 Os fatores prognósticos do câncer de mama

A correlação entre diversos fatores e o câncer de mama está consagrado na literatura oncológica e devem fazer parte dos laudos anatomopatológicos, tanto de ensaios clínicos quanto da rotina da patologia cirúrgica (HUTTER *et al.*, 1991; ARIHIRO *et al.*, 1994; FITZGIBBONS, *et al.*, 2000). Destacam-se como fatores obrigatórios e com relevância prognóstica: o estadiamento anatomopatológico, e seus componentes: T, tamanho do tumor; N, status axilar; M, metástases à distância (SOBIN *et al.*, 1987; HORTOBAGYI *et al.*, 2017; AMIM *et al.*, 2017; KANTOR *et al.*, 2019), o tipo histológico (LI, *et al.*, 1993), a graduação histológica (ELSTON; ELLIS, 1991) e seus componentes, como o grau nuclear (FISHER *et al.*, 1986; CIATTO *et al.*, 1993; RAKHA *et al.*, 2008) e o índice mitótico (LASHEN *et al.*, 2021), invasão angiolinfática (EJLERTSEN *et al.*, 2009), o infiltrado linfocitário tumoral (MAO *et al.*, 2013; LOI *et al.*, 2019) e os subtipos moleculares (DESMEDT *et al.*, 2008; LANDRY, *et al.*, 2019), que são identificados por técnica imuno-histoquímica através da combinação dos resultados dos

receptores de estrógeno e progesterona (FISHER *et al.*, 1986), o HER-2 (BIANCHI *et al.*, 1993; SCHÖNBORN *et al.*, 1995) e o Ki-67 (YAMAMOTO *et al.*, 2003; MARTÍNEZ-ARRIBAS *et al.*, 2006; KNUTSVIK *et al.*, 2014; LASHEN *et al.*, 2021). Alguns destes fatores prognósticos estão destacados a seguir.

2.2.1 O sistema TNM/AJCC

A utilização do estadiamento do câncer baseado no sistema TNM/AJCC, inclusive, do câncer de mama, está consagrada na prática oncológica (BEAHRs *et al.*, 1984). Os manuais da AJCC foram lançados a partir de 1977 e, inicialmente, estavam baseados em critérios morfológicos e na extensão da doença. As revisões para atualização têm tentado incorporar outros fatores prognósticos, mas o sistema permanece centralizado na extensão da doença (SOBIN *et al.*, 1987; HORTOBAGYI *et al.*, 2017; AMIN *et al.*, 2017; AMIN *et al.*, 2018). Kantor *et al.*, (2019) demonstraram, após um estudo de base populacional, que o estadiamento da 8ª edição do AJCC, ao incorporar novos fatores prognósticos, conferiu maior poder preditivo de sobrevida geral do que o estadiamento da 7ª edição, baseado na extensão anatômica da doença. Esta diferença foi significativa, tanto para o estadiamento clínico quanto para o anatomopatológico.

Nesse estudo, 57.466 pacientes com câncer de mama que se submeteram à QTNAd 2010 a 2015 foram estagiadas pelos critérios das 7ª e 8ª edições. Os resultados foram comparados entre si e às curvas de sobrevida. Houve diferença de estadiamento para 67% das pacientes. Destas, o estadiamento foi menor para 37,5% e foi superior para 27,8% em relação à nova edição. Em relação ao câncer da mama, o estadiamento do sistema TNM é obrigatório e está presente em todas as recomendações e protocolos de comitês e sociedades nacionais ou internacionais de Patologia (GIULIANO *et al.*, 2017; CHAVEZ-MACGREGOR *et al.*, 2017).

2.2.2 Os subtipos moleculares

No início da primeira década de dos anos 2000, estudos de biologia molecular do carcinoma da mama permitiram identificar subgrupos diferentes, ainda que sem correlação precisa com os aspectos morfológicos, que justificaram a significativa variabilidade na sobrevida observada em tumores com morfologia e estadiamento semelhantes (VAN'T VEER *et al.*, 2002; ROSS; GRAY, 2003). Iniciou-se, então, a era dos subtipos moleculares do carcinoma da mama, após os estudos pioneiros desenvolvidos por Sørlie *et al.* (2001) e Van't Veer *et al.* (2002). Estes estudos identificaram diferentes grupos de carcinoma com assinaturas genéticas distintas que se

correlacionaram melhor com o comportamento biológico e prognóstico dos carcinomas da mama. Alguns destes marcadores podem ser identificados por técnica de exame imuno-histoquímico, a partir do bloco de parafina convencional, o que tornou a determinação do subgrupo mais acessível, bem como a escolha do tratamento mais específica (NIELSEN *et al*, 2004; CAREY. *et al.*, 2006). O estudo imuno-histoquímico passou a ser, desde então, obrigatório para a conduta terapêutica, antes ditada exclusivamente pelo estadiamento da AJCC/TNM (GOLDHIRSCH *et al.*, 2013). Assim, a escolha do tratamento fundamentada na identificação dos subtipos moleculares impactou de forma positiva na sobrevida das pacientes com carcinoma da mama (ROSS; GRAY, 2003).

Os tumores positivos para os receptores hormonais são mais bem diferenciados, pois expressam receptores das células epiteliais que revestem os ductos mamários (células luminais) e são sensíveis à hormonioterapia. Os tumores triplos negativos e os tumores HER-2 positivos com receptores hormonais negativos são menos diferenciados, pois se originaram em células menos diferenciadas, precursoras tanto das células epiteliais luminais quanto das células mioepiteliais que circundam as células ductais e que, portanto, ainda não expressam receptores. Porém, para os tumores hormônio-negativos que superexpressam o HER-2, acrescentou-se a terapia alvo com anticorpos monoclonais ao TNA ou ao tratamento adjuvante (BASELGA *et al.*, 1999; PEGRAM *et al.*, 1999).

Até o momento, os marcadores moleculares identificados por técnica de imuno-histoquímica que fazem parte da rotina diagnóstica da patologia cirúrgica são: a) marcadores hormonais: receptor de estrogênio (RE) e receptor de progesterona (RP); b) HER-2 (receptor do fator de crescimento), c) Ki-67 (marcador de proliferação celular). De acordo com o resultado da imunoexpressão, os carcinomas foram, inicialmente, classificados em um dos seguintes subtipos moleculares (CAREY *et al.*, 2006): luminal A (receptores hormonais positivos e baixo índice de proliferação celular); luminal B (receptores hormonais positivos e moderado ou alto índice de proliferação ou receptores hormonais positivos/HER-2 positivos); HER-2 positivos e receptores negativos (tumores pouco diferenciados e com super expressão do receptor de crescimento epidérmico); Triplo negativo (receptores hormonais e HER-2 negativos).

Os tumores positivos, tanto para receptores hormonais quanto para HER-2, foram considerados como subtipo luminal B até recentemente e esta classificação foi mantida no presente estudo (GOLDHIRSCH *et al.*, 2013).

Embora tenham acrescentado informações prognósticas e, principalmente, colaborado diretamente com o direcionamento do tratamento do câncer de mama, comportamentos

biológicos diversos ainda foram observados dentro dos tipos moleculares (LANDRY, *et al.*, 2019). A preocupação em identificar a existência de subgrupos dentro destes tipos moleculares inicialmente estabelecidos tem levado a uma busca pelo desenvolvimento e incorporação de novas técnicas de identificação de assinaturas multigênicas para carcinomas, como os subtipos luminais (MUNKÁCSY; SANTARPIA; GYÓRFFY, 2022), ou triplo-negativos (VIEIRA; SCHMITT, 2018).

Além disso, a pesquisa de DNA de células tumorais circulantes ou de DNA tumoral circulante tem sido apresentada como opção no estudo da doença residual pós-QTNA (BIDARD *et al.*, 2018; MAGBANUA *et al.*, 2020). Portanto, uma nova era de marcadores prognósticos está despontando.

2.2.3 O infiltrado linfocitário tumoral

O estudo do microambiente tumoral proporcionou um maior detalhamento do infiltrado inflamatório presente no interstício do tumor ou no interstício circunjacente (HANAHAH; COUSSENS, 2012). Estes estudos demonstraram a importância da interação entre infiltrado linfocitário do estroma tumoral (ILT) e as células tumorais, tanto no combate à célula tumoral, como os linfócitos NK e linfócitos TCD8 + (linfócitos T citotóxicos), quanto na promoção do crescimento tumoral, como os linfócitos CD4+ Treg (expressam a proteína FOXP3), que são tolerantes ao crescimento tumoral, ou mesmo facilitadores. A proporção entre estas células inflamatórias antagônicas no infiltrado tumoral tem demonstrado correlação com o prognóstico e estas informações são a base para o desenvolvimento da imunoterapia (HANAHAH; WEINBERG, 2011).

Em relação ao câncer de mama, o ILT apresenta correlação prognóstica com a sobrevida para pacientes não tratadas por QTNA (MHAILLY e MECHTA-GRIGORIOU, 2021; MAOY *et al.*, 2013), principalmente as dos grupos de tumores subtipo triplo negativo (MAHMOUD *et al.*, 2011) ou do grupo de tumores dos subtipos negativos para os receptores hormonais (YU X. *et al.*, 2016). O ILT também é preditor de resposta à QTNA, principalmente para o grupo subtipo triplo-negativo (WEST *et al.*, 2011; YU X *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2016).

2.3 A quimioterapia neoadjuvante no tratamento do câncer de mama, a sobrevida e as alterações anatomopatológicas

O desenvolvimento dos agentes quimioterápicos antineoplásicos trouxe significativo

avanço no tratamento das neoplasias malignas hematológicas e, em seguida, dos tumores sólidos, inclusive do câncer de mama feminino (BONADONNA *et al.*, 1969; VERONESI, 1977). No início dos anos 70, despontaram ensaios clínicos randomizados sobre a efetividade deste tratamento, com destaque para o *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) (FISHER *et al.*, 1975) da Universidade de Pittsburg, os estudos dirigidos pelo *Istituto Nazionale Tumori* de Milão (BONADONNA, *et al.*, 1976;) e aqueles capitaneados pelo Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG (CANELLOS *et al.*, 1976). Este período foi considerado a “era de ouro” da quimioterapia adjuvante (QTA) em câncer de mama. A quimioterapia adjuvante consiste na administração de quimioterápicos após o tratamento cirúrgico.

O tratamento neoadjuvante (TNA) consiste no uso de terapias que precedem o tratamento cirúrgico e surgiram da necessidade de desenvolver estratégias para o tratamento do câncer inoperável da mama. Esta estratégia de tratamento foi iniciada primeiramente com o emprego da radioterapia (BOUCHARD, 1965; ZUCALI *et al.*, 1976) e, em seguida, pela quimioterapia. A partir de 1998, terapias com anticorpos monoclonais foram desenvolvidos e adicionados ao tratamento do carcinoma da mama positivos para receptores de fator de crescimento epidérmico 2 (HER-2 +), tanto como TNA quanto como opção de tratamento adjuvante (BASELGA *et al.*, 1998).

Concomitantemente, a hormonioterapia também foi desenvolvida para tratar tumores positivos para os receptores de estrogênio e progesterona (FISHER *et al.*, 1983) e é mais comumente introduzida como TA, por um período prolongado. Entretanto, este período pode ser iniciado precedendo a cirurgia.

Os primeiros ensaios prospectivos relevantes acerca da utilização de regime de quimioterapia neoadjuvante em carcinomas localmente avançados, dentre estes, o carcinoma de mama, tiveram seu início na década de 70. Os estudos desenvolvidos pelo grupo de Milão (CANELLOS *et al.*, 1976; DE LENA *et al.*, 1978) tiveram grande importância nesta década. Pesquisadores do grupo observaram resposta clínica objetiva em 89% das pacientes após a administração do esquema quimioterápico com adriamicina e vincristina por quatro ciclos, seguidos de radioterapia (esquema combinado de tratamento), em 110 pacientes com neoplasia primária da mama inoperável. As pacientes foram seguidas por 3 anos e constatou-se uma taxa de sobrevida de 52,8%, superior àquela de séries prévias de pacientes que foram tratadas somente com radioterapia (DE LENA *et al.*, 1978).

Em 1983, foi publicado um estudo que envolveu 52 pacientes com neoplasia locorregional avançada da mama, do *MD Anderson Hospital and Institute*, que receberam o esquema quimioterápico neoadjuvante com fluorouracil, adriamicina, ciclofosfamida e

imunoterapia com BCG (FAC-BCG), por três ciclos. A remissão clínica completa foi verificada em oito pacientes e a remissão parcial em 35 delas. O intervalo médio livre de recidiva foi de 24 meses e a média de sobrevida foi de 65 meses (HORTOBAGYI *et al.*, 1983).

A partir do emprego do tratamento quimioterápico neoadjuvante, várias alterações macroscópicas e microscópicas foram observadas nos espécimes cirúrgicos. O estudo detalhado desses espécimes tornou-se uma oportunidade de observar as alterações decorrentes da quimioterapia *in vivo* e de avaliar a eficácia dos esquemas quimioterápicos vigentes e de novos esquemas quimioterápicos em ensaios clínicos. Vários estudos tentaram relacionar a resposta clínica com as alterações morfológicas observadas após o tratamento que, em alguns casos, estava caracterizada pelo desaparecimento total do tumor.

Com o objetivo de estimar o grau de redução do tumor, na avaliação clínica, macroscópica e microscópica, Feldman *et al.* (1986) realizaram revisão minuciosa de peças operatórias de 90 pacientes com carcinoma inflamatório e localmente avançado da mama, tratadas com regime FAC por três ciclos de QTNA. Nenhuma paciente recebeu tratamento hormonal prévio ou concomitante. A resposta clínica parcial foi de 60% das pacientes e a resposta clínica completa foi de 12%. Quinze pacientes (17%) não apresentavam evidência macroscópica de tumor e seis destas não apresentaram doença microscópica residual.

Em um ensaio clínico realizado por Swain *et al.* (1987), 76 pacientes com carcinoma localmente avançado não metastático foram tratadas com quimioterapia pré-operatória por regime de múltiplas drogas. Algumas destas pacientes receberam hormonioterapia (tamoxifeno) adicional. Este tratamento foi seguido de radioterapia para aquelas que tiveram resposta clínica completa e confirmada por biópsia. Todas as pacientes foram submetidas à cirurgia e receberam seis ciclos de quimioterapia adjuvante. Em 93% dos casos observaram resposta clínica objetiva e, em 49%, resposta clínica completa. Destas, 62% apresentaram resposta histológica completa. A média de sobrevida foi de 35,3 meses. O estudo demonstrou excelente controle local da doença.

Na década de 90, a utilização da QTNA apresentou um crescimento devido ao interesse em substituir cirurgias mutiladoras por técnicas conservadoras. Os trabalhos pioneiros foram desenvolvidos pelo grupo do Instituto do Câncer de Milão e o primeiro estudo prospectivo estendeu-se de 1988 a 1989 (BONADONNA *et al.*, 1990). Neste estudo, 165 pacientes candidatas a mastectomia radical, com tumores maiores que 3 cm, receberam QTNA. As pacientes foram distribuídas em cinco grupos de 33 pacientes, que receberam diferentes regimes. Dentre as 165 pacientes, 157 apresentaram diminuição mensurável do tamanho clínico do tumor. A remissão histopatológica completa foi observada em sete casos (4%). Os resultados

demonstraram que doses completas de quimioterapia reduziram de forma objetiva o tamanho tumoral, permitindo cirurgia conservadora para a maioria das pacientes.

Com o objetivo de verificar os efeitos da quimioterapia neoadjuvante em tumores mamários em estádios menos avançados, um ensaio clínico foi realizado por Jacquillat *et al.* (1990). Neste estudo, 250 pacientes com câncer de mama foram tratadas com diferentes regimes de QTNA. Observou-se redução do volume do tumor primário em 41% das pacientes, em até 75% do volume original e a remissão clínica completa em 30% destas. Os autores também avaliaram a graduação histológica dos tumores e encontraram maior índice de regressão completa em carcinomas menos diferenciados. A sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 100% para pacientes com estágio I e de 52% para pacientes em estágio IV.

2.4 Os fatores prognósticos do câncer de mama e a QTNA

Estudos de meta-análise, demonstraram que, em relação ao tratamento do carcinoma de mama precoce, não há diferença na sobrevida entre pacientes tratadas por QTNA e as que realizam primeiramente o tratamento cirúrgico locorregional, seguindo-se o tratamento adjuvante (MAURI *et al.*, 2005; *EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP*, 2018). Para tanto, o sistema de estadiamento da TNM/AJCC (AMIN *et al.*, 2017), bem como a classificação molecular (SØRLIE *et al.*, 2001; LAUNDRY *et al.*, 2019) já cumprem um papel fundamental. Isto, provavelmente, indica que a doença locorregional é adequadamente controlada com o tratamento cirúrgico e, quando necessário, complementado pelo tratamento radioterápico. Ao passo que a doença sistêmica, ainda não detectada clinicamente, provavelmente possa ser controlada pelo tratamento quimioterápico independentemente de este ser administrado antes ou após o tratamento locorregional.

Portanto, qual seria a importância de se caracterizar e de classificar a resposta anatomopatológica ao tratamento neoadjuvante? A importância disso, já demonstrada pela correlação entre a resposta patológica total e a sobrevida, seria a possibilidade de identificar subgrupos de pacientes que respondem favoravelmente dentro de cada grupo de estadiamento e/ou de subtipo molecular semelhantes (SYMMANS *et al.*, 2007). Também, de grande ou maior importância, seria a capacidade de identificar, antecipadamente, dentro de cada grupo de estadiamento de pacientes, principalmente, aquelas não responsivas, o que permitiria uma mudança de estratégia ou o desenvolvimento de novas terapias que possam impactar a sobrevida por câncer de mama. A relação entre os principais fatores prognósticos e o TNA estão enfatizados a seguir.

2.4.1 O Sistema AJCC/TNM e o *downstaging*

Com o advento dos tratamentos neoadjuvantes, despertou-se o interesse de identificar o valor preditivo do estadiamento clínico pré-TNA em prever a resposta ao tratamento neoadjuvante (GOORTS *et al.*, 2017). Concomitantemente, somou-se o desafio de compreender o significado prognóstico da redução do estadiamento pós TNA, o *downstaging*, no qual pode ocorrer uma diferença significativa entre o estadiamento clínico, “o cTNM”, e o estadiamento anatomopatológico, “o ypTNM” (CANCE *et al.*, 2002). Apesar do objetivo inicial de se atingir o *downstaging* através da QTNA ter sido o de possibilitar um maior número de cirurgias conservadoras (BONNADONA *et al.*, 1990), o valor prognóstico foi investigado por alguns estudos, tanto em relação à mudança do estágio T (RODENHUIS *et al.*, 2010), quanto em relação à redução do estágio N (KUERER *et al.*, 1999).

2.4.2 Os subtipos moleculares

Após o advento da QTNA, despertou-se um grande interesse em estudar a relação entre os subtipos moleculares e a sensibilidade à quimioterapia neoadjuvante (CAREY *et al.*, 2007; BHARGAVA *et al.*, 2011); tanto no sentido de prever o grau de resposta anatomopatológica, como no de conhecer o comportamento prognóstico de cada subtipo pós-QTNA (CAREY *et al.*, 2007; VON MINCKWITZ *et al.*, 2012). O estudo dos subtipos moleculares também embasou o desenvolvimento das terapias-alvo com anticorpos monoclonais (Baselga *et al.*, 1998). As terapias-alvo, portanto, também podem estar associadas ao TNA, após o regime quimioterápico neoadjuvante para os tumores HER-2+ (PINTO *et al.*, 2013, GOLDBIRSCHE *et al.*, 2013; GIANNI *et al.*, 2010).

Para observar o impacto dos subtipos histológicos na sobrevida de pacientes submetidas à QTNA, Von Minckwitz *et al.* (2012) realizaram um estudo de coorte de 6.377 pacientes com carcinoma primário da mama com regimes baseados em taxanos e antraciclinas, de 7 ensaios clínicos diferentes. O estudo também objetivou avaliar a resposta patológica completa ao tratamento quimioterápico. Após a QTNA, 955 pacientes foram estadiadas como ypT0 ypN0 pós QTNA (15%) e 309, como ypTis ypN0. Este estudo considerou apenas o grupo ypT0 yN0 como resposta patológica total. A resposta patológica total apresentou impacto com melhora da sobrevida para os grupos receptor-negativos e pouco impacto no grupo luminal A. Ao analisar a sobrevida separadamente no grupo de pacientes com resposta total e no grupo com doença

residual, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os subtipos quando houve resposta patológica completa. Porém, o tempo de vida livre de doença foi melhor para pacientes triplo negativo (TN) e HER-2 positivo com receptores hormonais negativos do que para o grupo com receptores hormonais positivos e HER-2 positivos (HER-2+). No grupo com neoplasia residual, as curvas de sobrevida foram semelhantes às curvas descritas em grupos de pacientes que receberam a quimioterapia adjuvante somente, com maior sobrevida para os grupos luminal e pior sobrevida para o grupo triplo negativo.

Em um estudo retrospectivo que envolveu 72 pacientes nos estádios II e III do câncer da mama, Spanheimer *et al.* (2013) observaram resposta patológica completa em 33 pacientes submetidas à QTNA (18%). Os autores observaram, também, que houve associação com os subtipos receptor de estrógeno (RE) e HER-2 negativos (RE-/HER2-) que correspondeu a 58% dos casos. A diminuição do estadiamento ocorreu em 24 (42%) de 57 pacientes com metástases axilares comprovadas antes do tratamento neoadjuvante, pois apresentaram linfonodos sentinela e/ou linfonodos axilares negativos ao exame anatomopatológico. 72% destes tumores eram RE-/HER2+. A sobrevida de cinco anos foi de 100% para o grupo com resposta patológica total, 74% para o grupo com resposta parcial e 48% para o grupo sem resposta ou progressão. O estudo sugere que pacientes com carcinoma dos subtipos triplo negativo e o HER2 positivo se beneficiariam mais com o TNA. O comportamento diferente dos vários tipos moleculares do carcinoma de mama demonstrou, portanto, que estes podem predizer a sensibilidade ao TNA e que, também, são fatores preditores de sobrevida pós-tratamento.

2.4.3 O infiltrado linfocitário tumoral

Mais recentemente, estudos têm demonstrado que o número de linfócitos T CD8+ no estroma do tumor pós-QTNA correlaciona-se positivamente com a sobrevida das pacientes. Ruffell *et al.*, (2012) compararam o infiltrado inflamatório tumoral dos tumores de peças cirúrgicas de 20 pacientes não tratadas por QTNA com os de 20 pacientes tratadas. O estudo de citometria de fluxo policromática revelou que o infiltrado inflamatório dos tumores de pacientes que receberam QTNA continham percentagens aumentadas de células mieloides, acompanhadas por um aumento da razão de proporção de células T CD8+ / CD4+ e maior número de células que expressam granzima B em relação ao tecido das pacientes que não receberam QTNA. Neste estudo, observou-se, também, que até mesmo tumores residuais de pacientes com uma resposta fraca à QTNA pode conter células imunes que são mais direcionadas a uma resposta imunológica antitumoral do tipo TH1. O estudo concluiu que a QTNA pode afetar o ambiente imunológico do

tumor e que, portanto, este deve ser objeto de estudo.

2.4.4 A celularidade tumoral

Dentre as alterações histológicas relacionadas à QTNA, a variação da celularidade, tanto quantitativa quanto ao padrão de distribuição das células residuais, tem chamado atenção (RAJAN *et al.*, 2004; PEINTINGER *et al.*, 2008; KUMAR *et al.*, 2014). As neoplasias malignas de natureza epitelial imitam a estrutura de órgão parenquimatoso, que são formados pelas células epiteliais parenquimatosas e uma determinada quantidade de matriz extracelular e a rede vascular para suporte da nutrição adequada, que variam em quantidade de acordo com o órgão/tecido. Da mesma forma, as células neoplásicas malignas imitam as células parenquimatosas propriamente ditas e liberam fatores de crescimento que induzem a formação de uma rede vascular própria e apresentam uma intensa interação com a matriz extracelular pré-existente, que induz diferentes graus de reposta desmoplásica do hospedeiro. A interação com os fibroblastos, células inflamatórias e constituintes da matriz extracelular são fundamentais para a sobrevivência, migração das células neoplásicas malignas e a formação de metástase (HANAHAHAN; COUSSENS, 2012; MAO *et al.*, 2013; MHAIDLY; MECHTA-GRIGORIOU, 2021). Isto faz com que o estroma dos carcinomas, dentre eles, o carcinoma da mama, apresentem uma variabilidade, mesmo nos tumores não submetidos ao tratamento pré-operatório. Porém, os carcinomas previamente expostos à QTNA apresentam uma variabilidade muito maior, até o completo desaparecimento das células tumorais (CHEVALLIER *et al.*, 1993; CHOLLET *et al.*, 1997; RAJAN *et al.*, 2004; PEINTINGER *et al.*, 2008; KUMAR *et al.*, 2014).

Esta característica se tornou importante após a observação de que a diminuição do tamanho do tumor, embora também seja observada e até propicie um *downstaging* em relação à categoria do AJCC, nem sempre ocorre e que alguns tumores não apresentam redução significativa do tamanho, mas uma redução importante da celularidade em estudos que compararam a celularidade da biópsia diagnóstica e o tumor da peça cirúrgica pós-QTNA (ONGSTON *et al.*, 2003; RAJAN *et al.*, 2004). Desta forma, esses estudos demonstram que a alteração no tamanho do tumor, por si só, não representa com exclusividade a resposta à QTNA.

2.4.5 O índice de proliferação celular

O índice de proliferação celular após a QTNA, nos tumores residuais, desponta como um importante fator prognóstico, pois, os tumores que respondem à QTNA tendem a apresentar uma

redução e/ou um baixo índice de proliferação celular. O método mais usado, além da contagem de mitoses nas lâminas rotineiras de HE, é a pesquisa do índice de proliferação celular por estudo imuno-histoquímico. O marcador de proliferação celular mais comumente utilizado é o Ki-67 (MARTÍNEZ-ARRIBAS *et al.*, 2006). O índice de proliferação celular, inclusive, passou a integrar alguns dos sistemas de classificação. Os principais sistemas de classificação propostos estão apresentados a seguir.

2.5 Os sistemas de classificação da resposta anatomopatológica à QTNA

A observação das frequentes alterações macroscópicas e histológicas, incluindo o completo desaparecimento dos tumores em alguns casos, levou alguns autores a proporem sistemas de classificação da resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante que tornassem a avaliação mais objetiva e que pudessem ser correlacionados a fatores prognósticos e/ou preditivos da resposta à quimioterapia neoadjuvante. Vários destes estudos resultaram da avaliação dos espécimes cirúrgicos de ensaios controlados randomizados de regimes quimioterápicos. Porém podem ser estendidos ao estudo de outras formas de TNA, associadas ou não à QTNA.

São várias as propostas de classificação das alterações observadas no tecido mamário após o TNA. Destacamos, a seguir, uma revisão das principais classificações da resposta patológica apresentadas na literatura.

2.5.1 A Classificação de Chevallier (1993)

Chevalier *et al.* (1993) realizaram um estudo histológico de 45 espécimes cirúrgicos de 45 pacientes com carcinoma inflamarório da mama que receberam o regime quimioterápico de 5%-fluouoracil, epirrubicina e ciclofosfamida, em um ensaio clínico randomizado. Os autores propuseram uma classificação baseada na distribuição do tumor residual na mama e nos linfonodos. Esta classificação estratifica a resposta do tumor primário nos seguintes grupos:

Quadro 1 - Classificação de Chevallier

Categorias	Descrição
Classe 1	Remissão total do tumor.
Classe 2	Presença de carcinoma <i>in situ</i> exclusivamente e ausência de metástase axilar.
Classe 3	Presença de carcinoma invasivo com alterações celulares indicativas de efeito quimioterápico.
Classe 4	Ausência de resposta ou mínima modificação no aspecto do tumor.

Modificado de Chevalier *et al.* (1993)

Neste ensaio clínico, Chevalier *et al.* (1993) não analisaram a sobrevida, pois o objetivo foi o de avaliar o grau de resposta patológica a diferentes esquemas de quimioterapia e o grau de toxicidade em 45 pacientes com carcinoma inflamatório da mama.

Posteriormente, Collet *et al.* (1997) utilizaram esta classificação para analisar a resposta tumoral de 50 pacientes com carcinoma primário da mama, que foram submetidas ao esquema quimioterápico pré-operatório de doxorubicina, vinorelbina, ciclofosfamida e 5-fluorouracil, por seis ciclos. Observaram remissão total, isto é, classe 1 em 22% dos casos, classe 2 (presença de carcinoma *in situ*) em 8%, classe 3 em 24% e classe 4 em 46%. Os autores avaliaram, ainda, a sobrevida das pacientes por um período médio de 31 meses e sugeriram que a ausência de tumor residual é o fator mais significativo em predizer um período livre de recidiva mais prolongado e de maior sobrevida.

