

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO
ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS GRAGUAÇÃO EM PATOLOGIA**



Dido Eliphas Leão de Alencar

**A EXPRESSÃO DE HER2-LOW NO
CÂNCER DE MAMA**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2025

DIDO ELIPHAS LEÃO DE ALENCAR

A EXPRESSÃO DE HER2-LOW NO CÂNCER DE MAMA

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Dr^a Adriana Vial Roehle

Porto Alegre

2025

Catálogo na Publicação

Alencar, Dido

A expressão de HER2-low no câncer de mama / Dido Alencar. -- 2025.

89 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2025.

Orientador(a): Adriana Roehle.

1. Genes erbB-2. 2. Imunoconjugados. 3. Neoplasias da Mama. 4. Patologia Molecular. I. Título.

Resumo

Introdução: A estratificação refinada do receptor HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) em tumores de mama tem ganhado relevância clínica devido tratamentos emergentes com melhora de sobrevida, destacando subgrupos como “HER2-low” e “HER2-ultra-low”. **Objetivo:** Avaliar o impacto prognóstico dos diferentes níveis de expressão de HER2 (“ultra-low”, “low” e “HER2-0”) e investigar características clínico-patológicas associadas. **Métodos:** Foram analisadas 171 pacientes com câncer de mama, classificadas em três subgrupos conforme a expressão de HER2. As variáveis clínicas e patológicas foram comparadas por testes de qui-quadrado e ANOVA, e a sobrevida avaliada por curvas de Kaplan-Meier e modelo de Cox multivariável. **Resultados:** A distribuição dos fatores clínicos não diferiu significativamente entre os grupos. O subgrupo “HER2-ultra-low” apresentou melhor sobrevida global ao longo de um seguimento médio de 80 meses em um landmark de 60 meses. Em comparação ao “ultra-low”, o grupo “low” exibiu maior risco de óbito (HR=3,17; IC95% 1,04–9,68; p=0,043 no modelo multivariável). Não houve diferença estatisticamente significativa entre “HER2-low” e “HER2-0” na sobrevida. A expressão de receptores hormonais (ER e PR) mostrou efeito protetor. O índice de proliferação Ki-67 foi mais baixo em “HER2-0” do que em “low”. **Conclusões:** Nossos achados indicam que o status “HER2-ultra-low” pode constituir um subtipo biologicamente distinto, com prognóstico mais favorável em relação a “HER2-low”. A ausência de diferenças relevantes entre “HER2-low” e “HER2-0” suscita questionamentos quanto à utilidade clínica de isolar esse último subtipo. Pesquisas adicionais, com a incorporação de novas tecnologias de diagnóstico, são necessárias para elucidar de forma mais robusta o papel do HER2 em níveis baixos na prática oncológica.

Palavras-chave: Genes erbB-2; Imunoconjugados; Neoplasias da Mama; Patologia Molecular.

Abstract

Introduction: The refined stratification of the Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) in breast cancer has gained clinical relevance, highlighting subgroups such as “HER2-low” and “HER2-ultra-low.” **Objective:** To assess the prognostic impact of different HER2 expression levels (“ultra-low,” “low,” and “HER2-0”) and to investigate associated clinicopathological characteristics. **Methods:** A total of 171 breast cancer patients were divided into three subgroups according to HER2 expression. Clinical and pathological variables were compared using chi-square and ANOVA tests, and survival outcomes were evaluated through Kaplan-Meier curves and a multivariable Cox model. **Results:** The distribution of clinical factors did not significantly differ among the groups. The “HER2-ultra-low” subgroup showed better overall survival over an average follow-up of 80 months in a landmark of 60 months. Compared to “ultra-low,” the “low” group had a higher risk of death (HR=3.17; 95% CI 1.04–9.68; p=0.043 in the multivariable analysis). There was no significant survival difference between “HER2-low” and “HER2-0.” Hormone receptor (ER and PR) positivity exhibited a protective effect, though it did not reach statistical significance in the final model, potentially due to sample size constraints. The proliferation index Ki-67 was lower in “HER2-0” than in “low,” underscoring the prognostic value of this marker. **Conclusions:** Our findings suggest that “HER2-ultra-low” may represent a biologically distinct subtype with a more favorable prognosis than “HER2-low.” The lack of meaningful differences between “HER2-low” and “HER2-0” raises questions regarding the clinical utility of singling out this last subtype. Further research, incorporating emerging diagnostic technologies, is warranted to clarify the role of low-level HER2 expression in oncological practice.

Keywords: erbB-2, Immunoconjugates, Breast Neoplasms, Molecular Pathology.

Lista de abreviaturas

ADC (Antibody-Drug Conjugate) - Conjugado anticorpo-fármaco.

ALAN (Artificial Light at Night) - Luz Artificial à Noite.

ANOVA (Analysis of Variance) - Análise de variância.

AR / RA - Receptor de Androgênios.

ASCO (American Society of Clinical Oncology) - Sociedade Americana de Oncologia Clínica.

ATM - Ataxia-Telangiectasia Mutada.

BRCA1 - Gene de Susceptibilidade ao Câncer de Mama 1.

BRCA2 - Gene de Susceptibilidade ao Câncer de Mama 2.

CAP/ASCO (College of American Pathologists / American Society of Clinical Oncology) - Colégio Americano de Patologistas / Sociedade Americana de Oncologia Clínica

CDH1 - Gene da E-caderina.

CHEK2 - Gene relacionado ao controle do ciclo celular.

C-index (Concordance Index) - Índice de Concordância.

CM - Câncer de Mama.

CMTN - Câncer de Mama Triplo-Negativo.

DDT (Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane) – Diclorodifeniltricloroetano.

DES (Diethylstilbestrol) – Dietilestilbestrol.

DNA (Deoxyribonucleic Acid) - Ácido Desoxirribonucleico.

ER / RE (Estrogen Receptor) - Receptor de estrogênio.

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) - Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano.

HR (Hazard Ratio) - Razão de Risco.

IC (Confidence Interval) - Intervalo de Confiança.

IHQ - Imunohistoquímica.

IMC - Índice de Massa Corporal.

IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) - Radioterapia com Intensidade Modulada.

ISRS - Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina.

ISH (In Situ Hybridization) - Hibridização in situ.

OMS / WHO - Organização Mundial da Saúde.

pM, pN, pT - Classificações do sistema TNM:

pT: Tamanho do tumor primário.

pN: Acometimento de linfonodos regionais.

pM: Presença de metástase à distância.

PCBs (Polychlorinated Biphenyls) - Bifenilos Policlorados.

PR (Progesterone Receptor) - Receptor de Progesterona.

PTEN - Fosfatase e Tensina Homóloga.

SG - Sobrevida Global.

SLD - Sobrevida Livre de Doença.

STK11 - Serina/treonina quinase 11.

TNM - Classificação de Tumores Malignos (Tumor, Linfonodo, Metástase).

TP53 - Gene supressor tumoral p53.

TRH - Terapia de Reposição Hormonal.

VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) - Arco Volumétrico Modulado

Lista de quadros

Quadro 1 – Fatores de risco para o CM.....	11
Quadro 2 – Classificação internacional de tumores da OMS	18
Quadro 3 – Definições por imunohistoquímica dos subtipos de CM adotadas na 13ª Conferência Internacional de Câncer de Mama de St. Gallen de 2013.....	24
Quadro 4-0 Classificação TNM (8ª edição)	25

Lista de figuras

Figura 1 - Padrões para interpretação do HER2 na imunohistoquímica.....	33
---	----

Sumário

1 Referencial teórico	11
1.1 Câncer de mama	11
1.1.1 Epidemiologia.....	11
1.1.2 Fatores de risco.....	11
1.2 Fatores de Risco Não Modificáveis	13
1.2.1 Sexo Feminino.....	13
1.2.2 Idade	13
1.2.3 Histórico familiar e mutações genéticas.....	13
1.2.4 Etnia.....	14
1.2.5 Menarca Precoce e Menopausa Tardia.....	15
1.2.6 Múltiplas Gestações.....	15
1.2.7 Amamentação prolongada.....	15
1.2.9 Histórico pessoal de CM e Doenças Benignas da Mama	16
1.2.10 Radioterapia prévia	16
1.3 Fatores de risco modificáveis.....	16
1.3.1 Medicações.....	16
1.3.2 Atividade física.....	17
1.3.3 Índice de Massa Corporal (IMC).....	17
1.3.4 Álcool.....	17
1.3.5 Tabagismo	18
1.3.6 Insuficiência de Vitaminas	18
1.3.7 Exposição à Luz Artificial	18
1.3.8 Consumo de Alimentos Processados	18
1.3.9 Produtos Químicos	19
1.4 Classificação Histológica	19
1.5 Classificação molecular do câncer de mama.....	24
1.5.1 Classificação do subtipo intrínseco.....	24
1.5.2 Classificação de cluster integrativa	25
1.5.3 Subclassificação molecular do câncer de mama triplo-negativo.....	26
1.6 <i>The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition</i>	26
1.7 Biomarcadores Prognósticos	30
1.7.1 Receptor de Estrogênio	30
1.7.2 Receptor de Progesterona	30
1.7.3 Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2 (HER2).....	31
1.7.4 Ki-67.....	31
1.7.5 Mib1.....	31

1.7.6 RNA Circular Circulante	31
1.7.7 P53	31
1.7.8 MicroRNA.....	32
1.7.9 Macrófagos Associados ao Tumor	32
1.8 Evolução do HER2 no Câncer de Mama.....	32
2.0. Características clínicas e de prognóstico do HER2-low.....	33
2 Referências bibliográficas.....	1
3 Objetivos	5
2.1 Objetivo geral.....	5
2.2 Objetivos específicos	5
4 Artigo redigido em inglês	6
5 Apêndice 1	19
6 Apêndice 2	34
7 Apêndice 3 – Parecer CEP	49

1 Referencial teórico

1.1 Câncer de mama

1.1.1 Epidemiologia

Conforme a Organização mundial da saúde (OMS) [1], o câncer de mama corresponde ao tipo de câncer mais incidente no mundo, representando aproximadamente 12% de todos os casos novos, consolidando-se como a principal causa de morte entre pacientes do sexo feminino. Estima-se que até 2040, se não houver avanço na detecção e acesso ao tratamento, o número anual de mortes pode ultrapassar 1 milhão de mulheres. Em países de alta renda, as taxas de sobrevida em cinco anos para o câncer de mama ultrapassam 90%, enquanto em nações como a Índia e a África do Sul, essas taxas caem para 66% e 40%, respectivamente. No cenário nacional, a sobrevida em cinco anos é estimada em 59.6% [2]. Conforme estatísticas do Instituto Nacional de Câncer, estão previstos para o triênio 2023-2025, cerca de 73.610 novos casos, representando uma taxa ajustada de 41,89 casos a cada 100.000 mulheres [3]. Em divisão demográfica, a região Sul e Sudeste são as mais afetadas, onde no Rio Grande do Sul estima-se uma incidência de 36,60 casos a cada 100.000 mulheres [4, 5].

1.1.2 Fatores de risco

Na oncogênese do câncer de mama, os fatores de risco que contribuem para o seu desenvolvimento são classificados em modificáveis e não modificáveis, de acordo com sua natureza e possibilidade de intervenção [6], como mostra o quadro:

Quadro 1 – Fatores de risco para o CM

Fatores não modificáveis	Fatores modificáveis
Sexo feminino	Medicamentos
Idade avançada	Dietilestilbestrol
Histórico familiar	Atividade física
Mutações genéticas	Sobrepeso/obesidade
Raça/etnia	Ingestão de álcool
Gravidez e amamentação	Tabagismo
Idade da menarca e menopausa	Deficiência de vitaminas
Densidade do tecido mamário	Exposição excessiva à luz artificial
Histórico de neoplasias mamárias	Fatores dietéticos
Radioterapia anterior	Exposição a produtos químicos

Tradução livre, adaptado de Łukasiewicz *et. al.* (2021)

1.2 Fatores de Risco Não Modificáveis

1.2.1 Sexo Feminino

O risco de câncer de mama prova-se maior em mulheres devido à exposição hormonal endógena de estrogênio e progesterona, associada a elevada sensibilidade do parênquima mamário aos hormônios sexuais. Essa vulnerabilidade endocrinológica, em conjunto às flutuações hormonais, contribui diretamente para o desenvolvimento do câncer de mama, tanto em mulheres na pré-menopausa quanto na pós-menopausa [7,8, 9].

1.2.2 Idade

A incidência de câncer de mama aumenta substancialmente em mulheres acima dos 50 anos, representando aproximadamente 80% dos casos, sendo que 40% desses ocorrem em mulheres com mais de 65 anos. O risco de desenvolvimento da doença progride com a idade: aos 40 anos, o risco é de aproximadamente 1,5%, aos 50 anos aumenta para 3% e, aos 70 anos, excede 40% [10]. Há uma correlação entre a idade e os subtipos moleculares do câncer de mama. Na 3ª e 4ª décadas são mais comuns os carcinomas de padrão triplo-negativo, com comportamento mais agressivo e pior prognóstico, enquanto a partir da 6ª década o subtipo luminal A é mais frequente, geralmente associado a um curso clínico menos agressivo e melhores taxas de sobrevida [6, 10].

1.2.3 Histórico familiar e mutações genéticas

Histórico familiar é um fator de risco bem estabelecido para câncer de mama. O ambiente compartilhado em famílias e mutações genéticas são fatores que explicam o agrupamento familiar de cânceres. Por exemplo, a metilação do DNA, pode alterar a atividade de um segmento de DNA sem uma alteração na sequência, e é influenciada por exposições ambientais durante a vida. Interações genéticas-epigenéticas, como loci de características quantitativas de metilação (mQTLs) e metilação específica de alelo dependente de haplótipo (hap-ASM), são fatores de alta variabilidade e estão presentes desde a infância como potenciais influências na metilação [11, 12].

Os genes associados a um risco aumentado de câncer de mama podem ser classificados como de alta e moderada penetrância. Entre os genes de alta penetrância, o BRCA1, localizado no cromossomo 17q21.31, relacionado a cânceres de mama,

ovário e pâncreas, além da anemia de Fanconi, desempenhando funções críticas na reparação do DNA e controle do ciclo celular, confere um risco de câncer de mama entre 45% e 87%. O BRCA2, situado em 13q13.1, associa-se principalmente a neoplasias de mama, ovário, pâncreas, próstata, atuando igualmente na reparação do DNA e controle do ciclo celular, com risco entre 50% e 85%. O TP53, localizado no sítio 17p13.1 associa-se a Síndrome de Li-Fraumeni e diversos cânceres. Este exerce funções na reparação do DNA, controle do ciclo celular, indução de apoptose e senescência, com risco de câncer de mama variando de 20% a até 85%. O gene CDH1, no sítio 16q22.1, associado a cânceres de mama, ovário e gástrico, regula adesão celular e controla a proliferação e motilidade de células epiteliais, apresentando risco entre 63% e 83%. O PTEN, localizado em 10q23.31 e ligado à síndrome de Cowden, está envolvido no controle do ciclo celular, com risco entre 50% e 85% para câncer de mama. O STK11, situado em 19p13.3 e associado à síndrome de Peutz-Jeghers, participa do controle do ciclo celular e manutenção da homeostase energética, com risco entre 32% e 54%. Entre os genes de moderada penetrância, destacam-se o ATM em 11q22.3, associado a câncer de mama, linfomas e ataxia-telangiectasia e envolvido na reparação do DNA e controle do ciclo celular, com risco entre 20% e 60%. O PALB2, em 16p12.2, relacionado a câncer de mama, pâncreas e anemia de Fanconi, atua na reparação do DNA, com risco entre 33% e 58%. O BRIP1, localizado em 17q23.2 e associado a câncer de mama e anemia de Fanconi, está envolvido na atividade do BRCA1, embora o risco específico não esteja determinado. O CHEK2, em 22q12.1, ligado a câncer de mama, síndrome de Li-Fraumeni e osteossarcoma, participa do controle do ciclo celular, com risco entre 20% e 25% [6].

1.2.4 Etnia

Há disparidade nas estatísticas do CM quando correlacionado com a questão étnica / racial. A maior incidência da doença é observada em mulheres brancas não hispânicas. Não obstante, em mulheres negras associam-se piores desfechos devido uma associação de fatores, incluindo desde variações genéticas, até questões socioeconômicas. No mais, os subtipos mais agressivos, como o câncer de mama triplo-negativo, mostram-se mais frequentes nas mulheres negras, o que também contribui para maior morbimortalidade[3, 13, 14, 15].

No Brasil, as disparidades raciais relacionadas ao câncer de mama refletem diferenças na incidência, sobrevida e acesso ao diagnóstico e tratamento. Também no cenário

nacional, mulheres negras tendem a apresentar menor incidência da doença em comparação com mulheres brancas, porém seguem a tendência mundial, e enfrentam taxas de mortalidade mais altas [13].

1.2.5 Menarca Precoce e Menopausa Tardia

No estudo do *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* [16] com mais de 110 mil mulheres, a menarca precoce (antes dos 12 anos) e a menopausa tardia (após os 55 anos) associam-se ao aumento de risco de CM ao prolongar a exposição aos hormônios sexuais. Mulheres com ciclos menstruais mais longos são expostas por maior período, o que eleva o risco de tumores dependentes de hormônios [7].

1.2.6 Múltiplas Gestações

MacMahon *et al.* (1970) [17] descreveram o efeito protetor gestacional em seu estudo pioneiro sobre o impacto no CM. A gravidez, sobretudo entre 20 e 25 anos), está associada a redução do risco. Justifica-se que durante a gestação, o tecido mamário passa por diferenciação completa, reduzindo a quantidade de células suscetíveis a transformações malignas. Ainda se evidencia que mulheres com múltiplas gestações mantém este efeito, embora o risco aumente temporariamente após a gravidez, devido à proliferação celular acelerada, o efeito protetor predomina a longo prazo [6].

1.2.7 Amamentação prolongada

A proteção ocorre principalmente pela supressão da ovulação durante a lactação, o que diminui a exposição ao estrogênio. Uma meta-análise internacional conduzida pelo *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* [18] apontou uma redução de até 30% no risco de câncer de mama em mulheres que amamentaram por mais de 12 meses. No Brasil, nota-se que a amamentação prolongada é mais prevalente em áreas como o Norte e o Nordeste, o que contribui para uma menor incidência de câncer de mama em populações específicas dessas regiões, em comparação com o Sul do Brasil [4, 19].

1.2.8 Densidade do Tecido Mamário

A densidade do tecido mamário tende a variar ao longo da vida das mulheres, e categorias como baixa densidade, alta densidade e tecido adiposo mamário são amplamente usadas em ambientes clínicos e radiológicos. Mamas com maior

densidade são observadas em mulheres jovens, com menor índice de massa corporal (IMC), durante a gravidez e amamentação e uso de terapia de reposição hormonal (TRH). Essa característica associa-se ao aumento do risco de desenvolvimento de CM, tanto na pré-menopausa quanto pós-menopausa. Considera-se, então, como um fator relevante para a vigilância, especialmente devido às limitações de métodos tradicionais como a mamografia na avaliação destas pacientes [20, 21].

1.2.9 Histórico pessoal de CM e Doenças Benignas da Mama

O histórico pessoal de câncer de mama associa-se a recorrência de lesões neoplásicas na mama. Além disso, condições benignas e / ou não invasivas, como hiperplasia atípica, carcinoma *in situ*, lesões proliferativas e não proliferativas, também estão ligadas a um risco superior de desenvolvimento de câncer, com enfoque quando há histórico familiar positivo [6, 22].

1.2.10 Radioterapia prévia

O risco de desenvolvimento de malignidades secundárias após o tratamento radioterápico gera preocupação por sua heterogeneidade entre pacientes. O risco de CM induzido por radioterapia é particularmente elevado quando realizada antes dos 30 anos de idade. Técnicas mais modernas, como a radioterapia de campo tangencial (2F-IMRT), exibem menor risco de câncer secundário em comparação a outras técnicas, como a IMRT de múltiplos campos (6F-IMRT) ou arco de volume modulado (VMAT). Pacientes com histórico familiar de câncer de mama que receberam radioterapia têm um risco adicional de desenvolver a doença [6].

1.3 Fatores de risco modificáveis

1.3.1 Medicamentos

A terapia de reposição hormonal (TRH) é usada para aliviar sintomas climatéricos. Embora proporcione benefícios, o uso acima de 5 anos associa-se a um aumento do risco de câncer de mama. A incidência de CM ligada a TRH é pequena, representando menos de 1 caso por 1.000 mulheres ao ano [23]. Sugere-se que o uso de antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), uso prolongado de antibióticos, especialmente tetraciclina, relaciona-se ao de câncer de mama. Esforços para investigar a relação entre o uso de medicamentos anti-hipertensivos, anti-inflamatórios não esteroides e estatinas com elevação da incidência

de câncer de mama. Estes resultados ainda são dúbios e não permitem uma definição, considerando o amplo uso dessas medicações entre a população [6].

O uso de dietilestilbestrol (DES) durante a gravidez possui evidência sólida na associação ao CM tanto nas usuárias quanto na sua prole. O risco existe independentemente da expressão dos receptores de estrogênio e progesterona, com maior incidência de todos os tipos histológicos da doença. Quando somado a idade acima de 40 anos o risco é cerca de 1,9 vezes maior [6, 24].

1.3.2 Atividade física

Embora o mecanismo exato ainda não esteja totalmente compreendido, a prática regular de atividade física é vista como um fator protetor. Mulheres com histórico familiar positivo para CM, tem diminuição da incidência com a prática regular. Contudo esse efeito foi observado, predominantemente, no período pós-menopausa. A hipótese é de que se reduz a exposição aos hormônios sexuais endógenos por conversão periférica, melhora respostas do sistema imunológico e / ou altera-se os níveis do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 [6, 25, 26].

1.3.3 Índice de Massa Corporal (IMC)

Acima de 50 anos o IMC elevado representa um risco maior de desenvolver câncer em comparação com aquelas com IMC dentro da faixa de normalidade, e está associado a características biológicas mais agressivas do tumor, incluindo maior tamanho e maior frequência de metástase em linfonodos. Além disso, os desfechos clínicos são piores, independentemente do estado climatérico. O excesso de gordura corporal, em casos de $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ intensifica o estado inflamatório e altera os níveis hormonais, facilitando o desenvolvimento de células cancerígenas. Em um cenário nacional nota-se concordância com dados epidemiológicos globais, e indicam que a prevalência da obesidade entre as mulheres brasileiras cresceu nas últimas décadas [6, 27].

1.3.4 Álcool

O consumo excessivo de álcool é um fator que pode aumentar o risco de câncer de mama. Independe-se do tipo da bebida ingerida, sendo o teor alcoólico o principal associado ao aumento do risco. O mecanismo sugerido para essa associação é a elevação dos níveis de estrogênio induzido pelo consumo de álcool, levando ao desequilíbrio hormonal e aumentando o risco de carcinogênese [28,29]. O consumo de

álcool tende a favorecer o ganho excessivo de peso e o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC), criando um cenário multifatorial. Outras hipóteses incluem os efeitos carcinogênicos diretos e indiretos dos metabólitos do álcool e a interferência no consumo de nutrientes, interferindo nos mecanismos fisiológicos contra células neoplásicas [30]. Quando consumido antes da primeira gravidez, o álcool contribui para alterações morfológicas no tecido mamário, predispondo-o a eventos neoplásicos no longo prazo [31].

