



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

RUBEM JOSE PERES MOREIRA

**VARIAÇÃO DE EXPRESSÃO DOS RECEPTORES HORMONais EM CÂNCER DE
MAMA E SUA CORRELAÇÃO CLÍNICA**

**Rio de Janeiro
2025**

RUBEM JOSE PERES MOREIRA

**VARIAÇÃO DE EXPRESSÃO DOS RECEPTORES HORMONais EM CÂNCER DE
MAMA E SUA CORRELAÇÃO CLÍNICA**

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

Orientador: Prof. Dr. José Bines

Revisão: Profª Drª Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

M838v Moreira, Rubem Jose Peres.

Variação de expressão dos receptores hormonais em câncer de mama e sua correlação clínica. / Rubem Jose Peres Moreira. – Rio de Janeiro, 2025.

24 f: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2025.

Orientador: Prof. Dr. José Bines.

Revisora: Prof.^a Dr.^a Shirley Burburan.

1. câncer de mama. 2. receptor hormonal. 3. receptor de estrogênio. 4. terapia endócrina. I. Bines, José. (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99449061

RUBEM JOSE PERES MOREIRA

Variação de expressão dos receptores hormonais em câncer de mama e sua correlação clínica

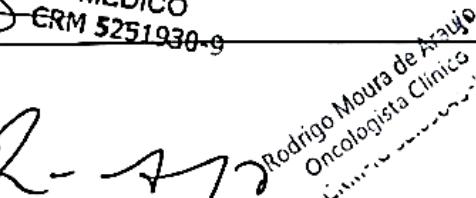
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Aprovado em 4 de abril de 2025.

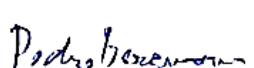
Examinadores:


José Bines
MÉDICO
CRM 5251930-9

Orientador – Jose Bines


Rodrigo Moura de Araújo
Oncologista Clínico

Avaliador – Rodrigo Moura Araujo


Pedro Bergmann
Oncologia Clínica
CRM-RJ 5299775-7

Avaliador – Pedro Henrique Moura Bergmann

Rio de Janeiro

2025

RESUMO

MOREIRA, Rubem Jose Peres. **Variação de expressão dos receptores hormonais em câncer de mama e sua correlação clínica.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres no Brasil, com uma projeção de 73.610 novos casos para 2025. O tipo histológico mais frequente é o carcinoma de células epiteliais, com o subtipo ductal sendo o mais comum. O câncer de mama também é classificado com base na expressão de proteínas por imuno-histoquímica. Tumores com pelo menos 1% de marcação dos receptores de estrogênio ou de progesterona são considerados receptores hormonais positivos, sendo que tumores com 1-10% de marcação de receptor de estrogênio são classificados como receptor de estrogênio *low*. Estudos recentes indicam que tumores receptores de estrogênio *low* apresentam características patológicas e prognósticas mais próximas aos tumores receptores de estrogênio negativos do que aos tumores com alta expressão de receptor de estrogênio. Além disso, tumores com receptores de estrogênio *low* apresentam menor resposta à terapia endócrina, o que levanta questões sobre a eficácia do tratamento hormonal nesses casos. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi investigar as características clínicas e os desfechos de pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, focando nas variações da expressão de receptor de estrogênio. Os resultados demonstraram que a expressão de receptor de estrogênio tem um impacto significativo nos desfechos clínicos, com tumores com alta expressão apresentando melhores taxas de sobrevida. Tumores com expressão <10% tendem a ter um prognóstico pior, mas ainda assim a terapia endócrina parece ser um componente importante do tratamento. Este estudo contribui para a compreensão da importância da variação na expressão de receptor de estrogênio no câncer de mama com receptor hormonal positivo, ressaltando a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas para melhorar os desfechos clínicos.

Palavras-chave: câncer de mama; receptor hormonal; receptor de estrogênio; terapia endócrina.