2.5.2 A Classificação de Sataloff (1995)

Sataloff *et al.* (1995), ao estudar 36 pacientes com carcinoma localmente avançado da mama, elaboraram um sistema de classificação com subcategorias designadas como “efeito terapêutico”. As pacientes do estudo receberam os esquemas de QTNA de ciclofosfamida, doxorubicina e 5-fluorouracil ou de ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoracil por três ciclos. No exame histopatológico, a extensão do efeito terapêutico foi medida quantitativamente, tanto no tumor primário quanto nos linfonodos axilares e graduados de forma separada. Os autores encontraram excelente resposta (total ou quase total) em 39% dos casos, ausência de efeito terapêutico em 14%, efeito terapêutico subjetivamente maior que 50% em 14% e efeito terapêutico menor que 50% em 33% dos casos.

O estudo avaliou as variáveis em relação à sobrevida geral e ao desenvolvimento de doença metastática por um período de 5 anos. Houve diferença estatística significativa entre o grupo T-A (79% de sobrevida geral e 65% ausência de recorrência) e os grupos T-B, T-C e T-D (34% de sobrevida geral e 30% de sobrevida livre de recorrência). A diferença tornou-se estatisticamente significativa a partir de 2 anos e meio na curva de sobrevida.

O estudo subdividiu, ainda, o grupo de pacientes com efeito terapêutico T-A em pacientes T-A sem metástase axilar (N-A e N-B) e com metástase axilar (N-C ou N-D) e avaliou a curva de sobrevida geral e de desenvolvimento de doença metastática. Houve diferença estatisticamente significativa apenas para a recorrência: 87,5% das pacientes com linfonodos negativos estavam livres de doença em 5 anos contra 25,7 % do grupo com linfonodos positivos.

Esta diferença consolidou-se a partir de 3 anos de seguimento. Através do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, covariáveis foram avaliadas como possíveis fatores de confusão, como idade, status axilar, status menopausal, receptores hormonais e regimes terapêuticos. Entretanto, após os ajustes, os resultados demonstraram que a resposta patológica apresenta acurácia como fator preditivo para sobrevida livre de doença (SLD), mas não para sobrevida geral.

Quadro 2 - Classificação de Sataloff

Efeito no sítio primário (T):	
T-A	Efeito terapêutico total ou próximo do total
T-B	Efeito terapêutico subjetivamente $\geq$ a 50%
T-C	Efeito terapêutico $\leq$ a 50%, mas evidente
T-D	Sem evidência de efeito terapêutico
Resposta no linfonodo axilar (N):	
N-A	Evidência de efeito terapêutico, ausência de doença metastática
N-B	Ausência de doença metastática ou de efeito terapêutico
N-C	Evidência de efeito terapêutico, porém, metástase em linfonodo ainda presente
N-D	Doença metastática presente, ausência de efeito terapêutico.

Modificado de Sataloff *et al.* (1995)

2.5.3 O Sistema de classificação do *National Surgical Adjuvant Breast Project* (NSABP) Protocol-B 18 (2002)

Este estudo fez parte de um ensaio clínico do *National Surgical Adjuvant Breast Project* (NSABP) protocolo B-18, que teve por objetivo principal comparar a sobrevida livre de doença entre um grupo de pacientes submetidas à QTNA e outro grupo submetido somente à quimioterapia adjuvante (QTA) e as características histológicas dos tumores em ambos os grupos. FISHER *et al.* (2002) publicaram estudo de coorte de 1.234 pacientes e realizaram estudo histológico, tanto das pacientes que receberam QTNA, quanto das que receberam QTA. No grupo de 608 pacientes que receberam QTNA., foram observadas alterações citológicas como pleomorfismo nuclear, vacuolização do citoplasma, metaplasias, além de alterações na mama não neoplásica como esclerose dos lóbulos mamários. Houve também interesse no estudo dos linfonodos e avaliação da invasão vascular, com análise comparativa entre os dois grupos de pacientes (tratadas e não tratadas com QTNA). Apesar da avaliação histológica contemplar diversas variáveis, a resposta patológica foi dividida em apenas três grupos distintos, que foram

correlacionados à resposta clínica, ao tempo de vida livre de doença e à sobrevida geral:

Quadro 3 - Sistema de classificação NSABP- Protocol-B 18

Categorias	Descrição
pCR	Resposta patológica completa
pPR	Resposta patológica parcial
Pinv	Não resposta.

Modificado de Fisher *et al.* (2002)

Neste estudo, 7% das pacientes apresentaram resposta patológica completa. Em relação à resposta clínica, somente 38% das pacientes com resposta clínica completa apresentou resposta patológica completa. O estudo observou sobrevida geral maior para o grupo com resposta total, em relação aos outros dois grupos. O estudo não demonstrou diferença significativa entre a sobrevida geral e a sobrevida livre de doença entre os grupos de pacientes tratadas com QTA e com QTNA. O estudo também observou que não houve diferença de sobrevida, no grupo das pacientes tratadas com QTNA, entre as que apresentavam micrometástases ou metástases nos linfonodos.

2.5.4 O Sistema de Miller-Payne (2003)

O sistema de Miller-Payne divide as respostas em cinco graus, conforme o quadro 4. Neste estudo, somente a categoria 5 apresentou melhor prognóstico com significância estatística. Além disso, este sistema necessita de comparação com a biópsia pré-tratamento para determinação da porcentagem de redução da celularidade (ONGSTON *et al.*, 2003).

Quadro 4 - Sistema de Miller-Payne

Categoria	Descrição
Grau 1	Nenhuma alteração histológica ou alteração em células individualmente
Grau 2	Diminuição da celularidade, mas celularidade global maior que 30%
Grau 3	Diminuição da celularidade entre 90 a 30%
Grau 4	Acentuado desaparecimento das células, perda da celularidade maior que 90%
Grau 5	Ausência de células residuais no leito fibrótico, (pode haver carcinoma residual <i>in situ</i>)

Modificado de Ongston *et al.* (2003)

2.5.5 O Sistema de Pinder (2007)

Pinder et al. (2007) publicaram orientações para o manejo das peças cirúrgicas e para o relato anatomopatológico pós-QTNA. Também, descreveram as características histopatológicas que podem ser encontradas tanto nos nódulos mamários quanto nos linfonodos recebidos. O sistema de classificação de Pinder encontra-se descrito no quadro 5.

Quadro 5 - Sistema de classificação de Pinder

MAMA		
Categorias		Descrição
Resposta completa (pCR)		ausência de carcinoma invasivo (CIS permitido)
Resposta parcial:	1	doença residual mínima (<10 % do tumor restante)
	2	evidência de resposta com 10-50 % de tumor residual
	3	>50 % de sua celularidade, algumas características de resposta presentes.
Nenhuma evidência de resposta		Ausência de alterações
LINFONODOS		
Nenhuma evidência de metástase ou resposta.		
Metástases ausentes, mas evidência de resposta.		
Metástase presente com evidência de resposta.		
Metástase presente sem evidência de resposta		

Modificado de Pinder *et al.*(2007)

Este sistema avalia o tumor primário e os linfonodos separadamente. Não houve avaliação com desfechos de sobrevida.

2.5.6 O estadiamento Tumor-Linfonodo-Metástase do *American Joint Committee on Cancer* (TNM/AJCC), 2018

O estadiamento Tumor-Linfonodo-Metástase (TNM) do AJCC é utilizado para o estadiamento de todos os carcinomas em geral, incluindo o da mama. Este estadiamento é submetido a revisões de atualização para cada topografia. A partir da revisão realizada em 2003, os efeitos da QTNA foram abordados pela primeira vez. No entanto, foram mantidas as regras, tanto para o estadiamento do carcinoma pós-QTNA, quanto as do carcinoma da mama não tratado. A alteração foi apenas a introdução da letra “y” em minúsculo antes do estadiamento TNM para distinguir os tumores que receberam tratamento neoadjuvante, além do estágio ypT0 para os casos de resposta completa pós-QTNA. A revisão de 2003 não introduziu modificações

na forma de mensurar ou de reportar a neoplasia residual pós-QTNA de forma particular. Em 2005, Carey *et al.* testaram a acurácia da versão estadiamento AJCC de 2003 em prever a sobrevida das pacientes submetidas ao tratamento neoadjuvante. Neste estudo, que incluiu 133 pacientes, Carey *et al.* (2005) encontraram boa correlação entre os diferentes estágios do yTNM, sobrevida geral e SLD. Entretanto, o estudo realizado por Symmans *et al.* (2007) não confirmou uma boa correlação entre o estadiamento TNM e a sobrevida em pacientes tratadas por QTNA e sugeriu que o sistema TNM não foi capaz de identificar subgrupos com comportamentos prognósticos diversos dentro de um mesmo estadiamento.

A revisão de 2018 (AMIN *et al.* 2017), a última realizada, incluiu apenas o uso da letra “m” minúscula, de “modificado” para os casos de neoplasia residual multifocal e recomenda referir, se possível, o estadiamento clínico anterior ao tratamento. Também definiu que, caso o estadiamento anterior seja M1, que corresponde à presença de doença metastática à distância, o estadiamento pós-QTNA deve permanecer como M1 ainda que tenha ocorrido resposta patológica completa.

2.5.7 O *Residual Cancer Burden*-RCB (2007)

O RCB foi elaborado a partir de um estudo retrospectivo baseado na revisão de lâminas das peças cirúrgicas de 384 pacientes tratadas com QTNA em dois ensaios controlados randomizados distintos (SYMMANS *et al.*, 2007). Os protocolos de tratamento dos respectivos ensaios foram dois esquemas quimioterápicos diferentes: Taxol seguido de 5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida, administrado a 241 pacientes e 5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida somente, administrado a 141 pacientes.

O estudo desenvolvido por Symmans *et al.* (2007) teve por objetivo desenvolver uma classificação para a resposta patológica que permitisse identificar, nos casos quimiorresistentes, os diferentes graus de resposta parcial com correlação prognóstica, algo previamente observado apenas na resposta completa. Concomitantemente, o estudo comparou o grau de resposta patológica entre os dois ensaios clínicos. Este sistema dispensa a revisão da biópsia pré-operatória e fundamenta-se na análise de percentis resultantes de uma complexa fórmula baseada na avaliação do tamanho geral, na quantificação da celularidade, na quantificação do componente de carcinoma *in situ* e no tamanho da maior metástase axilar. A fórmula está disponível no site da instituição (www.mdanderson.org/breastcancer-RCB). De acordo com os escores resultantes da fórmula e a correlação com a sobrevida, distribuídos em percentis, foi possível identificar os pontos de corte e distribuí-los em 4 subcategorias. O preenchimento da

fórmula fica disponível *on line*, o cálculo é feito automaticamente após o preenchimento e o resultado é um escore, que se enquadra em uma de quatro categorias

O quadro 6 apresenta a síntese do *Residual Cancer Burden* com suas respectivas categorias:

Quadro 6 - O Residual Cancer Burden

Categorias	Descrição
RCB-0	Ausência de tumor residual (T e N): escore 0
RCB-1	Resposta parcial: escore > 0 a 1,36
RCB 2	Resposta parcial: escore >1,36 a 3,28
RCB 3	Químio resistência: escore > 3,28

Modificado de Symmans *et al.* (2007)

Para a aplicação adequada do RCB, é recomendada a marcação do tumor por clipagem previamente ao início do tratamento quimioterápico, no sentido de otimizar a exata localização e amostragem objetiva do leito tumoral. A clipagem permitiria a segura identificação da topografia da neoplasia nos casos em que não se observa massa tumoral residual ou cicatriz evidente que sinalizasse o exato local do leito tumoral. A marcação do sítio tumoral dispensa uma amostragem extensa, aleatória e dispendiosa. A clipagem também orienta um mapeamento minucioso complementado por imagem radiográfica da peça, necessários para a mensuração, tanto do carcinoma invasivo residual, quanto do componente de carcinoma *in situ*, quando presentes.

A necessidade deste estudo minucioso do leito tumoral decorre do fato de que a mensuração apenas do maior foco do tumor para designar o estágio T, como recomenda o AJCC, não tem demonstrado boa correlação como a sobrevida das pacientes tratadas por neoadjuvância. Diferente do que recomenda o estadiamento TNM/AJCC, o sistema de avaliação RCB considera como tamanho final o maior eixo da distância entre as bordas dos ninhos de células residuais, ainda que a distribuição em blocos esparsos mimetize um carcinoma multifocal. A inclusão da porcentagem de celularidade, que está presente no cálculo de categorização do tumor residual equilibraria o método de medição proposto.

Esta combinação de variáveis incluídas na fórmula matemática demonstrou correlação com as curvas de SLD e de SG distintas para cada categoria, embora as categorias RCB- 0 e RCB-1 apresentem curvas aproximadas. O estudo também encontrou maior correlação com a sobrevida do que o estadiamento AJCC, porque detectou subgrupos com curvas diferentes para

pacientes no estadiamento II e III do AJCC. RCB não adicionou informações prognósticas significativas para pacientes em estágio I, mas classificou pacientes em estágio II em três subgrupos ($p = 0,005$) e pacientes em estágio III em dois subgrupos ($p = 0,025$) com prognósticos significativamente diferentes (SYMMANS *et al.*, 2007).

A execução adequada do sistema RCB depende de uma ação multidisciplinar que compreende a introdução de clipe por radiologistas ou cirurgiões, o processamento macroscópico padronizado com mapeamento do tumor/leito residual e o acesso da fórmula do site institucional. Este sistema, apesar da complexidade em sua aplicação, tem sido apontado como aquele de correlação satisfatória entre suas categorias e o prognóstico dos pacientes. (CHOI *et al.*, 2016; HAMY *et al.*, 2019). Em contrapartida, Corben *et al.* (2013) avaliaram a sobrevida de 62 pacientes que foram participantes de um ensaio clínico randomizado de QTNA. Os autores compararam diferentes sistemas de classificação. Em relação ao RCB, encontraram diferença de sobrevida entre as quatro categorias, porém sem significância estatística.

Um estudo de validação do RCB como fator prognóstico desenvolvido por Müller *et al.* (2019) não observou correlação da evolução prognóstica de 184 pacientes tratadas com QTNA, em curvas de sobrevida distintas e com significância estatística para cada uma das 4 subcategorias. Neste estudo, em relação ao SLD, bem como para SG, as subcategorias 0, 1 e 2 tiveram curvas muito semelhantes, distantes apenas do grupo RCB 3. O grupo RCB 3 apresentou pior prognóstico em ambos os quesitos.

2.5.8 Residual Disease Breast and Nodes –RBDN (2008)

O RBDN (CHOLLET *et al.*, 2008), um dos mais recentes sistemas de classificação lançados, também tem sido apontado como um sistema cuja graduação se correlaciona com a evolução das pacientes portadoras de carcinoma da mama tratadas por quimioterapia neoadjuvante. Este estudo avaliou 707 pacientes tratadas de 1984 a 2002, sendo a maioria provenientes de ensaios clínicos de fase II.

Quadro 7 - O sistema RBDN

Categorias	Escore
Nível 1	Índice 0 (reposta patológica completa)
Nível 2	Índice 0,1 a 2,99
Nível 3	Índice 3,0 a 4,3
Nível 4	Índice $\geq 4,4$

Modificado de Cholle et al. (2008).

O RBDN desenvolveu a seguinte fórmula: $RDBN = 0,2 \times \text{tamanho do tumor (cm)} \times \text{status linfonodal (1 a 3)} \times \text{grau histológico (1 a 3)}$. O resultado final é distribuído em quatro categorias, no quadro 7.

O status linfonodal é definido em escores de 1 a 3: 0 linfonodos negativos, 1: de 1 a 4 linfonodos positivos, 2: de 5 a 7 linfonodos positivos, 3: > 8 linfonodos positivos. Desta forma, o RBDN não pode ser aplicado nos casos em que a paciente não foi submetida à dissecação axilar. O estudo propõe, nestes casos, uma fórmula que exclui a avaliação dos linfonodos.

O seguimento foi longo, e o resultado da avaliação da sobrevida geral em 15 anos foi de 87,7%; 69,5%; 44,0% e 36,9% para os níveis 1, 2, 3, e 4 respectivamente. A SLD em 15 anos foi de 80,0%; 54,5%; 39,5% e 23,1% para os níveis 1, 2, 3, e 4, respectivamente. Porém, em estudos de validação que comparam diversas classificações, o RBDN demonstra boa correlação de seus diferentes níveis apenas para a SLD (CORBEN *et al.*, 2013; CHOI *et al.*, 2016).

2.5.9 O modelo prognóstico de Guarneri (2008)

Trata-se de um estudo que envolveu 223 pacientes tratadas com QTNA. O objetivo principal dos autores foi o de desenvolver um modelo prognóstico após correlacionar diversos marcadores moleculares e o status axilar (GUARNERI *et al.*, 2008). Foram avaliados neste estudo: o RE, o RP, o HER2, o Ki-67, a proteína p53, o receptor do fator de crescimento epidérmico humano (*epidermal growth factor*- EGFR), receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular-2 (*vascular endothelial growth factor receptor*- VEGFR2) e a apoptose. Neste modelo multivariável: apenas Ki-67 (inferior a 15% ou maior ou igual a 15%) e o status axilar após a QTNA (ypN) resultaram em preditores significativos de sobrevida. Com base nesses dois parâmetros, os pacientes foram classificados em três grupos.

Quadro 8 - Modelo prognóstico de Guarneri

Categorias	Descrição
Baixo risco	Linfonodos negativos e Ki-67 <15%,
Risco intermediário	Linfonodos positivos ou Ki-67 $\geq$ 15%
Alto risco	Linfonodos positivos e Ki-67 $\geq$ 15%.

Modificado de Guarneri *et al.* (2008)

A razão de risco entre os grupos apresentou significância estatística, tanto para recorrência, quanto para óbito. Pacientes com alta expressão de Ki-67 após QTNA tiveram uma sobrevida livre de doença e uma sobrevida geral significativamente mais curta em relação ao grupo com baixo índice de Ki-67: sobrevida livre de doença de 5 anos de 50,2% versus 77,25%

e sobrevida geral de 73,1% versus 87,8%, respectivamente. A expressão de Ki-67 após QTNA foi considerada um preditor significativo de resultado independentemente do status axilar. Os autores sugeriram que o índice do Ki-67 após a QTNA pode ser usado como um indicador da eficácia do tratamento.

2.5.10 O *Residual Proliferative Cancer Burden* -RPCB (2015)

Alguns estudos têm apontado o índice de proliferação celular pós-QTNA, nos casos que apresentam neoplasia residual, como um fator prognóstico consistente. Em 2015, um grupo de pesquisadores apresentou nova proposta de classificação que associa o RCB à pesquisa do Ki-67, denominada “Residual Proliferative Cancer Burden”. O estudo de coorte arrolou 220 pacientes tratadas por QTNA. Este estudo provou que a associação entre o RCB e a pesquisa do Ki-67 apresentou maior valor prognóstico do que cada um deles analisado separadamente (SHERI *et al.*, 2015). Este estudo elaborou uma fórmula complexa que engloba o escore do RCB, coeficientes do modelo de COX e a porcentagem do Ki-67:

$$RPCB = b1(RCB) + b2(\ln[Ki67 + 0.1])$$

$$b1 \text{ and } b2 = \text{coefficients from the Cox model}$$

$$Ki67 = \% \text{ of tumour cells staining positive.}$$

$$RCB = 1.4 (finvdprim)^{0.17} + [4(1-0.75LN) dmet]^{0.17}$$

Em 2020, um estudo de coorte para validação do RPBC demonstrou que em 85 pacientes com carcinoma residual, naquelas com tumores positivos para receptor de estrógeno e negativos para HER-2, o RPCB provou ser melhor preditor de resultado de longo prazo (média de 8,5 anos), em termos de SLD e de SG, do que o RCB. Este subgrupo apresenta um resultado particularmente desfavorável após a QTNA, mesmo associando-se a hormonioterapia (MIGLIETTA *et al.*, 2020).

2.5.11 O Nomograma de Hou (2021)

Mais recentemente, pesquisadores formularam um modelo favorável para prever a SLD para pacientes em estágio precoce do câncer de mama, baseado na junção de parâmetros básicos e preditivos (HOU *et al.*, 2021). Este estudo de coorte abrangeu 742 pacientes com câncer de mama tratadas por QTNA, no Xijing Hospital, de 2012 a 2015. Os parâmetros utilizados foram

o estágio clínico, o tipo histológico, o grau histológico, a expressão de RE, RP, Ki-67 e HER2, a carga tumoral residual, incluindo estado de remissão patológica completa (pRC), o estadiamento anatomopatológico da AJCC e a invasão angiolinfática (HOU *et al.*, 2021). A avaliação da carga de tumor residual seguiu os critérios do RCB (SYMMANS *et al.*, 2007). Após o estudo estatístico que desenvolveu o modelo proposto, as pacientes foram categorizadas nos seguintes grupos: baixo risco (total de pontos até 280), risco moderado (>280 a 360 pontos) e alto risco (> 360 pontos) e a sobrevida livre de doença de 5 anos, que demonstrou diferença significativa, foi, respectivamente, de 89,9%, 56,9% e 27,7%.

2.5.12 Outros sistemas de avaliação prognóstica de pacientes pós QTNA

Outros sistemas propostos, os quais mesclam maior quantidade de informações clínicas e de marcadores moleculares, ou que apresentam objetivos mais específicos, serão descritos a seguir:

2.5.12.1 O sistema de estadiamento CPS + EG (2008)

O sistema de estadiamento CPS + EG (JERUSS *et al.*, 2008) é um sistema complexo, que combina o estadiamento clínico pré-QTNA (CS) com o resultado da pesquisa de receptor de estrógeno (E), o grau nuclear pré-QTNA (G) e o estadiamento anatomopatológico (PS). É um sistema que depende de uma avaliação multidisciplinar com participação de diferentes especialidades médicas. Este estudo sugeriu que a inclusão dos resultados da pesquisa de receptores hormonais deveria fazer parte dos sistemas de avaliação.

Este sistema utiliza uma soma de pontuações que resulta em escores baseados nos seguintes critérios e valores como o Estadiamento clínico (I e IIA, 0 pontos; IIB e IIIA, 1 ponto, IIIB 2 e IIIC; 2 pontos); o estadiamento anatomopatológico (0 e I, 0 ponto; IIA, IIB, IIIA e III, 1 ponto; IIIC, 2 pontos), acrescentando o receptor de estrógeno negativo (1 ponto) e o grau nuclear 3 (1 ponto).

2.5.12.2 O Índice de resposta clínico-patológica de Nottingham - NPRI (2015)

Após a avaliação clínico-patológica de 426 pacientes que completaram QTNA para câncer de mama localmente avançado, os índices de resposta clínico-patológica de Nottingham (NPRI) foram calculados e quatro grupos prognósticos (NPRI-PG) foram identificados

(ABDEL- FATAH *et al.*, 2015). A revisão histopatológica, tanto das lâminas da biópsia diagnóstica, quanto das peças cirúrgicas pós QTNA, foi realizada. Os fatores clinicopatológicos associados ao maior risco de morte e recidiva após quimioterapia (FEC), na análise de univariada de Cox foram a ausência de fibrose em tumores primários e linfonodos regionais, a presença de invasão angiolinfática (IAL), o aumento do número de metástases em linfonodos e terapia hormonal. A seguinte fórmula foi usada para calcular o NPRI para a SE para o câncer de mama (NRPIBCSS): $\text{NRPIBCSS} = \text{status de fibrose (0, 1)} \times 1,618028 + \text{status da Invasão angiolinfática (0, 1)} \times 1,048666 + \text{número de linfonodos positivos (0-43)} \times 0,063750 + \text{status da terapia hormonal planejada (0, 1)} \times -1,093202$.

Os pontos de corte NPRI definiram quatro grupos com prognósticos distintos desde resposta patológica completa a resposta mínima.

2.5.12.3 O Neo-Bioscore (2016)

O Neo-Bioscore é uma atualização do sistema de estadiamento CPS+EG (JERUSS *et al.*, 2008) ao qual foi incorporado o status do HER-2 (MITTENDORF *et al.*, 2016). Desta forma, este sistema complementa o sistema CPS+EG com uma pontuação para o status do HER-2 (1 ponto quando negativo). Os escores variam de 0 a 8.

2.5.12.4 O Neoadjuvant Response Index-NRI (RODENHUIS *et al.* 2010)

Trata-se de um esquema de pontuações que resulta em um escore que avalia a resposta na mama e na axila separadamente. A resposta da mama foi calculada com base na mudança no estágio T. Para cada diminuição no estágio T, foi concedido 1 ponto, exceto para a transição para T0. Um ponto foi concedido para a obtenção de uma mama próxima ao pCR e 2 pontos para uma mama pCR. Um processo de pontuação semelhante é feito para a resposta axilar. Contudo, é necessária a realização da punção por agulha fina dos linfonodos palpáveis previamente à QTNA para estadiamento clínico mais preciso dos linfonodos, o que limita a aplicabilidade deste sistema.

2.5.12.5 A classificação de Sakoto Morohashi (2021)

A classificação de Sakoto Morohashi (MOROHASHI *et al.*, 2021) resultou de um estudo de caso controle cujo objetivo principal foi o de avaliar a densidade de células do tumor primário como fator preditivo da resposta nos linfonodos. De 50 pacientes, o estudo identificou 40 com

sinais de doença erradicada nos linfonodos (14 pacientes) ou com linfonodos positivos (26 pacientes). As pacientes com linfonodos negativos, porém, sem sinais de modificação foram excluídas desta análise (10 pacientes). A densidade das células do tumor primário foi distribuída em 2 grupos: grupo denso e grupo não denso, este subdividido em dois subgrupos: carcinoma residual focal/ninhos e células esporádicas/carcinoma *in situ*. Os autores encontraram uma maior incidência do padrão denso no grupo de pacientes com linfonodos positivos residuais e do padrão esporádico/*in situ* no grupo com linfonodos negativos que tinham sinais de doença axilar erradicada.

2.6 A resposta patológica completa

O que tem sido observado entre estes diversos sistemas é que nem mesmo o conceito de resposta patológica completa estava uniformizado, visto que alguns consideram como resposta patológica completa o desaparecimento do carcinoma invasivo, podendo ou não haver carcinoma *in situ* residual, como o sistema de Miller-Payne (ONGSTON *et al.*, 2003), ao passo que outros distinguem estas duas condições, como o sistema de CHEVALLIER (CHEVALLIER. *et al.*, 1993). A classificação de Satallof chega, inclusive, a incluir em uma mesma categoria, a resposta total ou próxima à total, com inclusão dos casos que apresentam esparsas células individuais (SATALOFF *et al.*, 1995). Quanto ao conceito de resposta parcial, este também difere bastante entre os diversos sistemas. Os sistemas de classificação do NSABP-18 (FISHER *et al.*, 2002), com três categorias, e o de Chevallier (CHEVALLIER *et al.*, 1993), com quatro categorias, consideram apenas um grupo com resposta parcial e não consideram a heterogeneidade desta categoria, embora simplifiquem a avaliação e a classificação, ao passo que outros subcategorizam este tipo de resposta. Esta heterogeneidade de critérios pode repercutir, inclusive, sobre a avaliação da sobrevida.

Atualmente o conceito de resposta patológica completa foi padronizando, após estudos terem demonstrado que não há diferença na sobrevida de pacientes com ausência completa de tumor residual, na mama e linfonodos axilares, daquelas que apresentam apenas carcinoma *in situ* residual (MAZOUNI *et al.*, 2007). Portanto a *Food and Drug Administration* - FDA (Food and Drug Administration, HSS, 2014), bem como as recomendações internacionais de padronização de laudos (PROVENZANO *et al.*, 2015; BOSSUYT *et al.*, 2015), estabeleceram como resposta patológica completa a ausência de carcinoma invasivo na mama e nos linfonodos regionais, que são estagiados segundo o sistema TNM da OMS em pTis /pN0 /pM0 ou pT0/

pN0/ pM0. A FDA passou a se basear na resposta patológica completa como um critério importante para a aceleração da aprovação de novas drogas desenvolvidas para o tratamento do câncer de mama precoce agressivo, pois a resposta patológica completa apresenta uma correlação importante com a melhora da sobrevida (EARL *et al.*, 2015).