1.3.5 Tabagismo

Carcinógenos presentes no tabaco são transportados para o tecido mamário, aumentando a possibilidade de mutações em oncogenes e genes supressores de tumor, particularmente o p53. Dessa forma, tanto o tabagismo ativo quanto passivo contribuem para eventos pró-carcinogênicos. Um histórico prolongado de tabagismo e o hábito de fumar antes da primeira gestação, representam fatores de risco adicionais [6].

1.3.6 Insuficiência de Vitaminas

As vitaminas apresentam propriedades anticancerígenas, consideradas como fator de proteção contra diversos tipos de câncer, incluindo o de mama. O mecanismo ainda não é totalmente compreendido, existem fatores de confusão, e tentativas de comprovar a eficácia das vitaminas C, D, E, do complexo B, ácido fólico e multivitamínicos permanecem inconclusivas [6, 32]. No entanto, nota-se uma possível associação entre níveis baixos de vitamina D e maior risco de desenvolvimento de CM [33].

1.3.7 Exposição à Luz Artificial

A exposição à luz artificial à noite (ALAN, *Artificial Light at Night*) foi associada a um aumento no risco de CM. A interrupção do ritmo da melatonina causada pela ALAN induz alterações epigenéticas, potencializando a probabilidade de eventos carcinogênicos [6, 34].

1.3.8 Consumo de Alimentos Processados

A OMS classifica as carnes processadas como carcinógenos do Grupo 1, associadas a neoplasias gastrointestinais e de mama. O consumo excessivo de gorduras saturadas

e ultraprocessados, predispõe à obesidade, criando um componente multifatorial para o CM. Uma dieta rica em vegetais, frutas, grãos integrais e proteínas magras mostra-se como um potencial protetor contra processos carcinogênicos [35, 36, 37].

1.3.9 Produtos Químicos

A exposição crônica a produtos químicos pode promover a carcinogênese, favorecendo a ativação de fatores epigenéticos e / ou induzindo mutações no material genético. Conhecidamente, mulheres expostas por longos períodos a compostos como diclorodifeniltricloroetano (DDT) e bifenilos policlorados (PCBs) apresentam maior probabilidade de desenvolver CM [6].

1.4 Classificação Histológica

Os cânceres de mama invasivos incluem tumores que variam quanto à apresentação clínica, agressividade e morfologia histológica. O CM invasivo de tipo não especial, anteriormente conhecido como carcinoma ductal invasivo, é o mais frequente, representando de 40% a 80% dos casos. Encaixa-se no critério diagnóstico por exclusão, quando não é possível classificá-lo dentro de tipos histológicos específicos. Dentro do padrão ductal, diferencia-se entre microinvasivo, lobular invasivo, tubular, cribriforme, mucinoso, cistoadenocarcinoma, micropapilar invasivo, com diferenciação apócrina e de tipo metaplásico. Demais subtipos, incluem lesões epiteliais-mioepiteliais, neoplasias papilares, neoplasias lobulares, de tipo glândula salivar, neuroendócrinos (quadro 3) [38].

Quadro 2 – Classificação internacional de tumores da OMS

Tumores epiteliais da mama
Proliferações epiteliais benignas e precursores
Hiperplasia ductal usual
Lesões de células colunares, incluindo atipia epitelial plana
Hiperplasia ductal atípica
Adenose e lesões esclerosantes benignas
Adenose esclerosante
Adenoma apócrino
Adenose microglandular
Cicatriz radial / lesão esclerosante complexa

Adenomas

Adenoma tubular SOE

Adenoma lactante

Adenoma de ducto SOE

Tumores epiteliais-mioepiteliais

Adenoma pleomórfico

Adenomioepitelioma SOE

Adenomioepitelioma com carcinoma

Carcinoma epitelial-mioepitelial

Neoplasias papilares

Papiloma intraductal

Carcinoma ductal in situ, papilar

Carcinoma papilar encapsulado

Carcinoma papilar encapsulado com invasão

Carcinoma papilar sólido in situ

Carcinoma papilar sólido com invasão

Adenocarcinoma papilar intraductal com invasão

Neoplasia lobular não invasiva

Hiperplasia lobular atípica

Carcinoma lobular in situ SOE

Carcinoma lobular clássico in situ

Carcinoma lobular florido in situ

Carcinoma lobular in situ, pleomórfico

Carcinoma ductal in situ (CDIS)

Carcinoma intraductal, não infiltrante, SOE

DCIS de baixo grau nuclear

DCIS de grau nuclear intermediário

DCIS de alto grau nuclear

Carcinoma de mama invasivo

Carcinoma de ducto infiltrante SOE

Carcinoma oncocítico

Carcinoma rico em lipídios

Carcinoma rico em glicogênio

Carcinoma sebáceo

Carcinoma lobular SOE

<p>Carcinoma tubular</p> <p>Carcinoma cribriforme SOE</p> <p>Adenocarcinoma mucinoso</p> <p>Cistoadenocarcinoma mucinoso SOE</p> <p>Carcinoma micropapilar invasivo da mama</p> <p>Adenocarcinoma apócrino</p> <p>Carcinoma metaplásico SOE</p>
Tumores raros e do tipo glândula salivar
<p>Carcinoma de células acinares</p> <p>Carcinoma adenoide cístico</p> <p> Carcinoma adenoide cístico clássico</p> <p> Carcinoma adenoide cístico sólido-basalóide</p> <p> Carcinoma adenoide cístico com transformação de alto grau</p> <p>Carcinoma secretor</p> <p>Carcinoma mucoepidermoide</p> <p>Adenocarcinoma polimorfo</p> <p>Carcinoma de células altas com polaridade reversa</p>
Neoplasias neuroendócrinas
<p>Tumor neuroendócrino SOE</p> <p>Tumor neuroendócrino, grau 1</p> <p>Tumor neuroendócrino, grau 2</p> <p>Carcinoma neuroendócrino SOE</p> <p>Carcinoma neuroendócrino de pequenas células</p> <p>Carcinoma neuroendócrino de grandes células</p>
Classificação da OMS de tumores fibroepiteliais e hamartomas da mama
<p>Hamartoma</p> <p>Fibroadenoma SOE</p> <p>Tumor de filoides NOS</p> <p>Tumor estromal periductal</p> <p>Tumor filoides, benigno</p> <p>Tumor filoides, limítrofe</p> <p>Tumor filoides, maligno</p>
Classificação da OMS para tumores do mamilo
<p>Tumores epiteliais</p> <p>Siringoma SOE</p> <p>Adenoma de mamilo</p>

Doença de Paget da mama

Classificação da OMS de tumores mesenquimais da mama

Tumores vasculares

Hemangioma SOE

Hemangioma perilobular

Hemangioma venoso

Hemangioma cavernoso

Hemangioma capilar

Angiomatose

Angiomatose usual

Angiomatose capilar

Lesão vascular atípica

Lesão vascular linfática atípica, semelhante a linfangioma

Lesão vascular atípica, semelhante a hemangioma ou hemangioma tipo unha

Angiossarcoma pós-radiação

Angiossarcoma epitelióide

Angiossarcoma

Angiossarcoma epitelióide

Tumores fibroblásticos e miofibroblásticos

Fasceíte nodular

Miofibroblastoma

Fibromatose do tipo desmoide

Tumor miofibroblástico inflamatório

Sarcoma miofibroblástico inflamatório epitelióide

Tumores da bainha do nervo periférico

Schwannoma NOS

Schwannoma celular

Schwannoma epitelióide

Schwannoma plexiforme

Schwannoma melanótico

Neurofibroma SOE

Neurofibroma difuso

Neurofibroma atípico

Neurofibroma plexiforme

Tumor de células granulares SOE

Tumor de células granulares, maligno

Tumores do músculo liso
Leiomioma SOE
Leiomioma cutâneo (pilar)
Leiomioma do mamilo/aréola (muscularis mamillae e aréola)
Leiomioma do parênquima mamário
Leiomiossarcoma SOE
Tumores adipocíticos
Lipoma SOE
Angiolipoma SOE
Lipossarcoma SOE
Outros tumores mesenquimais e condições semelhantes a tumores
Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
Classificação da OMS de tumores hematolinfoides da mama
Linfoma
Linfoma do tecido linfóide associado à mucosa
Linfoma folicular SOE
Linfoma difuso de grandes células B SOE
Linfoma de Burkitt NOS / Leucemia aguda, tipo Burkitt
Linfoma de Burkitt endêmico
Linfoma de Burkitt esporádico
Linfoma de Burkitt associado à imunodeficiência
Linfoma anaplásico de grandes células associado a implante mamário
Classificação da OMS para tumores da mama masculina
Tumores epiteliais
Ginecomastia
Ginecomastia florida
Ginecomastia fibrosa
Carcinoma intraductal, não infiltrante, SOE
Carcinoma ductal in situ
Carcinoma lobular in situ
Doença de Paget do mamilo
Carcinoma de ducto infiltrante SOE

Tradução livre – Adaptado de WHO (2021).

1.5 Classificação molecular do câncer de mama

O câncer de mama é heterogêneo no nível molecular, com diferentes padrões de expressão gênica levando a diferenças no comportamento e prognóstico. Predomina nos sistemas de saúde a classificação molecular substituta do câncer de mama, baseada na avaliação imunohistoquímica de biomarcadores (RE, RP, HER2 e Ki-67). No entanto, o exame dos padrões globais de expressão gênica (especialmente de genes envolvidos na regulação do crescimento celular e outros aspectos importantes do comportamento celular, como invasão) permitiu a identificação de subtipos moleculares intrínsecos de relevância biológica e clínica e de assinaturas genéticas preditivas de resultado ou resposta à terapia [38, 39, 40].

1.5.1 Classificação do subtipo intrínseco

A análise de cluster hierárquico dos genes que variam mais entre tumores do que entre amostras repetidas do mesmo tumor (ou seja, genes intrínsecos) revelou a existência de quatro subtipos intrínsecos principais de câncer de mama (luminal A, luminal B, enriquecido com HER2 e basal-like), bem como um grupo normal semelhante ao da mama. Outros subtipos raros, como a classe claudina-low [41], que compreende principalmente tumores triplo-negativos e mostra um prognóstico ruim, também foram adicionados. Para melhorar a padronização e a reprodutibilidade da classificação de subtipo intrínseco, um teste quantitativo baseado em RT-PCR com uma lista com curadoria de 50 genes (a assinatura do gene PAM50) foi proposto. Esses genes foram selecionados para classificar o CM invasivo em subtipos luminal A, luminal B, enriquecido com HER2 e basal. Como a análise transcriptômica de alto rendimento tem alto custo e não é amplamente acessível, uma classificação baseada nos biomarcadores imunohistoquímicos foi desenvolvida posteriormente, classificando os tumores em cinco subtipos adotadas pelo Painel de Especialistas da 13ª Conferência Internacional de Câncer de Mama de St. Gallen (2013), com base em medições imunohistoquímicas de RE, RP, ERBB2 (HER2) e Ki-67 (Quadro 2) com confirmação de hibridização in situ quando apropriado [38].

Quadro 3 – Definições por imunohistoquímica dos subtipos de CM adotadas na 13ª Conferência Internacional de Câncer de Mama de St. Gallen de 2013

Luminal tipo A:	RE: positivo RP: positivo HER2: negativo Índice de proliferação Ki-67: baixo
Luminal tipo B (HER2-negativo)	RE: positivo HER2: negativo Pelo menos um dos seguintes: - Índice de proliferação Ki-67: alto - RP: negativo ou baixo
Luminal tipo B (HER2-positivo)	RE: positivo. HER2: superexpresso ou amplificado. Índice de proliferação Ki-67: independente RP: independente
HER2-positivo (não luminal)	HER2: superexpresso ou amplificado RE: ausente RP: ausente
Tripló negativo	RE: ausente RP: ausente HER2: negativo

Tradução livre – adaptado de WHO (2021).

1.5.2 Classificação de cluster integrativa

Essa classificação divide o câncer de mama em 10 subgrupos de cluster integrativos (IntClusters) com base na integração de dados genômicos e transcriptômicos. Cada subgrupo tem um padrão distinto de alterações de número de cópias e está associado a diferentes resultados clínicos e resposta à terapia. Seis dos subgrupos (IntClusters 1, 2, 3, 6, 7 e 8) compreendem predominantemente tumores RE-positivos e os subtipos PAM50 luminal A e luminal B, mas com alterações genômicas distintas. O IntCluster 10 compreende principalmente tumores RE-negativos, com alta instabilidade genômica e pior prognóstico. O IntCluster 4 compreende principalmente tumores com extensa infiltração linfocítica intratumoral [38].

1.5.3 Subclassificação molecular do câncer de mama triplo-negativo

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é definido pela ausência de expressão de ER, PR e HER2 por imunohistoquímica, o que resulta em opções terapêuticas direcionadas limitadas. Este é um grupo heterogêneo de tumores com diferentes drivers moleculares. Usando dados de expressão gênica, uma classificação de CMTN nos seguintes quatro subtipos específicos de tumor (CMTN tipo-4) foi desenvolvida: basal-like 1 e basal-like 2 (que diferem na resposta imune), mesenquimal e luminal AR. Esses subtipos apresentam padrões de sobrevivência distintos e sensibilidade à quimioterapia neoadjuvante. A combinação de análises de perfis de RNA e DNA também produz quatro subtipos distintos: luminal AR, mesenquimal, basal-like imunossuprimido e basal-like imunoativado. Cada subtipo apresenta alvos específicos para tratamento (por exemplo, AR e a mucina da superfície celular EMA [MUC1] no subtipo luminal AR) e um prognóstico diferente (por exemplo, o subtipo basal-like imunoativado tem um prognóstico melhor do que o subtipo basal-like imunossuprimido). No entanto, apesar de vários esforços, ainda não há um ensaio diagnóstico estabelecido ou clinicamente verificado para a classificação de TNBC [38].

1.6 The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition

O sistema de estadiamento é utilizado para estimar o prognóstico de pacientes com câncer de mama, considerando o tamanho do tumor (T), o status nodal (N) e a presença de metástases (M). A oitava edição do manual TNM incorpora fatores biológicos e recomenda ER, PR, HER2 e ensaios multigênicos na definição do prognóstico [42].

Quadro 4-0 Classificação TNM (8ª edição)

Tumores de mama (CID-O-3 C50)
Notas Introdutórias
<ul style="list-style-type: none">· Regras para classificação com os procedimentos para avaliar as categorias T, N e M; métodos adicionais podem ser usados quando aumentam a precisão da avaliação antes do tratamento· Subsítios anatômicos· Definição dos linfonodos regionais· Classificação clínica TNM· classificação patológica pTNM· G classificação histopatológica· Estágio
Regras para classificação
<p>A classificação se aplica somente a carcinomas e diz respeito à mama masculina e feminina. Deve haver confirmação histológica da doença. O subsítio anatômico de origem deve ser registrado, mas não é considerado na classificação.</p> <p>No caso de múltiplos tumores primários simultâneos em uma mama, o tumor com a categoria T mais alta deve ser usado para classificação. Cânceres de mama <i>bilaterais</i> simultâneos devem ser classificados independentemente para permitir a divisão de casos por tipo histológico.</p> <p>A seguir estão os procedimentos para avaliar as categorias T, N e M:</p>

<i>Categorias T</i>	Exame físico e imagem, por exemplo, mamografia
<i>N categorias</i>	Exame físico e imagem
<i>Categorias M</i>	Exame físico e imagem

Subsítios Anatômicos

1. Mamiló (C50.0)
2. Porção central (C50.1)
3. Quadrante superior interno (C50.2)
4. Quadrante inferior interno (C50.3)
5. Quadrante superior externo (C50.4)
6. Quadrante inferior externo (C50.5)
7. Cauda axilar (C50.6)

Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais são:

1. *Axilar* (ipsilateral): linfonodos interpeitorais (Rotter) e linfonodos ao longo da veia axilar e suas tributárias, que podem ser divididos nos seguintes níveis:
 - a) *Nível I* (axila baixa): linfonodos laterais à borda lateral do músculo peitoral menor
 - b) *Nível II* (axila média): linfonodos entre as bordas medial e lateral do músculo peitoral menor e os linfonodos interpeitorais (Rotter)
 - c) *Nível III* (axila apical): linfonodos apicais e aqueles mediais à margem medial do músculo peitoral menor, excluindo aqueles designados como subclaviculares ou infraclaviculares
2. *Infraclavicular (subclavicular)* (ipsilateral)
3. *Mamário interno* (ipsilateral): linfonodos nos espaços intercostais ao longo da borda do esterno na fáscia endotorácica
4. *Supraclavicular* (ipsilateral)

Observação:

os linfonodos intramamários são codificados como linfonodos axilares nível I. Qualquer outra metástase de linfonodo é codificada como metástase à distância (M1), incluindo linfonodos mamários internos cervicais ou contralaterais.

Classificação Clínica TNM

T – Tumor Primário

TX Tumor primário não pode ser avaliado

T0 Nenhuma evidência de tumor primário

Este Carcinoma in situ

Carcinoma ductal in situ (DCIS)

Tis (LCIS) Carcinoma lobular in situ a

Tis (Paget) Doença de Paget do mamilo não associada a carcinoma invasivo e/ou carcinoma in situ (DCIS e/ou LCIS) no parênquima mamário subjacente. Carcinomas no parênquima mamário associados à doença de Paget são categorizados com base no tamanho e nas características da doença parenquimatosa, embora a presença da doença de Paget ainda deva ser notada.

T1 Tumor 2 cm ou menos na maior dimensão

Microinvasão T1mi 0,1 cm ou menos na maior dimensão b

T1a Mais de 0,1 cm, mas não mais de 0,5 cm na maior dimensão

T1b Mais de 0,5 cm, mas não mais de 1 cm na maior dimensão

T1c Mais de 1 cm, mas não mais de 2 cm na maior dimensão

T2 Tumor com mais de 2 cm, mas não mais de 5 cm na maior dimensão

T3 Tumor com mais de 5 cm na maior dimensão

T4 Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para a parede torácica e/ou para a pele (ulceração ou nódulos cutâneos) c

T4a Extensão para a parede torácica (não inclui apenas invasão do músculo peitoral)

Ulceração T4b, nódulos cutâneos satélites ipsilaterais ou edema cutâneo (incluindo casca de laranja)

T4c Ambos 4a e 4b

T4d Carcinoma inflamatório d

Notas

a O AJCC exclui Tis (LCIS).

b Microinvasão é a extensão de células cancerígenas além da membrana basal para os tecidos adjacentes sem foco maior que 0,1 cm na maior dimensão. Quando há múltiplos focos de microinvasão, o tamanho somente do maior foco é usado para classificar a microinvasão. (Não use a soma de todos os focos individuais.) A presença de múltiplos focos de microinvasão deve ser observada, como ocorre com múltiplos carcinomas invasivos maiores.

c A invasão da derme sozinha não se qualifica como T4. A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais e músculo serrátil anterior, mas não músculo peitoral.

d O carcinoma inflamatório da mama é caracterizado por endurecimento difuso e musculoso da pele com uma borda erisipeloide, geralmente sem massa subjacente. Se a biópsia de pele for negativa e não houver câncer primário mensurável localizado, a categoria T é pTX ao estadiar patologicamente um carcinoma inflamatório clínico (T4d). Ondulações na pele, retração do mamilo ou outras alterações da pele, exceto aquelas em T4b e T4d, podem ocorrer em T1, T2 ou T3 sem afetar a classificação.

N – Linfonodos Regionais

Os linfonodos regionais NX não podem ser avaliados (por exemplo, removidos anteriormente)

N0 Sem metástase em linfonodos regionais

N1 Metástase em linfonodo(s) axilar(es) móvel(eis) ipsilateral(ais) nível I, II

N2 Metástase em linfonodos axilares ipsilaterais de nível I, II clinicamente fixos ou emaranhados; ou em linfonodos mamários internos ipsilaterais clinicamente detectados* na *ausência* de metástase de linfonodos axilares clinicamente evidentes

Metástase de N2a em linfonodos axilares fixados uns aos outros (emaranhados) ou a outras estruturas

Metástase N2b apenas em linfonodos mamários internos clinicamente detectados* e na *ausência* de metástase em linfonodos axilares clinicamente detectados

N3 Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) ipsilateral(ais) (nível III axilar) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) de nível I, II; ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) ipsilateral(ais) clinicamente detectado(s)* com metástase de linfonodo(s) axilar(es) de nível I, II clinicamente evidente; ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsilateral(ais) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) ou mamário(s) interno(s)

Metástase N3a em linfonodo(s) infraclavicular(es)

Metástase N3b em linfonodos mamários internos e axilares

Metástase N3c em linfonodo(s) supraclavicular(es)

Notas

* Clinicamente detectado é definido como detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintilografia) e tendo características altamente suspeitas de malignidade ou uma macrometástase patológica presumida com base em biópsia por aspiração por agulha fina com exame citológico. A confirmação de doença metastática clinicamente detectada por aspiração por agulha fina sem biópsia por excisão é designada com um sufixo (f), por exemplo, cN3a(f).

A biópsia excisional de um linfonodo ou biópsia de um linfonodo sentinela, na ausência de atribuição de um pT, é classificada como um N clínico, por exemplo, cN1. A classificação patológica (pN) é usada para excisão ou biópsia de linfonodo sentinela apenas em conjunto com uma atribuição de T patológico.

M – Metástase à Distância

M0 Sem metástase à distância

M1 Metástase à distância

Classificação Patológica pTNM

pT – Tumor Primário

A classificação patológica requer o exame do carcinoma primário sem tumor macroscópico nas margens da ressecção. Um caso pode ser classificado como pT se houver apenas tumor microscópico em uma margem.

As categorias pT correspondem às categorias T.

Nota

Ao classificar pT, o tamanho do tumor é uma medida do componente invasivo. Se houver um componente in situ grande (por exemplo, 4 cm) e um componente invasivo pequeno (por exemplo, 0,5 cm), o tumor é codificado como pT1a.

pN – Linfonodos Regionais

A classificação patológica requer a ressecção e exame de pelo menos os linfonodos axilares baixos (nível I) (veja acima). Tal ressecção normalmente incluirá 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos forem negativos, mas o número normalmente examinado não for atingido, classifique como pN0.