ABSTRACT

MOREIRA, Rubem Jose Peres. **Variation in Hormonal Receptor Expression in Breast Cancer and Its Clinical Correlation.** Final paper (Medical Residency in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Breast cancer is the most common neoplasm among women in Brazil, with a projection of 73,610 new cases for 2025. The most frequent histological type is epithelial cell carcinoma, with the ductal subtype being the most common. Breast cancer is also classified based on protein expression through immunohistochemistry. Tumors with at least 1% staining of estrogen or progesterone receptors are considered hormone receptor positive, with tumors showing 1-10% estrogen receptor staining being classified as estrogen receptor low. Recent studies indicate that estrogen receptor low tumors exhibit pathological and prognostic characteristics more similar to estrogen receptor negative tumors than to those with high estrogen receptor expression. Furthermore, estrogen receptor low tumors show a lower response to endocrine therapy, raising concerns about the effectiveness of hormonal treatment in these cases. Therefore, the objective of this study was to investigate the clinical characteristics and outcomes of patients with hormone receptor positive breast cancer, focusing on variations in estrogen receptor expression. The results demonstrated that estrogen receptor expression has a significant impact on clinical outcomes, with tumors showing high expression having better survival rates. Tumors with expression <10% tend to have a worse prognosis, but endocrine therapy still appears to be an important component of treatment. This study contributes to the understanding of the importance of variation in estrogen receptor expression in hormone receptor positive breast cancer, highlighting the need for personalized therapeutic strategies to improve clinical outcomes.

Keywords: breast cancer; hormonal receptor, estrogen receptor, endocrine therapy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	METODOLOGIA.....	3
3	RESULTADOS.....	5
3.1	<i>Características da coorte analisada.....</i>	5
3.2	<i>Características clínico-patológicas e tratamento realizado de acordo com a expressão de RE</i>	7
3.3	<i>Sobrevida livre de progressão e sobrevida global de acordo com a expressão de RE.....</i>	8
3.4	<i>Sobrevida livre de progressão e sobrevida global de acordo com a expressão de RE e com uso de terapia endócrina</i>	11
4	DISCUSSÃO	13
5	CONCLUSÃO.....	16
	REFERÊNCIAS	17

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente em todas as regiões do Brasil, com risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres, além de uma incidência de 73.610 novos casos para 2025 (INCA, Estimativa 2023-2025).

O tipo histológico mais comum é o carcinoma de células epiteliais, sendo os subtipos ductais e lobulares, os mais frequentes (Harbeck *et al.*, 2019).

Além da classificação histológica, o câncer de mama é também classificado de acordo com o perfil molecular e pela imuno-histoquímica. A classificação molecular divide os tumores em Luminal A, Luminal B, HER2 enriquecido ou Basal-like de acordo com a combinação de expressão de diversos genes. Já a classificação baseada na expressão proteica dos receptores hormonais (RH) de estrogênio (RE) e progesterona (RP) e da molécula HER2 (e avaliação de sua amplificação gênica quando necessário) subdivide as neoplasias de mama em RH positivo/HER2 positivo, RH positivo/HER2 negativo, HER2 positivo/RH negativo e triplo negativo (Harbeck *et al.*, 2019).

A sociedade americana de oncologia clínica (ASCO), classifica os RH como positivos, desde que tenham pelo menos 1% de marcação dos RE ou RP pela imuno-histoquímica (IHQ). Dentre esses tumores, aqueles que possuem uma marcação entre 1-10% para os RE, são considerados como RE *low* (essa classificação não é aplicada para os RP). Por fim, os tumores com < 1% de imunorreatividade para RE e RP, são considerados negativos para os respectivos receptores (Allison *et al.*, 2020). Sabe-se ainda, que neoplasias com RE positivo e RP negativo possuem um pior prognóstico e que os tumores RE *low* são um grande desafio para os oncologistas, mesmo ambos sendo classificados e tratados com RH positivos (Allison *et al.*, 2020).

Dentro do grupo RH positivo/ HER 2 negativo, cerca de 1 a 5% possuem RE negativo/RP positivo (Rakha EA *et al.*, 2007; Rhodes A, 2009; Yu KD *et al.*, 2015) sendo o manejo adequado desse subgrupo ainda controverso dentro da comunidade científica, uma vez que ainda não se sabe exatamente o seu comportamento assim como sua resposta aos diferentes tipos de tratamento existentes (Yu *et al.*, 2015; Nardi *et al.*, 2021).

A maioria dos estudos clínicos inclui um pequeno número de pacientes RE-/RP+ em sua análise devido ao benefício incerto do tratamento com hormonioterapia nesse grupo. Além disso, esse subgrupo foi excluído da última meta-análise que

estudou o benefício dessa conduta nos pacientes com tumores RH positivos (EBCTCG, 2022).

Um outro ponto importante, é entender melhor o comportamento dos tumores RE *low*, assim como a melhor estratégia de tratamento para esses subgrupos. Makhlouf S *et al* comparou tumores RE *low* com tumores RE negativos através de análises moleculares de diversos genes e expressão de RNA mensageiro do RE e concluiu que os cânceres de mama com expressão baixa de RE (1%-9%) apresentam características patológicas e prognósticas mais semelhantes aos tumores RE-negativos do que àqueles com maior expressão de RE ($\geq 10\%$) (Makhlouf S *et al.*, 2023).