Apesar das determinações da FDA, a resposta patológica completa tem sido questionada como determinante exclusivo da eficácia do tratamento neoadjuvante para aprovação de novas drogas, como o relatado em uma revisão sistemática e meta-análise realizado por Conforti *et al.* (2021). Após a análise de 54 ensaios clínicos controlados, randomizados, que envolveram 32.611 pacientes, os autores encontraram uma associação fraca para o risco relativo e a razão de risco e a SLD e a SG, inclusive, ao avaliar por subgrupos segundo a classificação molecular. Portanto, é necessária uma avaliação mais complexa e mais crítica da resposta patológica.

2.7 As recomendações internacionais de padronização dos laudos anatomopatológicos

Desde 2009, vários grupos internacionais colaborativos publicaram recomendações para o processamento macroscópico e a elaboração dos laudos anatomopatológicos na tentativa de fornecer critérios objetivos para a padronização destes. Destacam-se Sahoo *et al.* (2009), Provenzano *et al.* (2015) e Bossuyt *et al.* (2015).

Sahoo *et al.* (2009) apresentam recomendações que orientam desde a avaliação macroscópica, a representação dos cortes histológicos e os diversos aspectos histológicos do leito tumoral, dos linfonodos axilares e, até mesmo, do parênquima mamário neoplásico. Como sistema de classificação da resposta patológica, o grupo recomenda manter o estadiamento da AJCC e a livre escolha de um dos sistemas anteriormente descritos.

Em 2015, um grande grupo de estudo de colaboração internacional, o *Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group- North /American Breast Cancer Group* (BIG-NABCG) foi formado com o objetivo de padronizar os relatos anatomopatológicos dos espécimes cirúrgicos pós-QTNA. O BIG-NABCG envolveu instituições americanas e europeias, e o estudo revisou os protocolos de laudos anatomopatológicos que 25 instituições utilizaram durante a condução de 28 ensaios clínicos de tratamento neoadjuvante. Os autores encontraram uma grande diversidade na caracterização da resposta patológica destes protocolos (PROVENZANO *et al.*, 2013). Estas diferenças impactaram as curvas de sobrevida ao usar definições diferentes de resposta patológica completa. Diante destas constatações, o grupo BIG-NABCG elaborou recomendações para a

padronização de laudos anatomopatológicos do câncer residual para ensaios clínicos de tratamentos neoadjuvantes do câncer de mama (PROVENZANO *et al.*, 2015, BOSSUYT *et al.*, 2015). As recomendações abrangem toda a complexidade do caráter multidisciplinar no manejo adequado dos espécimes cirúrgicos das pacientes submetidas à QTNA, que engloba desde o preenchimento das requisições para envio de informações clínicas relevantes como a localização, o tratamento prévio, dados da biópsia prévia e o perfil molecular. Em relação aos patologistas, são apresentadas recomendações para o processamento macroscópico das peças cirúrgicas e posterior avaliação histológica.

O estudo não recomendou a retestagem de perfil molecular nos tumores residuais das peças cirúrgicas, embora algumas das instituições participantes a tenham realizado. Apesar do esforço de uniformização dos protocolos de laudos anatomopatológicos e da recomendação da utilização de um sistema de classificação da resposta patológica, não houve a indicação de um único sistema mas indicaram, preferencialmente, a utilização do RCB. O grupo também referiu a possibilidade de se estender a adoção destas recomendações de padronização, até então limitadas a ensaios clínicos, para a rotina diagnóstica.

Dentre as características anatomopatológicas apresentadas pelo BIG-NABCG, observamos a descrição dos diferentes padrões macroscópicos e, principalmente, microscópicos da resposta patológica parcial como: a celularidade, a distribuição das células na resposta parcial e a identificação de padrões de regressão nos linfonodos. Parte destas informações fundamentam a metodologia do nosso estudo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral foi o de avaliar as características anatomopatológicas dos espécimes cirúrgicos após a quimioterapia neoadjuvante no carcinoma da mama em pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico em um hospital geral correlacionando-os à sobrevida geral e sobrevida específica por câncer de mama de cinco anos.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram:

- a) Avaliar as alterações morfológicas macroscópicas e microscópicas possivelmente induzidas pelo tratamento neoadjuvante, com ênfase na densidade e no padrão de distribuição das células residuais, tanto no leito tumoral, quanto nos linfonodos axilares.
- b) Avaliar as variáveis anatomopatológicas clássicas comuns a todos os protocolos de laudos anatomopatológicos de avaliação do câncer de mama em geral (tipo molecular, tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, índice mitótico, invasão angiolinfática, infiltrado inflamatório tumoral, estadiamento anatomopatológico).
- c) Identificar as variáveis que se correlacionaram com a sobrevida de cinco anos, geral e específica por câncer de mama.
- d) Identificar quais aspectos anatomopatológicos possivelmente estão relacionados com a ausência de resposta ou que indicam resposta à terapia neoadjuvante de correlação com sobrevida.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Método de estudo

Trata-se, este, de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes portadoras de carcinoma da mama submetidas ao tratamento cirúrgico, após pelo menos 6 ciclos de quimioterapia neoadjuvante.

4.2 Local de estudo

O estudo foi baseado na Unidade de Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe/EBSERH (ULAP/HU/UFS/EBSERH), serviço onde são armazenadas as lâminas e os laudos que foram revisados e que possui infraestrutura para a realização da revisão histológica.

4.3 Amostra

A população-alvo do estudo foi constituída por pacientes do sexo feminino que receberam o diagnóstico de carcinoma primário da mama no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2017, tratadas previamente por QTNA e submetidas ao tratamento cirúrgico no HU/UFS/EBSERH.

4.4 Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídas: pacientes do sexo feminino, com diagnóstico de carcinoma invasivo da mama, submetidas ao tratamento cirúrgico no HU/UFS/EBSERH que receberam, pelo menos, seis ciclos de QTNA, com estadiamento clínico de I a III, cujo diagnóstico inicial tenha sido realizado por punção aspirativa por agulha fina (com posterior confirmação por biópsia), biópsia por agulha grossa (“*core biopsy*”) ou biópsia incisional.

Foram excluídos: pacientes tratadas por neoplasia maligna da mama não carcinoma (por exemplo: tumor “*phyllodes*” maligno, linfoma ou sarcoma); pacientes submetidas a menos de seis ciclos de quimioterapia; pacientes portadores de carcinoma de mama do sexo masculino; pacientes cuja biópsia diagnóstica consistiu em biópsia excisional ou setorectomia; e pacientes submetidas à cirurgia por recidiva do tumor.

4.5 Técnicas de coleta de dados

A coleta de dados seguiu as seguintes etapas:

4.5.1 Coleta de dados em prontuários médicos e base de banco de dados

As informações clínicas e do perfil imuno-histoquímico foram obtidas mediante revisão dos prontuários dos serviços de arquivo médico do HU-UFS/EBSERH, do HUSE e do banco de dados do HCR, visto que o tratamento quimioterápico foi realizado nesta instituição além de informações dos bancos de dados do Registro de Câncer Hospitalar/HUSE.

4.5.1.1 Informações clínicas coletadas

Foram coletadas informações clínicas concernentes aos seguintes itens:

- a) Idade da paciente: para a análise estatística, as pacientes foram, ainda, distribuídas em 3 grupos etários: 20-44; 45-64, >64 anos.
- b) Data do diagnóstico inicial: foi considerada a data do laudo anatomopatológico da biópsia diagnóstica ou da punção aspirativa, quando esta precedeu a biópsia.
- c) Data do término do seguimento: a data do óbito ou o dia 31/12/2020.
- d) Regime quimioterápico administrado e/ou terapia com anticorpo monoclonal, associada.
- e) Número de ciclos.
- f) Intervalo entre o último ciclo e a data da cirurgia.
- g) Medida clínica e/ ou radiológica inicial do tumor.
- h) Estadiamento clínico inicial pelo sistema TNM.
- i) Status menopausal
- j) Tratamento adjuvante, quando houve, qual modalidade: quimioterapia (e os regimes quimioterápicos), terapia com anticorpo monoclonal, radioterapia ou hormonioterapia.

4.5.1.2 Características anatomopatológicas do tumor pré-tratamento

Não houve revisão das lâminas histológicas das biópsias diagnósticas. Os dados anatomopatológicos do tumor pré-tratamento foram obtidos por consulta aos laudos contidos nos prontuários médicos ou nos bancos de dados do HCR/HUSE, e consta das seguintes informações:

- a) Data da punção/ biópsia diagnóstica.

- b) Tipo de biópsia diagnóstica: Punção aspirativa por agulha fina (PAAF); Biópsia por agulha grossa (*core biopsy*); Biópsia incisional.
- c) Tipo histológico do tumor.
- d) Grau nuclear (quando mencionado).
- e) Grau histológico (quando mencionado).
- f) Perfil imuno-histoquímico: receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), HER-2, Ki-67.

O perfil molecular foi estabelecido após a revisão e a interpretação dos resultados dos laudos de imuno-histoquímica.. A classificação molecular dos casos foi baseada nas recomendações do *St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer* (GOLDHIRSCH, A *et al.*, 2013): Luminal A, Luminal B, HER-2 positivo e Triplo negativo. Esta classificação também está de acordo com as recomendações do Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP, 2019).

4.5.2 Coleta de dados em laudos anatomopatológicos

As seguintes variáveis foram obtidas por meio da revisão dos laudos anatomopatológicos da ULAP/HU/UFS/EBSERH:

- a) Tipo de ressecção cirúrgica e a lateralidade.
- b) Abordagem do tratamento axilar: realizado apenas a exérese do linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar convencional (um ou mais níveis axilares).
- c) Medida do tumor ou da área cicatricial em centímetros: foi considerada medida do maior eixo.
- d) Número de focos tumorais: um foco, dois focos ou três ou mais focos.
- e) Aspecto macroscópico do tumor ou da área cicatricial: de acordo com a descrição dos laudos, o aspecto macroscópico foi inicialmente dividido nas seguintes categorias:
- f) Tumor sólido homogêneo (aparentemente sem alterações).
- g) Tumor sólido heterogêneo.
- h) Tumor heterogêneo multifocal.
- i) Ausência de tumor macroscópico, com leito fibrótico residual.
- j) Ausência de tumor macroscópico, sem leito fibrótico residual
- k) Outros.

Para a análise de sobrevida, após uma análise inicial, foi necessário diminuir o número de grupos iniciais desta e de outras variáveis, pelo fato de não poder haver grupos em que não tenha

ocorrido o evento do desfecho de interesse (óbito), ou haver grupos muito pequenos. Porém, estes grupos foram unificados porque mantiveram entre si uma correlação anatomopatológica. Portanto, o padrão macroscópico foi simplificado em dois grupos finais: presença de tumor macroscópico e ausência de tumor macroscópico.

Também foram conferidas as referências da identificação das lâminas para confirmação precisa do número de blocos histológicos que representavam a área do tumor, bem como o número e a identificação precisa dos linfonodos axilares.

4.5.3 Características anatomopatológicas do tumor pós QTNA obtidas por revisão de lâminas histológicas

Foram revisadas as lâminas provenientes de cortes histológicos, com espessura de 4 a 7 µm, referentes a peças cirúrgicas, coradas pela técnica rotineira de hematoxilina-eosina (HE). Todas as lâminas foram revisadas por dois patologistas experientes e de forma independente, que aferiram as seguintes características: presença ou ausência de neoplasia invasiva ou *in situ* residual à avaliação microscópica. Se presente, quanto ao tipo histológico:

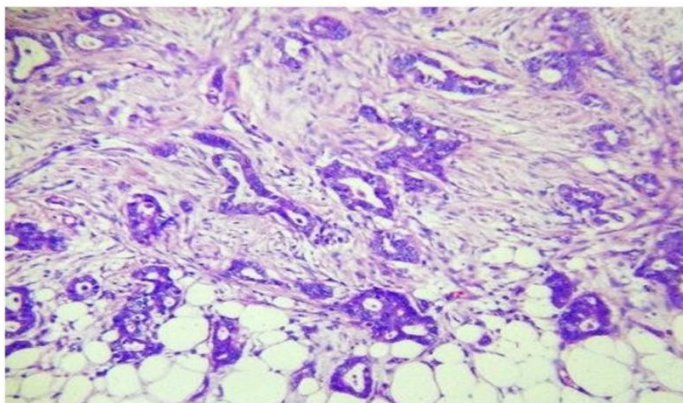
- a) Carcinoma ductal *in situ*.
- b) Carcinoma lobular *in situ*.
- c) Carcinoma sem outras especificações (SOE).
- d) Carcinoma lobular invasivo.
- e) Outros: Carcinoma medular, Carcinoma mucinoso, Carcinoma tubular, Carcinoma micropapilífero invasivo, Carcinoma papilífero, Carcinoma metaplásico.

O diagnóstico histológico foi realizado de acordo com os critérios estabelecidos na classificação da OMS (LAKHANI *et al.*, 2012): grau histológico, grau nuclear e índice mitótico: foram classificados em escores 1, 2 ou 3 (figura 1), de acordo com o sistema de Scarf-Bloom-Richardson modificado - SBR/Sistema de Nottingham (ELSTON; ELLIS, 1991).

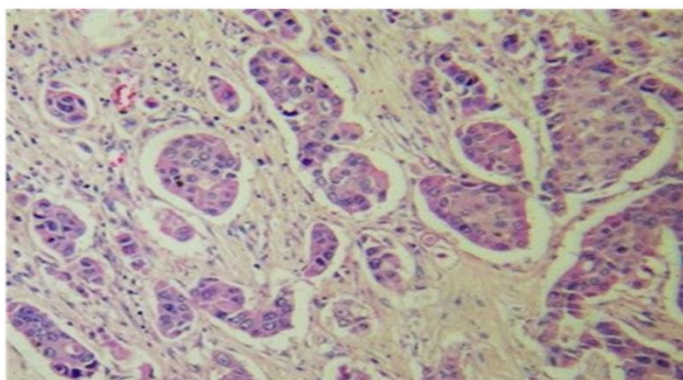
Para análise de sobrevida, a avaliação do grau histológico foi redistribuída em 3 subcategorias: ausência de tumor residual no leito tumoral (“grau histológico 0”), graus histológico 1+2 e grau histológico 3. A avaliação do grau nuclear também foi redistribuída em 3 subcategorias para análise de sobrevida: ausência de tumor residual no leito tumoral (“grau nuclear 0”), grau nuclear 1+ 2 e grau nuclear 3. O índice mitótico foi redistribuído em 3 subcategorias com a mesma finalidade: ausência de tumor residual no leito tumoral (“índice mitótico 0”), índice mitótico 1 e índice mitótico 2 + 3.

Figura 1 - Microfotografias de carcinoma da mama coradas em hematoxilina-eosina (HE) ilustrando a graduação histológica de acordo com o sistema de Nottingham (após o cálculo do escore): A. Grau histológico 1; B. Grau histológico 2 C. Grau histológico 3 (10 X)

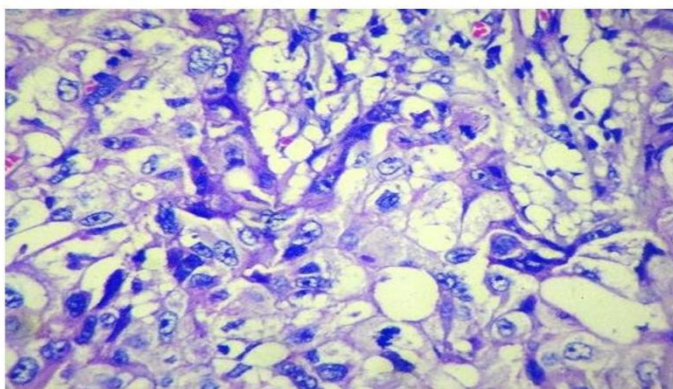
A



B



C



Fonte: ULAP/HU/UFS/EBSERH

O Componente de carcinoma *in situ* (CIS) foi classificado de forma semiquantitativa de acordo com critérios da recomendação de padronização de laudos histopatológicos da Sociedade Brasileira de Patologia (2019):

- a) Ausente.
- b) Presente, escasso (até 25% de toda a extensão da neoplasia).
- c) Presente, extenso (superior a 25% da extensão da neoplasia).

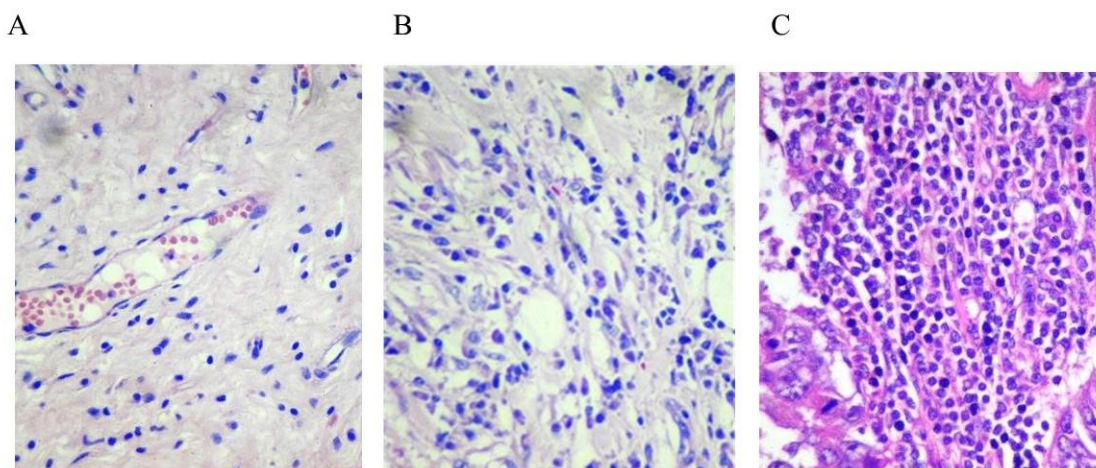
- d) Somente CIS residual.
- e) Invasão angiolinfática (IAL): a invasão angiolinfática foi distribuída em três grupos:
- f) IAL não detectada (ausente).
- g) IAL presente e focal (presença de êmbolos neoplásicos em até três vasos após revisão de todos os cortes histológicos).
- h) IAL presente e extensa (presença de êmbolos neoplásicos em mais que 3 vasos após revisão de todos os cortes histológicos).

Os critérios que definiram a IAL focal e a IAL extensa resultou de um consenso entre os dois revisores patologistas.

O Infiltrado inflamatório tumoral foi graduado de forma semiquantitativa em (Figura 2):

- a) Ausente/leve: ausência de infiltrado mononucleado ou esparsos acúmulos focais.
- b) Moderado: frequentes focos de infiltrado mononucleado; porém, inferior a 60% da área do estroma tumoral.
- c) Intenso: infiltrado inflamatório mononucleado que corresponde a 60% ou mais do estroma tumoral.

Figura 2 - Microfotografias de carcinoma da mama coradas HE ilustrando o infiltrado inflamatório tumoral (10X): A. Infiltrado inflamatório leve; B. Infiltrado inflamatório moderado, C. Infiltrado inflamatório intenso.



Fonte: ULAP/HU/UFS/EBSERH

Quanto ao número de cortes representativos da neoplasia e/ou leito residual, foram consideradas somente as lâminas que representavam o tumor e/ou o leito residual, em que foram recontadas e conferidas com o número de cortes designado nos laudos anatomopatológicos. Foram considerados os números absolutos, a mediana e o intervalo interquartil.

Quanto à celularidade geral do tumor (em porcentagem), foi realizada uma análise semiquantitativa, baseada nos critérios adotados pelo *Residual Cancer Burden* (RCB) do MD

Anderson Cancer Center (SYMMANS *et al.*, 2007) com adaptações para simplificar seu emprego. A porcentagem de celularidade do RCB, originalmente, segue a seguinte escala; em ordem decrescente: 95% de celularidade, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 1% e 0% de celularidade. A a partir de 30% até 1%, são referidos, ainda, dois padrões baseados na distribuição das células, referidos como “*grouped*” e “*scattered*”. Neste estudo, optou-se por uma escala simplificada, que iniciou em 90%, progredindo de dezena em dezena até 10% . Então , unificou-se as porcentagens de celularidade de 5% e 1% em um grupo designado como porcentagem $\leq 5\%$. A subdivisão em “*grouped*” e “*scattered*” foi dispensada. Por fim, a escala adotada foi finalizada na porcentagem de celularidade de 0%. O RCB recomenda que a avaliação seja feita nos cinco cortes da área macroscópica mais representativa da neoplasia e deve corresponder à média final das diferentes porcentagens observadas. Como o estudo foi retrospectivo e não houve padronização da representação dos cortes histológicos por mapeamento, algo fortemente preconizado pelo RCB, foram selecionadas as cinco lâminas mais representativas da neoplasia. O RCB disponibiliza a ilustração gráfica, o *Graphical Illustrations of Percentage Cancer Cellularity* (Residual Cancer Burden Calculator - mdanderson.org) no site do MD Anderson Cancer Center.

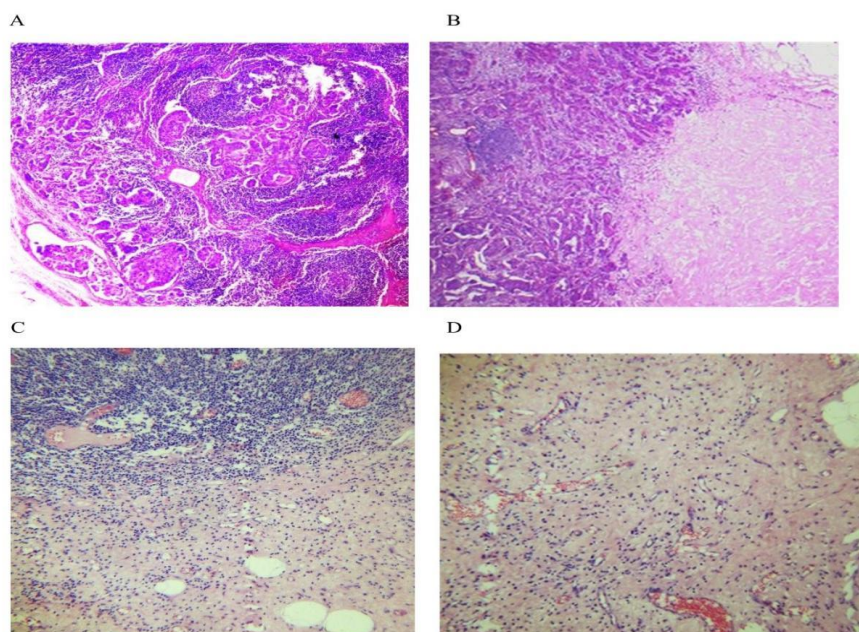
Para a adequada avaliação da celularidade, quando presente, as áreas centrais dos tumores foram evitadas, porque esta região central apresenta aspecto fibroso cicatricial, hipocelular ou até mesmo acelular nas neoplasias malignas invasivas em geral. A mediana da celularidade foi calculada, e também foram formados grupos para a análise de sobrevida, sendo que, para a análise multivariada, os grupos foram; celularidade de 0 a 5%, celularidade de 10 a 30% e celularidade $\geq 40\%$.

Os linfonodos axilares também foram avaliados separadamente e segundo os critérios de classificação propostos pela classificação de Satallof (Satallof *et al.*, 1995) e que também são recomendados pelo grupo de colaboração BIG-NAGCG (Provenzano *et al.*, 2015):

- a) Linfonodos positivos (presença de metástase), sem sinais de regressão (Figura 3).
- b) Linfonodos positivos (presença de metástase) com sinais de regressão: fibrose com infiltrado inflamatório e/ou hialinização, acúmulos de histiócitos, macrófagos xantomizados (Figura 3).
- c) Ausência de metástases com sinais de regressão: fibrose com infiltrado inflamatório e/ou hialinização, acúmulos de histiócitos, macrófagos xantomizados e/ou siderófagos ou lagos acelulares de material mucoide (Figura 3).
- d) Linfonodos negativos (Ausência de metástases) sem evidência de resposta. Para análise de sobrevida, os resultados foram redistribuídos em 3 grupos, a saber: negativos, com sinais

de regressão; negativos, sem sinais de regressão, e positivos (com ou sem sinais de regressão).

Figura 3: Microfotografia em HE exemplificando os padrões de regressão em linfonodo: A. Metástase em linfonodo, sem sinais de regressão (10X); B. Metástase em linfonodo, com sinais de regressão, caracterizados por fibrose e hialinização (10X); C e D. Ausência de metástase em linfonodo, com sinais de regressão caracterizados por fibrose e infiltrado linfocitário (10X e 40X)



Fonte: ULAP/HU/UFS/EBSERH

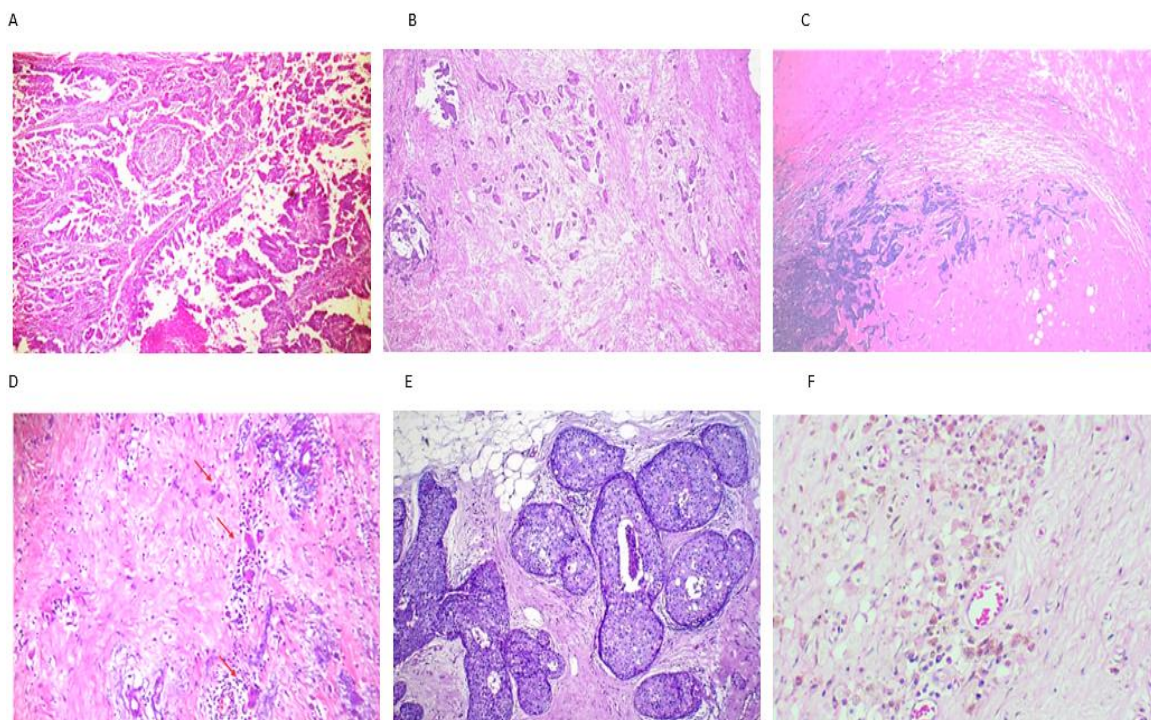
O tamanho da maior metástase em linfonodos axilares, quando presente, também foi aferido, seguindo as recomendações do BIG-NAGCG.

Com a finalidade de identificar a existência de significado prognóstico da complexa e variada apresentação morfológica encontradas nos espécimes cirúrgicos pós-QTNA, foram identificados e categorizados os seguintes padrões morfológicos baseados na densidade, distribuição e localização (tumor/leito tumoral e/ou linfonodos axilares). Esta variável foi denominada, então, como padrão morfológico final (figura 4):

- a) Ausência de sinais de regressão/ alterações inconsistentes: quando a celularidade é homogênea ou heterogênea com alta densidade de células neoplásicas.
- b) Celularidade diminuída, heterogênea: quando a distribuição é predominantemente heterogênea difusamente e preodominanemnte com baixa densidade de células.
- c) Celularidade diminuída, áreas acelulares: quando distribuição é predominantemente heterogênea e observa-se áreas acelulares correspondendo a dois campos contínuos de médio aumento, exceto a área central da neoplasia.
- d) Celularidade diminuída, células esparsas: igual ou menor que 5% de celularidade total, pequenos blocos ou células isoladas predominantemente esparsas.

- e) Neoplasia residual somente em linfonodos.
- f) Ausência de carcinoma invasivo, Carcinoma *in situ* residual.
- g) Ausência de carcinoma residual

Figura 4: Fotomicrografias em HE representando os padrões morfológicos de regressão: A. Ausência de sinais consistentes de regressão (10X); B. Celularidade diminuída, heterogênea (4X); C. Celularidade diminuída, áreas acelulares (4x); D. Celularidade diminuída, células residuais esparsas (setas vermelhas -10X).E. Ausência de carcinoma invasivo; carcinoma ductal *in situ* residual (10X); F. Ausência de carcinoma residual: fibrose, macrófagos xantomizados e siderófagos (10X).