Os linfonodos regionais do pNX não podem ser avaliados (por exemplo, removidos anteriormente ou não removidos para estudo patológico)

pN0 Sem metástase em linfonodos regionais*

Nota

* Aglomerados de células tumorais isoladas (ITC) são células tumorais únicas ou pequenos aglomerados de células não maiores que 0,2 mm na maior extensão que podem ser detectados por colorações de rotina H e E ou imunohistoquímica. Um critério adicional foi proposto para incluir um aglomerado de menos de 200 células em uma única seção transversal histológica. Os linfonodos contendo apenas ITCs são excluídos da contagem total de linfonodos positivos para fins de classificação N e devem ser incluídos no número total de linfonodos avaliados. (Consulte a página 7 da classificação TNM da oitava edição).

pN1 Micrometástases; ou metástases em 1 a 3 linfonodos ipsilaterais axilares; e/ou em linfonodos mamários internos com metástases detectadas por biópsia de linfonodo sentinela, mas não detectadas clinicamente*

pN1mi Micrometástases (maiores que 0,2 mm e/ou mais de 200 células, mas nenhuma maior que 2,0 mm)

pN1a Metástase em 1–3 linfonodos axilares, incluindo pelo menos um maior que 2 mm na maior dimensão

pN1b Linfonodos mamários internos não detectados clinicamente

pN1c Metástase em 1–3 linfonodos axilares e linfonodos mamários internos não detectados clinicamente

pN2 Metástase em 4–9 linfonodos axilares ipsilaterais, ou em linfonodos mamários internos ipsilaterais clinicamente detectados* na ausência de metástase em linfonodos axilares

pN2a Metástase em 4–9 linfonodos axilares, incluindo pelo menos um maior que 2 mm

pN2b Metástase em linfonodos mamários internos detectados clinicamente, na *ausência* de metástase em linfonodos axilares

pN3

pN3a Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares ipsilaterais (pelo menos um maior que 2 mm) *ou* metástase em linfonodos infraclaviculares/linfonodos nível III

pN3b Metástase em linfonodos mamários ipsilaterais internos clinicamente detectados* na *presença* de linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de 3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com metástase microscópica ou macroscópica detectada por biópsia de linfonodo sentinela, mas não detectada clinicamente

pN3c Metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) ipsilateral(ais)

Pós-tratamento ypN:

· Pós-tratamento yp 'N' deve ser avaliado como para métodos clínicos (pré-tratamento) 'N' (veja Seção N – Linfonodos Regionais). O modificador 'sn' é usado somente se uma avaliação de linfonodo sentinela foi realizada após o tratamento. Se nenhum subscrito for anexado, presume-se que a avaliação do linfonodo axilar foi por dissecação do linfonodo axilar.

· A classificação X será usada (ypNX) se nenhuma SN pós-tratamento yp ou dissecação axilar foi realizada

· As categorias N são as mesmas usadas para pN.

Notas

* *Clinicamente detectado* é definido como detectado por estudos de imagem (excluindo linfocintilografia) ou por exame clínico e tendo características altamente suspeitas de malignidade ou uma macrometástase patológica presumida com base em biópsia por aspiração por agulha fina com exame citológico.

Não clinicamente detectado é definido como não detectado por estudos de imagem (excluindo linfocintilografia) ou não detectado por exame clínico.

pM – Metástase à Distância*

pM1 Metástase à distância confirmada microscopicamente

Nota

* pM0 e pMX não são categorias válidas.

G Classificação Histopatológica

Para classificação histopatológica do carcinoma invasivo, o Nottingham Histological Score é recomendado. 1

Estágio

Estágio 0	Tis	Não	M0
Estágio IA	T1 b	Não	M0
Estágio IB	T0,T1	N1mi	M0
Estágio IIA	T0,T1	N1	M0
	T2	Não	M0
Estágio IIB	T2	Não	M0
	T3	Não	M0
Estágio IIIA	T0,T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Estágio IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
Estágio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Notas

a O AJCC também publica um grupo prognóstico para tumores de mama.

b T1 inclui T1mi.

Tradução livre – adaptado de WHO (2021)

1.7 Biomarcadores Prognósticos

1.7.1 Receptor de Estrogênio

O RE é um determinante prognóstico essencial, já que cerca de 70-75% dos carcinomas invasivos de mama apresentam expressão aumentada de RE. Na prática clínica, é obrigatória sua avaliação tanto em tumores invasivos primários quanto em lesões recorrentes. Esta permite a seleção de pacientes que se beneficiarão de terapias endócrinas, como moduladores seletivos de RE, reguladores puros de RE e inibidores de aromatase de terceira geração. Pacientes com alta expressão de RE geralmente apresentam melhores desfechos clínicos [6, 38, 43].

1.7.2 Receptor de Progesterona

A expressão do RP é regulada pelo RE, e níveis normais de RP indicam uma via funcional do RE. A expressão elevada de RP está associada à maior sobrevida e menor

taxa de recorrência, enquanto níveis reduzidos geralmente indicam um curso mais agressivo da doença e pior prognóstico [6, 38, 43].

1.7.3 Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2 (HER2)

A expressão do HER2 ocorre em aproximadamente 15-30% dos cânceres de mama. A amplificação do HER2 ativa vias de sinalização oncogênicas, levando ao crescimento descontrolado das células tumorais, associado a comportamentos mais agressivos [6, 38, 43].

1.7.4 Ki-67

O Ki-67 é um marcador de proliferação celular e reflete a agressividade do câncer. A expressão acima de 14%, está associada a menor sobrevida. No entanto, devido a variabilidade analítica da imunohistoquímica do Ki-67, seus níveis devem ser interpretados com cautela [6, 43].

1.7.5 Mib1

O índice de proliferação Mib1, similar ao Ki-67, é um biomarcador prognóstico para câncer de mama. Níveis elevados de Mib1 associam-se com mutações concomitantes no gene p53. No entanto o uso também pode ser limitado devido a variabilidade interobservador [6].

1.7.6 RNA Circular Circulante

Reconhecem-se que RNAs circulantes não-codificantes estão associados a diferentes características clinicopatológicas do câncer de mama. Associam-se mais de 16 tipos, como o circFBXW7 e o hsa_circ_0072309, e estima-se que poderão ser explorados como fatores diagnósticos, preditivos e alvos-terapêuticos [44].

1.7.7 P53

Mutação de perda de função no gene TP53 (p53) é observada em aproximadamente 80% dos pacientes com CMTN e em 10% dos casos de subtipo Luminal A. A mutação silenciadora de p53 ocorre em estágios iniciais da progressão do câncer. O status de imunohistoquímica de p53 é proposto como fator prognóstico específico para CMTN, dividindo-o em dois subgrupos: p53- negativo e p53-positivo, sendo este último associado a menor [6].

1.7.8 MicroRNA

Os microRNAs (miRNA) são moléculas reguladoras não-codificantes que desempenham papéis na progressão e resposta do tumor à terapia. Os miRNAs como miRNA-21 e miRNA-210 são frequentemente superexpressos em câncer de mama, associados à invasão e maior proliferação celular [6].

1.7.9 Macrófagos Associados ao Tumor

Os macrófagos associados ao tumor estimulam a progressão do tumor de mama, incluindo o crescimento, invasão e metástase de células tumorais. Há um potencial de estímulo a resistência ao tratamento notado em modelos de câncer de mama. Os mecanismos subjacentes incluem a indução e manutenção do fenótipo promotor da neoplasia, inibição da função das células T CD8+, degradação da matriz extracelular, estimulação da angiogênese e inibição da fagocitose [45].

1.8 Evolução do HER2 no Câncer de Mama

O HER2 é avaliado principalmente através de técnicas de IHQ, que permite uma graduação entre 0 e 3+. Situações em que a expressão é classificada como 3+ consideram-se HER2-positivo, enquanto 0, 1+ e 2+ são interpretados como HER2-negativo, esta classificação sustenta-se nas recomendações do CAP/ASCO mesmo após a consideração do HER2-low como provável entidade clínica [46, 47]. Para esta quantificação a intensidade da reação e o padrão da coloração de membrana celular são analisados. No HER2 score 0 espera-se a ausência de coloração ou coloração incompleta em menos de 10% das células tumorais. O HER2 1+ apresenta coloração fraca e incompleta em mais de 10% das células, enquanto o HER2 2+ exibe coloração moderada na subtotalidade da membrana celular em mais de 10% das células ou coloração intensa em menos de 10% das células (figura 1). A avaliação do HER2 2+ é considerada inconclusiva e exige confirmação com hibridização in situ (ISH) para verificar a amplificação gênica.

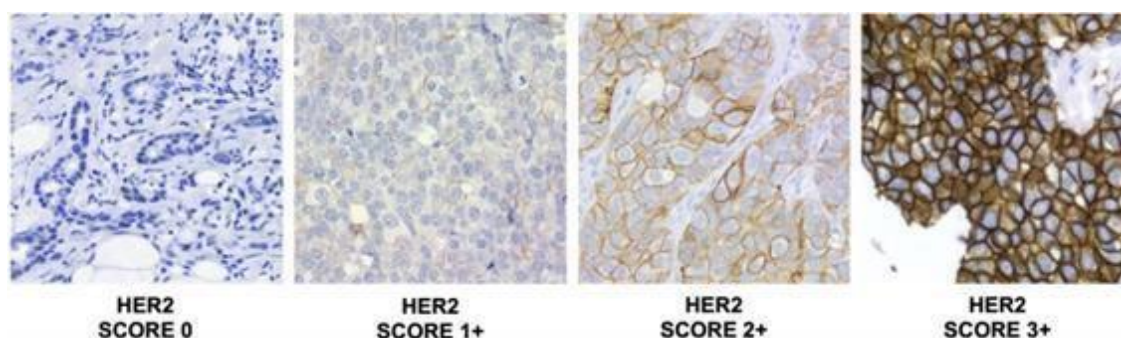
Porém, a definição clássica de HER2-positivo, baseada em resultados de IHC ou amplificação de gene HER2 por ISH, mostrou-se limitada, pois excluía potenciais subgrupos com expressão de níveis inferiores de HER2 [48]. No estudo Destiny-breast4 [49] incluiu-se na classificação o “HER2-low” englobando a categoria IHC 1+ e 2+/ISH-negativo, um espectro de expressão baixa, porém detectável. A expressão de HER2-low destaca-se como um fator potencial para terapias direcionadas em casos de câncer de

mama metastático, uma vez que exibiu resultados promissores no tratamento com terapias anticorpo-fármaco [50, 51, 52, 53, 54].

Na sequência, o estudo fase III Destiny-breast6 [55] incorpora o conceito de HER2 em nova categoria ainda mais baixa, o "HER2 ultra-low", que inclui uma expressão fraca e incompleta em menos de 10% das células, porém com resultados parciais semelhantes ao HER2-low. Quimioterápicos conjugados de anticorpo-droga (ADC) trastuzumabederuxtecan mesmo em níveis baixos de HER2, respondem efetivamente a ADCs, devido ao "efeito espectador (*bystander*)", em que o fármaco se difunde para células tumorais adjacentes, com eficácia ampliada [49, 56, 57].

A identificação precisa do status HER2-low apresenta desafios clínicos e técnicos, especialmente quando avaliada por meio de biópsias por agulha, em que a heterogeneidade tumoral pode prejudicar a identificação adequada da expressão no estudo imunohistoquímico [48].

Figura 1-0: Padrões para interpretação do HER2 na imunohistoquímica



Adaptado de Marchio *et al.* (2021).

2.0. Características clínicas e de prognóstico do HER2-low

Diversos estudos exploram as características clínicas, patológicas e moleculares de neoplasias mamárias classificadas como HER2-0, HER2-ultra-low e HER2-low (1+ ou 2+/ISH-). Em sua maioria, demonstram que os tumores HER2-low exibem maior expressão de receptores hormonais (RE e RP), menor grau histológico e índices mais baixos de proliferação celular (Ki-67) em comparação com os totalmente negativos para HER2 (HER2-0), ao passo que alguns autores têm atribuído ao subgrupo HER2-ultra-low características intermediárias ou, em certos casos, até maior Ki-67 e maior positividade linfonodal [56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64]. Uma das diferenças moleculares mais relatadas é a elevação de RE, RP e, por vezes, de receptores androgênicos (AR) no subgrupo HER2-low, além de maior expressão de COX2, pAKT

e HLA, enquanto a proteína CK14 tende a ser menos prevalente. Já nos tumores HER2-0, descreve-se maior grau histológico, maior Ki-67 e menor expressão de hormônios [57, 63, 64]. Em contrapartida o HER2-ultra-low pode apresentar maiores índices de Ki-67, menor densidade de linfócitos intratumorais e maior frequência de comprometimento linfonodal, embora esses dados não se revertam em diferenças estatisticamente significativas em sobrevida global (SG) ou sobrevida livre de doença (SLD) quando comparado com outros grupos [58, 59].

Quanto ao HER2-low em comparação ao HER2-0 não se encontraram diferenças em seus comportamentos quando comparados entre SG e SLD [57, 61, 62, 64], mas existem achados sugerindo prognóstico ligeiramente mais favorável no grupo HER2-low, especialmente em tumores com receptores hormonais positivos [35, 65]. Contraditoriamente, Liu *et. al.* [60] observaram pior SLD nos carcinomas HER2-low, sobretudo em pacientes RE+/RP+ e linfonodo negativo, sinalizando que outros fatores clínico-patológicos podem interferir de modo decisivo no comportamento tumoral. Além disso, algumas análises indicaram que a diferença entre HER2-ultra-low e HER2-low não parece implicar desfechos clínicos significativamente distintos, o que reforça a necessidade de investigações adicionais para determinar o valor prognóstico terapêutico dessa estratificação [58, 59].

Os principais achados referenciados estão sintetizados no quadro abaixo.

Quadro 5-0 – Principais achados HER2-low

Autor	Tipo de Estudo e N	Principais Achados Clínico-Patológicos	Desfechos
Chen <i>et al.</i> (2023)	Retrospectivo n = 1363 HER2-0 (n=86) HER2 ultra-low (n=395) HER2-low (n=882)	HER2 ultra-low e HER2-low: diferenças quanto ao status linfonodal (p=0,048), RH (p=0,001), Ki-67 (p<0,001). Tumores HER2 ultra-low expressam menos RH que HER2-low, mas sem diferença com HER2-0. HER2 ultra-low RH+: maior Ki67, menores valores de RE, e menor densidade de linfócitos intratumorais que em pacientes HER2-low HER2 ultra-low RH-: associado a pacientes mais jovens, maior grau histológico e maior Ki-67 que HER2-low.	SLD semelhante entre HER2 ultra-low vs. HER2-null (p=0,105) e vs. HER2-low (p=0,507). RH+ teve SLD melhor do que RH- (p=0,003), independentemente do status de HER2.
Guan <i>et al.</i> (2024)	Retrospectivo n=302 HER2-0 (n=28) HER2-ultralow (n=59) HER2-low (n=215)	HER2-low: maior expressão de ER (p < 0,001), PR (p < 0,001), AR (p = 0,004) e prevalência do subtipo luminal (p < 0,001) quando comparado a HER2-ultralow. HER2-ultralow: mais linfonodo positivo que HER2-0 (p = 0,026).	O subgrupo HER2-low vs. HER2-0 mostrou diferença significativa na resposta patológica completa SLD similar entre os 3 subgrupos (p = 0,571). Em HER2-low, pacientes com melhor resposta patológica (RCB*-0/1) tiveram SLD superior àqueles com RCB-III (p = 0,036). * Residual
Li <i>et al.</i> (2022)	Retrospectivo n = 1433 pacientes HER2-0 (n=815) HER2-low (n=618)	HER2-low mais frequente em tumores RH-positivos (p < 0,001) HER2-low com maior estadiamento no momento do diagnóstico Sem diferenças nas variantes clínicas ao comparar HER2-low com HER2-0	SG superior em HER2-low vs. HER2-zero (48,5 vs. 43,0 meses; p = 0,004), especialmente no subgrupo HR-positivo (54,9 vs. 48,1 meses; p = 0,011) HER2-2/ISH- com melhor OS (88,5 meses) comparado a HER2-1+ (43,6 meses) e HER2-0 (43,0 meses) em RH-positivo Em RH-negativo, sem diferença significativa
Li <i>et al.</i> (2023)	Retrospectivo N total = 1464 pacientes HER2-low (n=412) HER2-0 (n= 1052)	HER2-low com maior expressão de RE, RA, COX2, pAKT e HLA, e menor Ki67 e CK14. Her2-low com tendência a maior frequência de tipo não especial Sem diferenças entre idade, tamanho do tumor, grau, foco, TILS, Invasão e estadiamento. Não houve associação significativa com RP	Sem diferença em SLD e Sobrevida específica entre HER2-zero e HER2-low
Liu <i>et al.</i> (2023)	Retrospectivo N = 4598 pacientes HER2-0 (n=2837) HER2-low (n=1761)	HER2-low com maior expressão de RH, Ki-67 elevado (>14%), maior idade ao diagnóstico, menor grau histológico e menor estadiamento	Sem diferença significativa entre HER2-zero vs. HER2-low, independentemente de HR ou status nodal na sobrevida geral (p>0,05) Sobrevida livre de doença foi inferior no grupo HER2-low vs. HER2-zero (p = 0,003), sobretudo em RH+ (p = 0,007) e LN-negativo (p = 0,009) Análise multivariada: "low HER2" (IHC1+/2+) foi fator prognóstico independente de pior SLD.
Shu <i>et al.</i> (2022)	Retrospectivo N = 2296 (todos RE+) HER2-0 (n=368) HER2-low 1+ (n=911) HER2-low 2+/FISH- (n=1017)	Maior frequência de carcinomas não invasivos em HER2 0 (19,8%) versus HER2 1+ (17%) e HER2 2+ (13,1%). Estágio I mais frequente em HER2 0 e 1+ do que em 2+/FISH- (p=0,020). Menor incidência de metástase linfonodal em HER2 0 (87,8%) e 1+ (85,3%) que em 2+ (80,5%). RP negativo maior em HER2 0 (14,7%) que em 1+ (10,4%) e 2+ (9,9%). Ki-67 <14% predominou em HER2 1+ (51,3%) comparado a 2+ (41,3%).	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em SG e SLD
Silva <i>et al.</i> (2023)	Retrospectivo N total = 170 pacientes HER2-0 (N=80) HER2-low 1+ (N=73) HER2=low 2+ (N=17)	Tendência: maior associação com obesidade, etnia caucasiana e tumores metaplásicos no IHC 0; maior Ki67, Invasão angiolinfática e perineural no IHC 2+, porém sem relevância estatística Sem diferenças estatisticamente significativas na distribuição de variáveis clínicas.	SG e SLD semelhantes entes os grupos
Won <i>et al.</i> (2022)	Retrospectivo N = 30.473 pacientes HER2-0 (n=20985) HER2-low (n=9506)	HER2-low com maior expressão de RH e menores índices de Ki67 HER2-low RH+: menos tumores T4, maior grau histológico e menor taxa de invasão linfática. HER2-low RH-: maior taxa de invasão angiolinfática e metástase para linfonodos	Em análise multivariada estratificada por estágio (I–III), a Sobrevida específica para CM no HER2-low foi melhor do que de IHC 0 em cada estágio (p=0,010; 0,001; 0,002). Na análise univariada, HER2-0 associou-se a pior Sobrevida específica para CM tanto em RH+ quanto em RH-. Entretanto, no modelo multivariado, manteve-se fator prognóstico independente apenas em TNBC.
Xu <i>et al.</i> (2022)	Retrospectivo n total = 777 analisados	HER2-0: tendência a pacientes mais jovens (≥70 anos menos frequente), maior percentual de grau III (35,2% vs. 18,4%), menor taxa de HR+ (70,4% vs. 92,3%), Ki-67 e TOP2A mais elevados Não há diferença estatística significativa na análise entre as variáveis, mesmo após pareamento por status do receptor hormonal	HER2-zero e HER2-low com SLD e SG semelhantes aos 5 anos (p>0,05) Casos RH+: SLD/SG similares nos primeiros 5 anos, mas após 5 anos HER2-low teve melhor SLD (HR 0,31; p=0,01)

2 Referências bibliográficas

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Breast cancer**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>>.
2. AMERICAN CANCER SOCIETY. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. 2015.
3. SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.
4. GONÇALVES, A. T. C. et al. Câncer de mama: mortalidade crescente na Região Sul do Brasil entre 1980 e 2002. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 8, p. 1785–1790, 2007.
5. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação**. Rio de Janeiro: [s.n.].
6. ŁUKASIEWICZ, S. et al. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. **Cancers**, v. 13, n. 17, p. 4287, 25 ago. 2021.
7. FERREIRA, A. P. D. S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190024, 2019.
8. THE ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine Prospective Studies. **Cancer Spectrum Knowledge Environment**, v. 94, n. 8, p. 606–616, 17 abr. 2002.
9. YAGER, J. D.; DAVIDSON, N. E. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 3, p. 270–282, 19 jan. 2006.
10. BENZ, C. C. Impact of aging on the biology of breast cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 66, n. 1, p. 65–74, 2008.
11. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. **The Lancet**, v. 358, n. 9291, p. 1389–1399, 2001.
12. WU, H.-C. et al. Breast cancer family history and allele-specific DNA methylation in the legacy girls study. **Epigenetics**, v. 13, n. 3, p. 240–250, 4 mar. 2018.
13. CABRAL, A. L. L. V. et al. Vulnerabilidade social e câncer de mama: diferenciais no intervalo entre o diagnóstico e o tratamento em mulheres de diferentes perfis sociodemográficos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 2, p. 613–622, 2019.
14. YEDJOU, C. G. et al. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. Em: AHMAD, A. (Ed.). **Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance**. Cham: Springer International Publishing, 2019. v. 1152p. 31–49.
15. YAGER, J. D.; DAVIDSON, N. E. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 3, p. 270–282, 19 jan. 2006.
16. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 11, p. 1141–1151, 2012.

17. MACMAHON, B. et al. Age at first birth and breast cancer risk. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 43, n. 2, p. 209–221, 1970.
18. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. **The Lancet**, v. 360, n. 9328, p. 187–195, 2002.
19. TOMA, T. S.; REA, M. F. Benefícios da amamentação para a saúde da mulher e da criança: um ensaio sobre as evidências. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. suppl 2, p. s235–s246, 2008.
20. BOYD, N. F. et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 3, p. 227–236, 18 jan. 2007.
21. BOYD, N. F. Mammographic Density and Risk of Breast Cancer. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, n. 33, p. e57–e62, 2013.
22. HARTMANN, L. C. et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 3, p. 229–237, 21 jul. 2005.
23. SOBRAC. **Consenso Brasileiro de Terapia Hormonal do Climatério**. 1. ed. [s.l.] SOBRAC, 2024. v. 1
24. GREENBERG, E. R. et al. Breast Cancer in Mothers Given Diethylstilbestrol in Pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v. 311, n. 22, p. 1393–1398, 29 nov. 1984.
25. GONÇALVES, A. K. et al. Effects of Physical Activity on Breast Cancer Prevention: A Systematic Review. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 11, n. 2, p. 445–454, 2014.
26. NIEHOFF, N. M. et al. Adult Physical Activity and Breast Cancer Risk in Women with a Family History of Breast Cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 28, n. 1, p. 51–58, 1 jan. 2019.
27. FERREIRA, A. P. D. S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190024, 2019.
28. BAGNARDI, V. et al. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. **Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism**, v. 25, n. 4, p. 263–270, 2001.
29. YAGHJYAN, L. et al. Associations of alcohol consumption with breast tissue composition. **Breast Cancer Research**, v. 25, n. 1, p. 33, 30 mar. 2023.
30. SHIN, A. et al. Alcohol consumption, body mass index and breast cancer risk by hormone receptor status: Women' Lifestyle and Health Study. **BMC cancer**, v. 15, p. 881, 9 nov. 2015.
31. LIU, Y. et al. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 20, p. 1571–1578, 16 out. 2013.
32. MAMEDE, A. C. et al. The Role of Vitamins in Cancer: A Review. **Nutrition and Cancer**, v. 63, n. 4, p. 479–494, 2011.
33. ATOUM, M.; ALZOUGHLOL, F. Vitamin D and Breast Cancer: Latest Evidence and Future Steps. **Breast Cancer: Basic and Clinical Research**, v. 11, p. 117822341774981, 1 jan. 2017.
34. BLASK, D. E. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. **Sleep Medicine Reviews**, v. 13, n. 4, p. 257–264, 2009.