Fonte: ULAP/HU/UFS/EBSERH

Esta categorização anatomopatológica foi baseada nos padrões morfológicos descritos nas recomendações para caracterização da doença residual do estudo colaborativo BIG- NABCG (PROVENZANO *et al.*, 2015).

Para a análise multivariada, o padrão morfológico final foi redistribuído em dois grupos:

- a) Ausência de resposta objetiva/resposta objetiva parcial
- b) Ausência de carcinoma invasivo residual/ células residuais esparsas

Quanto à modificação do estadiamento pós-QTNA, após comparação do estadiamento clínico com o estadiamento anatomopatológico de cada paciente, considerou-se como inalterado quando a paciente permaneceu no mesmo grupo de estadiamento clínico; como modificação, quando a paciente recebeu estadiamento anatomopatológico em um grupo diferente do estadiamento clínico. Os grupos de estadiamento foram: doença locorregional avançada (estadiamento clínico ou anatomopatológico IIB-IIIC), estadiamento precoce (estadiamento

clínico ou anatomopatológico I-IIA) e estadiamento anatomopatológico zero. Os resultados foram assim distribuídos:

- a) Inalterado: quando não houve diferença entre o grupo de estadiamento clínico e o grupo de estadiamento anatomopatológico.
- b) Mudança do grupo doença loco-regional avançada para carcinoma precoce.
- c) Mudança do grupo doença loco-regional avançada para o estadiamento anatomopatológico zero (resposta patológica completa).
- d) Mudança do grupo carcinoma precoce para o estadiamento anatomopatológico zero (resposta patológica completa).
- e) Progressão: quando houve mudança do grupo carcinoma precoce para o grupo doença loco-regional avançada.

Para a análise de sobrevida, os resultados foram distribuídos apenas em dois grupos finais, levando-se em conta apenas a redução em relação estadiamento clínico. o *downstaging* propriamente dito: sem *downstaging* (não houve diferença entre os grupos de estadiamento clínico e anatomopatológico ou houve progressão) e com *downstaging*: houve redução do grupo de estadiamento anatomopatológico em relação ao estadiamento clínico.

4.6 Coleta de dados para análise de sobrevida

Os dados de mortalidade foram obtidos através do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) vinculado à Diretoria Estadual de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe e dos bancos de dados do Registro Hospitalar de Câncer/HUSE.

Também foi avaliada, através de revisão de prontuários do HU/UFS e do Serviço de Oncologia do HUSE, a ocorrência ou não de recidiva, bem como a data e a topografia. As recidivas, quando ocorreram, foram agrupadas em recidiva local ou metástases à distância.

4.7 Análise dos dados

Para análise dos dados, foi utilizada a estatística descritiva através de frequências absolutas e relativas e medidas de tendência central e variabilidade na avaliação dos dados clínicos, histológicos pré-QTNA e os dados anatomopatológicos pós-QTNA. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida de cinco anos das pacientes; em seguida, a sobrevida global e a sobrevida específica por câncer foram calculadas

para todos os dados pré e pós QTNA. O teste de Gehan-Breslow foi aplicado para avaliar a hipótese de não haver diferença nas curvas de sobrevida para os diferentes grupos.

Para avaliar o efeito de múltiplas variáveis independentes e a carga que alguns fatores prognósticos podem impor ao resultado, o modelo de risco proporcional de Cox foi aplicado. O método exigiu a avaliação das variáveis independentes por análise univariada e depois por análise multivariada, identificando razões de risco não ajustadas (RR) e ajustadas (RRa), e com intervalos de confiança de 95%. A análise multivariada seguiu os seguintes critérios para inclusão de variáveis: a) perda de valores abaixo de 5%; b) significância no teste de Gehan-Breslow abaixo de 0,2; c) ausência de problemas de separação. Para testar os pressupostos de riscos proporcionais, empregamos o método baseado em resíduos de Schoenfeld.

Foi utilizado o R Core Team 2021 (Versão 4.1.2) para realizar todas as análises e adotado o nível de significância de 5% em todos os testes (R Core Team 2021).

4.8 Controle de viés

Por se tratar de um estudo retrospectivo, as informações clínicas sobre os tratamentos neoadjuvante e adjuvante, bem como as informações sobre a evolução e possível recidiva dependeram da qualidade dos relatos nos prontuários médicos das respectivas instituições. Para minimizar as perdas de informações, foi realizada consulta às bases de dados do Registro Hospitalar de Câncer/HUSE.

As informações sobre a macroscopia dos tumores nas peças cirúrgicas e o número de focos dependeram de revisão dos laudos anatomopatológicos, o que trouxe limitações à pesquisa. Para redução do risco de viés das características microscópicas, a avaliação foi feita por dois observadores independentes, que realizaram consenso dos dados discordantes, somente após a finalização das avaliações individuais.

Por tratar-se de uma amostra de pacientes de serviço de saúde pública de um país em desenvolvimento, em uma região onde existem carências no agendamento de procedimentos cirúrgicos para tratamento oncológico, observou-se uma grande variação do período entre a última dose da quimioterapia e a cirurgia. Para avaliar o efeito desta variação sobre o prognóstico, separamos as pacientes em 3 grupos de acordo com o intervalo entre a data do último ciclo de QTNA e a data da cirurgia para investigar se esta variável poderia interferir na sobrevida.

5 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi realizado por meio da análise de prontuários, de laudos já emitidos, e de lâminas já confeccionadas e previamente analisadas. Portanto, foi dispensada a utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois não houve contato com os sujeitos da pesquisa, nem interferência ou modificação do diagnóstico já emitido.

A confidencialidade dos dados e o anonimato das pacientes estão assegurados.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS), segundo recomendações da Resolução CNS 466/12. CAAE: 96552418.4.0000.5546. Os dados foram utilizados apenas para a realização desta pesquisa.

6 RESULTADOS

6.1 Dados gerais

Inicialmente, foram identificadas 151 pacientes com diagnóstico de carcinoma da mama entre 2011 e 2017, operadas no HU/UFS e que receberam QTNA. Destas, nove pacientes foram excluídas após revisão de relatórios médicos. Uma paciente foi tratada exclusivamente com hormonioterapia prévia, duas pacientes já haviam sido submetidas à cirurgia conservadora da mama ipsilateral e seis haviam sido submetidas à biópsia excisional prévia. Portanto, a amostra final foi de 142 pacientes.

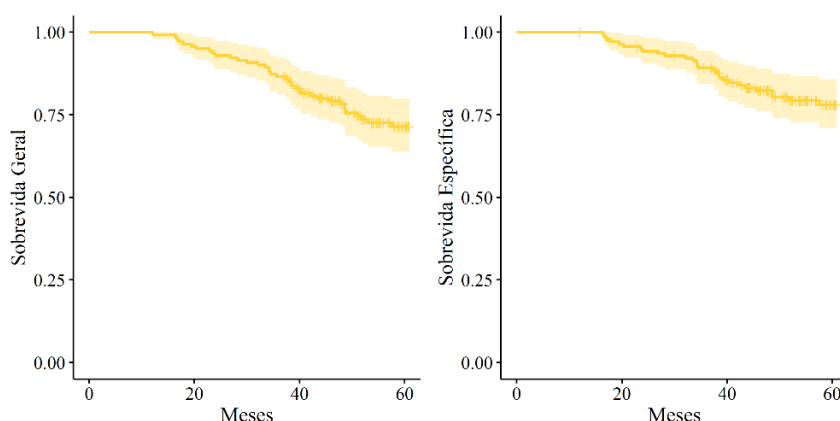
6.6.1 Dados clínicos, de sobrevida e de tratamento

6.6.1.1 Sobrevida de 5 anos

O tempo médio de sobrevida geral de 5 anos foi de 53,7 meses (IC95%: 42,2-60,8 meses) com sobrevida de 71,4% (IC95%: 63,9%-79,9%). O tempo médio de sobrevida específico em 5 anos foi de 55,2 meses (IC95%: 53,2-57,2 meses) com sobrevida de 78% (IC95%: 71%-85,8%). As curvas de sobrevida geral (SG) e sobrevida específica para câncer de mama (SE) são ilustradas na figura 5.

Para a sobrevida geral, o status de 5 anos foi de 105 pacientes vivas (73,9%) e 37 pacientes mortas (26,1%). Para a sobrevida específica, o status em 5 anos foi de 114 pacientes vivas (80,3%) e 28 pacientes mortas (19,7%).

Figura 3 - Curvas de sobrevida de cinco anos, geral e específica por câncer da população do estudo.



Em relação à recidiva local ou à metástase à distância, os dados estavam disponíveis nos prontuários de apenas 64 (45,1%) pacientes. Desta forma, esta variável não foi considerada como

uma variável de desfecho primário: a sobrevida livre de doença (SLD). Estes dados, bem como os dados sobre a lateralidade, o número de focos de tumor, o status menopausal, a mediana e o intervalo entre o final da quimioterapia e a data de cirurgia, como também sua distribuição em grupos estão detalhados na Tabela 1.

6.6.1.2 Tratamento neoadjuvante

Todas as pacientes tiveram confirmação em prontuário de terem recebido QTNA. Destas, 130 receberam confirmadamente regimes baseados em antraciclina e/ou taxanos. Destas, 15 pacientes (10,6%) também receberam trastuzumabe neoadjuvante. Todas receberam o esquema completo, exceto uma, que não recebeu apenas o último ciclo de taxol (9 de 10 ciclos). Das 142 pacientes, 7 (4,9%) iniciaram confirmadamente a hormonioterapia antes do tratamento cirúrgico.

6.6.1.3 Tratamento adjuvante

Todas as 92 pacientes com carcinoma receptor hormonal positivo receberam hormonioterapia (64,8%) e 42 pacientes (29,6%) receberam quimioterapia e/ou trastuzumabe adjuvante. Destas, vinte e duas pacientes (14,1%) receberam trastuzumabe adjuvante. O tratamento radioterápico foi ministrado confirmadamente a 76 pacientes (56,5%).

6.6.1.4 Tratamento cirúrgico

Das 142 pacientes, 129 (90,8%) foram submetidas a técnicas de mastectomia radical ou adenomastectomia e apenas 13 (9,2%) foram submetidas à cirurgia conservadora (quadrantectomia ou setorectomia). Sobre a abordagem cirúrgica axilar, 39 (27,5%) das 142 pacientes foram tratadas exclusivamente com ressecção do linfonodo sentinela e 103 (72,5%) das pacientes foram submetidas à ressecção axilar parcial ou total (complementar ou de primeira escolha).

6.6.1.5 Estadiamento clínico

As pacientes foram distribuídas em dois grupos: grupo com carcinoma de estadiamento precoce (estadiamentos de I a IIA), com 19 pacientes (13,4%) e grupo com doença localmente avançada (estadiamentos IIB a III), com 123 pacientes (86,6%).

O estágio clínico T foi avaliado (cT) isoladamente, cujos resultados estão na Tabela 1.

6.6.1.6 Resposta clínica

As informações sobre a reposta clínica estavam disponíveis para 97 das 142 pacientes, apresentando, a maioria delas, relatos de resposta parcial ou completa (Tabela 1).

Tabela 1- Dados gerais de sobrevida, de dados clínicos, de tratamento e estadiamento clínico

	N	%	% válido	Mediana	IIQ
Idade/faixa etária	142		100,0	48	40 - 56
20 – 44	49	34,5			
45 – 64	80	56,3			
64+	13	9,2			
Sobrevida (meses), Mediana IIQ	142		100,0	53,7	42,2 - 60,8
Status em 5 anos meses					
Vivo	105	73,9	73,9		
Morto	37	26,1	26,1		
Status específico meses					
Vivo	114	80,3	80,3		
Morto	28	19,7	19,7		
Câncer					
Câncer de mama/metástases	25	17,6	64,1		
Óbito não câncer/outros tumores	3	2,1	7,7		
Não informado/indeterminado	10	7	25,6		
Complicações do tratamento	1	0,7	2,6		
Ausentes	103	72,5			
Recidiva					
Não	36	25,4	56,3		
Local	7	4,9	10,9		
Metástase	21	14,8	32,8		
Não consta	78	54,9			
Lateralidade					
Mama direita	65	47,8	47,8		
Mama esquerda	77	54,2	54,2		
Status menopausal					
Pré-menopausa	74	52,1	67,9		
Pós-menopausa	35	24,6	32,1		
Não informado	33	23,2			
Intervalo entre último ciclo de QTNA e cirurgia	141		99,3		
Grupos de intervalo entre QTNA-cirurgia e (%)				152	89 - 234
<i>n(%)</i>					
≥ 90 dias	38	26,8	27,0		
91 - 180 dias	47	33,1	33,3		
>180 dias	56	39,4	39,7		
Não informado	1	0,7			
Quimioterapia neoadjuvante					
Antraciclina (AC)	6	4,2	4,6		Continua...

Continuação	N	%	% válido	Mediana	IIQ
Antraciclina+ Taxanos	107	75,4	82,3		
Taxanos	17	12,0	13,1		
Não consta	12	8,5			
Trastuzumabe neoadjuvante					
Não	117	82,4	88,6		
Sim	15	10,6	11,4		
Não consta	10	7,0			
Tipo de cirurgia					
Conservadora (quadrantectomia ou setorectomia)	13	9,2	9,2		
Adenomastectomia	11	7,7	7,7		
Mastectomia	118	83,1	83,1		
Ressecção de linfonodo sentinela					
Sim	39	27,5	27,5		
Não	103	72,5	72,5		
Resposta clínica					
Ausência de resposta	6	4,2	6,2		
Resposta parcia	53	37,3	54,6		
Resposta completa	38	26,8	39,2		
Não informado	45	31,7			
Quimioterapia e/ou trastuzumabe adjuvante					
Não	75	52,8	64,1		
Sim	42	29,6	35,9		
Não informado	25	17,6			
Trastuzumabe adjuvante					
Não fez	101	71,1	82,1		
Sim	22	15,5	17,9		
Não consta	19	13,4			
Trastuzumabe total (neoadjuvante + adjuvante)					
Não fez	97	68,3	68,3		
Sim	24	16,9	16,9		
Não consta	4	2,8	2,8		
HER 2 Negativo	17	12,0	12,0		
Hormonioterapia adjuvante					
Não fez	48	33,8	34,3		
Sim	92	64,8	65,7		
Não consta	2	1,4			
Radioterapia adjuvante					
Não fez	39	27,5	33,9		
Sim	76	53,5	66,1		
Não consta	19,07				
Tamanho do tumor pré-tratamento cm	142		100	5	3 - 8
Número de focos pré-tratamento					
1 foco	135	95,1	95,1		
2 focos	3	2,1	2,1		
3 ou + focos	4	2,8	2,8		
Estadiamemnto clínico (sistema TNM/AJCC)					
IA-IIA	19	13,4	13,4		
IIB-IIIC	123	86,6	86,6		
Estadiamento clínico T (cT)					
cT1	7	4,9	4,9		
cT2	41	28,9	28,9		
cT3	56	39,4	39,4		
cT4	38	26,8	26,8		

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil.

6.1.2 Dados anatomopatológicos pré-QTNA

Os dados anatomopatológicos pré-QTNA estão detalhados na tabela 2, incluindo os tipos

moleculares e o HER-2 avaliado separadamente. Os subtipos luminais corresponderam a 92 casos (64,8%).

Tabela 2 - Dados gerais dos laudos histopatológicos pré-tratamento e subtipos moleculares

	N	%	% Válido	Mediana	IIQ
Subtipo Molecular					
Luminal	92	64,8	64,8		
Tipo HER2 +	15	10,6	10,6		
Triplo Negativo	35	24,6	24,6		
HER 2					
Negativo	109	76,8	76,8		
Positivo	33	23,2	23,2		
Tipo de biópsia diagnóstica					
PAAF	8	5,6	5,6		
Biópsia por agulha grossa	113	79,6	79,6		
Biópsia incisional	21	14,8	14,8		
Tipo histológico pré-tratamento					
Carcinoma ductal invasivo	125	88,0	88,0		
Carcinoma lobular invasivo	11	7,7	7,7		
Carcinoma com aspectos medulares	2	1,4	1,4		
Carcinoma mucinoso	3	2,1	2,1		
Carcinoma metaplásico	1	0,7	0,7		
Grau nuclear pré-tratamento					
Grau 1	15	10,6	14,9		
Grau 2	47	33,1	46,5		
Grau 3	39	27,5	38,6		
Não informado	41	28,9			
Grau histológico pré-tratamento (SBR)					
Grau 1	19	13,4	18,4		
Grau 2	51	35,9	49,5		
Grau 3	33	23,2	32,0		
Não informado	39	27,5			

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil.

6.1.3 Dados anatomopatológicos pós-QTNA (espécimes cirúrgicos)

A remissão completa de acordo com os critérios do FDA (ausência de doença invasiva residual na mama e nos linfonodos axilares) ocorreu em 29 (20,4%) dos espécimes cirúrgicos

pós-QTNA. Cinco (3,5%) desses 29 casos apresentam carcinoma *in situ* residual. Em 2 (1,4%) espécimes, embora não houvesse tumor residual no leito tumoral, observou-se doença residual em linfonodos e, portanto, não foram classificados como resposta patológica total. As características mais relevantes estão apresentadas a seguir e as características completas estão descritas na Tabela 3.

6.1.3.1 As características anatomopatológicas clássicas

As características anatomopatológicas clássicas apresentaram os seguintes resultados:

- a) Tamanho do tumor/leito tumoral: A mediana do tamanho macroscópico e do tamanho final do tumor está apresentada na Tabela 3.
- b) Tipo histológico: Dos 112 espécimes com carcinoma residual, os tipos histológicos foram: carcinoma ductal invasivo (carcinoma invasivo sem outra especificação-SOE) em 86 casos (60,6%), carcinoma lobular invasivo em 9 casos (6,3%) e outros tipos histológicos em 16 casos (11,3%).
- c) Grau nuclear: Dos 112 casos com carcinoma invasivo residual; 2 (1,4%) apresentaram grau nuclear 1; 46 (32,4%) apresentaram grau nuclear 2; e 63 casos (44,4%) apresentaram grau nuclear 3. Trinta e um casos (21,8%) não apresentaram tumor residual no leito tumoral (ypT0). Para a análise univariada, o grau nuclear dos 142 casos foi redistribuído em 3 subcategorias, a saber: ausência de tumor residual no leito tumoral (ypT0), grau histológico 1+2 e grau histológico 3.
- d) Índice mitótico: Dos 112 casos com carcinoma invasivo residual, 65 casos (45,8%) apresentaram índice mitótico 1; 10 casos (7,0%) apresentaram índice mitótico 2; e 36 casos (25,4%) apresentaram índice mitótico 3. Para a análise univariada, o grau histológico dos 142 casos foi redistribuído em 3 subcategorias a saber: ausência de tumor residual no leito tumoral (ypT0), 1 e 2 + 3.
- e) Grau histológico: De 112 casos com carcinoma invasivo residual, nove (6,3%) apresentaram grau histológico I; 61 (43,0%) apresentaram grau histológico II; e 41 (28,9%) apresentaram grau 3. Trinta e um casos (21,8%) não apresentaram tumor residual no leito tumoral (ypT0). Para a análise univariada, o grau histológico dos 142 casos foi redistribuído em 3 subcategorias a saber: ausência de tumor residual no leito tumoral (ypT0), grau histológico 1 + 2 e grau histológico 3.
- f) Invasão angiolinfática (IAL): A IAL foi avaliada, considerada nos 142 espécimes e não foi detectada em 85 (59,5%) espécimes; IAL focal foi observada em 30 (21,1%) espécimes e

foi extensa em 27 (19,0%) espécimes cirúrgicos.

- g) Infiltrado inflamatório tumoral: O infiltrado inflamatório foi considerado ausente ou leve em 105 (73,9%) espécimes, moderado em 31 (21,8 %) e intenso em apenas 6 (4,2%) casos.
- h) Status axilar : A mediana do número de linfonodos dissecados foi de 10 linfonodos, e o número variou de 1 a 40 linfonodos dissecados, incluindo as pacientes tratadas apenas com dissecação de linfonodo sentinela. Dos 142 espécimes, 72 (50,7%) apresentaram metástases em linfonodos. O número de linfonodos positivos variou de 1 a 39 e a mediana, de 1 linfonodo positivo. Nos casos positivos, o tamanho da metástase axilar variou de 0,07 a 5,0 centímetros. A mediana do tamanho dos 142 casos foi de 0,03 cm (IIQ: 0-1).
- i) Estadiamento anatomopatológico (TNM/AJCC): o estadiamento anatomopatológico pós-QTNA foi reavaliado após a revisão das lâminas e conferidos com os laudos o número de linfonodos dissecados e tamanho do tumor. Os resultados foram agrupados em 3 subcategorias: estadiamento anatomopatológico 0: 29 (20,4%) casos; estadiamento anatomopatológico precoce (estadiamento anatomopatológico IA a IIA), 47 (33,1%) casos e doença localmente avançada (estadiamento anatomopatológico IIB a IIIC): 66 (46,5%) casos. O estadiamento ypT e o estadiamento ypN também foram avaliados isoladamente. Os resultados estão descritos na tabela 3.

6.1.3.2. Alterações anatomopatológicas relacionadas À QTNA

As alterações anatomopatológicas relacionadas À QTNA observadas foram as seguintes:

- a) Características macroscópicas do tumor/leito tumoral: A distribuição em 7 padrões está detalhada na Tabela 3. Ao final, observou-se o relato de presença de tumor macroscópico em 91 espécimes (64%) e a ausência de tumor macroscópico em 51 espécimes (36%).
- b) Porcentagem da celularidade: A celularidade do tumor foi avaliada através do cálculo da mediana de acordo com os padrões de celularidade do RCB (SYMMANS *et al.*, 2007) e, posteriormente, distribuída em grupos descritos na tabela 3.
- c) Padrão de regressão em linfonodos: dos 72 espécimes cirúrgicos com linfonodos negativos, apenas 11 (7,6%) casos apresentavam sinais de regressão. Dos 70 espécimes positivos, 29 (20%) apresentavam sinais de regressão parcial. Em uma segunda abordagem, após reagrupados para a análise de sobrevida, os resultados observados foram: negativos com sinais de regressão, 11 (7,6%) casos; negativos sem sinais de regressão, 61 (42,1%) e positivos (com ou sem sinais de regressão), 70 (49,3%) casos.

- d) Padrões morfológicos de regressão: Em relação aos padrões morfológicos de regressão, os resultados iniciais, distribuídos em categorias detalhadas, está descrito na tabela 3. Posteriormente, após agrupados para análise de sobrevida, observou-se ausência de resposta objetiva ou resposta objetiva parcial em 99 espécimes cirúrgicos (69.7%) e ausência de carcinoma invasivo residual/presença de esparsas células residuais em 43 espécimes cirúrgicos (30.3%) .
- e) *Downstaging*: observou-se que 66 pacientes apresentaram diminuição do estadiamento (46,5%). Os resultados estão detalhados na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados gerais das variáveis anatomopatológicas pós-QTNA (espécimes cirúrgicos)

	n	%	% Válido	Mediana	IIQ
Tamanho macroscópico do tumor cm	142		100,0	3,5	2-5,5
Padrão macroscópico do tumor					
Tumor sólido homogêneo	55	38,7	38,7		
Tumor sólido heterogêneo	29	20,4	20,4		
Tumor heterogêneo multifocal	7	4,9	4,9		
Ausência de tumor macroscópico, com leito residual	40	28,2	28,2		
Ausência de tumor macroscópico, sem leito residual	10	7,0	7,0		
Não avaliável/ não referido	1	0,7	0,7		
Tamanho final do tumor invasivo cm	142		100,0	2,1	0,2-4,5
Tipo histológico após tratamento neoadjuvante					
Ausente	31	21,8	21,8		
Carcinoma ductal invasivo	86	60,6	60,6		
Carcinoma lobular invasivo	9	6,3	6,3		
Outros	16	11,3	11,3		
Grau nuclear após tratamento neoadjuvante					
Ausência de carcinoma invasivo residual	31	21,8	21,8		
1	2	1,4	1,4		
2	46	32,4	32,4		
3	63	44,4	44,4		
Grau histológico após tratamento neoadjuvante					
Ausência de carcinoma invasivo residual	31	21,8	21,8		
1	9	6,3	6,3		
2	61	43,0	43,0		
3	41	28,9	28,9		
Índice mitótico após tratamento neoadjuvante					
Ausência de carcinoma invasivo residual	31	21,8	21,8		
1	65	45,8	45,8		
2	10	7,0	7,0		
3	36	25,4	25,4		
Infiltrado inflamatório intratumoral					
Ausente/Leve	105	73,9	73,9		
Moderado	31	21,8	21,8		
Intenso	6	4,2	4,2		Continua...

	n	%	% Válido	Mediana	IIQ
Continuação					
Invasão angiolinfática					
Não detectada	85	59,5	59,5		
Focal ou esparsa	30	21,1	21,1		
Extensa	27	19,0	19,0		
Celularidade, Mediana (IIQ)	142		100,0	30	5-50
Celularidade, n (%)					
0-5%	42	29,6	29,6		
10-30%	45	31,7	31,7		
40-50%	29	20,4	20,4		
≥ 60%	26	18,3	18,3		
Padrão de regressão final					
Ausência de sinais de regressão	35	24,6	24,6		
Celularidade diminuída, heterogênea	42	29,6	29,6		
Celularidade diminuída, áreas acelulares	20	14,1	14,1		
Celularidade diminuída, células esparsas	14	9,9	9,9		
neoplasia residual somente em linfonodos	2	1,4	1,4		
Ausência de carcinoma invasivo, CIS residual	6	4,2	4,2		
Ausência de carcinoma residual	23	16,2	16,2		
Número de linfonodos positivos	142		100,0	1	0-4
Padrão de regressão em linfonodos					
Positivos, sem sinais de regressão	41	28,3	28,3		
Positivos, com sinais de regressão (fibrose)	29	20,0	20,0		
Negativos, sem sinais de regressão	61	42,1	42,1		
Negativos, com sinais de regressão (fibrose)	11	7,6	7,6		
Tamanho da Maior Metástase em Linfonodos cm	142		100,0	0,03	0-1
Estadiamento anatomopatológico					
0	29	20,4	20,4		
IA-IIA	47	33,1	33,1		
IIB-IIIC	66	46,5	46,5		
T do estadiamento anatomopatológico (ypT)					
ypT0	26	18,3	18,3		
ypT1	40	27,3	27,3		
ypT2	39	26,9	26,9		
ypT3	17	11,7	11,7		
ypT4	14	9,9	9,9		
YpTis	6	4,1	4,1		
Categoria ypN (TNM)					
ypN0	72	50,7	50,7		
ypN 1	30	21,1	21,1		
ypN 2	26	18,3	18,3		
ypN 3	14	9,9	9,9		
Mudança de estadiamento					
Inalterado	75	52,8	52,8		
De doença loco-regional avançada para estágio precoce	37	26,1	26,1		
De doença loco-regional avançada para estágio 0	23	16,2	16,2		
De estágio precoce pra estágio 0	6	4,2	4,2		
Progressão	1	0,7	0,7		

Continua..

	n	%	% Válido	Mediana	IIQ
Continuação					
Número de lâminas (tumor/leito tumoral)	142		100	12	8-17

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil.

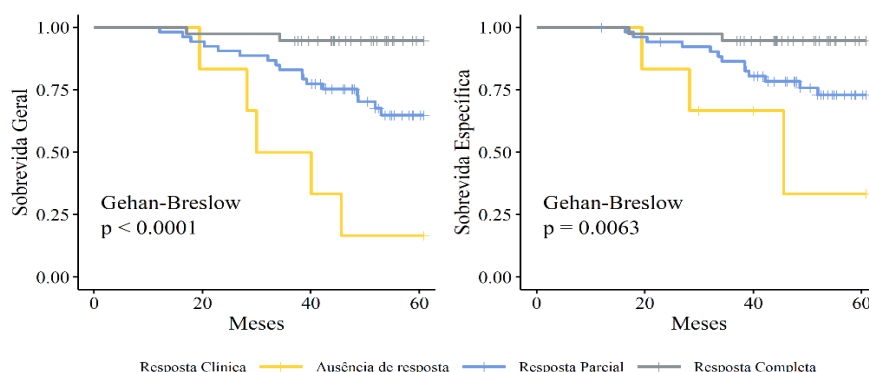
6.2 Análise univariada

A correlação das informações clínicas e histopatológicas pré-tratamento e das características anatomopatológicas pós-QTNA foram feitas para sobrevida geral e para a sobrevida específica por câncer, de cinco anos. Os resultados estão apresentados em tabelas. A descrição e a apresentação das curvas de sobrevida no texto a seguir destacam as variáveis mais relevantes e as que tiveram correlação com sobrevida.

6.2.1 Dados clínico, de sobrevida, de tratamento e estadiamento clínico

A resposta clínica apresentou correlação com a SG e a SE (Figura 6)

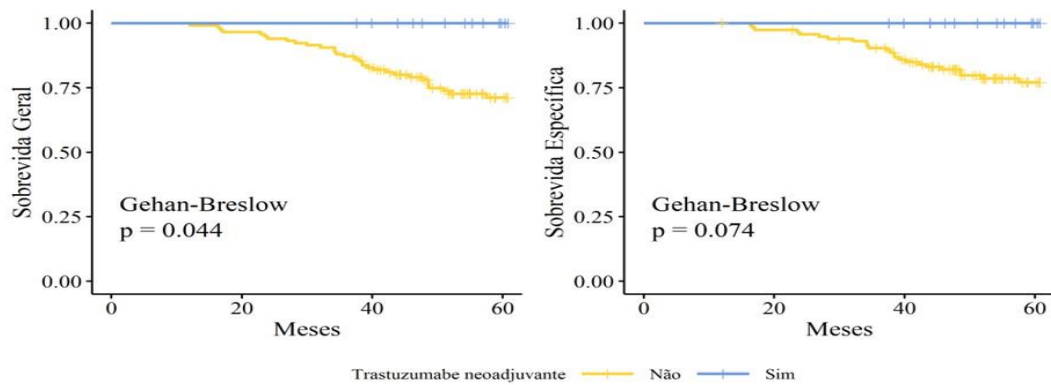
Figura 4 - Curva de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com a resposta clínica



Quanto ao tratamento, o tratamento com hormonioterapia adjuvante apresentou correlação com a SG e a SE e o tratamento com trastuzumabe neoadjuvante apresentou correlação apenas com a sobrevida geral (Figura 7). O estadiamento clínico não apresentou correlação com a sobrevida (Figura 8). Em relação ao desfecho de morte, os resultados estão compilados nas tabela 4 (SG) e 5.(SE).

Figura 5 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com: A. Trastuzumabe neoadjuvante; B. Hormonioterapia

A



B

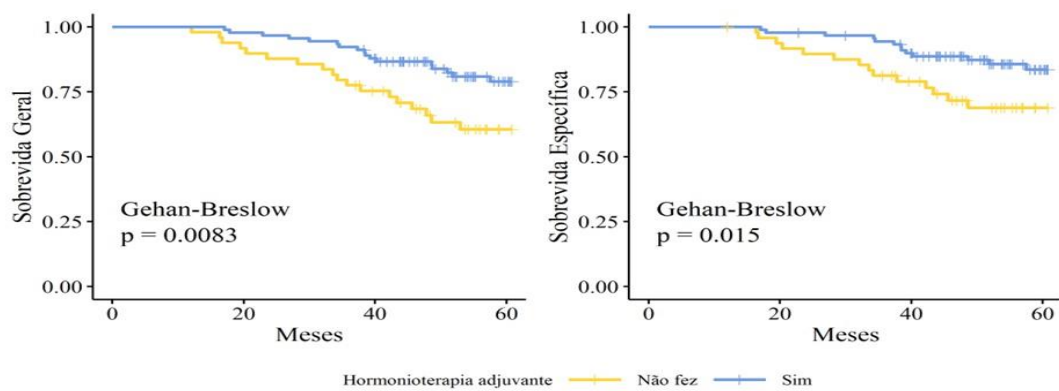


Figura 6 - Curva de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com o estadiamento clínico

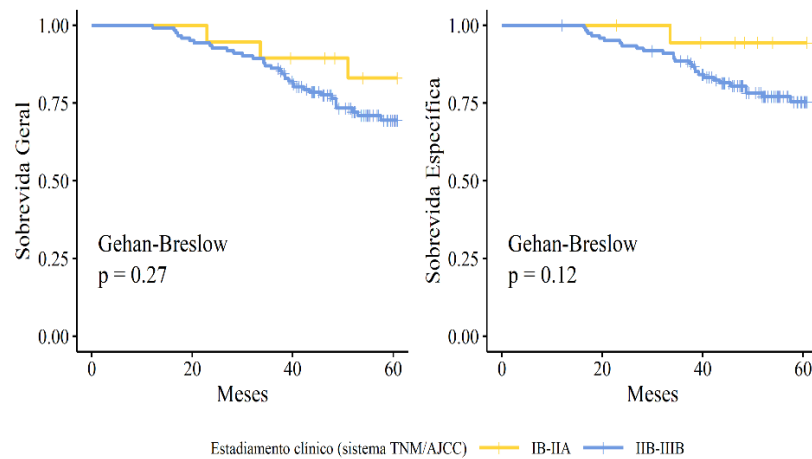


Tabela 4 - Análise univariada da mortalidade quanto à sobrevida geral dos dados clínicos, de tratamento e do estadiamento clínico

	Status		p-valor
	Vivo	Morto	
Idade, Mediana (IIQ)	48 (40-55)	49 (41-56)	0,845 ^M
Faixa Etária, n (%)			
20-44	36 (34,3)	13 (35,1)	0,190 ^Q
45-64	62 (59)	18 (48,6)	
64+	7 (6,7)	6 (16,2)	Continua...
Continuação			
Status menopausal, n (%)			
Pré-menopausa	55 (68,8)	19 (65,5)	0,818 ^F
Pós-menopausa	25 (31,3)	10 (34,5)	
Lateralidade, n (%)			
Mama Direita	49 (46,7)	16 (43,2)	0,848 ^F
Mama Esquerda	56 (53,3)	21 (56,8)	
Sobrevida (meses), Mediana (IIQ)	29,5 (24,6-30,4)	17,8 (12-21,7)	<0,001 ^M
Intervalo, n (%)			
Até 90 dias	28 (26,7)	10 (27,8)	0,169 ^Q
91-180	31 (29,5)	16 (44,4)	
Mais que 180 dias	46 (43,8)	10 (27,8)	
Recidiva, n (%)			
Não	36 (75,0)	0 (0,0)	<0,001 ^Q
Local	5 (10,4)	2 (12,5)	
Metástase	7 (14,6)	14 (87,5)	
Quimioterapia neoadjuvante, n (%)			
Antraciclina (AC)	5 (5)	1 (3,4)	0,690 ^Q
Antraciclina+ Taxanos	84 (83,2)	23 (79,3)	
Taxanos	12 (11,9)	5 (17,2)	
Trastuzumabe neoadjuvante, n (%)			
Não	86 (85,1)	31 (100)	0,021 ^F
Sim	15 (14,9)	0 (0)	
Tipo de cirurgia, n (%)			
Conservadora (quadrantectomia ou setorectomia)	11 (10,5)	2 (5)	0,070 ^Q
Adenomastectomia	11 (10,5)	0 (0)	
Mastectomia	83 (79)	37 (94,6)	
Ressecção de linfonodo sentinela, n (%)			
Sim	33 (31,4)	6 (16,2)	0,089 ^F
Não	72 (68,6)	31 (83,8)	
Intervalo entre último ciclo de quimioterapia neoadjuvante e cirurgia, Mediana (IIQ)	175 (89-249)	138 (83-184,5)	0,097 ^M
Resposta clínica, n (%)			
Ausência de resposta	1 (1,4)	5 (20,8)	<0,001 ^Q
Resposta Parcial	36 (49,3)	17 (70,8)	
Resposta Completa	36 (49,3)	2 (8,3)	
Quimioterapia e/ou tratuzumbe adjuvante, n (%)			
Não	59 (66,3)	16 (57,1)	0,379 ^Q
Sim	30 (33,7)	12 (42,9)	
Quimioterapia adjuvante por esquema, n (%)			
Não	59 (69,4)	16 (61,5)	0,176 ^Q
			Continua...

	Status		
	Vivo	Morto	p-valor
Continuação			
Trastuzumabe	17 (20)	4 (11,5)	
Taxanos	5 (5,9)	3 (7,7)	
Antraciclinas	1 (1,2)	1 (3,8)	
Outros	3 (3,5)	4 (15,4)	
Trastuzumabe adjuvante, n (%)			
Não fez	73 (79,3)	28 (90,3)	0,277 ^F
Sim	19 (20,7)	3 (9,7)	
Trastuzumabe			
Não fez	70 (66,7)	29 (73)	0,286 ^Q
Sim	21 (20)	4 (8,1)	
Não consta	2 (1,9)	2 (5,4)	
HER 2 Negativo	12 (11,4)	5 (13,5)	
Hormonioterapia adjuvante, n (%)			
Não fez	31 (29,5)	18 (51,4)	0,024 ^F
Sim	74 (70,5)	17 (48,6)	
Radioterapia adjuvante, n (%)			
Não fez	29 (32,6)	10 (38,5)	0,640 ^F
Sim	60 (67,4)	16 (61,5)	
Tamanho do tumor pré-tratamento, Mediana (IIQ) cm	5 (2,9-7)	6 (3-8)	0,064 ^M
Número de focos pré-tratamento, cm, n (%)			
1 foco	98 (93,3)	37 (100)	0,329 ^Q
2 focos	3 (2,9)	0 (0)	
3 ou + focos	4 (3,8)	0 (0)	
Estadiamento clínico (sistema TNM/AJCC), n (%)			
IA-IIA	16 (15,2)	3 (8,1)	0,401 ^F
IIB-IIIC	89 (84,8)	34 (91,9)	
Estadiamento clínico T (cT), n (%)			
cT1	7 (6,7)	0 (0)	0,247 ^Q
cT2	32 (30,5)	9 (24,3)	
cT3	41 (39)	15 (40,5)	
cT4	25 (23,8)	13 (35,1)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. F – Teste Exato de Fisher. T

Tabela 5 - Análise univariada da mortalidade quanto à sobrevida específica dos dados clínicos, de tratamento e do estadiamento clínico.

	Status Específico		
	Vivo	Morto	p-valor
Idade, Mediana (IIQ)	49 (40-56)	46 (39-51,5)	0,200 ^M
Faixa Etária, n (%)			
20-44	37 (32,5)	12 (42,9)	0,497 ^Q
45-64	67 (58,8)	13 (46,4)	
64+	10 (8,8)	3 (10,7)	
Status menopausal, n (%)			
Pré-menopausa	57 (64,8)	17 (81)	0,198 ^F
Pós-menopausa	31 (35,2)	4 (19)	Continua...

	Status Específico		p-valor
	Vivo	Morto	
Continuação			
Lateralidade, n (%)			
Mama Direita	54 (47,4)	11 (39,3)	0,527 ^F
Mama Esquerda	60 (52,6)	17 (60,7)	
Sobrevida, Mediana (IIQ)	57,6 (47,7-60,8)	60,8 (57,6-0)	<0,001 ^M
Intervalo, Mediana (IIQ)	159 (89-234)	145,5 (90,5-189,5)	0,879 ^M
Intervalo, n (%)			
Até 90 dias	31 (27,4)	7 (25)	0,771 ^Q
91-180	36 (31,9)	11 (39,3)	
Mais que 180 dias	46 (40,7)	10 (35,7)	
Recidiva, n (%)			
Não	36 (73,5)	0 (0)	<0,001 ^Q
Local	5 (10,2)	2 (13,3)	
Metástase	8 (16,3)	13 (86,7)	
Quimioterapia neoadjuvante, n (%)			
Antraciclina	5 (4,6)	1 (4,8)	0,887 ^Q
Antraciclina+ Taxanos	89 (81,7)	18 (85,7)	
Taxanos	15 (13,7)	2 (9,5)	
Trastuzumabe neoadjuvante, n (%)			
Não	93 (86,1)	24 (100)	0,072 ^F
Sim	15 (13,9)	0 (0)	
Tipo de cirurgia, n (%)			
Conservadora (quadrantectomia ou setorectomia)	11 (9,6)	2 (7,1)	0,211 ^Q
Adenomastectomia	11 (9,6)	0 (0)	
Mastectomia	92 (80,7)	26 (92,9)	
Ressecção de linfonodo sentinela, n (%)			
Sim	34 (29,8)	5 (17,9)	0,244 ^F
Não	80 (70,2)	23 (82,1)	
Intervalo entre último ciclo de quimioterapia neoadjuvante e cirurgia, Mediana (IIQ)	170,5 (87-249)	147 (97-184,5)	0,344 ^M
Resposta clínica, n (%)			
Ausência de resposta	3 (3,8)	3 (16,7)	0,014 ^Q
Resposta Parcial	40 (50,6)	13 (72,2)	
Resposta Completa	36 (45,6)	2 (11,5)	
Quimioterapia e/ou tratuzumbe adjuvante, n (%)			
Não	62 (64,6)	13 (61,9)	0,807 ^F
Sim	34 (35,4)	8 (38,1)	
Trastuzumabe adjuvante, n (%)			
Não fez	80 (80)	21 (91,3)	0,245 ^F
Sim	20 (20)	2 (8,7)	
Trastuzumabe total (neoadjuvante ou adjuvante) n (%)			
Não fez	77 (67,5)	20 (71,4)	0,377 ^Q
Sim	22 (19,3)	2 (7,1)	
Não consta	3 (2,6)	1 (3,6)	
HER 2 Negativo	12 (10,5)	5 (17,9)	Continua...

	Status Específico		p-valor
	Vivo	Morto	
Continuação			
Hormonioterapia adjuvante, n (%)			
Não fez	35 (31)	13 (51,9)	0,047 ^F
Sim	78 (69)	14 (48,1)	
Radioterapia adjuvante, n (%)			
Não fez	31 (33)	8 (38,1)	0,799 ^F
Sim	63 (67)	13 (61,9)	
Tamanho do tumor pré-tratamento, cm, Mediana (IIQ)	5 (3-7)	6 (4-8)	0,097 ^M
Número de focos pré-tratamento, n (%)			
1 foco	107 (93,9)	28 (100)	0,460 ^Q
2 focos	3 (2,6)	0 (0)	
3 ou + focos	4 (3,5)	0 (0)	
Estadiamento clínico (sistema TNM/AJCC), n (%)			
I-IIA	18 (15,8)	1 (3,6)	0,123 ^F
IIB-IIIC	96 (84,2)	27 (96,4)	
Estadiamento clínico T (cT), n (%)			
cT1	7 (6,1)	0 (0)	0,206 ^Q
cT2	36 (31,6)	5 (17,9)	
cT3	42 (36,8)	14 (50)	
cT4	29 (25,4)	9 (32,1)	

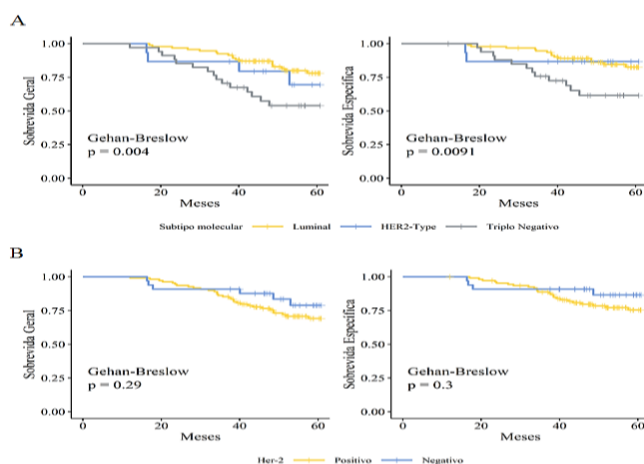
Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. F – Teste Exato de Fisher.

As Curvas de sobrevida complementares de dados clínicos e de tratamento estão apresentadas no Apêndice 1

6.2.2 Dados anatomopatológicos pré-QTNA

Apenas os subtipos moleculares apresentaram correlação com a sobrevida. O receptor HER-2, avaliado separadamente, não apresentou correlação (Figura 9).

Figura 7 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com: A-Tipo molecular; B-Receptor HER-2



Os resultados completos para SG estão apresentados na Tabela 6 e para SE, na Tabela 7.

Tabela 6 - Análise univariada da mortalidade quanto à sobrevida geral de dados anatomopatológicos pré-tratamento

	Status		p-valor
	Vivo	Morto	
Subtipo molecular, n (%)			
Luminal	75 (71,4)	18 (48,6)	0,016 ^Q
Tipo HER2-+	11 (10,5)	4 (10,8)	
Triplo Negativo	19 (18,1)	15 (40,5)	
HER 2, n (%)			
Negativo	78 (74,3)	31 (83,8)	0,239 ^F
Positivo	27 (25,7)	6 (16,2)	
Tipo histológico pré-tratamento, n (%)			
Carcinoma ductal invasivo	91 (86,7)	34 (91,9)	0,374 ^Q
Carcinoma lobular invasivo	8 (7,6)	3 (8,1)	
Outros	6 (5,7)	0 (0)	
Grau nuclear pré-tratamento, n (%)			
Grau 1	12 (15)	3 (14,3)	0,632 ^Q
Grau 2	39 (48,8)	8 (38,1)	
Grau 3	29 (36,3)	10 (47,6)	
Grau histológico pré-tratamento (SBR), n (%)			
Grau 1	15 (19,2)	4 (16)	0,861 ^Q
Grau 2	39 (50)	12 (48)	
Grau 3	24 (30,8)	9 (36)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. F – Teste Exato de Fisher.

Tabela 7 - Análise univariada da mortalidade quanto à sobrevida específica de dados anatomopatológicos pré-tratamento

	Status Específico		p-valor
	Vivo	Morto	
Subtipo molecular, n (%)			
Luminal	79 (69,3)	14 (50)	0,032 ^Q
HER2-Type	13 (11,4)	2 (7,1)	
Triplo Negativo	22 (19,3)	12 (42,9)	
HER 2+, n (%)			
Negativo	85 (74,6)	24 (85,7)	0,317 ^F
Positivo	29 (25,4)	4 (14,3)	
Tipo histológico pré-tratamento, n (%)			
Carcinoma ductal invasivo	100 (87,7)	25 (89,3)	0,416 ^Q
Carcinoma lobular invasivo	8 (7)	3 (10,7)	
Outros	6 (5,3)	0 (0)	
Grau nuclear pré-tratamento, n (%)			
Grau 1	13 (15,1)	2 (13,3)	0,438 ^Q
Grau 2	42 (48,8)	5 (33,3)	
Grau 3	31 (36,1)	8 (53,4)	
Grau histológico pré-tratamento (SBR), n (%)			
Grau 1	16 (19)	3 (15,8)	0,596 ^Q
Grau 2	43 (51,2)	8 (42,1)	
Grau 3	25 (29,8)	8 (42,1)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. F – Teste Exato de Fisher.

6.2.3 Dados anatomopatológicos pós-QTNA

6.2.3.1 As variáveis clássicas

As seguintes variáveis clássicas apresentaram correlação com a sobrevida: o grau nuclear, o índice mitótico (redistribuído em 3 grupos), o grau histológico (redistribuído em 3 grupos), a invasão angiolinfática, o estadiamento anatomopatológico distribuído em dois grupos e o estágio ypN.

O tamanho macroscópico do tumor e o tamanho final do tumor invasivo também apresentaram correlação com a sobrevida.

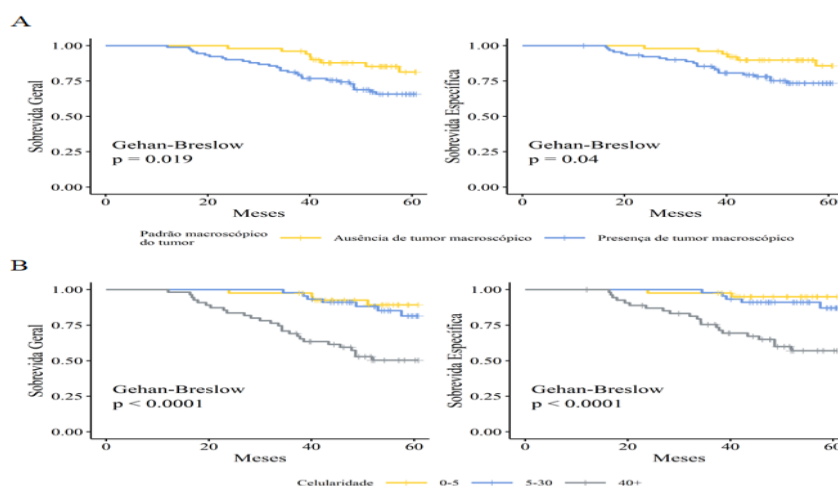
O infiltrado inflamatório intratumoral não apresentou correlação com a sobrevida e o tipo histológico apresentou correlação apenas com a SG. As curvas de sobrevida das variáveis clássicas estão representadas nos Suplementos 2.

Todos os resultados estão apresentados nas Tabelas 8 e 9 e as curvas de sobrevida estão apresentadas no Apêndice 2.

6.2.3.2 As características anatomopatológicas relacionadas à QTNA

Em relação às variáveis relacionadas ao efeito do tratamento quimioterápico neoadjuvante, o padrão macroscópico do tumor subdividido em 6 grupos não correlacionou com a sobrevida (Tabelas 8 e 9), porém, quando distribuído em dois grupos ; as curva de sobrevida foram significativas (Figura 10).

Figura 8 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com: A- padrão macroscópico (2 grupos); B- Celularidade.



A celularidade distribuída em 3 grupos, o padrão de regressão em linfonodos e os padrões de regressão final distribuídos em dois grupos finais apresentaram correlação com a sobrevida (Tabelas 8 e 9; Figura.9). A mediana de celularidade e a mediana do tamanho da maior metástase em linfonodos também se correlacionaram com a SG e SE e estão demonstrados nas tabelas 8 e 9. O *downstaging*, embora tenha apresentado correlação com o desfecho de morte para SG, não apresentou correlação com a SE (Tabelas 8 e 9; figura 11). Todos os resultados estão apresentados nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8 - Análise univariada de sobrevida geral de dados anatomopatológicos pós-QTNA

	Status		p-valor
	Vivo	Morto	
Tamanho macroscópico do tumor, cm Mediana (IIQ)	3 (2-4,5)	4,5 (2,5-8)	0,003 ^M
Tumor sólido homogêneo	36 (34,3)	19 (51,4)	0,410 ^Q
Tumor sólido heterogêneo	21 (20)	8 (21,6)	
Tumor heterogêneo multifocal	5 (4,8)	2 (5,4)	
Ausência de tumor macroscópico, leito residual	34 (32,4)	6 (16,2)	
Ausência de tumor macroscópico, sem leito residual	8 (7,6)	2 (5,4)	
Não avaliável/ não referido	1 (1)	0 (0)	
Tamanho final invasivo, cm, Mediana (IIQ)	1,8 (0-3,4)	4,5 (2,4-8)	<0,001 ^M
Tipo histológico após tratamento neoadjuvante, n (%)			
Ausente	29 (27,6)	2 (5,4)	0,034 ^Q
Carcinoma ductal invasivo	59 (56,2)	27 (73)	
Carcinoma lobular invasivo	7 (6,7)	2 (5,4)	
Outros	10 (9,5)	6 (16,2)	
Grau nuclear após tratamento neoadjuvante, n (%)			
Ausência de carcinoma invasivo residual	29 (27,6)	2 (5,4)	<0,001 ^Q
1+2	39 (37,1)	9 (24,3)	
3	37 (35,2)	26 (70,3)	
Grau histológico após tratamento neoadjuvante, n (%)			
Ausência de carcinoma invasivo residual	29 (27,6)	2 (5,4)	<0,001 ^Q
1+2	54 (51,4)	16 (43,2)	
3	22 (21,0)	19 (51,4)	
Índice mitótico após tratamento neoadjuvante, n (%)			
Ausência de carcinoma invasivo residual	29 (27,6)	2 (5,4)	<0,001 ^Q
1	51 (48,6)	14 (37,8)	
2+3	25 (23,8)	21 (56,8)	
Infiltrado inflamatório intratumoral, n (%)			
Ausente/Leve	81 (77,1)	24 (64,9)	0,395 ^Q
Moderado	20 (19)	11 (29,7)	
Intenso	4 (3,8)	2 (5,4)	
Invasão angiolinfática, n (%)			
Não detectada	73 (69,5)	12 (32,4)	<0,001 ^Q
Focal ou esparsa	18 (18)	12 (32,4)	
Extensa	14 (13,3)	13 (35,2)	
Celularidade, Mediana (IIQ)	20 (0-40)	50 (30-60)	<0,001 ^M
Celularidade, n (%)			
0-5%	38 (36,2)	5 (10,8)	<0,001 ^Q

Continua...

	Status		p-valor
	Vivo	Morto	
Continuação			
10-30%	38 (36,2)	9 (18,9)	
≥40%	29 (27,6)	26 (70,3)	
Número de linfonodos positivos, Mediana (IIQ)	0 (0-3)	3 (1-11)	<0,001 ^M
Regressão em linfonodos, n (%)			
Positivos, sem e com sinais de regressão	41 (39)	29 (78,4)	<0,001 ^Q
Negativos, sem sinais de regressão	54 (51,4)	7 (18,9)	
Negativos, com sinais de regressão (fibrose)	10 (9,5)	1 (2,7)	
Padrão de regressão final, n (%)			
Ausência de resposta objetiva ou Resposta objetiva Parcial	66 (62,9)	33 (89,2)	0,003 ^F
Ausência de carcinoma invasivo residual ou células esparsas	39 (37,1)	4 (1,8)	
Estadiamento anatomopatológico, n (%)			
0	28 (26,7)	1 (2,7)	<0,001 ^Q
IA-IIA	41 (39,0)	6 (16,2)	
IIB-IIIC	36 (34,3)	30 (81,1)	
Categoria YPN (TNM), n (%)			
ypN0	65 (61,9)	7 (18,9)	<0,001 ^Q
ypN1+ypN2+ypN3	40 (38,1)	30 (81,1)	
Tamanho da maior metástase em linfonodos, cm, Mediana (IIQ)	0 (0-1)	0,7 (0,3-1,5)	<0,001 ^M
T do estadiamento anatomopatológico (ypT), n (%)			
ypT0	24 (22,9)	2 (5,4)	<0,001 ^Q
ypT1	34 (32,4)	6 (16,2)	
ypT2	29 (27,6)	10 (27)	
ypT3	8 (7,6)	9 (24,3)	
ypT4	4 (3,8)	10 (27)	
ypTis	6 (5,7)	0 (0)	
Número de lâminas, Mediana (IIQ)	12 (8-17)	12 (8-5)	0,605 ^M
Downstaging, n (%)			
Não	50 (48,5)	25 (69,4)	0,034 ^F
Sim	53 (51,5)	11 (30,6)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. F – Teste Exato de Fisher.

Tabela 9 - Análise univariada da mortalidade quanto à sobrevida específica de dados anatomopatológicos pós-QTNA

	Status Específico		p-valor
	Vivo	Morto	
Tamanho macroscópico do tumor, cm, Mediana (IIQ)	3 (2-4,5)	5,7 (3,3-8)	0,001 ^M
Padrão macroscópico do tumor, n (%)			
Tumor sólido homogêneo	42 (36,8)	13 (46,4)	0,562 ^Q
Tumor sólido heterogêneo	22 (19,3)	7 (25)	
Tumor heterogêneo multifocal	5 (4,4)	2 (7,1)	
Ausência de tumor macroscópico, leito residual	36 (31,6)	4 (14,3)	
Ausência de tumor macroscópico, sem leito residual	8 (7)	2 (7,1)	
Não avaliável/não referido	1 (0,9)	0 (0)	
Tamanho final invasivo, cm, Mediana (IIQ)	1,8 (0-3,4)	5,9 (3,5-8)	<0,001 ^M
Tipo histológico após tratamento neoadjuvante, n (%)			
Ausente	29 (25,4)	2 (7,1)	0,185 ^Q
Carcinoma ductal invasivo	65 (57)	21 (75)	
Carcinoma lobular invasivo	7 (6,1)	2 (7,1)	
Outros	13 (11,4)	3 (10,7)	Continua...