35. BRENNAN, S. F. et al. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 5, p. 1294–1302, 2010.
36. KELLY, B.; JACOBY, E. Public Health Nutrition special issue on ultra-processed foods. **Public Health Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 1–4, jan. 2018.
37. PARKINSON, L. V.; GEUEKE, B.; MUNCKE, J. Potential mammary carcinogens used in food contact articles: implications for policy, enforcement, and prevention. **Frontiers in Toxicology**, v. 6, p. 1440331, 24 set. 2024.
38. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Breast tumours**. 5. ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2019. v. 2
39. CARVALHO, L. V. D. et al. Molecular characterization of breast cancer in young Brazilian women. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 3, 2010.
40. PEROU, C. M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 747–752, 17 ago. 2000.
41. DIAS, K. et al. Claudin-Low Breast Cancer; Clinical & Pathological Characteristics. **PLOS ONE**, v. 12, n. 1, p. e0168669, 3 jan. 2017.
42. 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: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 2, p. 93–99, 2017.
43. DAVEY, M. G. et al. Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. **Cancers**, v. 13, n. 17, p. 4455, 3 set. 2021.
44. ZHANG, F.; LI, L.; FAN, Z. circRNAs and their relationship with breast cancer: a review. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 20, n. 1, p. 373, 28 nov. 2022.
45. QIU, S.-Q. et al. Tumor-associated macrophages in breast cancer: Innocent bystander or important player? **Cancer Treatment Reviews**, v. 70, p. 178–189, 2018.
46. WOLFF, A. C. et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 31, p. 3997–4013, 1 nov. 2013.
47. WOLFF, A. C. et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 20, p. 2105–2122, 10 jul. 2018.
48. LU, Y. et al. HER2-Low Status Is Not Accurate in Breast Cancer Core Needle Biopsy Samples: An Analysis of 5610 Consecutive Patients. **Cancers**, v. 14, n. 24, p. 6200, 15 dez. 2022.
49. MODI, S. et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 17, p. 1887–1896, 10 jun. 2020.
50. FRANCHINA, M. et al. Low and Ultra-Low HER2 in Human Breast Cancer: An Effort to Define New Neoplastic Subtypes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 16, p. 12795, 14 ago. 2023.
51. MARCHIÒ, C. et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. **Seminars in Cancer Biology**, v. 72, p. 123–135, 2021.
52. MIGLIETTA, F. et al. HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. **npj Breast Cancer**, v. 8, n. 1, p. 66, 20 maio 2022.

53. TARANTINO, P. et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. **European Journal of Cancer**, v. 163, p. 35–43, 2022.
54. VENETIS, K. et al. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 9, p. 834651, 15 mar. 2022.
55. BARDIA, A. et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 391, n. 22, p. 2110–2122, 5 dez. 2024.
56. LI, Y. et al. In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 774577, 17 jan. 2022.
57. LI, Y. et al. Comprehensive characterization of HER2-low breast cancers: implications in prognosis and treatment. **eBioMedicine**, v. 91, p. 104571, 2023.
58. CHEN, Z. et al. Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low breast cancer? A study of 1363 patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 202, n. 2, p. 313–323, 2023.
59. GUAN, F. et al. Comparison of clinicopathological characteristics, efficacy of neoadjuvant therapy, and prognosis in HER2-low and HER2-ultralow breast cancer. **Diagnostic Pathology**, v. 19, n. 1, p. 131, 30 set. 2024.
60. LIU, C.-G. et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of early-stage HER2 low-expression breast cancer: A single-center retrospective study. **Frontiers in Oncology**, v. 13, 29 mar. 2023.
61. SANOMACHI, T. et al. Low HER2 expression is a predictor of poor prognosis in stage I triple-negative breast cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1157789, 2023.
62. SILVA, J. L. DA et al. Exploring Real-World HER2-Low Data in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Insights and Implications. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. 15, p. 337–347, 8 maio 2023.
63. WON, H. S. et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. **Breast Cancer Research**, v. 24, n. 1, p. 22, 21 mar. 2022.
64. XU, H. et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of HER2-Low Early-Stage Breast Cancer: A Single-Institution Experience. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 906011, 16 jun. 2022.
65. SHU, L. et al. Can HER2 1+ Breast Cancer Be Considered as HER2-Low Tumor? A Comparison of Clinicopathological Features, Quantitative HER2 mRNA Levels, and Prognosis among HER2-Negative Breast Cancer. **Cancers**, v. 14, n. 17, p. 4250, jan. 2022.

3 Objetivos

2.1 Objetivo geral:

Identificar casos passados classificados como HER2 negativos a fim de enquadrá-los como HER2-low e HER2-ultra-low, buscando características histológicas e analisando desfechos e características clínicas.

2.2 Objetivos específicos:

Verificar a prevalência de HER2-low e HER2-ultra low em casos classificados anteriormente como HER2 negativos;

Analisar características clinicopatológicas das pacientes com tumores HER2-low e ultra-low: idade no momento do diagnóstico, grau tumoral e estadiamento;

Analisar desfechos clínicos como recidiva, óbito, sobrevida livre de doença e sobrevida total em pacientes com marcador HER2-low e ultra- low;

Buscar diferenças entre os desfechos clínicos de casos classificados como HER2-low e ultra-low.

4 Artigo redigido em inglês

Original Article

Title: Clinical Implications of HER2-Low and HER2-Ultralow Categories

Running Title: HER2-Low and HER2-Ultralow in Breast Cancer

Authors:

Dido Eliphaz Leão de Alencar¹, Giulizano Rizzotto Guimarães ², Adriana Vial Roehe ³

Affiliations:

¹Pathology Graduate Program - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

²Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

³ Pathology Graduate Program - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

ORCID IDs:

¹<https://orcid.org/0000-0001-6022-9171>

²<https://orcid.org/0000-0002-6294-7342>

³<https://orcid.org/0000-0001-6961-5837>

Corresponding Author:

Dido Eliphaz Leão de Alencar

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Av. Dr. Nilo Peçanha, 550, 802, Bela Vista, Porto Alegre,

Brazil Phone: +55 (51) 99172-7654

Email: didoelalencar@gmail.com

Conflict of Interest:

The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Purpose: This study aimed to evaluate the clinical, pathological, and survival outcomes associated with distinct levels of HER2 expression in breast cancer patients, specifically comparing the “HER2-ultra-low,” “HER2-low,” and “HER2-0” subgroups. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 171 breast cancer patients. HER2 expression was determined by immunohistochemistry and categorized as ultra-low, low, or HER2-0. Clinicopathological data—including hormone receptor status, histological grade, Ki-67 proliferation index, and pathological staging—were extracted from medical records. Statistical analyses included Welch’s ANOVA for continuous variables, Kaplan–Meier survival analysis with a 60-month landmark, and multivariate Cox regression to assess the association between HER2 subgroups and survival outcomes. A significance level of $p < 0.05$ was adopted. **Results:** The patient cohort was distributed as follows: HER2-ultra-low (27.5%), HER2-low (49.1%), and HER2-0 (23.4%). No significant differences were observed among the groups for recurrence, hormone receptor status, clinical stage, histological grade, or pathological staging. The Ki-67 index differed significantly across groups ($p = 0.047$), with the HER2-0 group exhibiting lower values compared to the others. Kaplan–Meier analysis revealed significant differences in overall survival (Log-rank $p < 0.05$), with the HER2-ultra-low subgroup demonstrating the highest median survival (47.5 months; 95% CI: 43.0–58.0), followed by the HER2-0 and HER2-low groups. In the multivariate Cox model ($n = 169$; 123 events) the low group (compared to the ultra-low group) had a significantly higher risk of events (HR = 2.05; 95% CI: 1.32–3.19; $p = 0.001$), while the HER2-0 group did not reach statistical significance (HR = 1.53; 95% CI: 0.89–2.64; $p = 0.126$). Additionally, increased Ki-67 levels were associated with poorer prognosis (HR = 1.02; $p < 0.001$), whereas estrogen receptor positivity exerted a protective effect (HR = 0.65; $p = 0.049$). **Conclusion:** The findings suggest that the HER2-ultra-low subgroup is associated with a more favorable prognosis compared to the HER2-low subgroup, while differences between HER2-low and HER2-0 are less pronounced. These results highlight the clinical relevance of refined HER2 stratification in breast cancer and support its potential utility in guiding therapeutic decision-making. Further prospective studies are warranted to confirm these observations and to address the limitations inherent to the retrospective, single-center design.

Keywords:

Breast Neoplasms; Receptor ErbB-2; Prognosis; Immunohistochemistry; Molecular Pathology.

Introduction

Breast cancer is the most incident type of cancer worldwide, accounting for approximately 12% of all new cases and representing the leading cause of death among women [1]. Projections suggest that, without significant advances in early detection and treatment access, the annual number of deaths may exceed one million women by 2040. Five-year survival rates vary considerably: they surpass 90% in high-income countries but fall to 66% in India and 40% in South Africa, while in Brazil, the estimated five-year survival is 59.6% [2, 3]. National statistics forecast approximately 73,610 new cases for the 2023–2025 period, with the highest incidence observed in the South and Southeast regions; for instance, in Rio Grande do Sul the adjusted incidence rate is 36.60 cases per 100,000 women [4].

Historically, the evaluation of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in breast cancer has been performed using immunohistochemistry (IHC), with scores ranging from 0 to 3+. According to CAP/ASCO guidelines, tumors scoring 3+ are considered HER2-positive, whereas those with scores of 0, 1+, or 2+ have been traditionally classified as HER2-negative [5]. However, this binary classification excludes potential subgroups that exhibit low, yet detectable, levels of HER2 expression. Recent clinical trials, such as Destiny-Breast4 [6] and Destiny-Breast6 [7], introduced the concepts of “HER2-low” (encompassing IHC scores of 1+ and 2+/ISH-negative) and “HER2-ultra-low,” thereby expanding the spectrum of HER2 expression and its therapeutic implications. Notably, antibody–drug conjugates (ADCs), such as trastuzumab deruxtecan, demonstrated clinical efficacy even in tumors with low HER2 levels, partly due to the bystander effect that allows the cytotoxic payload to diffuse to adjacent tumor cells.

Beyond therapeutic considerations, refined stratification of HER2 expression revealed clinically and molecularly distinct features. Tumors classified as HER2-low are generally associated with higher hormone receptor (ER and PR) expression [8, 9, 10, 11, 12], lower histological grade [10]. Proliferation index (Ki-67) have divergent data [11, 13, 14]. In contrast, the HER2-ultra-low subgroup may exhibit intermediate characteristics or, in some studies, even higher Ki-67 indices and greater lymph node involvement, although these differences do not always translate into significant variations in overall or disease-free survival [11, 15, 16, 17].

Considering these controversies and the need to better understand the prognostic impact of various levels of HER2 expression, this study, conducted at a reference unit in Southern Brazil, aims to evaluate the clinical, pathological, and survival outcomes associated with HER2-ultra-low, HER2-low, and HER2-0 breast cancer subgroups.

Materials and Methods

This cross-sectional study retrospectively analyzed 171 paraffin-embedded samples obtained from a previous study database. The study adhered to ethical guidelines and received approval from Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre ethics committee, and the patients signed a term of consent agreeing to participate. Included patients were female previously classified as HER2-negative, with adequate samples available for immunohistochemical reassessment. Exclusion criteria comprised cases with

HER2 2+ status without ISH- confirmed amplification, incomplete clinical data, or inadequate sample quality.

New slides were prepared and evaluated using a double-checking protocol with the HER2 antibody (1:400; Anti-ErbB2 / HER2 antibody [3B5] Mouse ABCAM®). Based on the immunohistochemical staining patterns, tumors were reclassified as follows: **HER2-zero**: No staining or weak staining in less than 10% of cells. **HER2-low**: Weak staining in more than 10% of cells (IHC 1+ or 2+/ISH-negative). **HER2-ultralow**: Weak staining in less than 10% of tumor cells. Clinicopathological information was then extracted from medical records and integrated into the study database for the analyses.

Subsequently, data processing and statistical analyses were performed using R software (version 4.4; R Core Team, 2024) with the jamovi graphical interface (version 2.6.1.9; The jamovi Project, 2024). The following R packages were employed: *finalfit* (for generating regression tables—including linear, logistic, and survival models), *survival* and *survminer* (for survival analysis), *nnet* (for neural network models and multinomial regressions), and *vcd* (for visualizing categorical data). During variable selection and adjustment, arbitrary dichotomization of continuous predictors was avoided to preserve their variability. All data processing and analyses were documented in scripts and reports in accordance with best practices for scientific reproducibility. After the initial slide review, the HER2 status was confirmed and recorded using MS Excel (Office365, version 2407).

Results

The final sample comprised 171 breast cancer patients, categorized according to HER2 expression levels as “ultra-low” (n = 47; 27.5%), “low” (n = 84; 49.1%), and “HER2-0” (n = 40; 23.4%). Categorical variables exhibited minimal missing data (between 1 and 6 cases per variable). No statistically significant differences were found among the groups regarding recurrence ($p = 0.615$), estrogen receptor (ER) status ($p = 0.340$), progesterone receptor status ($p = 0.288$), clinical stage ($p = 0.251$), grade ($p = 0.202$), histological type ($p = 0.103$), molecular subtype ($p = 0.678$), or pathological staging (pT: $p = 0.791$; pN: $p = 0.122$; pM: $p = 0.159$). Five-year survival also did not differ significantly ($p = 0.137$). The distribution between the groups is showed in Table 1-0.

Mean ages, among the subgroups, ranged from 52.8 to 55.0 years (SD: 10–13 years) (Figure 1-0), and tumor sizes were homogeneous (mean between 2.78 and 2.94 cm; SD: 1.80–2.36 cm) (Figure 2-0), always considering a 95% confidence interval (CI) and a significance level of $p < 0.05$. (Figure 2-0).

Evaluation of Ki-67 revealed mean values of 20.38% in the ultra-low group, 21.43% in the low group, and 14.78% in the HER2-0 group. Welch’s ANOVA indicated significant differences among the groups ($p = 0.047$), with post hoc tests showing significance only between the low and HER2-0 groups ($p = 0.045$; difference = 6.65 percentage points) (Figure 3-0).

The Kaplan–Meier survival curve, using a 60-month landmark, demonstrated significant differences in survival among the groups (Log-rank $p < 0.05$). The ultra-low group exhibited the highest survival probability, with a median survival of 47.5 months (95% CI: 43.0–58.0), followed by the HER2-0 group (38.5 months; upper limit not reached)

and the low group (33.0 months; 95% CI: 29.0–38.0) (Figure 4-0).

Multivariate analysis using Cox regression included the following variables: HER2 category (ultra-low, low, and HER2-0), estrogen receptor (ER) status (negative/positive), pathological metastasis stage (pM0/pM1), Ki-67 (continuous), and age (continuous). In 169 patients (with no missing data) and 123 events, the model was globally significant (Likelihood Ratio Test, $p < 0.05$), with a c-index of 0.640 and a pseudo-R² of 0.161. Compared to the ultra-low group, the low group exhibited a significantly higher risk of events (HR = 2.05; 95% CI: 1.32–3.19; $p = 0.001$), whereas the HER2-0 group did not reach statistical significance (HR = 1.53; 95% CI: 0.89–2.64; $p = 0.126$). Ki-67 was significantly associated with bad outcome (HR = 1.02; 95% CI: 1.01–1.03; $p < 0.001$), and ER expression exerted a protective effect (HR = 0.65; 95% CI: 0.42–1.00; $p = 0.049$).

Additionally, patients were stratified according to hormonal receptor status, resulting in the following groups: Low-ER⁺ (37.4%), Low-ER⁻ (11.7%), UL-ER⁺ (21.6%), UL-ER⁻ (5.8%), Zero-ER⁺ (19.9%), and Zero-ER⁻ (2.9%). The Kruskal–Wallis test identified significant differences for Ki-67 ($p = 0.02$), histological grade ($p < 0.001$), tumor size ($p = 0.017$), pathological staging for distant metastases (pM) ($p = 0.027$), disease-free survival ($p = 0.001$), and overall survival ($p < 0.002$). Survival analysis revealed that the UL-ER⁺ group had the best median survival (49.5 months; 95% CI: 43–N/A), while the Zero-ER⁻ group had the worst (21 months; 95% CI: 21–N/A) (Figure 4-0). In the Cox regression model, using the Low-ER⁺ group as the reference, the Low-ER⁻ group had an HR of 1.86 (95% CI: 1.08–3.19; $p = 0.025$), and the UL-ER⁺ group had an HR of 0.59 (95% CI: 0.36–0.96; $p = 0.035$). The remaining categories did not demonstrate statistically significant associations. Survival rates at 24 and 60 months corroborated these findings, with the UL-ER⁺ and Zero-ER⁺ groups exhibiting better outcomes compared to the Low-ER⁻ group (Figure 5- 0).

Discussion

In this retrospective study of 171 breast cancer patients, individuals were stratified by HER2 expression into “ultra-low,” “low,” and “HER2-0” groups, with a mean follow-up of 60-month landmark analysis. Although clinicopathological characteristics (including hormonal receptor status, clinical stage, histological grade, molecular subtype, and pT, pN, and pM classifications) were homogeneous across groups, the ultra-low group demonstrated superior survival, with a median of 47.5 months by Kaplan–Meier analysis and a significantly lower risk of bad outcome compared to the low group (HR = 3.17; 95% CI: 1.04–9.68; $p = 0.043$).

The comparison between “HER2-low” and “HER2-0” revealed no significant differences in survival, corroborating previous studies [8, 10, 11, 13, 15, 17]. In some reports, the prognostic impact between “HER2-ultra-low” and “HER2-low” varies according to factors such as hormonal receptor positivity and pathological complete response, which may explain discrepancies with our finding of improved survival in the ultra-low group[15, 17].

Regarding hormonal receptor (HR) expression, no significant differences in frequency were observed among the subgroups, although ER positivity demonstrated a protective effect in the multivariate model, reinforcing its established prognostic role (as also

reported in the literature [15, 9, 18]). With respect to Ki-67, the mean indices were similar between the ultra-low (20.38%) and low (21.43%) groups but were significantly lower in the HER2-0 group (14.78%), which aligns with the findings of Xu et al.[18] and Liu et al. [10], despite methodological differences that may account for conflicting results in other studies.

Furthermore, no significant associations were found between complete pathological response, angiolymphatic invasion, or lymph node involvement and the different levels of HER2 expression, contrasting with some reports that indicate greater nodal involvement in the low and ultra-low groups. Such discrepancies may be related to differences in population profiles, inclusion criteria, and clinical staging at diagnosis.

In summary, the results suggest that “HER2-ultra-low” status may be associated with a more favorable prognosis, particularly when considering the protective effect of hormonal receptors. This finding underscores the need for more refined stratification of HER2 to better direct therapeutic decisions and prognostic strategies.

Conclusions

Despite the apparent clinical and pathological similarities among the HER2 subgroups, the findings suggest that the “HER2-ultra-low” pattern may represent a distinct biological phenotype with a more favorable survival prognosis. Conversely, the absence of significant differences between “HER2-low” and “HER2-0” raises questions regarding the clinical impact of isolating the “HER2-low” category, as evidenced in both our sample and previous studies.

The Ki-67 index reaffirmed its utility as a prognostic marker, although its routine application should be approached with caution due to interobserver variability. In this context, innovations in digital pathology and artificial intelligence may contribute to greater standardization and precision in these analyses.

Limitations of this study include its retrospective, single-center design, a relatively small sample size, and the violation of the proportional hazards assumption in the Cox model for the HER2 variable, which necessitates cautious interpretation of the results. Uncontrolled factors, such as tumor heterogeneity, varied therapeutic regimens, and socioeconomic influences, may also have impacted patient outcomes.

In conclusion, our data reinforce the importance of detailed stratification of HER2 and hormonal receptors in breast cancer, highlighting the need for prospective, multicenter studies that incorporate emerging technological approaches to improve diagnostic accuracy and therapeutic management.

Acknowledgements

I would like to express my sincere gratitude to the Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) for providing the antibodies and laboratory facilities necessary for this study. I am also grateful to the Statistical Support Center of the University for their assistance in data analysis.