	Status Específico		p-valor
	Vivo	Morto	
continuação			
Grau nuclear após tratamento neoadjuvante, n (%)			
Ausência de tumor residual (ypT0)	29 (25,4)	2 (7,1)	0,005 ^Q
1-2	42 (36,8)	6 (21,4)	
3	43 (37,7)	20 (71,4)	
Grau histológico após tratamento neoadjuvante, n (%)			
Ausência de tumor residual (ypT0)	29 (25,4)	2 (7,1)	0,001 ^Q
1-2	60 (52,6)	10 (37,5)	
3	25 (21,9)	16 (57,1)	
Índice mitótico após tratamento neoadjuvante, n (%)			
Ausência de tumor residual (ypT0)	29 (25,4)	2 (7,1)	0,001 ^Q
1	56 (49,1)	9 (32,1)	
2+3	29 (25,4)	17 (60,7)	
Infiltrado inflamatório intratumoral, n (%)			
Ausente/Leve	86 (75,4)	19 (67,9)	0,724 ^Q
Moderado	23 (20,2)	8 (28,6)	
Intenso	5 (4,4)	1 (3,6)	
Invasão angiolinfática, n (%)			
Não detectada	77 (67,5)	8 (28,6)	0,001 ^Q
Focal ou esparsa	20 (17,5)	10 (35,7)	
Extensa	17 (14,9)	10 (35,7)	
Celularidade, Mediana (IIQ)	20 (0-40)	50 (35-60)	<0,001 ^M
Celularidade, n (%)			
0-5%	40 (35,1)	2 (7,1)	<0,001 ^Q
10-30%	40 (35,1)	5 (17,9)	
≥ 40%	34 (29,8)	21 (75)	
Tamanho da maior metástase em linfonodos, cm, Mediana (IIQ)	0 (0-4)	2,5 (0,5-12)	0,001 ^M
Regressão em linfonodos, n (%)			
Positivos, sem e com sinais de regressão	50 (43,9)	20 (71,4)	0,027 ^Q
Negativos, sem sinais de regressão	54 (47,4)	7 (25)	
Negativos, com sinais de regressão (fibrose)	10 (8,8)	1 (3,6)	
Padrão de regressão final, n (%)			
Ausência de resposta objetiva ou Resposta objetiva Parcial	72 (63,2)	27 (96,4)	0,001 ^Q
Ausência de carcinoma invasivo residual ou células esparsas	42 (36,8)	1 (3,4)	
Estadiamento anatomopatológico, n (%)			
0	28 (24,6)	1 (3,6)	<0,001 ^Q
IA-IIA	43 (37,7)	4 (14,3)	
IIB-IIIC	43 (37,7)	23 (82,1)	
T do estadiamento anatomopatológico (ypT), n (%)			
ypT0	24 (21,1)	2 (7,1)	<0,001 ^Q
ypT1	37 (32,5)	3 (10,7)	
ypT2	33 (28,9)	6 (21,4)	
ypT3	9 (7,9)	8 (28,6)	
ypT4	5 (4,4)	9 (32,1)	
ypTis	6 (5,3)	0 (0)	
Categoria YPN (TNM), n (%)			
ypN0	65 (57)	7 (25)	0,003 ^Q
ypN1 + ypN2 + ypN3	49 (43)	21 (75)	
Tamanho da maior metástase em linfonodos, cm, Mediana (IIQ)	0 (0-1)	0,7 (0,1-1,8)	0,002 ^M
Número de lâminas, Mediana (IIQ)	12 (8-17)	12 (8-15,5)	0,541 ^M
Downstaging, n (%)			
Não	58 (51,8)	17 (63)	0,390 ^F
Sim	54 (48,2)	10 (37)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. F – Teste Exato de Fisher.

Figura 9 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com: A. Padrão de regressão em linfonodos; B. Padrão de regressão final (dois grupos).

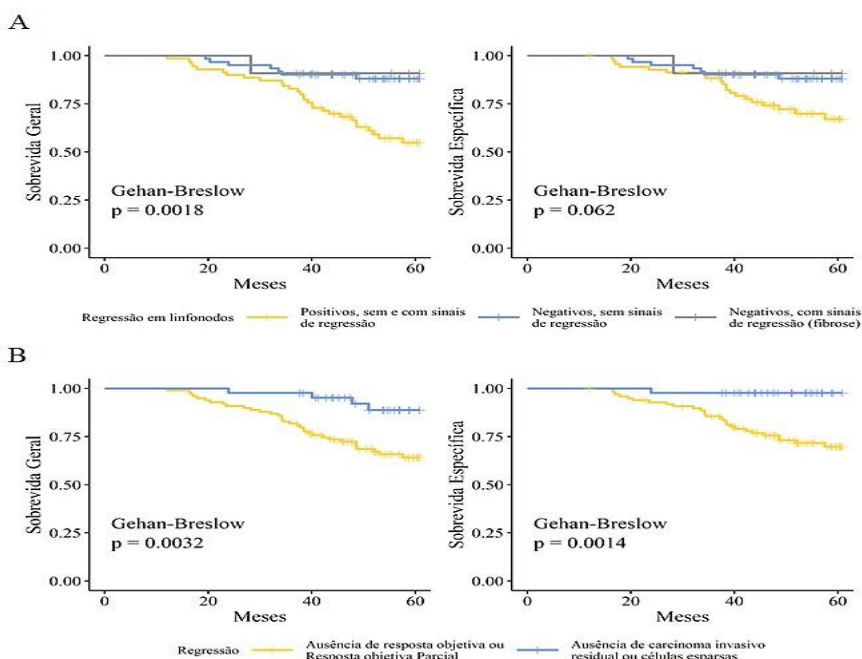
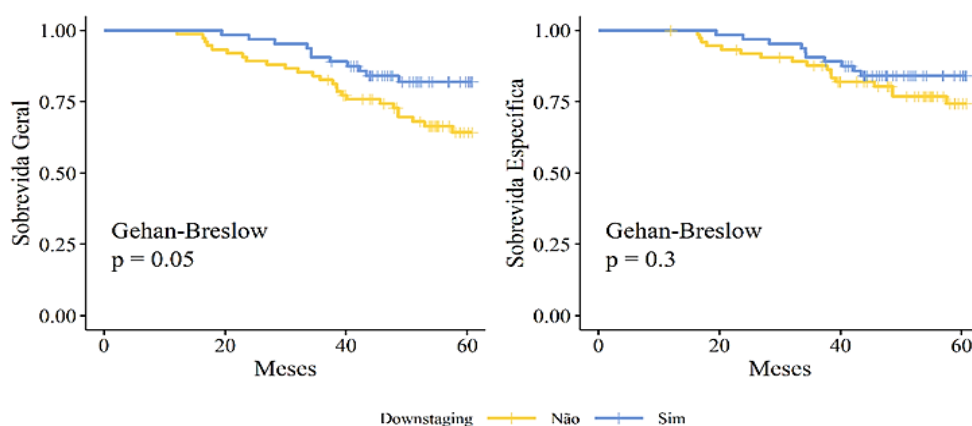


Figura 10 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com o “Downstaging”



6.3 Análise multivariada

A análise multivariada em relação à sobrevida geral compreendeu as seguintes características:

- Subtipo molecular: em relação ao grupo com subtipo molecular luminal, o grupo triplo negativo apresentou 2,84 vezes maior risco de morte (IC95: 1,43 a 5,65; $p = 0,003$).
- Grau nuclear pós-tratamento neoadjuvante: o resultado foi significativo para o subgrupo grau nuclear 3, que apresentou chance 8,31 vezes maior de sofrer o desfecho de morte

(IIQ95%: 1,97 a 35,0; $p = 0,004$), quando comparado ao subgrupo sem tumor residual na mama (“grau nuclear 0”).

- c) Invasão angiolinfática: em relação ao grupo com invasão angiolinfática não detectada, o grupo com invasão angiolinfática focal ou esparsa apresentou RR 3,16 vezes maior de sofrer o evento morte (IIQ95%: 1,42 a 7,03; $p = 0,005$) e o grupo com invasão angiolinfática extensa apresentou RR 4.66 maior de sofrer o desfecho de morte (IIQ95%: 2,11 a 10,3; $p < 0,001$).
- d) Celularidade: em relação ao grupo com celularidade de 0 a 5%, o grupo com celularidade igual ou maior que 40% apresentou RR 6,59 maior de sofrer o evento morte (IIQ95%: 2,30 a 18,9; $p < 0,001$) e o RR ajustado foi 3,4 maior (IIQ95%: 1,12 a 10,4; $p = 0,031$).
- e) Padrão macroscópico do tumor: o grupo com tumor macroscópico apresentou RR 2,32 maior de evento de morte em relação ao grupo sem tumor macroscópico (IIQ95%: 1,06 a 5,07; $p = 0,036$).
- f) Padrão de regressão em linfonodos: em relação ao grupo de casos com linfonodos positivos, sem e com sinais de regressão, o grupo com linfonodos negativos, sem sinais de regressão apresentou menor chance de morte (RR 0,24; IIQ95%: 0,11 a 0,55; $p < 0,001$). O grupo com linfonodos negativos, com sinais de regressão também apresentou chance menor do evento morte, porém o resultado não foi significativo (RR 0,21; IIQ95%: 0,03 a 1,55; $p = 0,127$).
- g) Estadiamento anatomopatológico: o resultado foi significativo para o subgrupo com com doença loco-regional avançada (estadiamento IIB-IIIC), que apresentou RR 16,5 vezes maior de sofrer o evento morte (2,24 a 121; $p < 0,006$) na análise ajustada, quando comparado ao grupo sem doença residual (estadiamento 0). O grupo com estadiamento precoce, não apresentou resultado significativo ($p = 0,199$), embora o RR seja 4,0 vezes maior que grupo de estadiamento 0 para o desfecho de morte.
- h) Categoria ypN do TNM/AJCC (resumida em dois grupos): o grupo com linfonodos axilares positivos (ypN1+ypN2+ypN3) apresentou RR 4,0 vezes maior para o desfecho morte em relação ao grupo ypN0 (IIQ95%: 2,28 a 10,6; $p < 0,001$) e o RR ajustado foi de 4,46 vezes maior para este desfecho (IIQ95%: 1,86 a 10,7; $p < 0,001$).
- i) Padrão de regressão final (resumido em dois grupos): em relação ao grupo com ausência de carcinoma invasivo residual ou células esparsas, o grupo com ausência de resposta objetiva ou resposta objetiva parcial apresentou RR 4,07 maior de sofrer o desfecho de morte (IIQ95%: 1,44 a 11,5; $p = 0,008$). Os resultados completos estão listados na tabela 10.

Tabela 10 - Análise multivariada relacionada à sobrevida geral

Variáveis	N	RR	IC95%	p-valor	RRa	IC95%	p-valor
Subtipo molecular	142						
Luminal		—	—				
HER2-Type		1,55	0,52-4,58	0,429			
Triplo Negativo		2,84	1,43-5,65	0,003			
Tipo histológico após tratamento neoadjuvante	142						
Ausência de carcinoma invasivo residual		—	—				
Carcinoma ductal invasivo		5,59	1,33-23,5	0,019			
Carcinoma lobular invasivo		3,45	0,49-24,5	0,216			
Outros		6,98	1,41-34,6	0,017			
Grau nuclear após tratamento neoadjuvante	142						
Ausência de carcinoma invasivo residual		—	—				
1-2		2,88	0,62-13,3	0,176			
3		8,31	1,97-35,0	0,004			
Invasão angiolinfática	142						
Não detectada		—	—				
Focal ou esparsa		3,16	1,42-7,03	0,005			
Extensa		4,66	2,11-10,3	<0,001			
Padrão macroscópico do tumor	142						
Ausência de Tumor Macroscópico		—	—				
Presença de Tumor		2,32	1,06-5,07	0,036			
Celularidade	142						
0-5 %		—	—		—	—	
10-30 %		1,57	0,46-5,38	0,469	0,75	0,20-2,71	0,7
≥ 40 %		6,59	2,30-18,9	<0,001	3,40	1,12-10,4	0,031
Regressão em linfonodos	142						
Positivos, sem e com sinais de regressão		—	—				
Negativos, sem sinais de regressão		0,24	0,11-0,55	<0,001			
Negativos, com sinais de regressão		0,21	0,03-1,55	0,127			
Estadiamento anatomopatológico	142						
0		—	—				
I-IIA		4,00	0,48-33,2	0,99			
IIB-IIIC		16,5	2,24-121	0,006			
Categoria YPN (TNM)	142						
ypN0		—	—		—	—	
ypN1+ypN2+ypN3		5,19	2,28-11,8	<0,001	4,46	1,86-10,7	0,032
Padrão de regressão final	142						
Ausência de carcinoma invasivo residual ou células esparsas		—	—				
Ausência de resposta objetiva ou Resposta objetiva Parcial		4,07	1,44-11,5	0,008			

Legenda: RR - Razão de Risco, IC95% - Intervalo com 95% de confiança, RRa - Razão de Risco Ajustada, 0*

A análise multivariada em relação à sobrevida específica compreendeu as seguintes características:

- a) Subtipo molecular: em relação ao grupo subtipo luminal, o grupo com subtipo triplo negativo apresentou RR 2,91 maior de sofrer o desfecho de morte (IIQ95% 1,34 a 6,30; p = 0,007). O grupo HER-2 positivo não apresentou diferença significativa (RR1,0; IIQ95%: 0,23 a 6,30; p = 0,997). O tipo histológico apresentou resultado significativo, porém somente

quando os tipos histológicos foram comparados com a ausência de tumor residual (ypT0).

- b) Invasão angiolinfática: em relação ao grupo sem invasão angiolinfática, o grupo com invasão focal ou esparsa apresentou RR 3,92 vezes maior de desfecho de morte (IIQ95%: 1,55 a 9,92; $p = 0,004$) e o grupo com invasão angiolinfática extensa apresentou RR 5,15 vezes maior de desfecho de morte (IIQ95%: 2,02 a 13,1; $p < 0,001$).
- c) Padrão macroscópico do tumor: o grupo com tumor macroscópico apresentou RR 2,33 maior de evento de morte em relação ao grupo sem tumor macroscópico (IIQ95%: 0,94 a 5,75), mas o resultado não foi significativo ($p = 0,066$).
- d) Celularidade: em relação ao grupo com celularidade de 0 a 5%, o grupo com celularidade igual ou maior que 40% apresentou RR 10,5 vezes maior de desfecho de morte (IIQ95%: 2,45, a 44,6; $p = 0,002$) e a RR ajustada foi 6,78 vezes maior para o mesmo evento (IIQ95%: 1,50 a 30,6; $p = 0,013$). O grupo com celularidade de 10 a 30% não apresentou resultado significativo.
- e) O padrão de regressão em linfonodos apresentou diferença apenas entre o grupo com linfonodos positivos e o grupo com linfonodos negativos sem sinais de regressão. Este último, apresentou RR 0,36 vezes menor de sofrer o evento de morte (IIQ95%: 0,15 a 0,85; $p = 0,019$).
- f) Categoria ypN (TNM): em relação ao grupo ypN0, o grupo com linfonodos positivos (ypN1+ypN2+ypN3) também apresentou RR 3.56 vezes maior de desfecho de morte (IIQ95%: 1,51 a 8,38; $p = 0,004$) e a RR ajustada de 2.65 (IIQ95%: 1,09 a 6,48; $p = 0,032$).

Nesta análise, o tratamento com hormonioterapia foi significativo e o grupo que recebeu este tratamento apresentou RR 0,43 vezes menor de desfecho de morte em relação ao grupo que não recebeu hormonioterapia IIQ95%: 0,20 a 0,91; $p = 0,028$). Os resultados completos estão listados na tabela 11.

Tabela 11 - Análise multivariada relacionada à sobrevida específica

Variáveis	N	Bruto			Ajustado		
		RR	IC95%	p-valor	RRa	IC95%	p-valor
Subtipo molecular	142						
Luminal		—	—				
HER2-Type		1,00	0,23-4,39	0,997			
Tripla Negativo		2,91	1,34-6,30	0,007			
Invasão angiolinfática	142						
Extensa		5,15	2,02-13,1	<0,001			
Padrão macroscópico do tumor	142						
Ausência de Tumor		—	—				
Macroscópico							
Presença de Tumor		2,33	0,94-5,75	0,066			
Celularidade %	142						
0-5		—	—		—	—	
10-30		2,24	0,43-11,5	0,335	1,37	0,25-7,48	0,7
≥ 40		10,5	2,45-44,6	0,002	6,78	1,50-30,6	0,013
Regressão em linfonodos	142						
Positivos, sem e com sinais de regressão		—	—				
Negativos, sem sinais de regressão		0,36	0,15-0,85	0,019			
Negativos, com sinais de regressão		0,31	0,04-2,30	0,252			
Categoria YPN (TNM)	142						
ypN0		—	—		—	—	
ypN1+ypN2+ypN3		3,56	1,51-8,38	0,004	2,65	1,09-6,48	0,032
Hormonioterapia adjuvante	140						
Não fez		—	—				
Sim		0,43	0,20-0,91	0,028			

Legenda: RR - Razão de Risco, IC95% - Intervalo com 95% de confiança, RRa - Razão de Risco Ajustada

7 DISCUSSÃO

A análise das alterações do tecido mamário após tratamento neoadjuvante demonstrou, no presente estudo, que o padrão macroscópico, a porcentagem de celularidade, o padrão de regressão final e o tamanho da maior metástase em linfonodo apresentaram valor preditivo independente para sobrevida. Observamos, ainda, que a maioria dos parâmetros morfológicos clássicos avaliados nos espécimes oncológicos de mama também apresentaram valores prognósticos independentes para sobrevida, exceto o infiltrado linfocitário e o tipo histológico. Estes achados estão de acordo com outros estudos que também avaliaram o efeito prognóstico das variáveis morfológicas identificadas no tecido mamário pós-TNA (ABDEL-FATAH *et al.*, 2015; RYU *et al.*, 2018; HOU *et al.*, 2021).

Na análise multivariada de sobrevida, o grupo de pacientes com neoplasia residual com celularidade $\geq 40\%$ apresentou maior chance de morte, quando comparado ao grupo com celularidade entre 0 e 5%. Este achado corrobora a importância da celularidade do tumor residual como fator prognóstico independente e favorece a inclusão desta variável como um item a ser avaliado nos laudos anatomopatológicos de espécimes oncológicos de mama pós-TNA. Vale salientar que a maioria dos sistemas propostos para avaliação de resposta ao tratamento neoadjuvante compara a biópsia pré-tratamento com os achados da peça cirúrgica e consideram apenas a porcentagem de redução da celularidade (CHEVALIER *et al.* 1993; SATALOFF *et al.*, 1995; ONGSTON *et al.*, 2003; PINDER *et al.*, 2007).

Os resultados do presente trabalho ratificam a importância do RCB na avaliação prognóstica de pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante. De fato, o sistema RCB incorpora a porcentagem de celularidade ao cálculo do seu escore de prognóstico (SYMMANS *et al.*, 2007). Entretanto, a celularidade não é descrita como uma variável independente, mas incorporada a um complexo algoritmo que inclui outros elementos da avaliação histopatológica (SYMMANS *et al.*, 2007). Ademais, o arsenal técnico necessário à sua adequada execução (PROVENZANO *et al.*, 2015) pode limitar a disseminação deste método, especialmente nos centros médicos menos desenvolvidos. Ressalte-se que, mesmo em centros avançados e de referência em patologia na América do Norte, há discrepâncias no emprego do RCB (LANJEWAR *et al.*, 2019; HAN *et al.*, 2019). Neste sentido, fundamentados nos resultados deste trabalho, considera-se pertinente a descrição da celularidade da neoplasia residual como uma alternativa nos cenários em que não seja possível a avaliação adequada do RCB.

A avaliação dos diversos padrões morfológicos de regressão observados nos espécimes pós-QTNA, no presente trabalho, não demonstrou valor prognóstico. Porém, após análises

iniciais, os grupos de resposta completa e com esparsas células residuais puderam ser agrupados e se destacaram do bloco composto pelos demais grupos. Portanto, a identificação deste padrão de células isoladas com escassa celularidade (0-5%), aparentemente, não altera, de forma significativa, as curvas de sobrevida. Este achado reproduz o padrão de doença residual mínima ou RCB I, que, nos tumores triplo negativos, está associado a excelente prognóstico e curva de sobrevida semelhante ao observado na resposta patológica completa, de acordo com o estudo de Symmans *et al.* (2017). Entretanto, dados recentes sugerem que mesmo a doença residual mínima pode exibir diferença significativa na curva de sobrevida em relação à resposta patológica completa, quando o tempo de evolução é alargado para 10 anos (YAU *et al.*, 2022). O efeito adverso da presença de doença mínima pode ser identificado mais precocemente nos tumores Hormônio-/HER2+ (YAU *et al.*, 2022).

A identificação macroscópica de neoplasia residual durante o processamento dos espécimes cirúrgicos apresentou valor prognóstico, tanto para sobrevida geral, quanto para a sobrevida específica. Trata-se da primeira variável com importância prognóstica a ser avaliada, ainda no exame macroscópico do espécime cirúrgico, sendo possível, desde este momento, estratificar as pacientes em dois grupos: tumor visível e tumor não visível. Embora a descrição macroscópica esteja incluída em vários protocolos de avaliação de espécimes pós-QTNA (SAHOO *et al.*, 2009; PROVENZANO *et al.* 2015), não se relata valor prognóstico ou correlação deste achado com sobrevida, até o momento.

O estudo do padrão de regressão pós-QTNA em linfonodos, no presente trabalho, identificou correlação com a sobrevida exclusivamente entre linfonodos positivos para metástase (incluindo os casos com regressão parcial) e linfonodos negativos sem sinais de regressão. Não foi possível identificar diferença significativa entre linfonodos positivos e linfonodos negativos com sinais de regressão. Este achado reproduz, em parte, o estudo de Chung *et al.* (2021), que demonstrou que o grupo pN0 sem sinais de regressão apresentou sobrevida mais favorável e o grupo de pacientes com linfonodos positivos e sem sinais de regressão exibiu a pior sobrevida. A não detecção de uma diferença significativa de sobrevida entre o grupo negativo com sinais de regressão e o grupo positivo, no presente trabalho, pode ser decorrente do tamanho da amostra e do número pequeno de participantes que apresentaram sinais de regressão total nos linfonodos.

A estratificação da amostra de acordo com o estágio ypN em dois grupos: negativo para metástase (ypN0) e positivo para metástase (ypN1+2+3) apresentou diferença significativa na sobrevida geral e específica. Este resultado reforça a importância do estadiamento ypN no contexto da neoadjuvância, como já demonstrado na literatura (VON MINCKWITZ *et al.*, 2012; RYU *et al.*, 2018; HAMY *et al.*, 2020). Este resultado ressalta, ainda, o papel crucial do

patologista na identificação de células neoplásicas residuais em linfonodos pós-QTNA, uma tarefa que pode ser difícil e complexa nos casos com regressão parcial (PROVENZANO *et al.*, 2015).

Na análise de regressão univariada para o desfecho de morte, a mediana do tamanho da maior metástase em linfonodos também apresentou resultados significativos, neste estudo. O tamanho da maior metástase em linfonodos é usado apenas para discriminar micrometástase no estadiamento TNM, porém é um dos componentes que integra a fórmula do cálculo do RCB (SYMMANS *et al.*, 2007) e está referido nas recomendações do BIG-NABCG (PROVENZANO *et al.*, 2015). O resultado do presente trabalho, por conseguinte, favorece a descrição do tamanho da maior metástase linfonodal pós-QTNA, incluindo as macrometástases.

O estadiamento anatomopatológico completo ypTNM/AJCC, além do ypN isolado, também apresentou valor prognóstico no presente trabalho e corrobora dados da literatura que demonstra o estadiamento ypTNM/AJCC como preditor independente de sobrevida no contexto pós-QTNA (CAREY *et al.*, 2005; YAEWON *et al.*, 2016; CAMPBELL *et al.*, 2017; HOU *et al.*, 2021). Neste trabalho, quando o estadiamento foi subdividido em 3 grupos: estágio 0 (resposta completa), estadiamento precoce (IA/IIA) e doença localmente avançada (IIB/IIIC), o risco de morte aumentou de forma progressiva com a progressão do estadiamento. Este achado também foi observado por Zhang *et al.* (2020) que detectou que o aumento do risco de morte, recidiva loco-regional e doença metastática acompanhava a progressão no estadiamento. No presente trabalho, embora o grupo com estágio precoce tenha apresentado maior risco de morte em relação ao grupo com resposta completa, apenas o grupo com doença avançada exibiu risco significativo na análise multivariada. Este resultado pode decorrer do tamanho da amostra ou refletir o comportamento biológico dos tumores residuais com estadiamento precoce.

No presente estudo, o grau histológico pós-QTNA apresentou correlação com a sobrevida na análise univariada. Choi *et al.* (2016) observaram maior razão de risco de morte e, também, de recidiva (SG e SLD) entre as pacientes com grau histológico 3 pós-QTNA e as que apresentaram ausência de tumor residual (ypT0) em um estudo que envolveu 485 pacientes tratadas por QTNA de janeiro de 2004 a janeiro de 2014. A graduação histológica pós-tratamento faz parte do sistema de classificação “Residual Disease Breast and Nodes” - RBDN (CHOLLET *et al.*, 2008) e do Nomograma de Hou (HOU *et al.*, 2021) e apresentou correlação com os desfechos de sobrevida.

A presença de grau nuclear 3, nesta amostra, foi importante fator preditivo de mortalidade na análise multivariada de SG. Mittendorf *et al.* (2011), ao estudarem uma coorte de 997 pacientes pós-QTNA, também identificaram o grau nuclear 3 como fator prognóstico relevante, porém aquele

avaliado na biópsia pré-QTNA. A observação da persistência do grau nuclear como um fator prognóstico significativo é relevante porque este tratamento pode causar aumento da atipia nuclear da célula neoplásica e criar um falso “*upgrade*” no grau nuclear pós-QTNA (MOLL; CHUMAS, 2005).

A presença de invasão angiolinfática (IAL), na amostra deste estudo, demonstrou associação com maior risco de morte nas análises univariada e multivariada, tanto para a sobrevida geral, quanto para a sobrevida específica, mesmo quando identificada focalmente no espécime cirúrgico. Estes resultados corroboram dados da literatura que demonstram que a presença de invasão angiolinfática pós-QTNA é um fator preditivo de pior prognóstico (UEMATSU *et al.*, 2011; KHWAJA *et al.* 2015; LIU *et al.*, 2016; RYU *et al.*, 2018; LAI *et al.*, 2019).

Liu *et al.* (2016) realizaram um estudo retrospectivo de 166 mulheres com câncer de mama invasivo operável submetidas a QTNA com regimes baseados em antraciclinas e taxol. Após a análise de regressão univariada, a presença de IAL foi associada à pior sobrevida livre de doença. Ainda, a associação entre subtipo triplo negativo e a IAL apresentou resultados de sobrevida menos favoráveis.

Ryu *et al.* (2018) encontraram resultados semelhantes em um estudo observacional que envolveu 187 pacientes tratadas por QTNA de 2005 a 2013. Na análise univariada, a IAL foi associada tanto à maior recorrência quanto ao óbito. Na análise multivariada, a pior associação para eventos de recidiva e/ou óbito foi entre IAL e o subtipo triplo negativo.

Lai *et al.* (2019) estudaram 339 mulheres com linfonodos axilares positivos e submetidas a QTNA e identificaram a IAL como um dos fatores associados à menor sobrevida livre de doença, ao lado do estágio pT, grau histológico, status para receptor de estrogênio e Ki-67.

Uematsu *et al.* (2011) observaram que a ausência de resposta a QTNA estava significativamente associada à moderada/acentuada invasão angiolinfática. Vale salientar que, no presente trabalho, a identificação de infiltração/invasão angiolinfática focal também mostrou valor prognóstico significativo para sobrevida.

Nishimura *et al.* (2022), ao avaliarem IAL em 4.652 casos de carcinoma mamário, necessitou realizar estudo imuno-histoquímico com marcadores endoteliais em casos selecionados para diferencial com artefato de retração. Portanto, a detecção de IAL deve ser examinada com afino em todos os espécimes cirúrgicos pós-QTNA.

Neste estudo, a avaliação do índice mitótico, segundo os critérios da graduação histológica de Nottingham, foi significativa na análise univariada para SG e SE. Estes resultados estão de acordo com dados da literatura (PENULT-LLORCA *et al.*, 2008; DIAZ *et al.*, 2013; ANGULO *et al.*,

2020) e reforçam a importância de referir esta variável nos laudos de espécimes de mama pós-QTNA.

Penault-Llorca *et al.* (2008), ao estudarem 710 pacientes submetidas a QTNA, observaram que alto índice mitótico nos espécimes cirúrgicos estava associado a pior prognóstico, não obstante o alto valor preditivo para resposta patológica completa quando identificado na biópsia pré-tratamento. Diaz *et al.* (2013) estudaram 80 espécimes cirúrgicos de 80 pacientes pós-NACT e verificaram que alto índice mitótico estava associado a significativo maior risco de metástases à distância. Angulo *et al.* (2020) também indentificaram maior risco de recorrência, metástases à distância e menor sobrevida em 142 pacientes submetidas a QTNA. Nos casos estudados por estes autores (ANGULO *et al.*, 2020), o alto índice mitótico estava frequentemente associado a tumores com extensas áreas de necrose, bordas expansivas e perda da expressão de marcadores específicos como GATA-3.