References

1. World Health Organization. Breast cancer. 2025. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224064
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2022.
5. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105–22
6. Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1887–96
7. Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios CH, O’Shaughnessy JA, et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(22):2110–22
8. Guan F, Ju X, Chen L, Ren J, Ke X, Luo B, et al. Comparison of clinicopathological characteristics, efficacy of neoadjuvant therapy, and prognosis in HER2-low and HER2-ultralow breast cancer. *Diagn Pathol*. 2024;19(1):131
9. Li Y, Tsang JY, Tam F, Loong T, Tse GM. Comprehensive characterization of HER2-low breast cancers: implications in prognosis and treatment. *eBioMedicine*. 2023;91:104571
10. Li Y, Abudureheiyimu N, Mo H, Guan X, Lin S, Wang Z, et al. In real life, low-level HER2 expression may be associated with better outcome in HER2-negative breast cancer: a study of the National Cancer Center, China. *Front Oncol*. 2022;11:774577
11. Liu CG, Li YF, Ma TY, Lv M, Lv ZD, Wang YY, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of early-stage HER2 low-expression breast cancer: a single-center retrospective study. *Front Oncol*. 2023;13
12. Xu H, Han Y, Wu Y, Wang Y, Li Q, Zhang P, et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of HER2-Low Early-Stage Breast Cancer: A Single-Institution Experience. *Front Oncol*. 2022;12:906011

13. Shu L, Tong Y, Li Z, Chen X, Shen K. Can HER2 1+ breast cancer be considered as HER2-low tumor? A comparison of clinicopathological features, quantitative HER2 mRNA levels, and prognosis among HER2-negative breast cancer. *Cancers*. 2022;14(17):4250
14. Won HS, Ahn J, Kim Y, Kim JS, Song JY, Kim HK, et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res*. 2022;24(1):22
15. Chen Z, Jia H, Zhang H, Chen L, Zhao P, Zhao J, et al. Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low breast cancer? A study of 1363 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;202(2):313–23
16. Zhang H, Katerji H, Turner BM, Hicks DG. HER2-low breast cancers. *Am J Clin Pathol*. 2022;157(3):328–36
17. Silva JL da, Carvalho GS, Albuquerque LZ, Rodrigues FR, Fernandes PV, Kischinhevsky D, et al. Exploring real-world HER2-low data in early-stage triple-negative breast cancer: insights and implications. *BCTT*. 2023;15:337–47
18. Xu H, Han Y, Wu Y, et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of HER2-Low Early-Stage Breast Cancer: A Single-Institution Experience. *Front Oncol* 2022;12:906011

Tables

Table 1-0 – Variable distribution between groups

	n	Ultra-low	%	Low	%	Zero	%	p
Total	171							
Histological type								0.103
Intraductal	0	0,00%		0	0,00%	2	1,17%	
Non-special Type	36	21,05%		70	40,94%	31	18,13%	
Special types	7	4,09%		8	4,68%	2	1,17%	
Invasive lobular	5	2,92%		5	2,92%	5	2,92%	
Molecular subtype								0.678
Luminal A	20	11,70%		31	18,13%	20	11,70%	
Luminal B	17	9,94%		35	20,47%	15	8,77%	
Basal-Like	9	5,26%		17	9,94%	5	2,92%	
Miss	1	0,58%		0	0,00%	1	0,58%	
Histological grade								0.202
1	5	2,92%		10	5,85%	0	0,00%	
2	24	14,04%		49	28,65%	28	16,37%	
3	17	9,94%		25	14,62%	11	6,43%	
Miss	1	0,58%		0	0,00%	1	0,58%	
Clinical staging								0.251
1	13	7,60%		22	12,87%	11	6,43%	
2	15	8,77%		29	16,96%	10	5,85%	
3	18	10,53%		31	18,13%	11	6,43%	
4	2	1,17%		3	1,75%	6	3,51%	
ER								0.340
Yes	37	21,64%		64	37,43%	35	20,47%	
No	10	5,85%		20	11,70%	5	2,92%	
PR								0.288
Yes	30	17,54%		54	31,58%	31	18,13%	
No	17	9,94%		30	17,54%	9	5,26%	
pT								0.791
pTis	3	1,75%		3	1,75%	4	2,34%	
pT1	19	11,11%		37	21,64%	15	8,77%	
pT2	14	8,19%		27	15,79%	13	7,60%	
pT3	4	2,34%		3	1,75%	2	1,17%	
pT4	7	4,09%		16	9,36%	5	2,92%	
Miss	1	0,58%		1	0,58%	1	0,58%	
pN								0.122
pN0	22	12,87%		48	28,07%	26	15,20%	
pN1	16	9,36%		15	8,77%	3	1,75%	
pN2	6	3,51%		11	6,43%	8	4,68%	
pN3	3	1,75%		5	2,92%	2	1,17%	
Miss	1	0,58%		3	1,75%	1	0,58%	
pM								0.159
pM1	4	2,34%		3	1,75%	5	2,92%	
pM0	43	25,15%		81	47,37%	34	19,88%	
Miss	1	0,58%		0		0		
RT								
Yes	42	24,56%		72	42,11%	29	16,96%	
No	4	2,34%		10	5,85%	10	5,85%	
Miss	1	0,58%		1	0,58%	3	1,75%	
QT								
Yes	23	13,45%		40	23,39%	19	11,11%	
No	24	14,04%		44	25,73%	19	11,11%	
Miss	1	0,58%		1	0,58%	0	0,00%	
Homonotherapy								
Yes	36	21,05%		63	36,84%	30	17,54%	
No	9	5,26%		18	10,53%	7	4,09%	
Complete pathological response								
Yes	5	2,92%		4	2,34%	2	1,17%	
No	13	7,60%		27	15,79%	12	7,02%	
Miss	36	21,05%		30	17,54%	42	24,56%	
Recurrence								0.615
Yes	7	4,09%		70	40,94%	37	21,64%	
No	39	22,81%		14	8,19%	4	2,34%	

(Continuation of Table 1-0)

		Mean	Standart deviation	p
Age	Ultra-Low	53.53	10.61	0.612
	Low	55.02	13.05	
	Zero	52.8	12.24	
Ki67	Ultra-Low	20.38	19.32	0.045
	Low	21.43	17.83	
	Zero	14.78	12.16	
Tumoral size (cm)	Ultra-Low	2.88	1.8	0.934
	Low	2.78	2.25	
	Zero	2.94	2.35	

Figures

Figure 1-0 – Age Distribution by HER2 Subtypes.

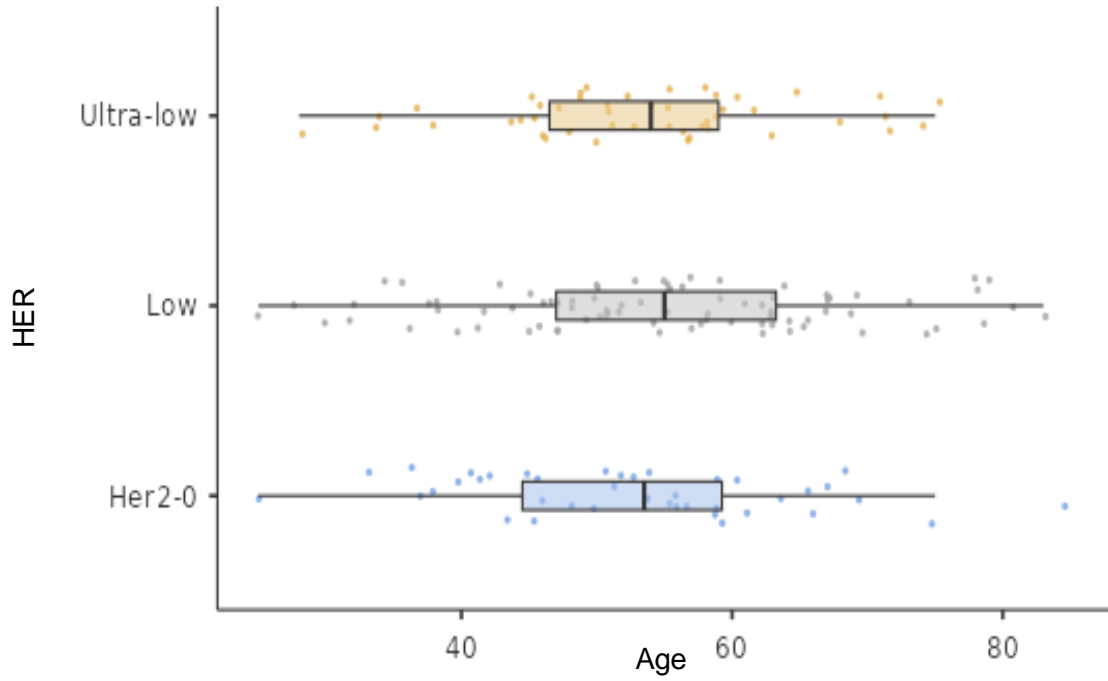


Figure 2-0 – Tumor size distribution by HER2 Subtypes.

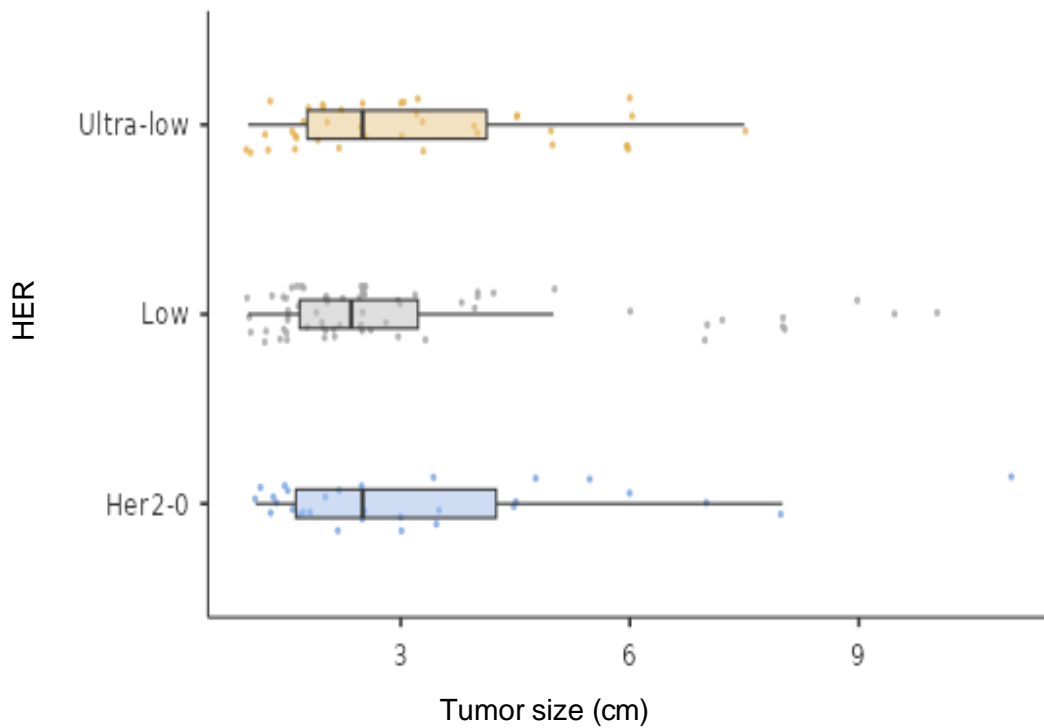


Figure 3-0 – Ki67 by HER2 subtypes.

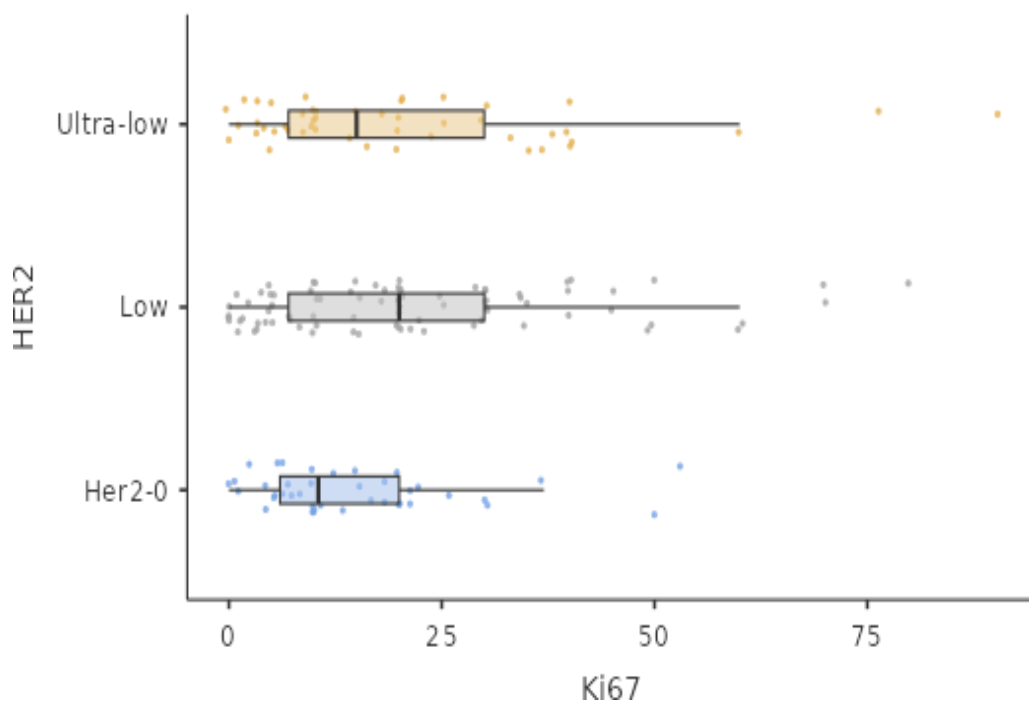


Figure 4-0 - Kaplan-Meier Survival curves by HER2 Subtypes

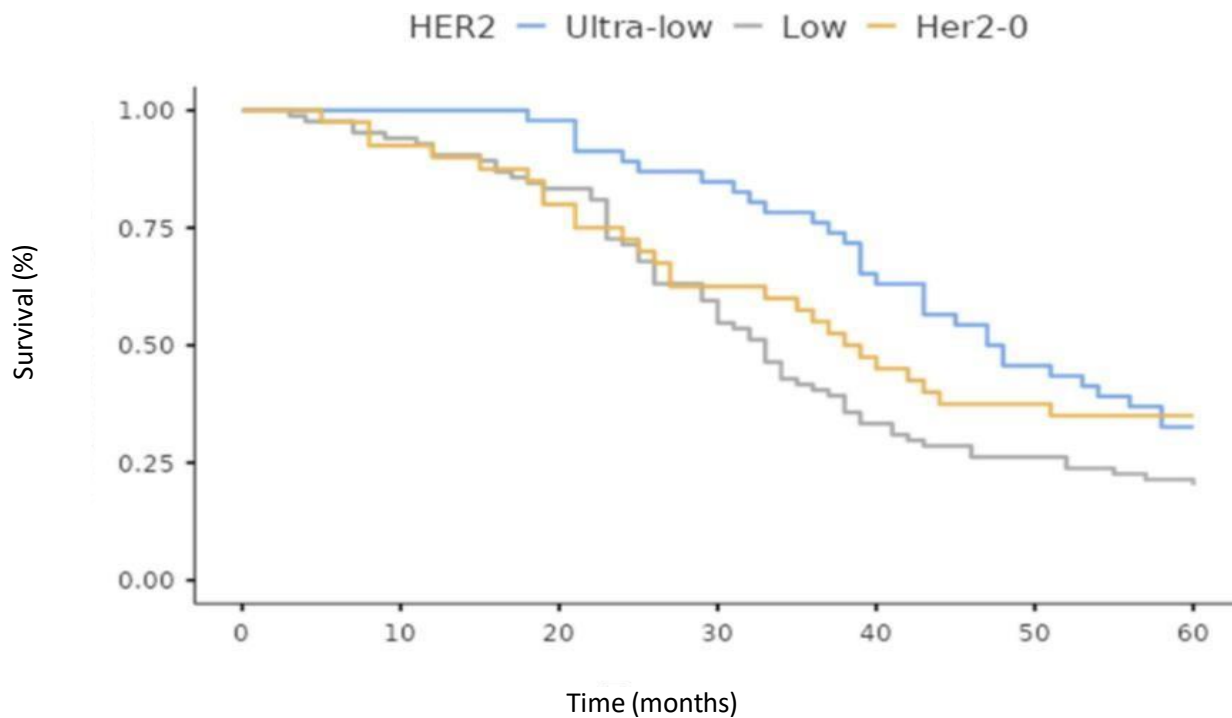


Figure 5-0 - Kaplan-Meier Survival Curves by HER2 Expression Level (Low, Ultra- Low, Zero) and Hormone Receptor Status

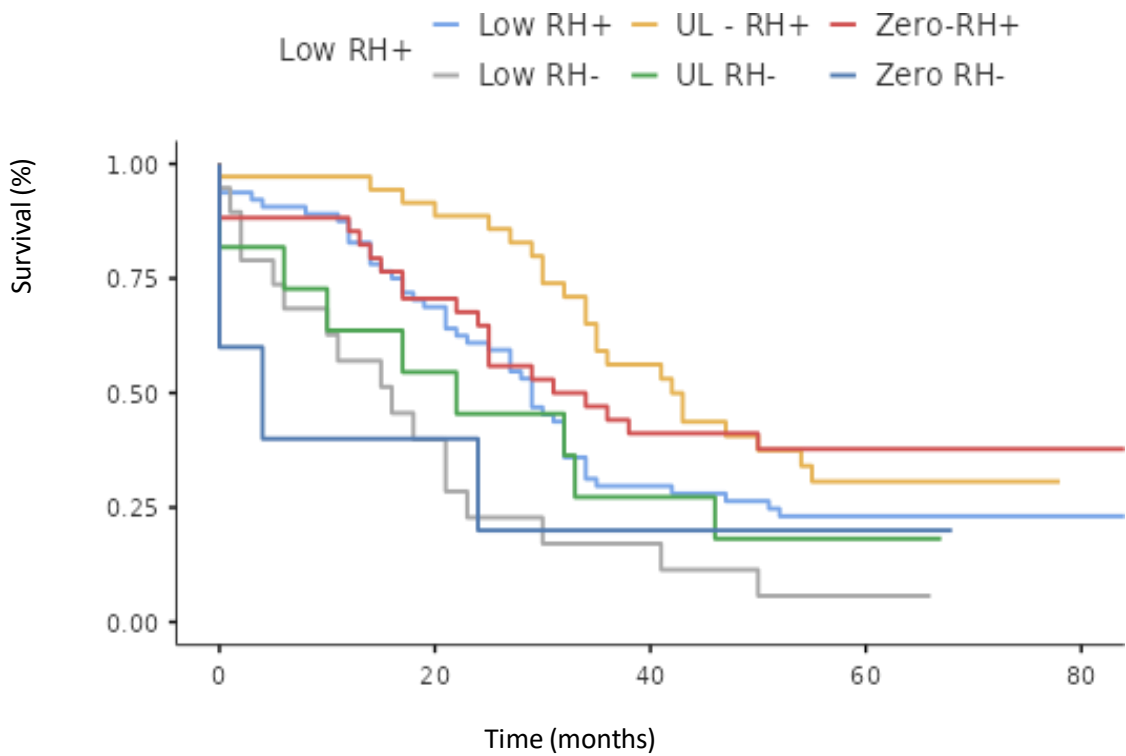
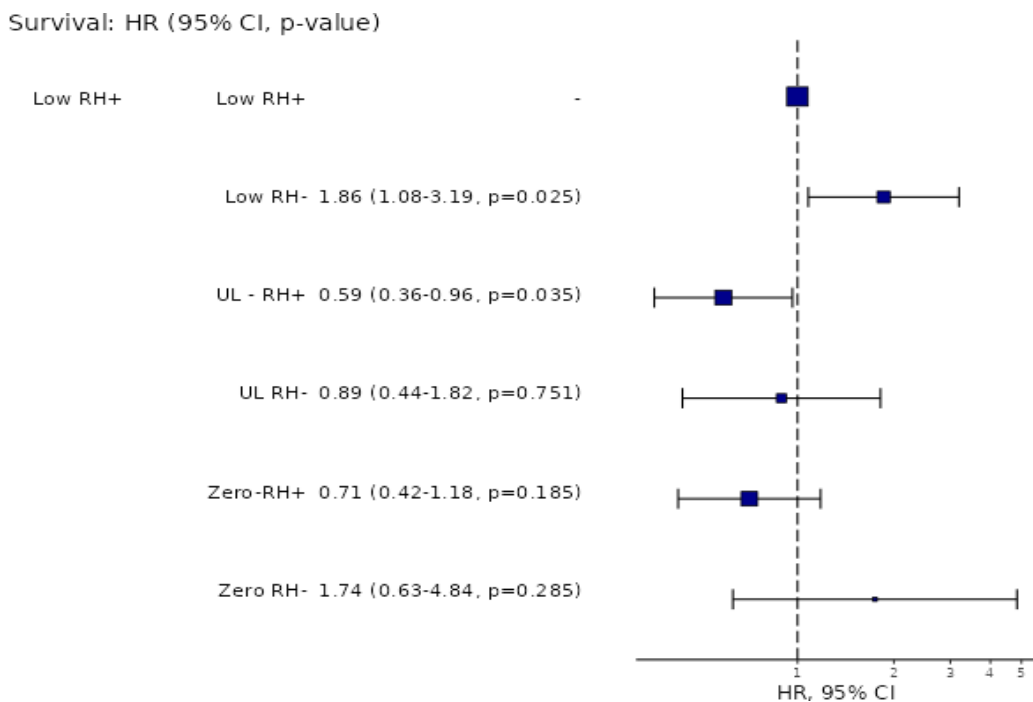


Figure 6-0 - Forest Plot of Hazard Ratios by HER2 Subtype (Low, Ultra-Low, Zero) and Hormone Receptor Status



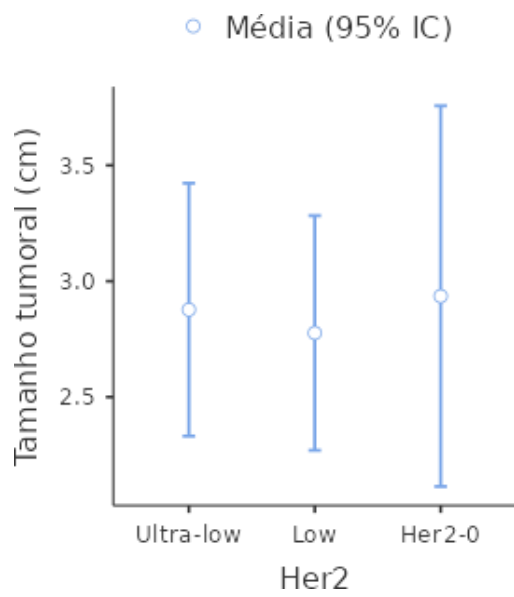
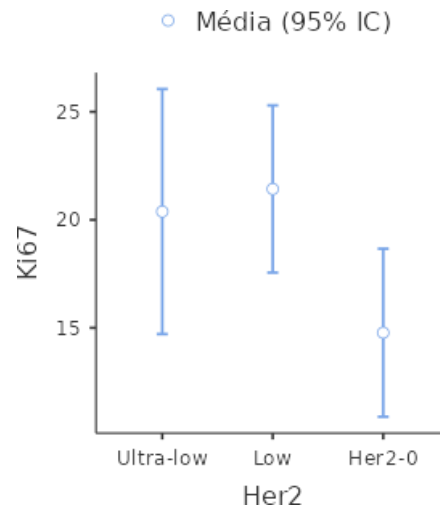
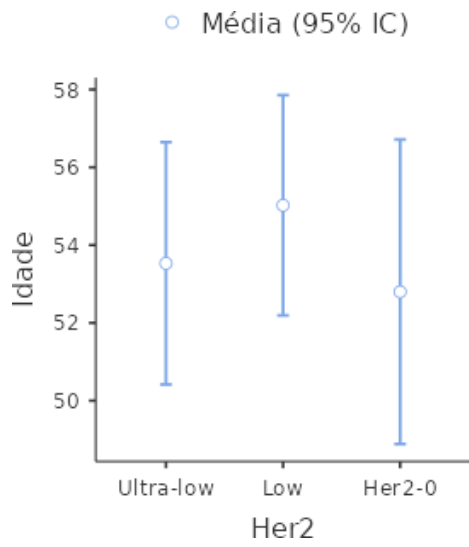
5 Apêndice 1

ANOVA a um fator

	F	gl1	gl2	p
Idade	0.4931	2	93.7	0.612
Ki67	3.2109	2	96.9	0.045
Tamanho tumoral (cm)	0.0680	2	79.6	0.934

Descritivas de Grupo

	Her2	N	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Idade	Ultra-low	47	53.53	10.61	1.548
	Low	84	55.02	13.05	1.424
	Her2-0	40	52.80	12.24	1.935
Ki67	Ultra-low	47	20.38	19.32	2.818
	Low	84	21.43	17.83	1.945
	Her2-0	40	14.78	12.16	1.923
Tamanho tumoral (cm)	Ultra-low	44	2.88	1.80	0.271
	Low	78	2.78	2.25	0.254
	Her2-0	34	2.94	2.35	0.404

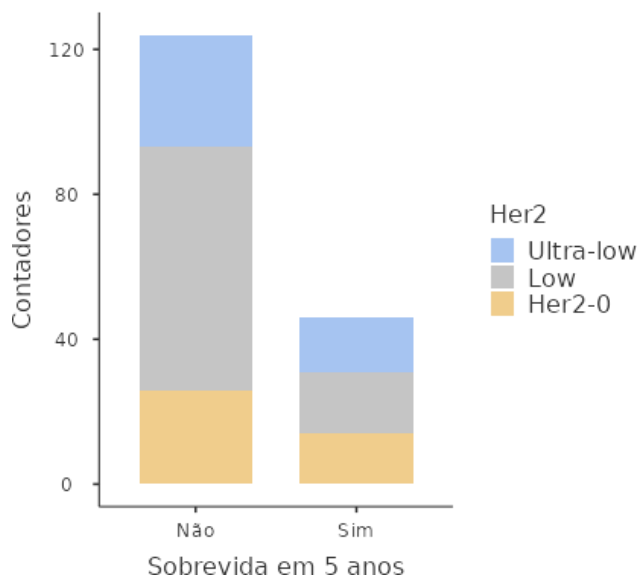


Her2	Sobrevida em 5 anos		Total
	Não	Sim	
Ultra-low	31	15	46
Low	67	17	84
Her2-0	26	14	40
Total	124	46	170

Testes χ^2

	Valor	gl	p
χ^2	3.98	2	0.137
N	170		

Gráficos



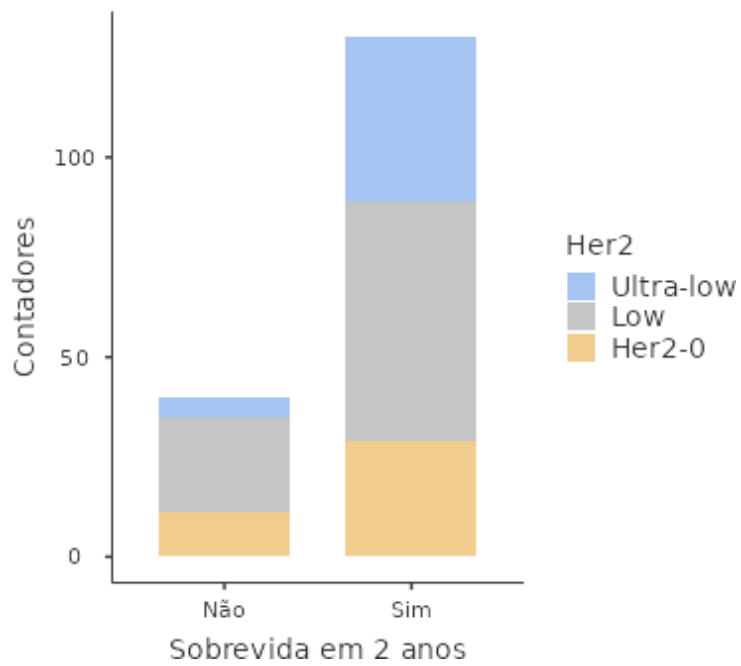
Sobrevida em 2 anos

Her2	Sobrevida em 2 anos		Total
	Não	Sim	
Ultra-low	5	41	46
Low	24	60	84
Her2-0	11	29	40
Total	40	130	170

Testes χ^2

	Valor	gl	p
χ^2	5.63	2	0.060
N	170		

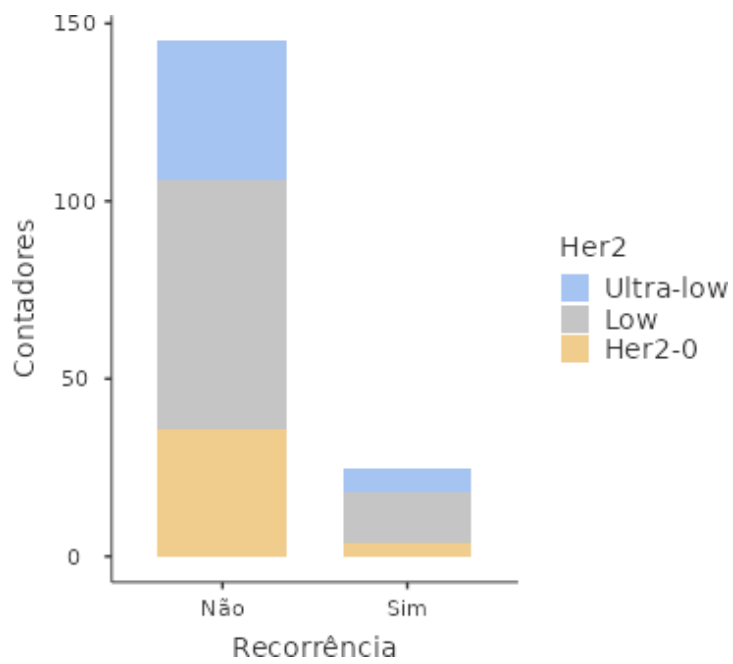
Gráficos



Her2	Recorrência		Total
	Não	Sim	
Ultra-low	39	7	46
Low	70	14	84
Her2-0	36	4	40
Total	145	25	170

Testes χ^2			
	Valor	gl	p
χ^2	0.973	2	0.615
N	170		

Gráficos

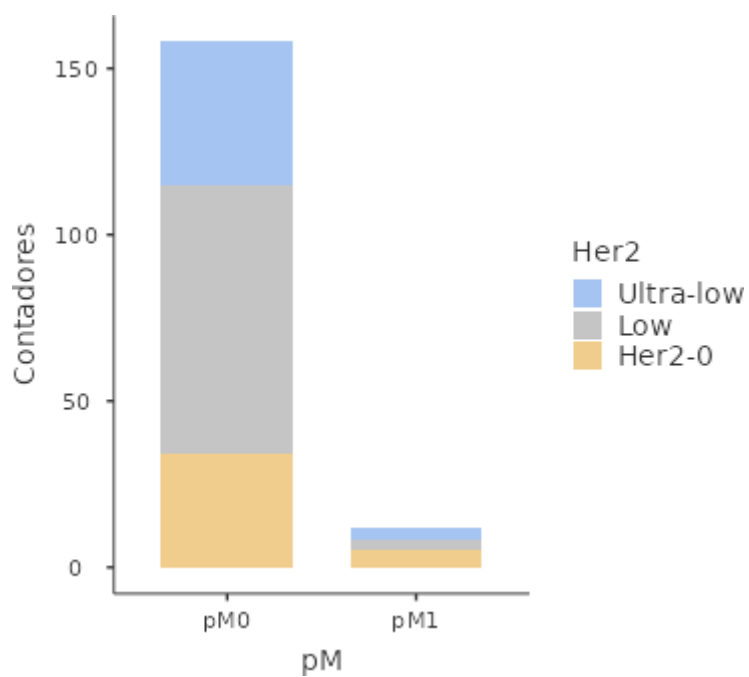


Her2	pM		Total
	pM0	pM1	
Ultra-low	43	4	47
Low	81	3	84
Her2-0	34	5	39
Total	158	12	170

Testes χ^2

	Valor	gl	p
χ^2	3.68	2	0.159
N	170		

Gráficos

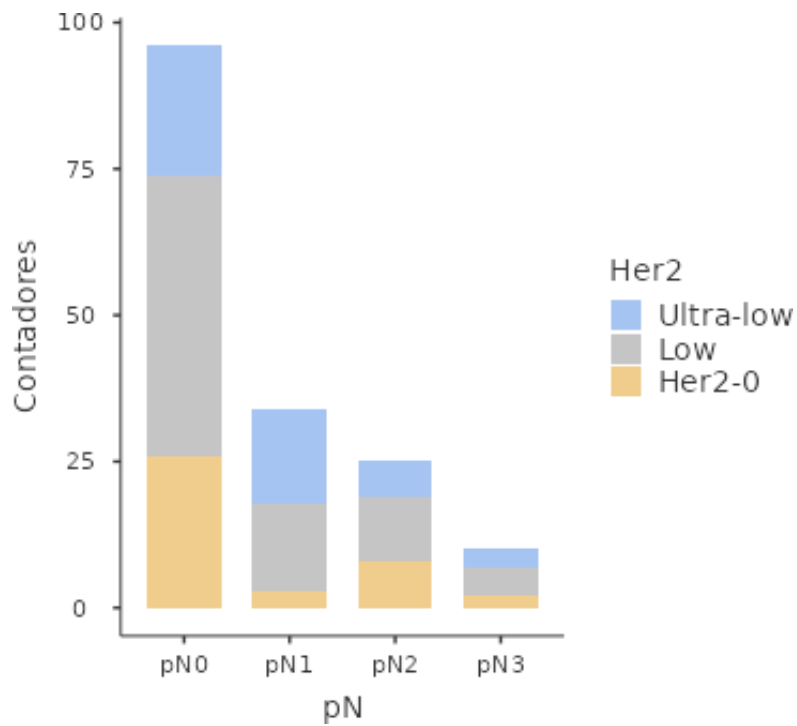


Her2	pN				Total
	pN0	pN1	pN2	pN3	
Ultra-low	22	16	6	3	47
Low	48	15	11	5	79
Her2-0	26	3	8	2	39
Total	96	34	25	10	165

Testes χ^2

	Valor	gl	p
χ^2	10.1	6	0.122
N	165		

Gráficos

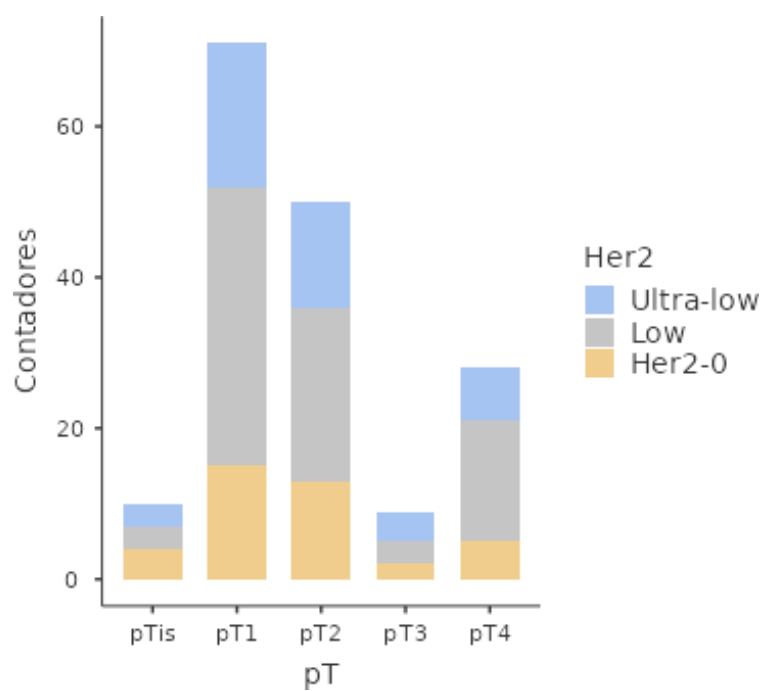


Her2	pT					Total
	pTis	pT1	pT2	pT3	pT4	
Ultra-low	3	19	14	4	7	47
Low	3	37	23	3	16	82
Her2-0	4	15	13	2	5	39
Total	10	71	50	9	28	168

Testes χ^2

	Valor	gl	p
χ^2	4.68	8	0.791
N	168		

Gráficos



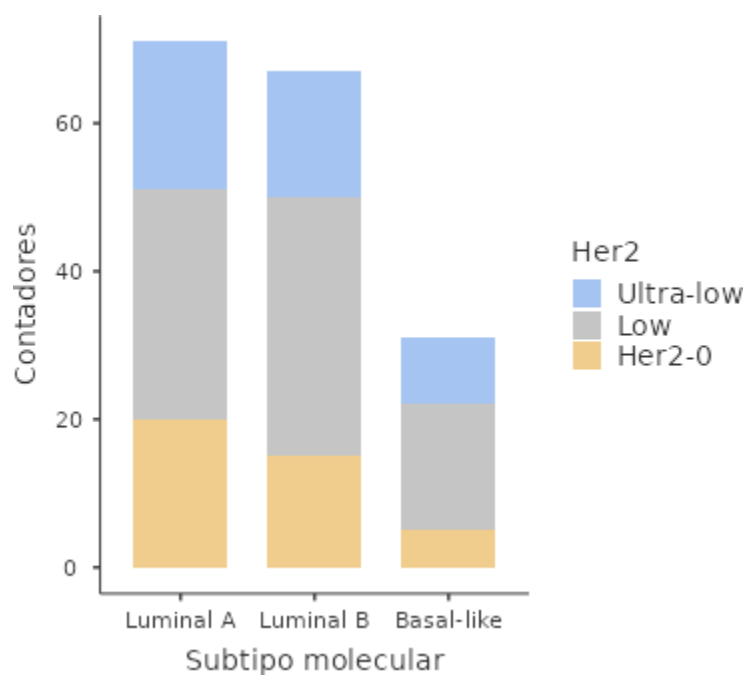
Subtipo molecular

Her2	Luminal A	Luminal B	Basal-like	Total
Ultra-low	20	17	9	46
Low	31	35	17	83
Her2-0	20	15	5	40
Total	71	67	31	169

Testes χ^2

	Valor	gl	p
χ^2	2.31	4	0.678
N	169		

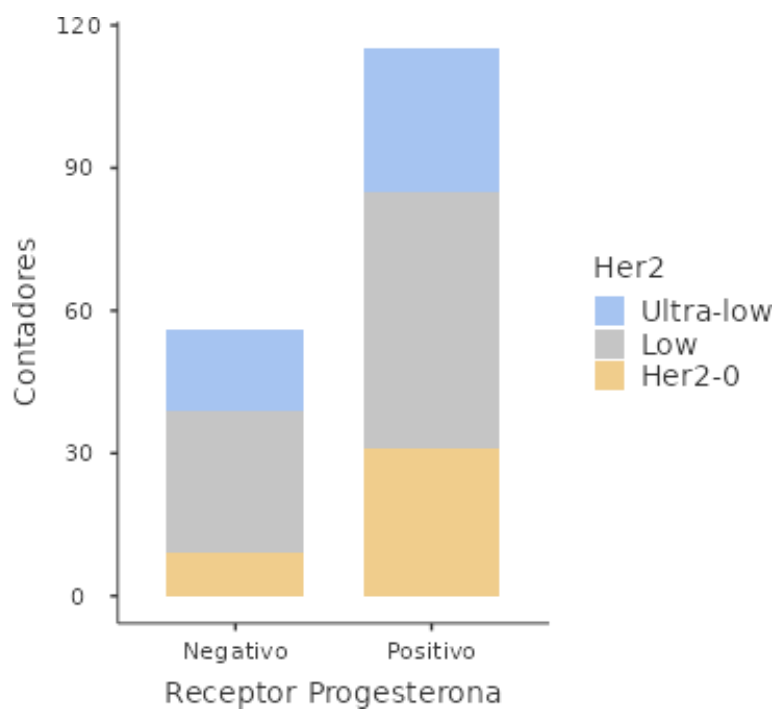
Gráficos



Her2	Receptor Progesterona		Total
	Negativo	Positivo	
Ultra-low	17	30	47
Low	30	54	84
Her2-0	9	31	40
Total	56	115	171

Testes χ^2

	Valor	gl	p
χ^2	2.49	2	0.288
N	171		

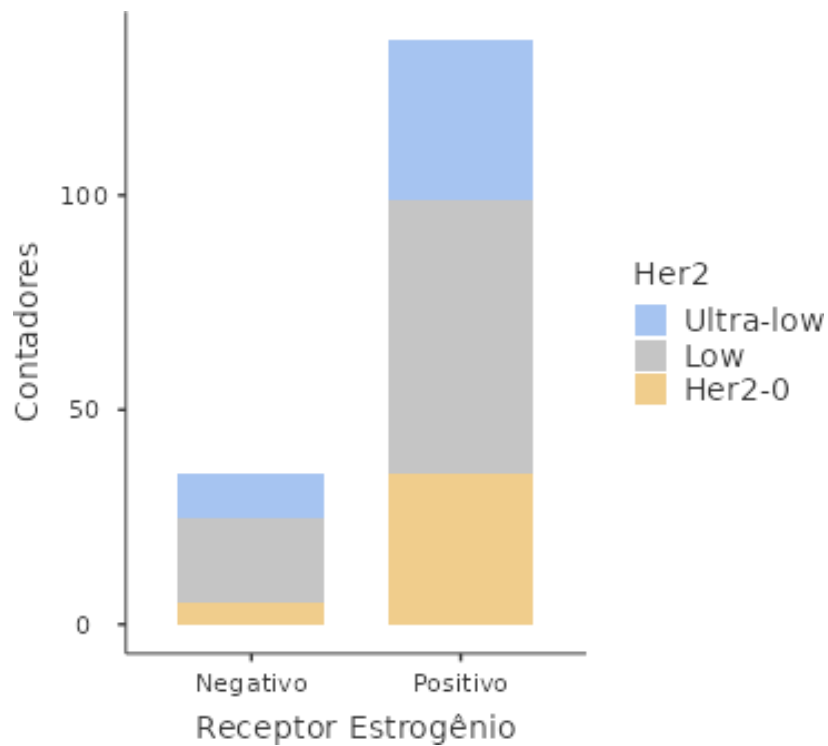


Receptor de estrogênio

Her2	Negativo	Positivo	Total
Ultra-low	10	37	47
Low	20	64	84
Her2-0	5	35	40
Total	35	136	171

Testes χ^2

	Valor	gl	p
χ^2	2.16	2	0.340
N	171		

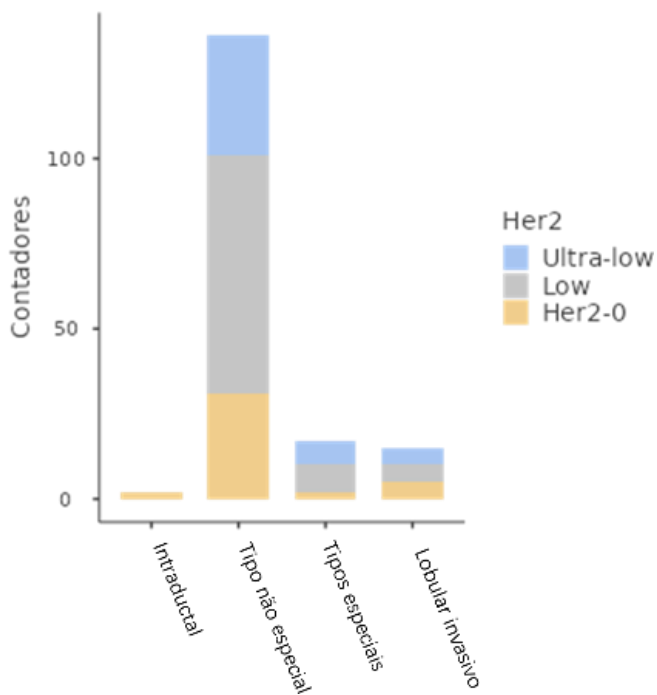


Tipo histológico

Her2	Intraductal	Tipo não especial	Tipo especial	Lobular invasivo	Total
Ultra-low	0	35	7	5	47
Low	0	70	8	5	83
Her2-0	2	31	2	5	40
Total	2	136	17	15	170

Testes χ^2

	Valor	gl	p
χ^2	10.6	6	0.103
N	170		



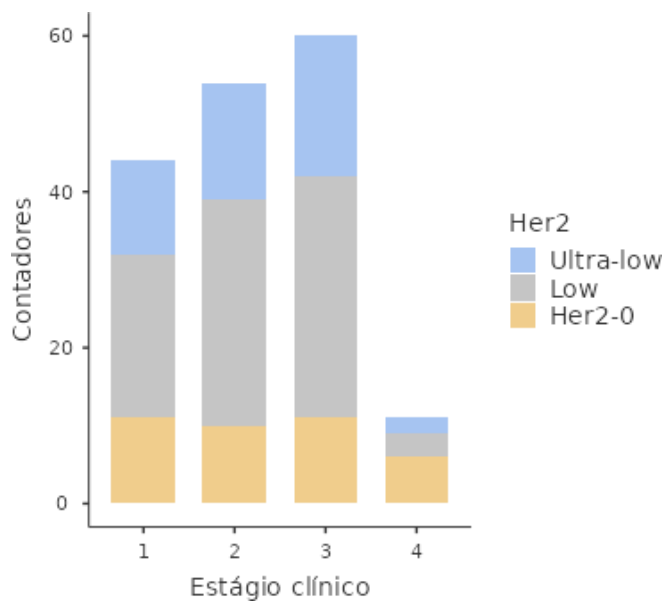
Estágio clínico

Her2	1	2	3	4	Total
Ultra-low	12	15	18	2	47
Low	21	29	31	3	84
Her2-0	11	10	11	6	38
Total	44	54	60	11	169

Testes χ^2

	Valor	gl	p
χ^2	7.83	6	0.251
N	169		

Gráficos

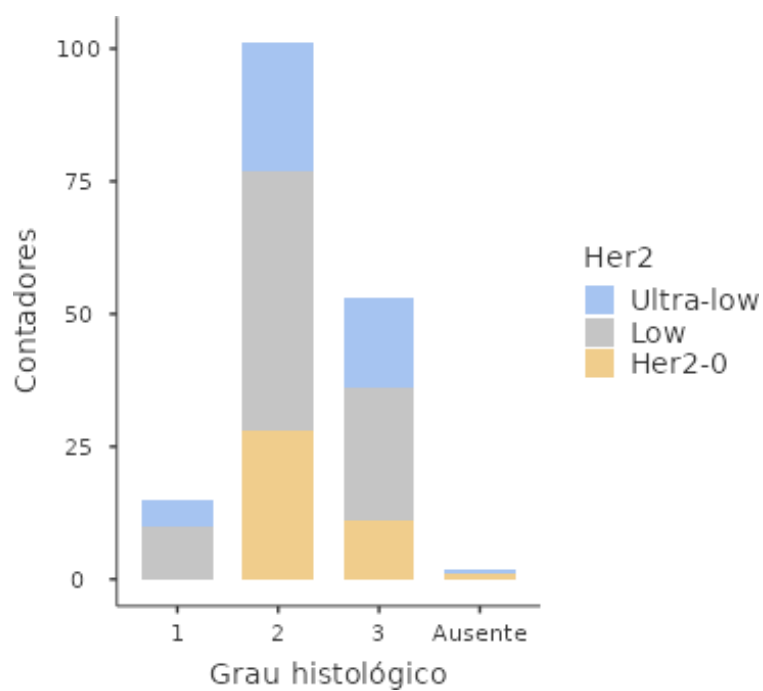


Her2	Grau histológico				Total
	1	2	3	Ausente	
Ultra-low	5	24	17	1	47
Low	10	49	25	0	84
Her2-0	0	28	11	1	40
Total	15	101	53	2	171

Testes χ^2

	Valor	gl	p
χ^2	8.52	6	0.202
N	171		

Gráficos



ANOVA a um fator (Welch)

	F	gl1	gl2	p
Ki67	3.17	2	84.6	0.047

Verificação de Pressupostos

Teste à Normalidade (Shapiro-Wilk)