No presente trabalho, observou-se pouca atividade inflamatória linfocitária e os resultados não foram significativos. Este achado pode ser decorrente do maior número de tumores bem diferenciados na amostra, que tendem a ser menos imunogênicos (Yu *et al.*, 2016). é possível especular, ainda, se o escasso infiltrado linfocitário observado poderia resultar do longo intervalo entre o término da QTNA e a cirurgia.

No presente estudo, apenas o subtipo molecular Triplo Negativo (TN) apresentou maior razão de risco de morte quando comparado aos subtipos luminais agrupados. De acordo com Lehmann *et al.* (2016), os tumores triplo negativos são geneticamente heterogêneos e alguns subtipos podem exibir baixa taxa de resposta e baixa sobrevida.

Como variável de valor preditivo de sobrevida, em análise univariada, o HER-2 apresentou correlação com a sobrevida geral em pacientes com doença residual, no estudo de Yu Y *et al.* (2021). Porém, no presente estudo, a presença do HER-2, avaliada separadamente, não apresentou correlação com a sobrevida.

As recentes recomendações reconhecem a necessidade de incorporar as características moleculares na avaliação prognóstica (PROVENZANO, 2021; VIALE & FUSCO, 2022). Os marcadores moleculares têm sido incluídos, individualmente ou conjuntamente, nos sistemas de classificação, como o *Neo-Bioscore* (MITTENDORF *et al.*, 2011).

As variáveis clínicas e de tratamento do presente estudo, incluindo o estadiamento clínico e as variáveis patológicas pré-tratamento não apresentaram resultados significativos. A faixa etária, a lateralidade, o número de focos, o *status* menopausal e o tipo histológico também não apresentaram correlação prognóstica significativa em alguns trabalhos (CHOI *et al.*, 2016; CORBEN *et al.*, 2013). Corben *et al.* (2013) não encontraram diferença significativa para nenhuma característica clínica ou anatomopatológica da biópsia diagnóstica, em um estudo que

envolveu 62 pacientes, participantes de um ensaio clínico controlado randomizado de 2000 a 2004. Abdel-Fatah *et al.* (2014) relataram correlação tanto do estadiamento clínico quanto do estadiamento anatomopatológico com a sobrevida específica, em um estudo que envolveu 426 pacientes tratadas por QTNA, com estadiamento clínico de IIA a IIIC. Mittendorf *et al.* (2011), em um estudo que envolveu 969 pacientes tratadas de 2003 a 2005, também encontraram correlação entre o estadiamento clínico e a sobrevida livre de doença. Este estudo apresentou como principal objetivo a validação do sistema de estadiamento CPS+ EG.

Neste estudo, houve correlação entre a hormonioterapia e a sobrevida para sobrevida geral na análise univariada e, para a sobrevida específica, na análise multivariada. Hou *et al.* (2021), em um estudo que avaliou 749 pacientes com estadiamento precoce, tratadas por QTNA, evidenciaram resultado significativo para a sobrevida livre de doença, em análise univariada, com o grau histológico pré-QTNA, o estadiamento clínico e a terapia hormonal adjuvante.

No presente estudo, o grupo referido como ausência de resposta clínica apresentou pior prognóstico, tanto para a sobrevida geral, quanto para a sobrevida específica na análise univariada, embora esta informação tenha sido obtida de apenas 97 pacientes, após revisão de prontuários. Vários estudos objetivaram identificar se havia correlação entre resposta clínica e a resposta patológica completas (CHOLLET *et al.*, 1997; FANEYTE *et al.*, 2003). Estes primeiros resultados não demonstraram uma boa correlação entre a resposta clínica e a resposta patológica e as informações sobre a correlação entre a resposta clínica com desfechos de sobrevida são limitadas. De fato, os estudos não apresentaram nenhuma correlação (GAJDOS *et al.*, 2002) ou apresentaram correlação fraca com a sobrevida (FELDMAN *et al.*, 1986).

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Foram limitações deste estudo o tamanho da amostra e o acesso a apenas parte das informações que dependeram de revisão de laudos, de prontuários e de bancos de dados. A informação do seguimento pós-cirúrgico de uma parte das pacientes não estava disponível, o que não permitiu calcular a SLD, que também é um desfecho de interesse no estudo de câncer de mama.

De forma análoga, os critérios utilizados pelos oncologistas clínicos para definir o grau de resposta clínica não estavam descritos de forma clara, assim como a informação não estava acessível para todas as pacientes.

A avaliação dos padrões macroscópicos dependeu das descrições dos laudos anatomopatológicos devido ao caráter retrospectivo do estudo. Apesar do acesso aos resultados dos laudos de imuno-histoquímica após consulta aos prontuários ou ao banco de dados do HCR de todas as 142 pacientes deste estudo, o índice de proliferação celular não foi referido em parte destes, o que não permitiu subclassificar alguns dos tumores luminais.

Além disso, as lâminas revisadas são resultantes do seguimento de peças cirúrgicas que não seguiram um modelo padronizado de processamento macroscópico, embora avaliadas em um mesmo laboratório de patologia.

9 CONCLUSÕES

As características anatomopatológicas pós-QTNA que se correlacionaram mais fortemente com o desfecho de morte na análise multivariada de sobrevida geral e específica foram a celularidade igual ou maior que 40%, quando comparada à celularidade de 0 a 5% e qualquer grau de comprometimento axilar (ypN1+ ypN2+ ypN3), em relação ao estadiamento negativo (ypN0).

As variáveis relacionadas ao desfecho de morte na análise multivariada de sobrevida geral foram o grau nuclear 3, a presença de invasão angiolinfática, o subgrupo do tipo molecular triplo negativo em relação ao subgrupo luminal e a presença de tumor macroscópico.

Quando analisados individualmente, as variáveis anteriores e outras variáveis pós-QTNA também apresentaram correlação com a sobrevida, tais como: os grupos de estadiamento TNM/AJCC, índice mitótico, grau histológico, tamanho do tumor, tamanho da maior metástase em linfonodo e o padrão morfológico final. Este último, porém, apresentaram correlação somente quando subdividido em dois grupos: “ausência de tumor residual e/ou células residuais esparsas” e “ausência de resposta objetiva ou resposta objetiva parcial”

Não houve correlação do infiltrado inflamatório tumoral pós-QTNA e a sobrevida.

O padrão de resposta em linfonodos, em relação ao objetivo de discriminar o grupo com linfonodos negativos sem sinais de regressão e o grupo com linfonodos negativos com sinais de regressão, não demonstrou diferença estatisticamente significativa.

Em relação aos dados clínicos e de tratamento, a classificação molecular e a resposta clínica, apresentaram correlação com a sobrevida geral e específica.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-FATAH, T.M.et al. Nottingham clinico-pathological response index (NPRI) after neoadjuvant chemotherapy (Neo-ACT) accurately predicts clinical outcome in locally advanced breast cancer. **Clin Cancer Res.** 21:1052–1062, 2015. Disponível em: <[https://doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0685](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0685)>.
- ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **Lancet.** 17;391(10125):1023-1075, 2018. Disponível em: <[https://doi 10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)>.
- AMIN, M.B. et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. **CA Cancer J Clin.** 67:93-99, 2017. Disponível em: <[https://doi: 10.3322/caac.21388](https://doi.org/10.3322/caac.21388)>.
- AMIN, M B et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8. ed. Chicago, **Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer**; 2017. Last updated 05 June 2018, p 256-276. IL 60611-3211.
- ANGULO, K.R.A. et al. A high mitotic score in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy is predictive of outcome and associated with a distinct morphology. **Histopathology.** 76(5):661-670, 2020. Disponível em: <[https://doi: 10.1111/his.14049](https://doi.org/10.1111/his.14049)>.
- BASELGA, J. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. **Cancer Res.** 58(13):2825-31, 1998.
- BERENBERG JL. Response to treatment of breast cancer. **Breast Cancer Res Treat.** 18Suppl 1: S147-55,1991. Disponível em: <[https://doi:10.1007/BF02633548](https://doi.org/10.1007/BF02633548)>.
- BHARGAVA R, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predict response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases **Cancer.** 116(6):1431-1439, 2010. Disponível em: <[https://doi:10.1002/cncr.24876](https://doi.org/10.1002/cncr.24876)>.
- BIANCHI, S et al Prognostic significance of c-erbB-2 expression in node negative breast cancer. **Br J Cancer** 67(3):625-9, 1993 Disponível em: <[https://doi: 10.1038/bjc.1993.114](https://doi.org/10.1038/bjc.1993.114)>.
- BIDARD, F.C. et al. Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients Treated by Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. **J Natl Cancer Inst.**110(6):560-567, 2018. Disponível em: <[https://doi:10.1093/jnci/djy018](https://doi.org/10.1093/jnci/djy018)>.
- BONADONNA, G. et al. Clinical evaluation of adriamycin, a new antitumour antibiotic. **Br Med J.** 30;3(5669):503-6,1969. Disponível em: <[https://doi: 10.1136/bmj.3.5669.503](https://doi.org/10.1136/bmj.3.5669.503)>.
- BONADONNA, G. et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. **N Engl J Med.** 19;294(8):405-10., 1976. Disponível em: <[https://doi: 10.1056/NEJM197602192940801](https://doi.org/10.1056/NEJM197602192940801)>.
- BONADONNA, G. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year

experience at the Milan Cancer Institute. **J Clin Oncol.**, 16(1):93-100, 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.93>>.

BONADONNA, G. et al. Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer. **CA Cancer J Clin.** 45(4):227-43.1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.3322/canjclin.45.4.22>>.

BONADONNA, G. et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. **J. Natl. Cancer Inst.**, 82:1539- 1545,1990. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jnci/82.19.1539>>.

BOSSUYT, V. et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. **Annals of Oncology** 26:1280–1291, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv161>>.

BOUCHARD, J. Advanced cancer of the breast treated primarily with irradiation. **Radiology**, 84:823-42, 1965. Disponível em: <<https://doi.org/10.1148/84.5.823>>. PMID: 14282692>.

CAMPBELL, J.I. et al. Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). **Breast Cancer Res Treat.** 165(1):181-191, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10549-017-4303-8>>.

CANCE, W.G. et al. Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. **Ann Surg.** Sep;236(3):295-302, 2002. Discussion 302-3. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000027526.67560.64>>.

CANELLOS, G.P. et al. Combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. Prospective comparison of multiple drug therapy with L-phenylalanine mustard. **Cancer.** 38(5):1882-6, 1976. Disponível em: <[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197611\)38:5<1882::aid-cncr2820380503>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197611)38:5<1882::aid-cncr2820380503>3.0.co;2-h)>.

CAREY, L.A. et al. American joint committee on cancer tumor-node metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. **Natl Cancer Inst.** 3;97(15):1137-42, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jnci/dji206>>.

CAREY, L A et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. **JAMA** 295,21: 2492-502, 2006. Disponível em: <<http://doi.org/10.1001/jama.295.21.2492>>.

CAREY, L.A. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. **Clin Cancer Res.** 13(8):2329-2334, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1109>>.

CHAVEZ-MACGREGOR, M. et al. Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. **Oncologist** 22(11):1292- 1300, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0116>>.

CHEANG, MC et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. **J Natl Cancer Inst.**;101(10):736-750, 2009. Disponível em: <<http://doi:10.1093/jnci/djp082>>

CHEVALLIER, B. et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. **Am. J. Clin. Oncol.**, 16:223-8, 1993.

CHOI, M, et al. Assessment of pathologic response and long-term outcome in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: comparison of pathologic classification systems. **Breast Cancer Res Treat.**;160(3):475-489, 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s10549-016-4008-4>>.

CHOLLET, P. et al. A new prognostic classification after primary chemotherapy for breast cancer: residual disease in breast and nodes (RDBN). **Cancer J**; 14(2):128-132, 2008. Disponível em: <<https://doi:10.1097/PPO.0b013e31816bdea2>>.

CHOLLET, P. et al. Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. **Eur. J. Cancer**, 33:862-6, 1997. Disponível em: <[https://doi:10.1016/s0959-8049\(97\)00038-5](https://doi:10.1016/s0959-8049(97)00038-5)>.

CHUNG, Y.R. et al. Prognostic implications of regression of metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. **Sci Rep** 9;11(1):12128, 2021. Disponível em: <<https://doi:10.1038/s41598-021-91643-z>>.

CIATTO, S. et al. Nuclear grading and prognosis in node negative breast cancer. **Neoplasma**. 39(3):167-70, 1992.

CONFORTI, F. et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. **BMJ**. 21;375: e066381, 2021. Disponível em: <<https://doi:10.1136/bmj-2021-066381>>.

CORBEN, A.D. et al. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application. **Arch Pathol Lab Med**. 137(8):1074-82, 2013. Disponível em: <<https://doi:10.5858/arpa.2012-0290-AO>>.

CORTAZAR, P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. **Lancet** 384(9938):164-72. 2014 Epub 2014 Feb 14. Erratum in: **Lancet**. Mar 9;393(10175):986, 2019. Disponível em: <[https://doi:10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8)>.

DE LENA, M. et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b - T4) breast cancer. **Cancer Chemother. Pharmacol**, 1:53-9, 1978. Disponível em: <<https://doi:10.1007/BF00253147>>.

DESMEDT, C. et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. **Clin Cancer Res** 15;14(16):5158-65, 2008. Disponível em: <<https://doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4756>>.

DIAZ, J. et al. Mitotic counts in breast cancer after neoadjuvant systemic chemotherapy and development of metastatic disease. **Breast Cancer Res Treat.** 138:91-97, 2013.

EARL, H. et al. Neoadjuvant trials in early breast cancer: pathological response at surgery and correlation to longer term outcomes - what does it all mean? **Mod Pathol.** 28(9):1185-201, 2015. Disponível em: <[https://doi: 10.1186/s12916-015-0472-7](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0472-7)>.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. **Lancet Oncol**, 19: 27–39, 2018. Disponível em: <[https://doi: 10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5)>.

EJLERTSEN, B. et al. Population-based study of peritumoral lympho-vascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. **J Natl Cancer Inst** 101(10):729– 735, 2009. Disponível em: <[https://doi: 10.1093/jnci/djp090](https://doi.org/10.1093/jnci/djp090)>.

ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology** 19(5):403-10, 1991. Disponível em: <[https://doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x)>.

FANEYTE, I.F. et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. **Br J Cancer**, Feb 10;88(3):406-12, 2003. Disponível em: <[https://doi: 10.1038/sj.bjc.6600749](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600749)>.

FELDMAN, L.D. et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. **Cancer Research**, 46:2578-81, 1986.

FISHER, B. et al. A Tumor nuclear grade, estrogen receptor, and progesterone receptor: their value alone or in combination as indicators of outcome following adjuvant therapy for breast cancer **Breast Cancer Res Treat.** 7(3):147-60, 1986. Disponível em: <[https://doi: 10.1007/BF01806245](https://doi.org/10.1007/BF01806245)>.

FISHER, E.R. et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. **Cancer**, 95(4):681–695, 2002. Disponível em: <[https://doi: 10.1002/cncr.10741](https://doi.org/10.1002/cncr.10741)>.

FISHER, E.R. et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol n0 4). **Cancer**, 36:1-84, 1975. doi: 10.1002/cncr.10741. Disponível em: <[https://doi:10.1002/1097-0142\(197507\)36:1<1:aid-cncr2820360102>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197507)36:1<1:aid-cncr2820360102>3.0.co;2-4)>.

FITZGIBBONS, P.L. et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Arch Pathol Lab Med.**, 124(7):966-78, 2000. Disponível em: <[https://doi: 10.5858/2000-124-0966-PFIBC](https://doi.org/10.5858/2000-124-0966-PFIBC)>.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, HHS. Pathologic complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: Use as an endpoint to support accelerated approval; guidance for industry availability. **DFed Regist**; 79:60476–60477, 2014.

GIANNI, L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. **Lancet**, 375(9712):377-384, 2010, Disponível em: <[https://doi:10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi:10.1016/S0140-6736(09)61964-4)>.

GIULIANO, A.E. et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **CA Cancer J Clin**. 67(4):290-303, 2017. . Epub 2017 Mar 14. Erratum in: CA Cancer J Clin. Jul 8;67(4):345, 2017 . Disponível em: <<https://doi:10.3322/caac.21393>>

GOLDHIRSCH, A et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. **Ann Oncol.**, 24(9):2206-2223, 2013. Disponível em: <<https://doi:10.1093/annonc/mdt303>>.

GOORTS, B. et al. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat**. 163(1):83-91, 2017. Disponível em: <<https://doi:10.1007/s10549-017-4155-2>>.

GUARNERI, V. et al. A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after preoperative chemotherapy. **Ann Oncol** 20: 1193–1198, 2009. Disponível em: <<https://doi:10.1093/annonc/mdn761>>.

HAMY, A.S. et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of patients treated by neoadjuvant chemotherapy. **PLoS One**. 24;15(6):e0234191, 2020. Disponível em: <<https://doi:10.1371/journal.pone.0234191.eCollection2020>>.

HAN, R. et al. Lack of standardization in the processing and reporting of post-neoadjuvant breast cancer specimens. **Arch Pathol Lab Med**. 1;144(10):1262-1270, 2020. Disponível em: <<https://doi:10.5858/arpa.2019-0539-OA>>.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation **Cell**144, 646–674. 2011. Disponível em: <<https://doi:10.1016/j.cell.2011.02>>., 2011.

HANAHAN, D; COUSSENS, L.M. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment Cancer. **Cell** 21: 39-322, 2012. Disponível em: <<https://doi:10.1016/j.ccr.2012.02.022>>.

HORTOBAGYI, G.N. et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. **Cancer**, 51:763-8, 1983. Disponível em: <[https://doi:10.1002/1097-0142\(19830301\)51:5<763::aid-cnrcr2820510502>3.0.co;2-c](https://doi:10.1002/1097-0142(19830301)51:5<763::aid-cnrcr2820510502>3.0.co;2-c)>.

HOU N, W.U. J. et al. Development, verification, and comparison of a risk stratification model integrating residual cancer burden to predict individual prognosis in early-stage breast cancer treated with neoadjuvant therapy. **ESMO Open**. 6(5):100269, 2021. Disponível em: <<https://doi:10.1016/j.esmoop.2021.100269>>.

HUTTER, R.V. The role of the pathologist in the management of breast cancer. **CA Cancer J Clin.** Sep-Oct;41(5):283-99, 1991. Disponível em: <[https://doi: 10.3322/canjclin.41.5.283](https://doi.org/10.3322/canjclin.41.5.283)>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: **INCA**, 2019.

JACQUILLAT, C. et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. **Cancer**, 66:119-29, 1990. Disponível em: <[https://doi: 10.1002/1097-0142\(19900701\)66:1<119:aid-cncr2820660122>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900701)66:1<119::aid-cncr2820660122>3.0.co;2-3)>.

JERUSS, J.S. et al. Staging of breast cancer in the neoadjuvant setting. **Cancer Res.** 15;68(16):6477-81, 2008. Disponível em: <[https://doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6520](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6520)>.

KHWAJA, S.S. et al. Lymphovascular space invasion and lack of downstaging after neoadjuvant chemotherapy are strong predictors of adverse outcome in young women with locally advanced breast cancer. **Cancer Medicine**. 5(2):230-8, 2016. Disponível em: <[https://doi: 10.1002/cam4.586](https://doi.org/10.1002/cam4.586)>.

KNUTSVIK, G. et al. Evaluation of Ki67 expression across distinct categories of breast cancer specimens: a population-based study of matched surgical specimens, core needle biopsies and tissue microarrays. **PLoS One**. 6;9(11):e112121, 2019. Disponível em: <[https://doi: 10.1371/journal.pone.0112121](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112121)>.

KUERER, H.M. et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. **Ann Surg**. 230(1):72-8, 1999. Disponível em: <[https://doi: 10.1097/00000658-199907000-00011](https://doi.org/10.1097/00000658-199907000-00011)>.

KUMAR, S. et al. Study of tumour cellularity in locally advanced breast carcinoma on neoadjuvant chemotherapy. **J Clin Diagn ReS**. 8(4):FC09-13, 2014. Disponível em: <[https://doi: 10.7860/JCDR/2014/7594.4283](https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7594.4283)>.

LAI, J. et al. Development and validation of a nomogram incorporating axillary lymph node ratio to predict survival in node-positive breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. **Jpn J Clin Oncol**. 1;49(1):22-28, 2019. Disponível em: <[https://doi: 10.1093/jjco/hyy181](https://doi.org/10.1093/jjco/hyy181)>.

LAKHANI, S.R et al. **WHO Classification of Tumors of the Breast**. 4. ed. Vol. 4. International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2012.

LANDRY, A.P. et al. Reclassification of breast cancer: Towards improved diagnosis and outcome. **PLoS One**. 22;14(5):e0217036, 2019. Disponível em: <[https://doi:10.1371/journal.pone.0217036](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217036)>.

LASHEN, A.G. et al. Assessment of proliferation in breast cancer: cell cycle or mitosis? An observational study. **Histopathology** 79(6):1087-1098, 2021. Disponível em: <[https://doi: 10.1111/his.14542](https://doi.org/10.1111/his.14542)>. Epub 2021 Sep20. PMID: 34455622>.

LEHMANN, B.D. et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. **PLoS One**.16;11(6): e0157368, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368>>.

LI, C.I. et al. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. **Arch Intern Med**. 3;163(18):2149-53, 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archinte.163.18.2149>. PMID: 14557212>.

LIU, Y.L. et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. **Breast Cancer Res Treat**. 157(3):555- 64, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10549-016-3837-5>>.

LOI, S. et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. **J Clin Oncol**. 1;37(7):559- 569, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.18.01010>>.

LU, N. et al. Predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer using multiparametric MRI. **BMC Med Imaging**. 23;21(1):155, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12880-021-00688-z>>.

MAGBANUA, M.J.M. et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival. **Ann Oncol**. 32(2):229-239, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.007>>.

MAHMOUD, S. et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. **J Clin Oncol**. 20;29(15):1949-55, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.5037>>.

MAO, Y. et al. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer. **Cancer Metastasis** 32(1-2):303-1, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10555-012-9415-3>>.

_____. The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**. 11(4): e0152500, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152500>>.

MARTÍNEZ-ARRIBAS F. et al. Proliferation measurement in breast cancer by two different methods. **Anticancer Res**.26(1A):199-202, 2006.

MAZOUNI, C. 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**. 25(19):2650–5, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2271>>.

MD ANDERSON CANCER CENTER. Texas. Graphical Illustrations of Percentage Cancer Cellularity. **Residual Cancer Burden Calculator**. Disponível em: <<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>>. Acesso em 23 jul. 2022.

MHAIDLY, R.; MECHTA-GRIGORIOU, F. Role of cancer-associated fibroblast subpopulations in immune infiltration, as a new means of treatment in cancer. **Immunol Rev.**:

302(1):259-272, 2021.

MIGLIETTA, F. et al. The Neo-Bioscore update for staging breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. **JAMA Oncol.** 2:929-936, 2016. Disponível em: <[https://doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6478](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6478)>.

MITTENDORF, E.A. et al. The Neo-Bioscore Update for Staging Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Incorporation of Prognostic Biologic Factors into Staging After Treatment. **JAMA Oncol** 1;2(7):929-36, 2016. Disponível em: <[https://doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6478](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6478)>.

MITTENDORF, E.A, et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. **J Clin Oncol.** 20;29(15):1956-62, 2011. Disponível em: <[https://doi:10.1200/JCO.2010.31.8469](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.8469)>.

MOLL, U.M.; CHUMAS, J. Morphologic effects of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. **Pathol Res Pract.** 193(3):187-96, 1997. Disponível em: <[https://doi:10.1016/S0344-0338\(97\)80076-3](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(97)80076-3)>.

MOROHASHI, S. et al. A new histological therapeutic classification system to predict eradicated and residual lymph nodes in breastcancer after neoadjuvant chemotherapy **Oncology Reports**, 35: 2592-2598, 2016. Disponível em: <[https://doi:10.3892/or.2016.4635](https://doi.org/10.3892/or.2016.4635)>.

MUNKÁCSY, G. et al. Gene Expression Profiling in Early Breast Cancer-Patient Stratification Based on Molecular and Tumor Microenvironment Features. **Biomedicines.** 24;10(2):248. 2022. Disponível em: <[https://doi:10.3390/biomedicines10020248](https://doi.org/10.3390/biomedicines10020248)>.

NIELSEN, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. **Clin Cancer Res.**, 10(16): 5367-74, 2004. Disponível em: <[https://doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0220](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0220)>.

NISHIMURA, R. et al. An evaluation of lymphovascular invasion in relation to biology and prognosis according to subtypes in invasive breast carcinoma. **Oncol Lett.** 7;24(2):245, 2022. Disponível em: <[https://doi: 10.3892/ol.2022.13366](https://doi.org/10.3892/ol.2022.13366)>.

ONGSTON, K.N. et al. A new histological grading system to access response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. **Breast**, 12: 320-327, 2003. Disponível em: <[https://doi: 10.1016/s0960-9776\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(03)00106-1). PMID: 14659147>.

PEGRAM, M. et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. **Oncogene.** 1;18(13):2241-51, 1999. Disponível em: <[https:// doi: 10.1038/sj.onc.1202526](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202526)>.

PEINTINGER, F. et al. Residual specimen cellularity after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Br J Surg.** 95(4):433-7, 2008. Disponível em: <[https://doi: 10.1002/bjs.6044](https://doi.org/10.1002/bjs.6044)>.

PENAULT-LLORCA, F. et al. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, ki-67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase 2 in 710 operable cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. **Oncologist.** 13(12):1235-45, 2008. Disponível em: <[https://doi:10.1634/theoncologist.2008-0073](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0073)>.

PINDER, S.E. et al. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. **Histopathology**, 50:409–417, 2007. Disponível em: <[https://doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02419.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02419.x)>.

PINTO AC, ADES F, DE AZAMBUJA E, PICCART-GEBHART M. Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: delivery, duration and combination therapies. **Breast**. 22 Suppl 2:S152-S155, 2013; Disponível em: <[https://doi:10.1016/j.breast.2013.07.029](https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.029)>.

PROVENZANO, E. et al. Central review of histopathology reports after breast cancer neoadjuvant chemotherapy in the neo-tango trial. **British Journal of Cancer**, 108:866–872, 2013. Disponível em: <[https://doi: 10.1038/bjc.2012.547](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.547)>. Epub 2013 Jan 8.

PROVENZANO, E. et al. Residual Disease Characterization WorkingGroup of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. **Mod Pathol**; 28(9):1185-201, 2015. Disponível em: <[https://doi: 10.1038/modpathol.2015.74](https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.74)>. Epub 2015 Jul 24.

PROVENZANO, E. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: moving beyond pathological complete response in the molecular era. **Acta Med Acad**. 50(1):88-109, 2021. Disponível em: <[https://doi:10.5644/ama2006-124.328](https://doi.org/10.5644/ama2006-124.328)>.

R CORE TEAM R. A Language and Environment for Statistical Computing. **R Foundation for Statistical Computing**, Vienna, 2021. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>

RAJAN, R. et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. **Cancer**, 1;100(7):1365-73, 2004. Disponível em: <[https://doi: 10.1002/cncr.20134](https://doi.org/10.1002/cncr.20134). PMID: 15042669>.

RAKHA, E.A. et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. **J Clin Oncol**. 1;26(19):3153-8, 2008. Disponível em: <[https://doi: 10.1200/JCO.2007.15.5986](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5986)>.

RODENHUIS, S. et al. A simple system for grading the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. **Ann Oncol**. 21(3):481-487, 2010. Disponível em: <[https://doi: 10.1093/annonc/mdp348](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp348)>.

ROMERO, A. et al. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients. **Ann Oncol**. 2013 Mar;24(3):655-61, 2013. Disponível em: <[https://doi: 10.1093/annonc/mds493](https://doi.org/10.1093/annonc/mds493)>.

ROSS, J.F; GRAY, G.S. Targeted therapy for cancer: the HER-2/neu and Herceptin story. **Clin Leadersh Manag Rev**;17(6):333-40, 2003.

RUFFELL, B. et al. Leukocyte composition of human breast cancer. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 21;109(8):2796-801, 2012. Disponível em: <[https://doi:10.1073/pnas.1104303108](https://doi.org/10.1073/pnas.1104303108)>.

RYU, Y.J. et al. Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to

predict prognosis in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy **Medicine** 97:30(e11647), 2018. Disponível em: <<https://doi:10.1097/MD.00000000000011647>>.
SAHOO, S.; LESTER, S.C. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. **Arch Pathol Lab Med.** Apr;133(4):633-42, 2009. Disponível em: <<https://doi:10.5858/133.4.633>>.

SATALOFF, D.M. et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. **J. Am. Coll. Surg.**, 180:297-304, 1995.