	W	p
Ki67	0.890	<.001

Nota. Um p-value pequeno sugere a violação do pressuposto da normalidade

Teste à Homogeneidade de Variâncias (Levene)

	F	gl1	gl2	p
Ki67	2.99	2	168	0.053

Testes Post Hoc

Teste Post-hoc de Games-Howell

		Ultra-low	Low	Her2-0
Ultra-low	Diferença média	—	-0.514	5.92
	p-value	—	0.989	0.261
Low	Diferença média		—	6.43
	p-value		—	0.045
Her2-0	Diferença média			—
	p-value			—

6 Apêndice 2

Estatística Descritiva

Estatística Descritiva

	Low RH+	N	Omisso	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
Reposta patológica completa	Low RH+	24	40	0.282	0	1
	Low RH-	7	13	0.488	0	1
	UL - RH+	14	23	0.363	0	1
	UL RH-	4	7	0.500	0	1
	Zero-RH+	11	23	0.405	0	1
	Zero RH-	3	2	0.000	0	0
Radioterapia	Low RH+	63	1	0.353	0	1
	Low RH-	19	1	0.229	0	1
	UL - RH+	35	2	0.323	0	1
	UL RH-	11	0	0.000	1	1
	Zero-RH+	34	0	0.448	0	1
	Zero RH-	5	0	0.447	0	1
Hormonioterapia	Low RH+	64	0	0.213	0	1
	Low RH-	17	3	0.332	0	1
	UL - RH+	35	2	0.169	0	1
	UL RH-	10	1	0.422	0	1
	Zero-RH+	32	2	0.246	0	1
	Zero RH-	5	0	0.000	0	0
Quimioterapia	Low RH+	64	0	0.502	0	1
	Low RH-	20	0	0.510	0	1
	UL - RH+	36	1	0.504	0	1
	UL RH-	11	0	0.505	0	1
	Zero-RH+	33	1	0.506	0	1
	Zero RH-	5	0	0.447	0	1
Grau histológico	Low RH+	64	0	0.555	1	3
	Low RH-	20	0	0.759	1	3
	UL - RH+	36	1	0.639	1	3
	UL RH-	10	1	0.483	2	3
	Zero-RH+	34	0	0.410	2	3
	Zero RH-	5	0	0.447	2	3

Estágio clínico	Low RH+	64	0	0.870	1	4
	Low RH-	20	0	0.813	1	3
	UL - RH+	37	0	0.887	1	4
	UL RH-	11	0	0.820	1	4
	Zero-RH+	34	0	1.094	0	4
	Zero RH-	5	0	1.673	0	4
Tipo histológico	Low RH+	64	0	0.584	2	4
	Low RH-	19	1	0.375	2	3
	UL - RH+	37	0	0.725	2	4
	UL RH-	11	0	0.405	2	3
	Zero-RH+	34	0	0.768	1	4
	Zero RH-	5	0	0.447	1	2
Subtipo molecular	Low RH+	64	0	0.503	1	2
	Low RH-	19	1	0.501	1	3
	UL - RH+	36	1	0.504	1	2
	UL RH-	11	0	0.405	2	3
	Zero-RH+	34	0	0.500	1	2
	Zero RH-	5	0	0.000	3	3
pT	Low RH+	63	1	1.162	0	4
	Low RH-	19	1	1.311	0	4
	UL - RH+	37	0	1.097	0	4
	UL RH-	11	0	1.446	0	4
	Zero-RH+	33	1	1.139	0	4
	Zero RH-	5	0	1.140	0	3
pN	Low RH+	62	2	1.003	0	3
	Low RH-	17	3	0.943	0	3
	UL - RH+	37	0	1.054	0	3
	UL RH-	11	0	1.044	0	3
	Zero-RH+	33	1	0.603	0	2
	Zero RH-	5	0	1.517	0	3
pM	Low RH+	64	0	0.213	0	1
	Low RH-	20	0	0.000	0	0
	UL - RH+	37	0	0.229	0	1

	UL RH-	11	0	0.405	0	1
	Zero-RH+	33	1	0.292	0	1
	Zero RH-	5	0	0.548	0	1
Recorrência	Low RH+	64	0	0.315	0	1
	Low RH-	20	0	0.489	0	1
	UL - RH+	37	0	16.260	0	99
	UL RH-	11	0	0.467	0	1
	Zero-RH+	34	0	0.327	0	1
	Zero RH-	5	0	0.000	0	0

Frequências

Frequências de Reposta patológica completa

Reposta patológica completa	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
Não	Low RH+	22	34.9%	34.9%
	Low RH-	5	7.9%	42.9%
	UL - RH+	12	19.0%	61.9%
	UL RH-	1	1.6%	63.5%
	Zero-RH+	9	14.3%	77.8%
	Zero RH-	3	4.8%	82.5%
1	Low RH+	2	3.2%	85.7%
	Low RH-	2	3.2%	88.9%
	UL - RH+	2	3.2%	92.1%
	UL RH-	3	4.8%	96.8%
	Zero-RH+	2	3.2%	100.0%
	Zero RH-	0	0.0%	100.0%

Frequências de Radioterapia

Radioterapia	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
0	Low RH+	9	5.4%	5.4%
	Low RH-	1	0.6%	6.0%
	UL - RH+	4	2.4%	8.4%
	UL RH-	0	0.0%	8.4%
	Zero-RH+	9	5.4%	13.8%
	Zero RH-	1	0.6%	14.4%

1	Low RH+	54	32.3%	46.7%
	Low RH-	18	10.8%	57.5%
	UL - RH+	31	18.6%	76.0%
	UL RH-	11	6.6%	82.6%
	Zero-RH+	25	15.0%	97.6%
	Zero RH-	4	2.4%	100.0%

Frequências de Hormonioterapia

Hormonioterapia	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
0	Low RH+	3	1.8%	1.8%
	Low RH-	15	9.2%	11.0%
	UL - RH+	1	0.6%	11.7%
	UL RH-	8	4.9%	16.6%
	Zero-RH+	2	1.2%	17.8%
	Zero RH-	5	3.1%	20.9%
1	Low RH+	61	37.4%	58.3%
	Low RH-	2	1.2%	59.5%
	UL - RH+	34	20.9%	80.4%
	UL RH-	2	1.2%	81.6%
	Zero-RH+	30	18.4%	100.0%
	Zero RH-	0	0.0%	100.0%

Frequências de Quimioterapia

Quimioterapia	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
0	Low RH+	35	20.7%	20.7%
	Low RH-	9	5.3%	26.0%
	UL - RH+	20	11.8%	37.9%
	UL RH-	4	2.4%	40.2%
	Zero-RH+	18	10.7%	50.9%
	Zero RH-	1	0.6%	51.5%
1	Low RH+	29	17.2%	68.6%
	Low RH-	11	6.5%	75.1%
	UL - RH+	16	9.5%	84.6%
	UL RH-	7	4.1%	88.8%

Zero-RH+	15	8.9%	97.6%
Zero RH-	4	2.4%	100.0%

Frequências de Grau histológico

Grau histológico	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
1	Low RH+	7	4.1%	4.1%
	Low RH-	3	1.8%	5.9%
	UL - RH+	5	3.0%	8.9%
	UL RH-	0	0.0%	8.9%
	Zero-RH+	0	0.0%	8.9%
	Zero RH-	0	0.0%	8.9%
	2	Low RH+	44	26.0%
Low RH-		5	3.0%	37.9%
UL - RH+		21	12.4%	50.3%
UL RH-		3	1.8%	52.1%
Zero-RH+		27	16.0%	68.0%
Zero RH-		1	0.6%	68.6%
3	Low RH+	13	7.7%	76.3%
	Low RH-	12	7.1%	83.4%
	UL - RH+	10	5.9%	89.3%
	UL RH-	7	4.1%	93.5%
	Zero-RH+	7	4.1%	97.6%
	Zero RH-	4	2.4%	100.0%

Frequências de Estágio clínico

Estágio clínico	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
0	Low RH+	0	0.0%	0.0%
	Low RH-	0	0.0%	0.0%
	UL - RH+	0	0.0%	0.0%
	UL RH-	0	0.0%	0.0%
	Zero-RH+	1	0.6%	0.6%
	Zero RH-	1	0.6%	1.2%
1	Low RH+	17	9.9%	11.1%
	Low RH-	4	2.3%	13.5%

	UL - RH+	11	6.4%	19.9%
	UL RH-	1	0.6%	20.5%
	Zero-RH+	11	6.4%	26.9%
	Zero RH-	0	0.0%	26.9%
2	Low RH+	24	14.0%	40.9%
	Low RH-	5	2.9%	43.9%
	UL - RH+	11	6.4%	50.3%
	UL RH-	4	2.3%	52.6%
	Zero-RH+	9	5.3%	57.9%
	Zero RH-	1	0.6%	58.5%
3	Low RH+	20	11.7%	70.2%
	Low RH-	11	6.4%	76.6%
	UL - RH+	14	8.2%	84.8%
	UL RH-	5	2.9%	87.7%
	Zero-RH+	9	5.3%	93.0%
	Zero RH-	1	0.6%	93.6%
4	Low RH+	3	1.8%	95.3%
	Low RH-	0	0.0%	95.3%
	UL - RH+	1	0.6%	95.9%
	UL RH-	1	0.6%	96.5%
	Zero-RH+	4	2.3%	98.8%
	Zero RH-	2	1.2%	100.0%

Frequências de Tipo histológico

Tipo histológico	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
Intraductal	Low RH+	0	0.0%	0.0%
	Low RH-	0	0.0%	0.0%
	UL - RH+	0	0.0%	0.0%
	UL RH-	0	0.0%	0.0%
	Zero-RH+	1	0.6%	0.6%
	Zero RH-	1	0.6%	1.2%
Tipo não especial	Low RH+	54	31.8%	32.9%
	Low RH-	16	9.4%	42.4%
	UL - RH+	27	15.9%	58.2%

	UL RH-	9	5.3%	63.5%
	Zero-RH+	26	15.3%	78.8%
	Zero RH-	4	2.4%	81.2%
Tipos especiais	Low RH+	5	2.9%	84.1%
	Low RH-	3	1.8%	85.9%
	UL - RH+	5	2.9%	88.8%
	UL RH-	2	1.2%	90.0%
	Zero-RH+	2	1.2%	91.2%
	Zero RH-	0	0.0%	91.2%
Lobular invasivo	Low RH+	5	2.9%	94.1%
	Low RH-	0	0.0%	94.1%
	UL - RH+	5	2.9%	97.1%
	UL RH-	0	0.0%	97.1%
	Zero-RH+	5	2.9%	100.0%
	Zero RH-	0	0.0%	100.0%

Frequências de Subtipo molecular

Subtipo molecular	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
Luminal A	Low RH+	30	17.8%	17.8%
	Low RH-	1	0.6%	18.3%
	UL - RH+	20	11.8%	30.2%
	UL RH-	0	0.0%	30.2%
	Zero-RH+	20	11.8%	42.0%
	Zero RH-	0	0.0%	42.0%
Luminal B	Low RH+	34	20.1%	62.1%
	Low RH-	1	0.6%	62.7%
	UL - RH+	16	9.5%	72.2%
	UL RH-	2	1.2%	73.4%
	Zero-RH+	14	8.3%	81.7%
	Zero RH-	0	0.0%	81.7%
Basal-like	Low RH+	0	0.0%	81.7%
	Low RH-	17	10.1%	91.7%
	UL - RH+	0	0.0%	91.7%
	UL RH-	9	5.3%	97.0%

Zero-RH+	0	0.0%	97.0%
Zero RH-	5	3.0%	100.0%

Frequências de pT

pT	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
0	Low RH+	1	0.6%	0.6%
	Low RH-	2	1.2%	1.8%
	UL - RH+	2	1.2%	3.0%
	UL RH-	2	1.2%	4.2%
	Zero-RH+	2	1.2%	5.4%
	Zero RH-	1	0.6%	6.0%
	1	Low RH+	32	19.0%
Low RH-		5	3.0%	28.0%
UL - RH+		17	10.1%	38.1%
UL RH-		2	1.2%	39.3%
Zero-RH+		14	8.3%	47.6%
Zero RH-		1	0.6%	48.2%
2	Low RH+	17	10.1%	58.3%
	Low RH-	6	3.6%	61.9%
	UL - RH+	12	7.1%	69.0%
	UL RH-	2	1.2%	70.2%
	Zero-RH+	11	6.5%	76.8%
	Zero RH-	2	1.2%	78.0%
3	Low RH+	1	0.6%	78.6%
	Low RH-	2	1.2%	79.8%
	UL - RH+	1	0.6%	80.4%
	UL RH-	3	1.8%	82.1%
	Zero-RH+	1	0.6%	82.7%
	Zero RH-	1	0.6%	83.3%
4	Low RH+	12	7.1%	90.5%
	Low RH-	4	2.4%	92.9%
	UL - RH+	5	3.0%	95.8%
	UL RH-	2	1.2%	97.0%
	Zero-RH+	5	3.0%	100.0%

Zero RH-	0	0.0%	100.0%
-----------------	---	------	--------

Frequências de pN

pN	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
0	Low RH+	36	21.8%	21.8%
	Low RH-	12	7.3%	29.1%
	UL - RH+	18	10.9%	40.0%
	UL RH-	5	3.0%	43.0%
	Zero-RH+	23	13.9%	57.0%
	Zero RH-	2	1.2%	58.2%
1	Low RH+	9	5.5%	63.6%
	Low RH-	2	1.2%	64.8%
	UL - RH+	3	1.8%	66.7%
	UL RH-	3	1.8%	68.5%
	Zero-RH+	8	4.8%	73.3%
	Zero RH-	0	0.0%	73.3%
2	Low RH+	13	7.9%	81.2%
	Low RH-	2	1.2%	82.4%
	UL - RH+	14	8.5%	90.9%
	UL RH-	2	1.2%	92.1%
	Zero-RH+	2	1.2%	93.3%
	Zero RH-	1	0.6%	93.9%
3	Low RH+	4	2.4%	96.4%
	Low RH-	1	0.6%	97.0%
	UL - RH+	2	1.2%	98.2%
	UL RH-	1	0.6%	98.8%
	Zero-RH+	0	0.0%	98.8%
	Zero RH-	2	1.2%	100.0%

Frequências de pM

pM	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
0	Low RH+	61	35.9%	35.9%
	Low RH-	20	11.8%	47.6%
	UL - RH+	35	20.6%	68.2%

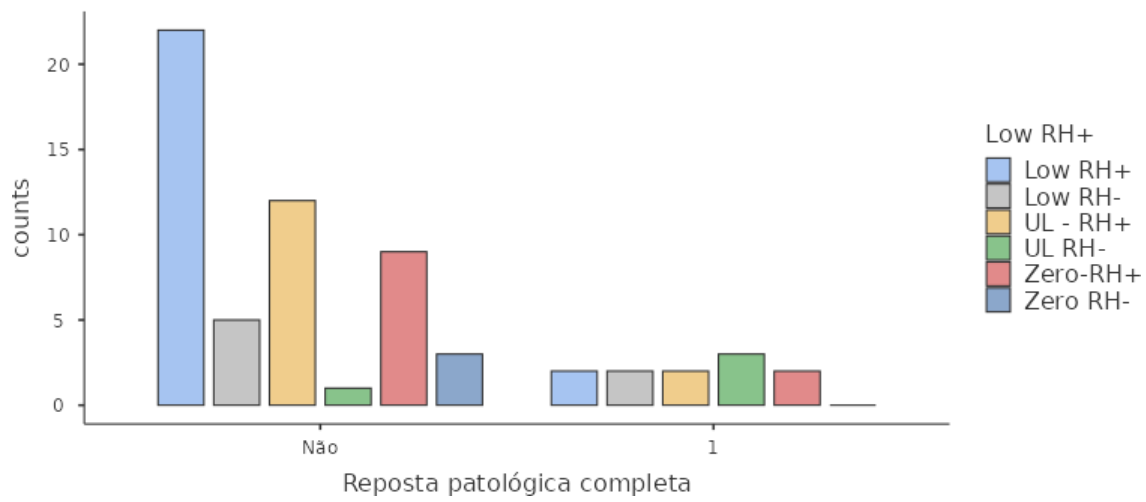
	UL RH-	9	5.3%	73.5%
	Zero-RH+	30	17.6%	91.2%
	Zero RH-	3	1.8%	92.9%
1	Low RH+	3	1.8%	94.7%
	Low RH-	0	0.0%	94.7%
	UL - RH+	2	1.2%	95.9%
	UL RH-	2	1.2%	97.1%
	Zero-RH+	3	1.8%	98.8%
	Zero RH-	2	1.2%	100.0%

Frequências de Recorrência

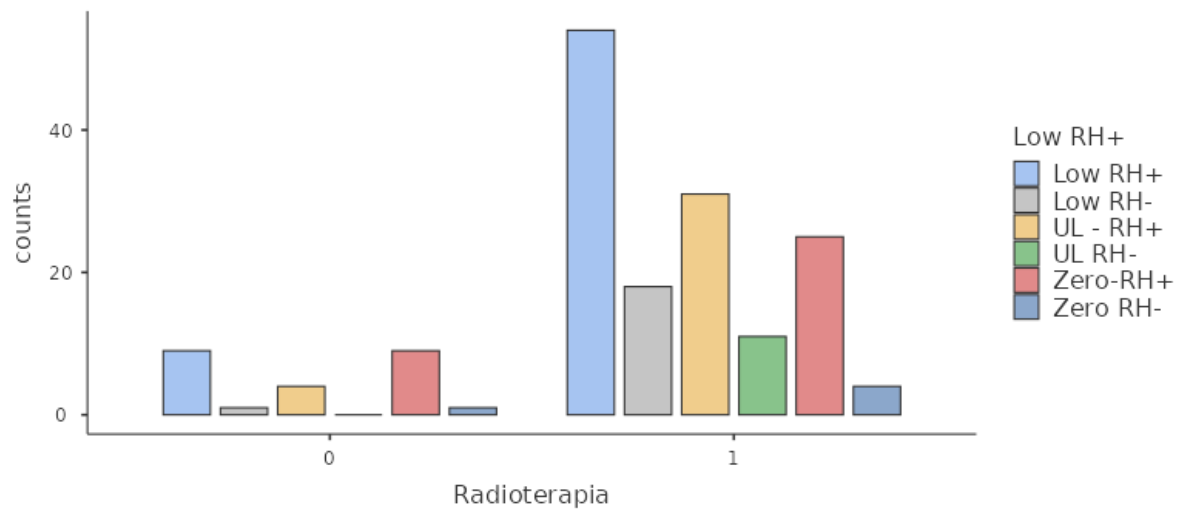
Recorrência	Low RH+	Contadores	% do Total	% acumulada
0	Low RH+	57	33.3%	33.3%
	Low RH-	13	7.6%	40.9%
	UL - RH+	32	18.7%	59.6%
	UL RH-	8	4.7%	64.3%
	Zero-RH+	30	17.5%	81.9%
	Zero RH-	5	2.9%	84.8%
1	Low RH+	7	4.1%	88.9%
	Low RH-	7	4.1%	93.0%
	UL - RH+	4	2.3%	95.3%
	UL RH-	3	1.8%	97.1%
	Zero-RH+	4	2.3%	99.4%
	Zero RH-	0	0.0%	99.4%
99	Low RH+	0	0.0%	99.4%
	Low RH-	0	0.0%	99.4%
	UL - RH+	1	0.6%	100.0%
	UL RH-	0	0.0%	100.0%
	Zero-RH+	0	0.0%	100.0%
	Zero RH-	0	0.0%	100.0%

Gráficos

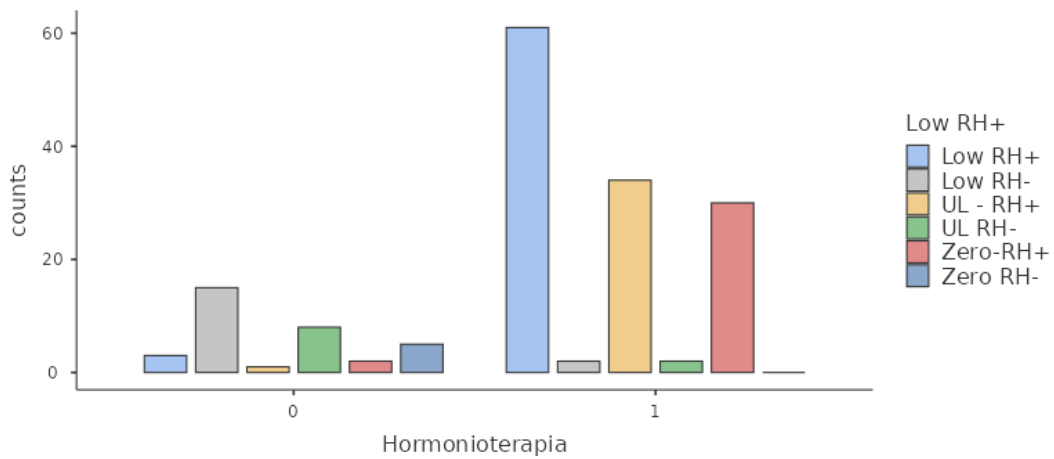
Reposta patológica completa



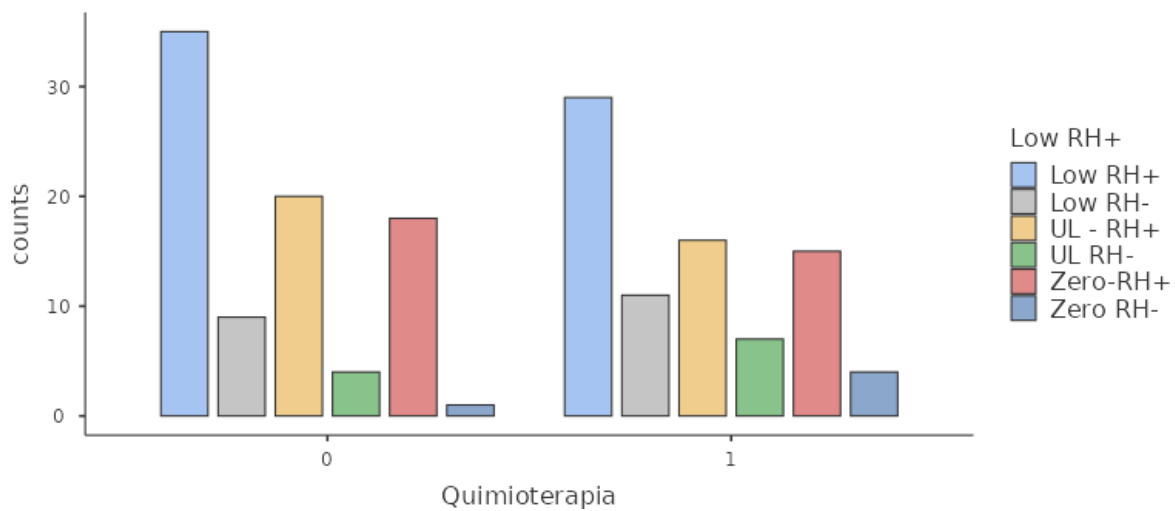
Radioterapia



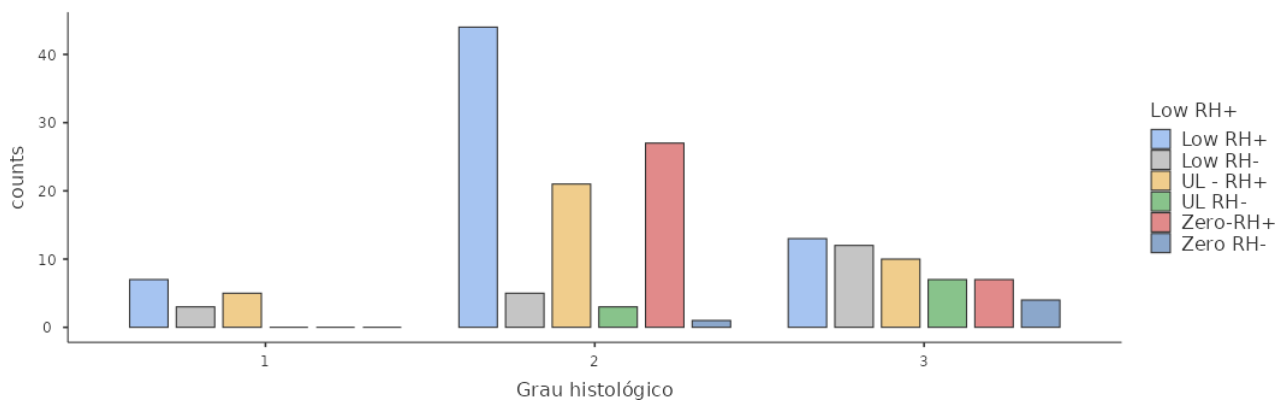
Hormonioterapia



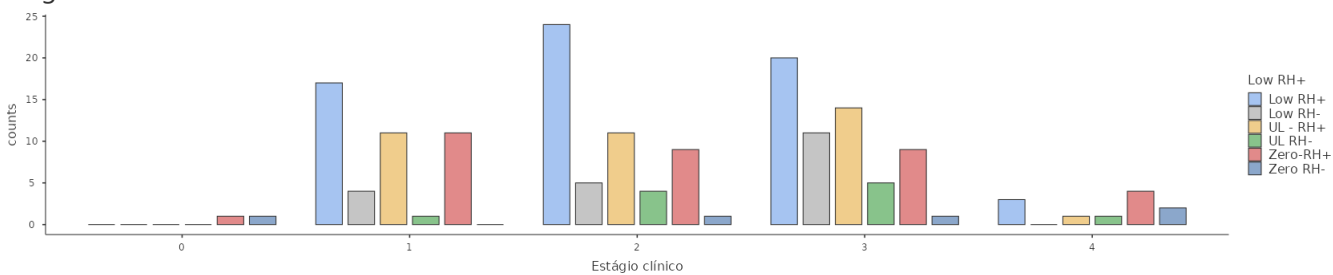
Quimioterapia



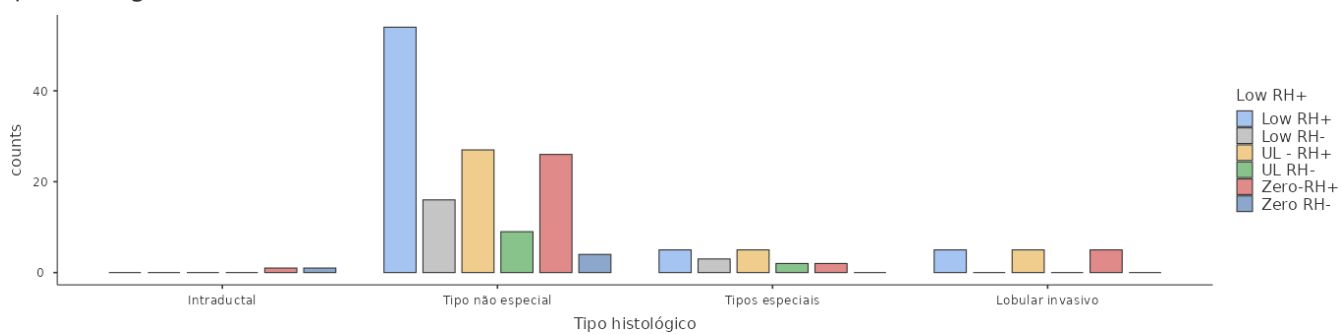
Grau histológico



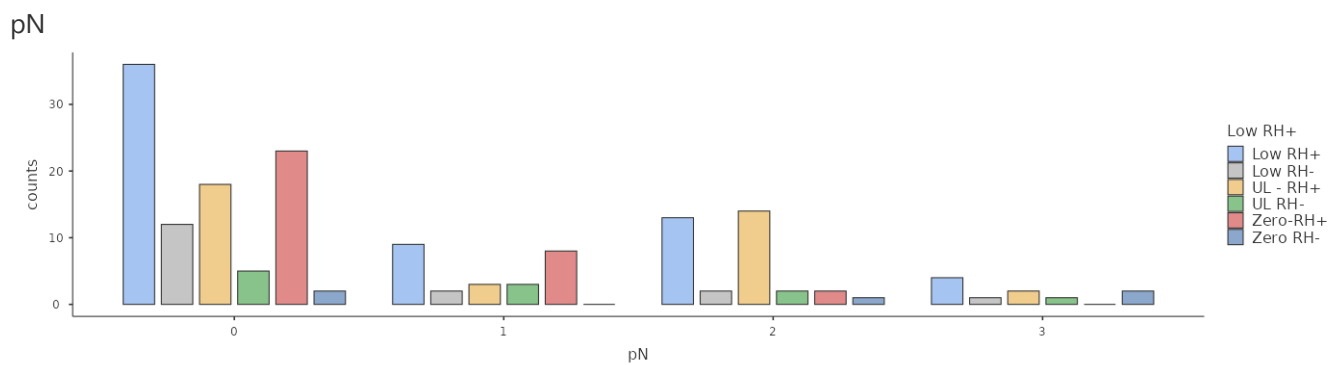
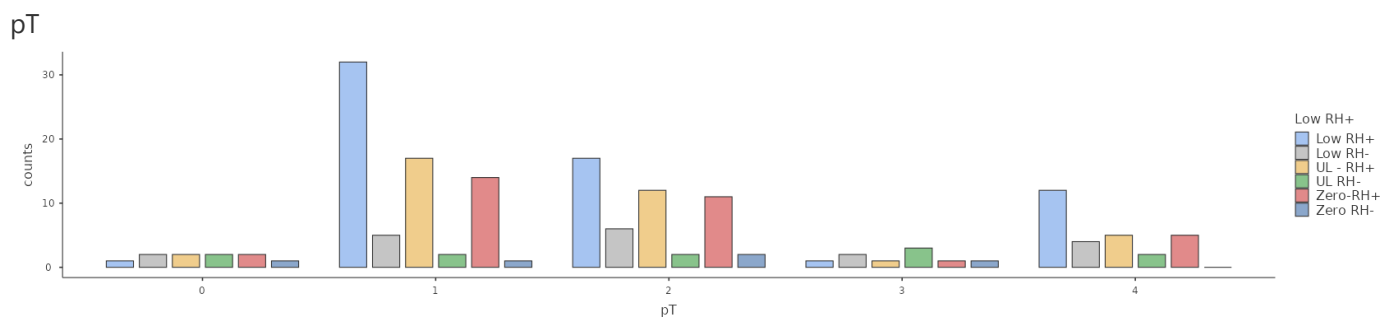
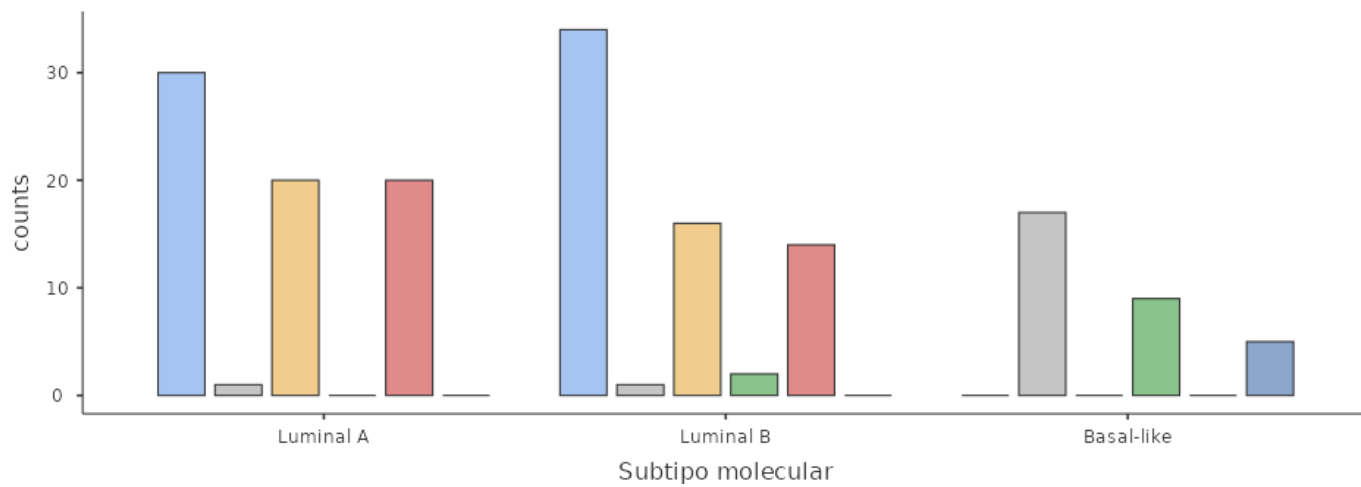
Estágio clínico

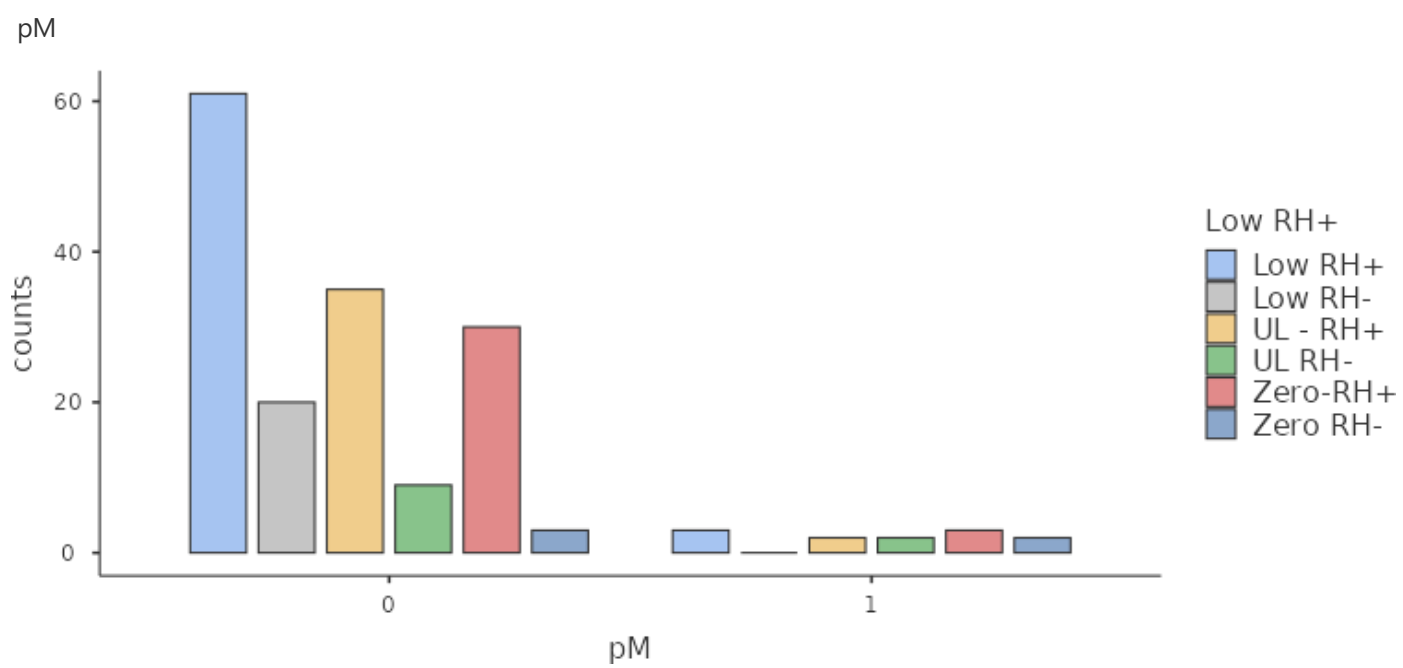


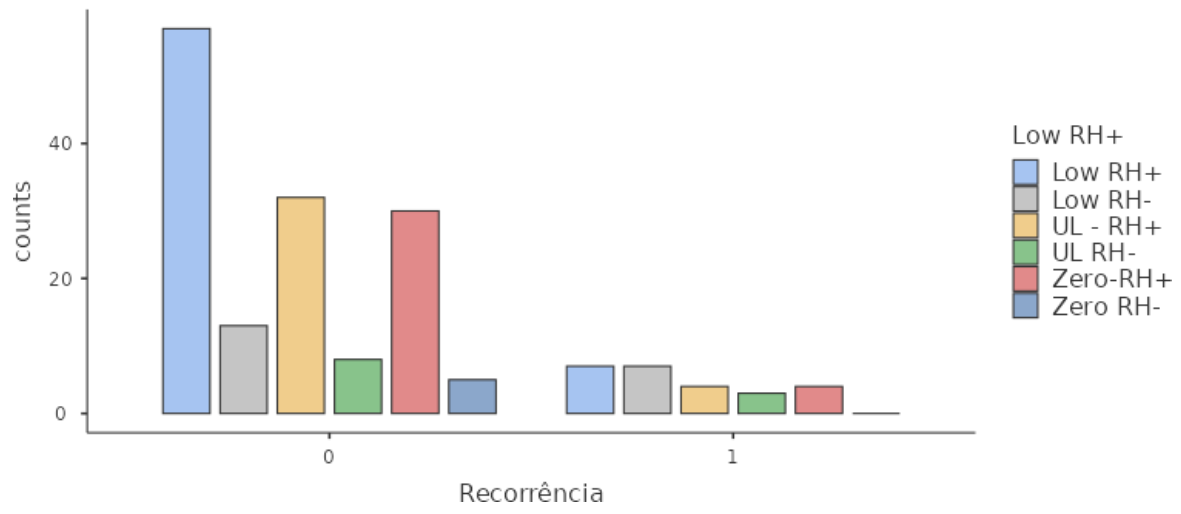
Tipo histológico



Subtipo molecular







Continuação do Parecer: 5.854.889

7 Apêndice 3 – Parecer CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A EXPRESSÃO DE HER2-LOW NO CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: Adriana Vial Roehe

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65525522.1.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.854.889

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos " Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2054912.pdf de 24/11/2022 e/ou do Projeto de Pesquisa arquivo ProjetoHER2low.docx anexado em 24/11/2022.

O câncer de mama em mulheres é uma doença com incidência e prevalência elevadas, sendo alvo constante de estudos a fim de uma melhor caracterização de aspectos moleculares a fim de otimizar terapias quimioterápicas. A associação de drogas anticorpo-fármaco mostrou resultados consistentes no tratamento de carcinomas caracterizados como HER2 negativos, trazendo questionamentos a respeito da atual classificação utilizada para a interpretação do estudo imuno-histoquímico deste marcador.

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245, prédio 03, sala 605

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 5.854.889

Novas análises sugerem a inclusão de uma nova graduação: o HER2- low, que inclui as classificações de 1+ e 2+ em seu escopo e amplia as armas terapêuticas nos tratamentos de pacientes com HER2 considerado negativo. Ainda existem discrepâncias na literatura a respeito das diferenças de desfecho desta classificação. Com base neste pleito o presente projeto objetiva analisar dados de pacientes com câncer de mama e comparar os diferentes desfechos clínicos de pacientes HER2-low com a classificação para HER2 descrita nos atuais guidelines. Serão analisadas amostras (blocos de parafina) de pacientes com carcinoma de mama, provenientes de estudo previamente aprovado pelo CEP/UFCSPA (arquivo anexado projeto_original.pdf).

Não haverá nova coleta de material.

Segundo os autores, no TCLE (ao final do Projeto original), a paciente autoriza a utilização de informações clínicas e material biológico em estudos futuros. E que embora não esteja especificado no TCLE, pode ser conferido no protocolo de pesquisa, o estudo engloba análise histopatológica (lâminas HE) e imunohistoquímica de blocos de parafina e análises moleculares (DNA). Serão analisadas as informações já existentes no banco de dados considerando o marcador HER2. Os casos classificados como negativos (expressão 0, 1 e 2) serão reestudados, através de reação imunohistoquímica padrão do Laboratório de Patologia da UFCSPA, para possível classificação como HER2 -low (score 1+ e 2+). Os resultados serão comparados com dados clinicopatológicos presentes no banco de dados. Será realizado um estudo transversal.

Critério de Inclusão:

A partir do protocolo original anteriormente citado serão incluídas amostras de pacientes femininas com diagnóstico de câncer de mama, que concordaram em participar do estudo.

Critério de Exclusão:

Serão excluídas pacientes que não concordaram em participar do estudo e pacientes do sexo masculino.

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 5.854.889

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar casos passados classificados como HER2 negativos que hoje seriam considerados como HER2- low e analisar os desfechos

Objetivo Secundário:

- Verificar a prevalência de HER2-low e HER2-ultra low em casos classificados anteriormente como HER2 negativos;
- Analisar características clinicopatológicas das pacientes com tumores HER2-low e ultra-low: idade no momento do diagnóstico, grau tumoral e estadiamento;
- Analisar desfechos clínicos como recidiva, óbito, sobrevida livre de doença e sobrevida total em pacientes com marcador HER2-low e ultra-low;
- Buscar diferenças entre os desfechos clínicos de casos classificados como HER2-low e ultra-low versus HER2 positivo usual

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente estudo não afetará de forma direta os indivíduos participantes, pois será realizada apenas análise de material previamente coletado em estudo anterior. Não serão necessárias novas coletas de material e nem de informações clínicas. O presente projeto não envolve a participação direta de indivíduos, somente de material previamente coletado. Assim, não há riscos para os sujeitos de pesquisa

Benefícios:

Os benefícios se aplicam à possibilidade de aplicação de terapêutica específica futura para casos de câncer de mama, a partir de uma nova interpretação de um marcador imunoistoquímico clássico. Futuramente, pacientes poderão se beneficiar de tratamento-alvo baseado em uma nova classificação.

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245, prédio 03, sala 605

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Comentário e Considerações sobre a Pesquisa

Continuação do Parecer: 5.854.889

Trata-se de um estudo transversal. Serão reanalisadas 300 amostras (blocos de parafina) já classificadas para o marcador HER2 do banco de dados pré-existente, proveniente do estudo original aprovado (em anexo) com término em 2013. Os blocos de parafina encontram-se armazenados sob a responsabilidade do pesquisador responsável (Adriana Roehe), assim como o banco de dados com as informações clinicopatológicas previamente coletadas. Os dados já coletados serão somente utilizados para realização do protocolo da pesquisa, sendo que os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLEs) para participação da pesquisa já foram obtidos previamente e encontram-se de posse do pesquisador responsável. Não serão necessárias novas coletas de material e nem de informações clínicas. Os autores propõem dispensa de TCLE. Financiamento próprio dos pesquisadores. Data início em 01/03/2023 e término em 01/03/2025 conforme cronograma das Informações Básicas da PB.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentam o TCUD, Termo de Anuência do Laboratório de Patologia da UFCSPA e os demais termos obrigatórios.

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora envio carta resposta ao CEP respondendo os seguintes esclarecimentos:

A) Quanto aos riscos da pesquisa:

Foi alterado o projeto e incluído parágrafo no projeto "versão 2 CEP" no item Aspectos Éticos contendo o seguinte texto:

Potenciais riscos: os riscos são mínimos, em função do que foi colocado acima. O maior risco em potencial seria a quebra de sigilo, no entanto os pesquisadores se comprometem nesse sentido e apresentam o TCUD.

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605
Bairro: Sarmento **CEP:** 90.050-170

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 5.854.889

B) Quanto a solicitação de dispensa do TCLE das participantes e utilização de material biológico armazenado: Conforme consta no projeto encaminhado, no ítem Materiais e Métodos:

“o protocolo de pesquisa original “CÂNCER DE MAMA: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO, DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICOPATOLÓGICAS E MOLECULARES E FATORES DE RISCO” foi construído e

aprovado pelos CEPs da UFCSPA e do Grupo Hospitalar Conceição, nos termos das diretrizes e normativas vigentes no ano de 2010 (Resolução CNS 196/96). No TCLE (Anexo II), a paciente

autoriza a utilização de informações clínicas e material biológico em estudos futuros. Embora não esteja especificado no TCLE, mas pode ser conferido no protocolo de pesquisa original*, o estudo engloba análise histopatológica (lâminas HE) e imunoistoquímica de blocos de parafina e análises moleculares (DNA).

* O protocolo de pesquisa original foi incluído na Plataforma Brasil juntamente com a documentação do projeto. “ Assim, pode ser observado que o material a ser utilizado no estudo atual (blocos de parafina) consta na metodologia do projeto original e configura “material para estudos futuros”.

O projeto original e o TCLE foram construídos nos termos das normas e resoluções vigentes em 2010; que o projeto, sua metodologia, riscos e benefícios foram apresentados às pacientes na época, no momento da aplicação do TCLE. Tal fato pode ser conferido no trecho extraído do TCLE a seguir:

“Eu,..... (paciente ou responsável) fui informada dos objetivos da

pesquisa acima de maneira clara e detalhada.

Também fui informada que responderei a um questionário e que será revisado o meu prontuário e que todos estes dados serão mantidos confidenciais. Recebi informação detalhada (.) e esclareci minhas dúvidas.

Em razão do exposto pela pesquisadora, considera-se adequado a dispensa de novo TCLE.

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245, prédio 03, sala 605

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 5.854.889

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_2054912.pdf	13/12/2022 14:51:51		Aceito
Outros	CartaRespostaHER2Low.pdf	13/12/2022 14:51:30	Adriana Vial Roehe	Aceito
Outros	ProjetoHER2lowversao2CEP.docx	13/12/2022 14:51:10	Adriana Vial Roehe	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	24/11/2022 14:33:01	Adriana Vial Roehe	Aceito
Outros	termocompromissoentregarelatorioseme stralfinal.pdf	24/11/2022 14:32:22	Adriana Vial Roehe	Aceito
Outros	termoanunciareponsavellocalpesquisa .pdf	24/11/2022 14:31:56	Adriana Vial Roehe	Aceito
Outros	Tcdu.pdf	24/11/2022 14:30:49	Adriana Vial Roehe	Aceito
Outros	projeto_original.pdf	24/11/2022 14:30:21	Adriana Vial Roehe	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoHER2low.docx	24/11/2022 10:01:52	Adriana Vial Roehe	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 17 de Janeiro de 2023

Assinado por:
Fernanda Bordignon Nunes
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br