SCHÖNBORN, I. et al. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen and c-erbB-2 compared with conventional histopathological factors in breast cancer. **J Cancer Res Clin Oncol.** 121(2):115-22, 1995. Disponível em: <<https://doi:10.1007/BF01202223>>.

SHERI, A. et al. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. **Ann Oncol.** 26:75–80, 2014. Disponível em: <<https://doi:10.1093/annonc/mdu508>>.

SOBIN, L.H. et al. TNM classification of malignant tumors. A comparison between the new (1987) and the old editions. **Cancer.** 1;61(11):2310-4, 1988. Disponível em: <[https://doi:10.1002/1097-0142\(19880601\)61:11<2310::aid-cnrcr2820611127>3.0.co;2-x](https://doi:10.1002/1097-0142(19880601)61:11<2310::aid-cnrcr2820611127>3.0.co;2-x)>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA. Manual de laudo Padronização de laudos histopatológicos, 2019. Disponível em: <<https://www.sbp.org.br/manual-de-laudos-histopatologicos>>.

SØRLIE, T. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 98:10869–10874, 2001. Disponível em: <<https://doi:10.1073/pnas.191367098>>.

SPANHEIMER, P.M. et al. The response to neoadjuvant chemotherapy predicts clinical outcome and increases breast conservation in advanced breast cancer. **Am J Surg.** 2013;206(1):2-7. Disponível em: <<https://doi:10.1016/j.amjsurg.2012.10.025>>.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin.** 71(3):209-249, 2021. Disponível em: <<https://doi:10.3322/caac.21660>>.

SWAIN, S.M. et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. **Cancer research**, 47:3889- 94, 1987.

SYMMANS, W.F. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. **J Clin Oncol** 25: 4414-4422, 2007. Disponível em: <<https://doi:10.1200/JCO.2007.10.6823>>.

UEMATSU, T. et al. Is lymphovascular invasion degree one of the important factors to predict neoadjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer? **Breast Cancer.** 18(4):309-13, 2011. Disponível em: <<https://doi:10.1007/s12282-010-0211-z>>.

VAN 'T VEER, L.J. et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer in treated metastatic breast cancer. **Nature**, 31;415(6871):530-6, 2002. Disponível em:

<<https://doi:10.1038/415530a>>.

VERONESI, U. New trends in the treatment of breast cancer at the Cancer Institute of Milan. **AJR Am J Roentgenol.** Feb;128(2):287-9, 1977. disponível em: <<https://doi:10.2214/ajr.128.2.287>>.

VIALE, G.; FUSCO, N. Pathology after neoadjuvant treatment - How to assess residual disease. **Breast**, Epub2021 Nov 16,62 Suppl 1:S25-S28, 2022. Disponível em: <<https://doi:10.1016/j.breast.2021.11.009>>. .

VIEIRA, A.F.; SCHMITT, F. An Update on Breast Cancer Multigene Prognostic Tests-Emergent Clinical Biomarkers. **Front Med** (Lausanne). 4;5:248., 2018. Disponível em: <<https://doi:10.3389/fmed.2018.00248>>.

VON MINCKWITZ, G. et al. Definition, and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. **J Clin Oncol.** 20;30(15):1796-804, 2012. Disponível em: <<https://doi:10.1200/JCO.2011.38.8595>>

WANG, K. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: A meta-analysis. **Oncotarget.** 12;7(28):44288-44298, 2016. Disponível em: <<https://doi:10.18632/oncotarget.9988>>.

YAMAMOTO, S. et al. Clinical relevance of Ki67 gene expression analysis using formalin-fixed paraffin-embedded breast cancer specimens. **Breast Cancer.** 20(3):262-70, 2013. Disponível em: <<https://doi:10.1007/s12282-012-0332-7>>.

YANG, Y. et al. Prognostic impact of AJCC response criteria for neoadjuvant chemotherapy in stage II/III breast cancer patients: breast cancer subtype analyses. **BMC Cancer.** 21; 16:515, 2016. Disponível em: <<https://doi:10.1186/s12885-016-2500-1>>.

YAU, C. et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. **Lancet Oncol.** 23(1):149-160, 2022. Disponível em: <[https://doi:10.1016/S1470-2045\(21\)00589-1](https://doi:10.1016/S1470-2045(21)00589-1)>.

YU, X. et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Clin Transl Oncol.** 18(5):497-506, 2016. Disponível em: <<https://doi:10.1007/s12094-015-1391-y>>. Epub 2015 Oct 12.

YU, Y. et al. Development and Validation of a Novel Model for Predicting Prognosis of Non-PCR Patients After Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. **Front Oncol.** 1; 11:675533, 2021. Disponível em: <<https://doi:10.3389/fonc.2021.675533>>.

ZHANG, J. et al. Pathologic response as predictor of recurrence, metastasis, and survival in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy and total mastectomy. **Am J Cancer Res.** 1;10(10):3415-3427, 2020.

APÊNDICE 1 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer

Figura 11 - Curvas de sobrevida geral/específica por câncer: A. Faixa etária; B. Intervalo entre o último ciclo de QTNA e a cirurgia; C. Esquemas de QTNA; D. Tipo de cirurgia.

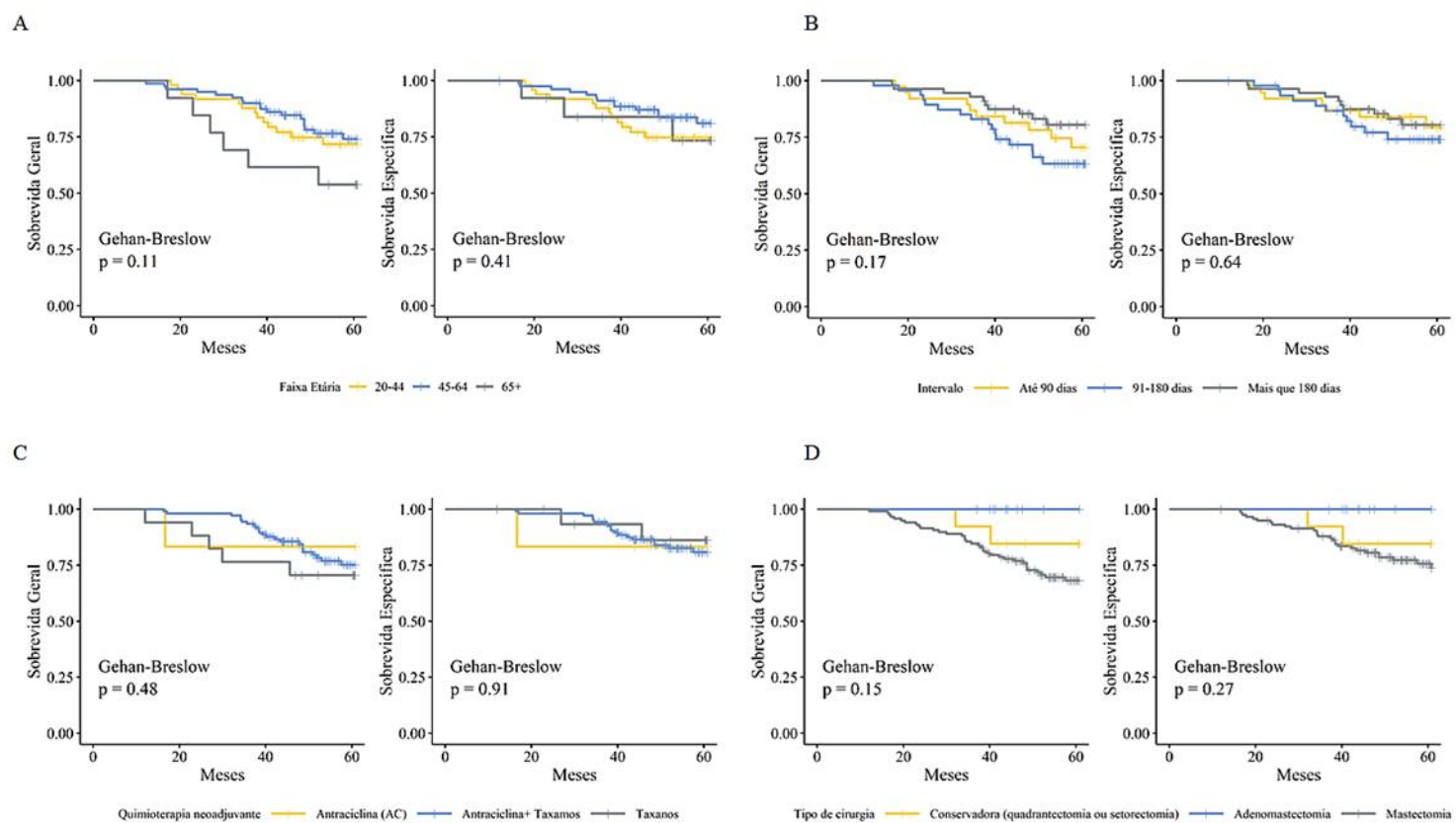
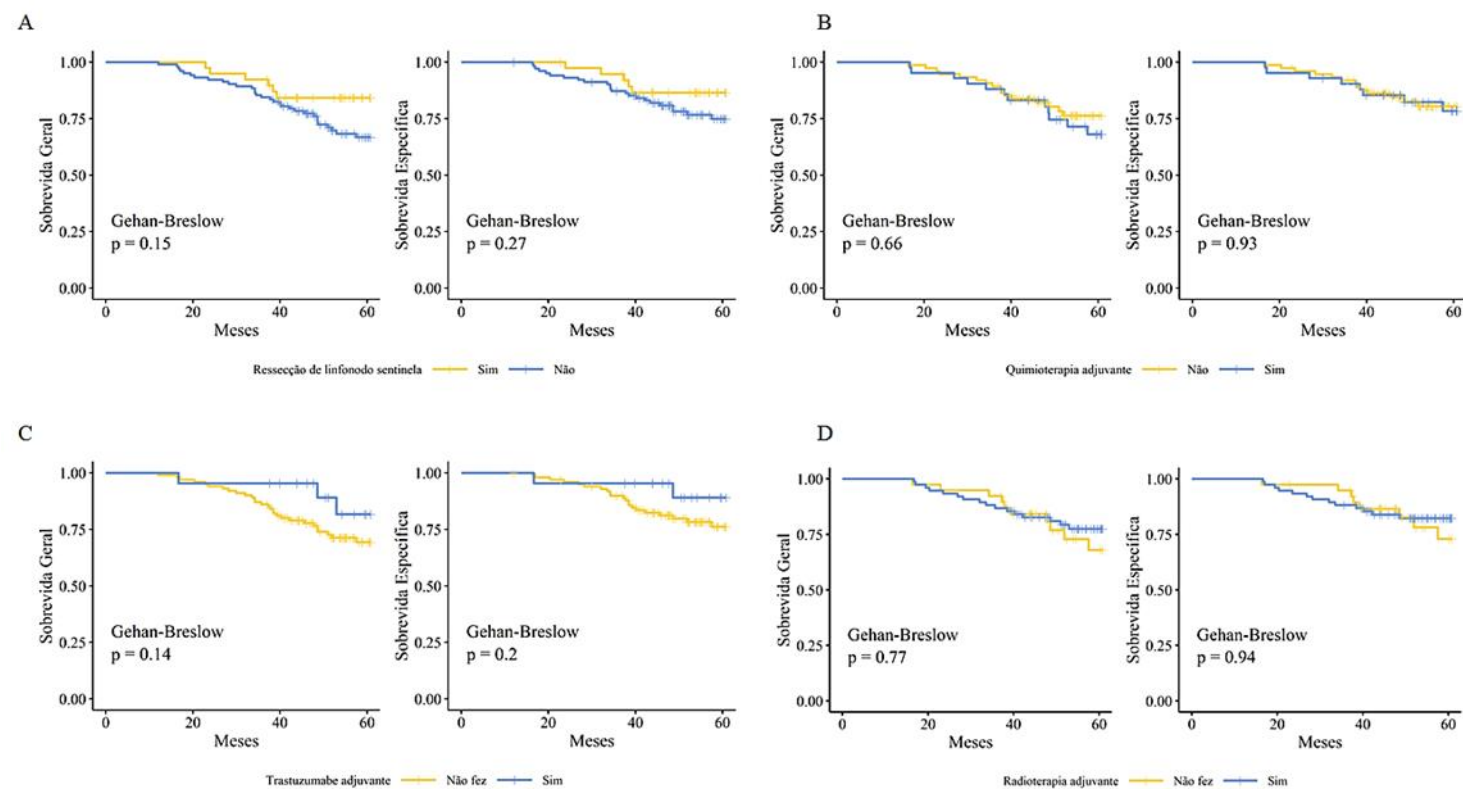


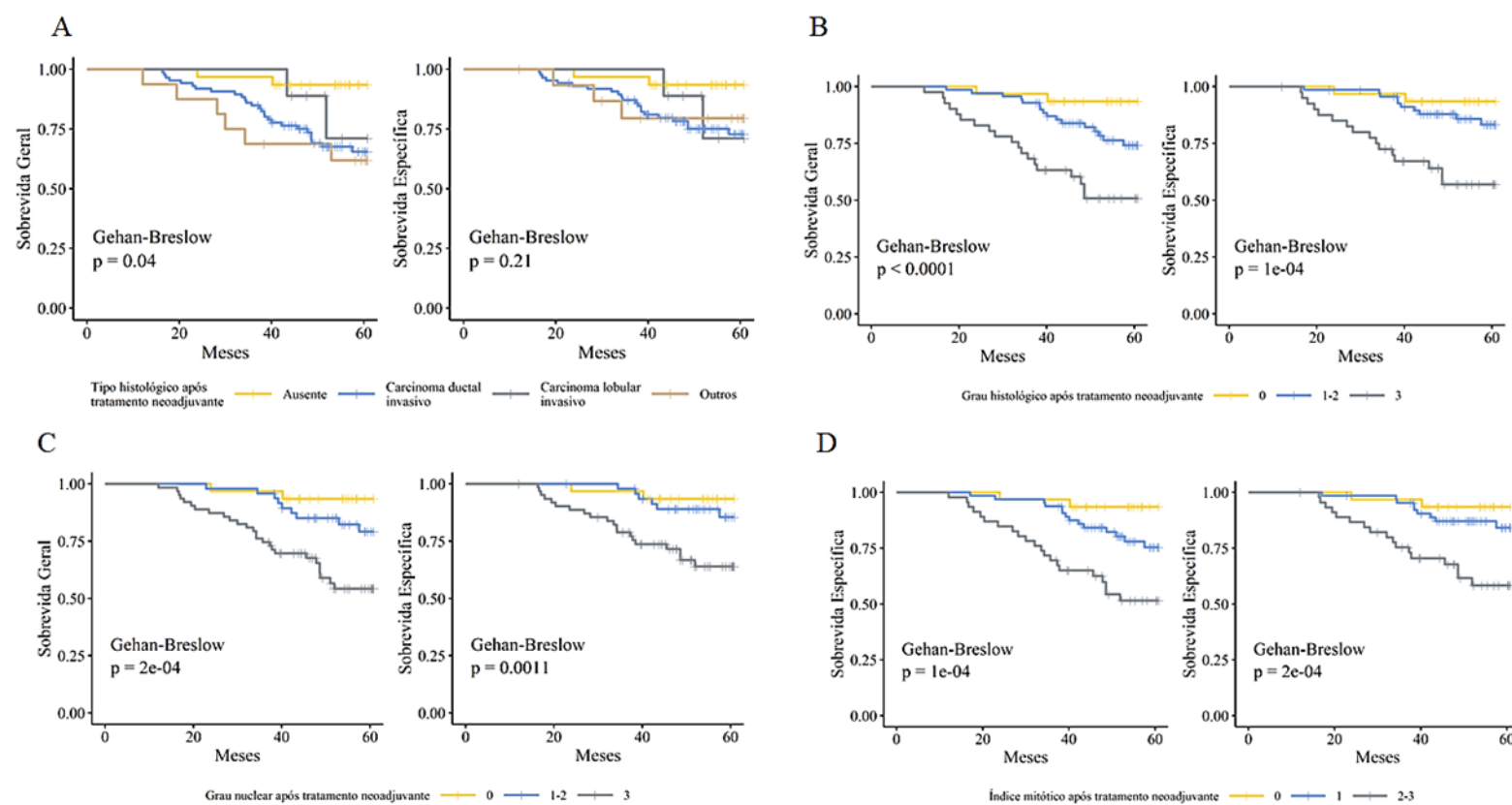
Figura 12 - Curvas de sobrevida geral e específica por câncer de acordo com: A. Abordagem cirúrgica da axila; B. Quimioterapia adjuvante; C. Trastuzumabe adjuvante e D. Radioterapia adjuvante



APÊNDICE 2 - Curvas de sobrevida geral e específica de acordo com as variáveis patológicas pós-QTNA

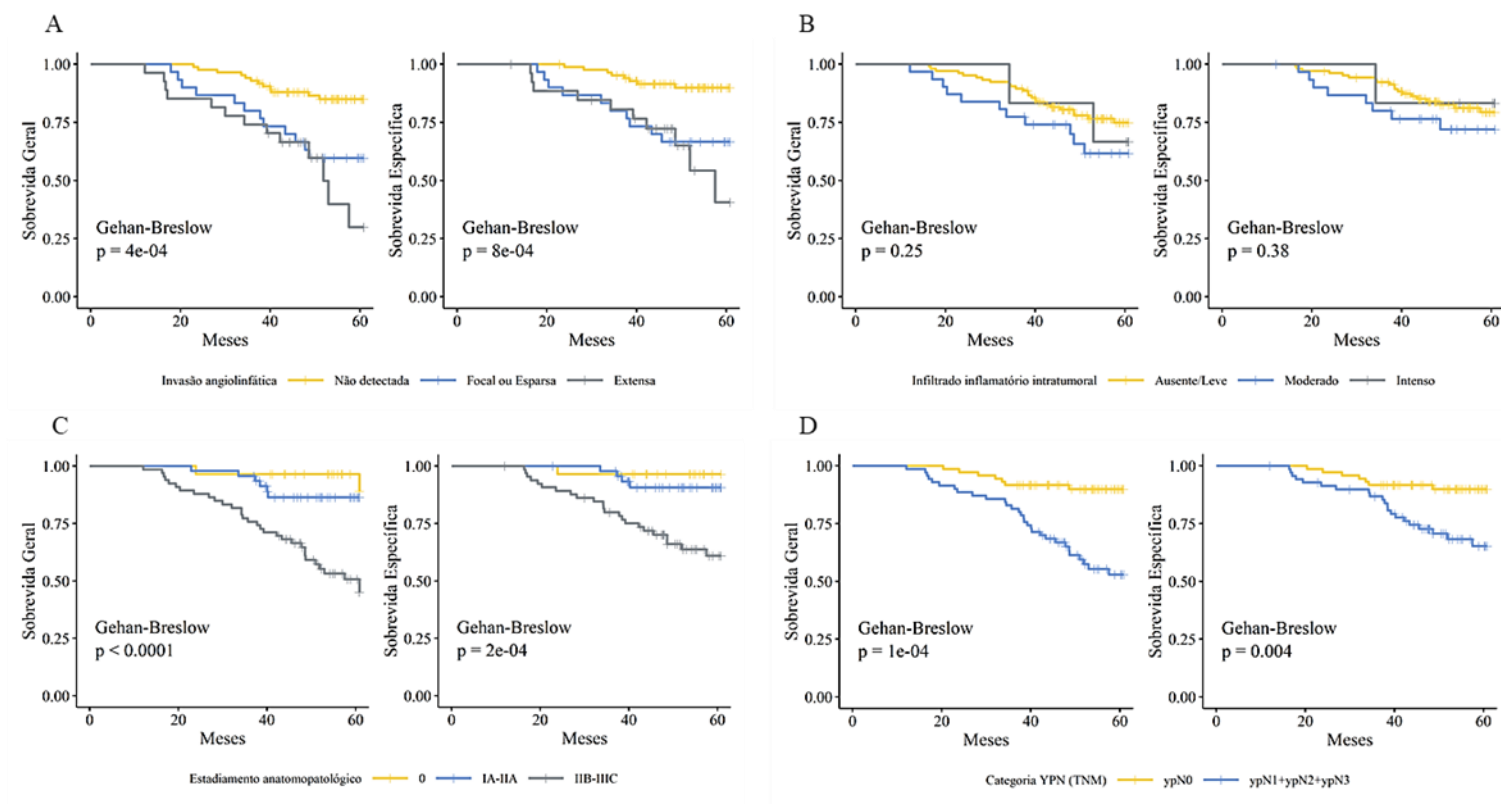
pós-QTNA

Figura 15: Curvas de sobrevida geral e específica de acordo com as variáveis patológicas pós-QTNA: A- Tipo histológico; B- Grau histológico; C- Grau nuclear D- Índice mitótico.



Legenda: B, C e D: 0 = ausência de carcinoma invasivo residual

Figura 16: Curvas de sobrevida geral e específica de acordo com as variáveis patológicas pós-QTNA: A- Invasão angiolinfática; B- Infiltrado inflamatório tumoral C-. Estadiamento anatomopatológico (TNM/AJCC) por grupos. D- Estágio ypN (TNM/AJCC).



ARTIGO 1 - Assessing trends of breast cancer and carcinoma in situ to monitor screening policies in developing settings

Assessing trends of breast cancer and carcinoma in situ to monitor screening policies in developing settings

Brito ÉAC, Lima MS, Siqueira HFF, Marques AD, Moura AR, Hora EC, Lima CA, Santos MO, de Souza MC, da Silva AM, Brito HLF, Cipolotti R.. Sci Rep. 2019 Oct 2;9(1):14144. doi: 10.1038/s41598-019-50504-6. PMID: 31578436.

Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-50504-6>

OPEN

Assessing trends of breast cancer and carcinoma *in situ* to monitor screening policies in developing settings

received: 12 May 2019

accepted: 13 September 2019

published online: 02 October 2019

Érika de Abreu Costa Brito^{2,3}, Marcela Sampaio Lima^{2,3}, Hianga Fayssa Fernandes Siqueira², Adriane Dórea Marques^{2,3}, Alex Rodrigues Moura^{2,3}, Evânia Curvelo Hora², Carlos Anselmo Lima^{1,2,3,5}, Marceli de Oliveira Santos^{2,3}, Mirian Carvalho de Souza⁴, Angela Maria da Silva^{2,3}, Hugo Leite de Farias Brito^{2,3} & Rosana Cipolotti^{2,3}

There have been arguments about the role of breast cancer screening at the population level, and some points of controversy have arisen, such the establishment of organized screening policies and the age at which to begin screening. The real benefit of screening has been questioned because the results of this practice may increase the diagnosis of indolent lesions without decreasing mortality due to breast cancer. The authors have proposed a study of incidence and mortality trends for breast cancer in a developing setting in Brazil to monitor the effectiveness of the official recommendations that prioritize the age group from 50 to 69 years. The database of the Cancer Registry and the Mortality Information System was used to calculate age-standardized and age-specific rates, which were then used to calculate incidence and mortality trends using the Joinpoint Regression Program. The results showed stability in trends across all ages and age-specific groups in both incidence and mortality. In conclusion, we found that incidence and mortality rates are compatible with those in regions with similar human development indexes, and trends have demonstrated stabilization. Thus, we do not endorse changes in the official recommendations to conduct screening for ages other than 50 to 69 years, nor should policy makers implement organized screening strategies.

Considering the epidemiological transition of developing countries, breast cancer has become a growing burden in these areas¹. Brazil has been experiencing increasing incidence rates, especially in state capitals and more developed regions². Mortality rates have also remained high³. Breast cancer is the type of cancer with the highest mortality rate among women.

Brazilian cancer registries cover less than 50% of the Brazilian population, and incidence rates are obtained by estimates made by the Brazilian National Cancer Institute (INCA) every two years. It has been estimated that the mean age-standardized incidence rate for 2018–2019 in Brazil is 51.3 per 100,000 women; in the state capitals, the estimated rate is 64.0 per 100,000 women⁴. Information regarding the impact of mortality comes from the analysis of the database of the Mortality Information System (SIM). For 2016, the age-standardized mortality rate in Brazil was 12.7 per 100,000 women⁵.

The role of screening has been discussed, including whether it has actually been effective in decreasing mortality and not just increasing survival and whether the difference is due only to the overdiagnosis of approximately 30% additional cases obtained by screening mammography^{6–8}.

A major point of argument regarding screening has been the age at which to start. Many organizations associated with cancer control have advocated starting screening at the age of 40 years, emphasizing the associated increase in survival. However, we must consider the possibility of diagnosing indolent lesions, which inflates the incidence statistics and leads to consequent overtreatment that could be harmful to the patient^{9–11}.

¹Aracaju Cancer Registry, Aracaju, Sergipe, Brazil. ²Health Sciences Graduate Program, Aracaju, Sergipe, Brazil.

³University Hospital/EBSERH/Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil. ⁴CONPREV/Brazilian National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil. ⁵Researcher, CHAMADA MS/CNPq/FAPITEC/SE/SES – No 06/2018, Sergipe, Brazil. Correspondence and requests for materials should be addressed to C.A.L. (email: carlos.a.lima@ufs.br)

ARTIGO 2 (Submetido) - Pathological response of breast cancer of patients treated by neoadjuvant chemotherapy and correlation with survival. A perspective of real-world pathology.



ÉRIKA BRITO

Your submissions

Track your submissions

Pathological response of breast cancer of patients treated by neoadjuvant chemotherapy and correlation with survival. A perspective of real-world pathology

Quality check in progress *about 2 hours ago*

Corresponding Author: Érika de Abreu Costa Brito

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology

c8ba71e1-f246-46c0-918c-f7340a9730a4 | v.1.0

If you have submitted any articles to us via any other submissions system, e.g. Editorial Manager or eJournalPress, please log in to, or use notification emails from that system for article tracking information. Still have a question? [Contact us](#)

Authors:

Érika de Abreu Costa Brito. Hugo Leite de Farias Brito. Adriane Dórea Marques. Alex Rodrigues Moura. Evânia Curvelo Hora. Marcela Sampaio Lima. Hianga Fayssa Fernandes Siqueira. Íkaro Daniel de Carvalho Barreto. Leonardo Souto Oliveira. Carlos Anselmo Lima.

Abstract

Purpose

The main objective of this study is to evaluate the correlation of new pathological parameters related to NACT and subsequent outcomes. The secondary objective is to correlate classical parameters and survival.

Methods

We analyzed a retrospective cohort of 142 female patients treated with NACT, with primary breast cancer diagnosed between January 2011 and December 2017. Slides were reviewed by two independent pathologists. Treatment-related parameters were the average percentage of tumor cellularity, size of largest axillary metastasis, and regression pattern in lymph nodes. For statistical

analysis, Kaplan–Meier method was applied to estimate the survival probability of the sample and overall survival (OS) and cancer-specific survival (SS). The Gehan-Breslow test was applied to evaluate the hypothesis of no difference in survival curves for different groups.

Results

In univariate regression analysis of parameters related to the treatment effect, macroscopic pattern, median of cellularity, cellularity pooled in 3 groups, and median of largest lymph node metastasis had independent prognostic values for overall survival (OS) and cancer-specific survival (SS). Classical parameters such as nuclear and histologic grade, mitotic index, grouped ypTNM stage, and lymphovascular invasion are also correlated to survival. In multivariate regression analysis, cellularity group $\geq 40\%$ had a higher chance of death compared to 0-5% cellularity group for both OS (Hazard Ratio: 6.59; 95% Confidence Interval = 2.30 - 18.9; $p < 0.001$; adjusted Hazard Ratio: 3.40; 95% Confidence Interval = 1.12, 10.4; $p = 0.031$). and SS (Hazard Ratio: 3.9; 95% Confidence Interval = 1.58 - 9.72; $p = 0.003$; adjusted Hazard Ratio: 4.21; 95% Confidence Interval = 1.69 -10.5; $p = 0.002$) Also, macroscopic pattern correlated to survival in multivariate analysis. The ypN1+2+3 stage group was the classical parameter with strongest correlation to worse prognosis for both OS (Hazard Ratio: 10.5; 95% Confidence Interval = 2.45 - 44.6; $p = 0.002$; adjusted Hazard Ratio: 6.78; 95% Confidence Interval = 1.50 - 30.6; $p = 0.013$) and SS (Hazard Ratio: 3.56; 95% Confidence Interval = 1.51 - 8.38; $p = 0.004$; adjusted Hazard Ratio: 2.65; 95% Confidence Interval = 1.09 - 6.48; $p = 0.032$). Other classical parameters such as triple-negative molecular subtype, lymphovascular invasion and nuclear grade 3 correlated to worse survival.

Conclusions:

Our findings support the incorporation of the percentage of tumor cellularity in the pathological reports of surgical specimens as an independent prognostic factor for patients treated with NACT.