Por fim, estudos recentes têm avaliado o espectro de expressão dos RE nos tumores de mama. Num estudo retrospectivo foi observado que o aumento proporcional quantitativo na expressão de RE foi positivamente associado a parâmetros prognósticos favoráveis e que tumores com 1-9% de expressão de RE mostraram características semelhantes aos tumores ER-negativos (<1%). Além disso, a resposta à terapia endócrina foi estatisticamente relacionada de forma proporcional à expressão de ER (Makhlouf *et al.*, 2024).

Sendo assim, o objetivo desse trabalho é contribuir para o melhor entendimento dos tumores de mama com RH positivo, comparando as características clínicas e patológicas das pacientes com tumores de mama receptores hormonais positivos matriculadas no INCA entre 2016 e 2018, de acordo com % de receptores de estrogênio (0%; 1-10%; 11-50%; 51-90; 91-100%).

2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma coorte retrospectiva, com coleta de dados de prontuários médicos por conveniência. Foi analisada a frequência dos subtipos de câncer de mama baseado no perfil de imuno-histoquímica em pacientes matriculados no INCA entre 2016 e 2018, conforme os registros em banco de dados da instituição. Pacientes classificadas como RE-/RP+/HER2-, RE_{low}/RP+/HER2-, RE+/RP-/HER2- ou RE+/RP+/HER2- pela imuno-histoquímica serão elegíveis para as etapas seguintes.

Todas as pacientes RE-/RP+/HER2-, RE_{low}/RP+/HER2- e RE+/RP-/HER2- do período descrito acima foram incluídas no estudo, e para cada paciente com esses perfis, uma paciente com perfil RE+/RP+/HER2- foi incluída, de forma aleatória. Essas pacientes então, tiveram suas características clínicas e do tumor (conforme descrito em tópico abaixo) descritas através da revisão de prontuários.

Os dados de seguimento para análise dos desfechos encontrados foram coletados no 2º semestre de 2024 através da revisão de prontuários.

O estudo foi devidamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CAEE 67993323.6.0000.5274, nº 6.014.139).

Foram incluídas mulheres com câncer de mama, independentemente da idade, em qualquer estadiamento, com RH positivo (RE >1% e/ou RP >1%), matriculadas no INCA entre 2016 e 2018 e excluídas as pacientes com presença de HER2 positivo (+3) na imuno-histoquímica ou +2 com FISH/SISH amplificado; presença de segundo tumor primário em outro sítio que não a mama, exceto câncer de pele não melanoma; pacientes que tenham realizado algum tipo de terapia sistêmica em outra instituição (pública ou privada) antes de sua matrícula no INCA; e pacientes em cuidados paliativos exclusivos ao diagnóstico.

Foram coletados os seguintes dados: data de preenchimento da ficha de matrícula no INCA; data de nascimento; raça: branca, negra, parda, amarela ou indígena; status menopausal na 1º consulta do INCA: pré-menopausa ou pós-menopausa (definido como pelo menos 1 ano sem menstruação); estadiamento na consulta pré-tratamento sistêmico baseado no TNM; subtipo histológico: ductal, lobular ou tipo especial; grau histológico tumoral: G1, G2 ou G3; porcentagem de Ki67; porcentagem de receptor de estrogênio; porcentagem de receptor de progesterona;

status HER2; data do diagnóstico baseada na avaliação histopatológica do INCA; data do primeiro tratamento: 1- cirurgia / 2- quimioterapia / 3- hormonioterapia / 4- radioterapia / 5- cuidados paliativos exclusivos; primeiro tratamento sistêmico realizado: 1- Quimioterapia neoadjuvante / 2- Hormonioterapia neoadjuvante / 3- Quimioterapia adjuvante / 4- Hormonioterapia adjuvante / 5- Quimioterapia paliativa / 6- Hormonioterapia paliativa ; realização de hormonioterapia em qualquer momento do tratamento: sim ou não; data da primeira recidiva ou progressão de doença; órgão da primeira recidiva ou progressão de doença: mama, pulmão, fígado, linfonodo, osso, sistema nervoso central, aparelho digestório; data do último contato; e data do óbito.

Os dados coletados foram inseridos no REDCap® em uma ficha clínica customizada para este projeto. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software R (ref: R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

As variáveis numéricas foram relatadas por média e desvio-padrão, ou mediana e intervalo interquartílico, dependendo de sua distribuição. As variáveis categóricas foram relatadas por frequência absoluta e frequência relativa.

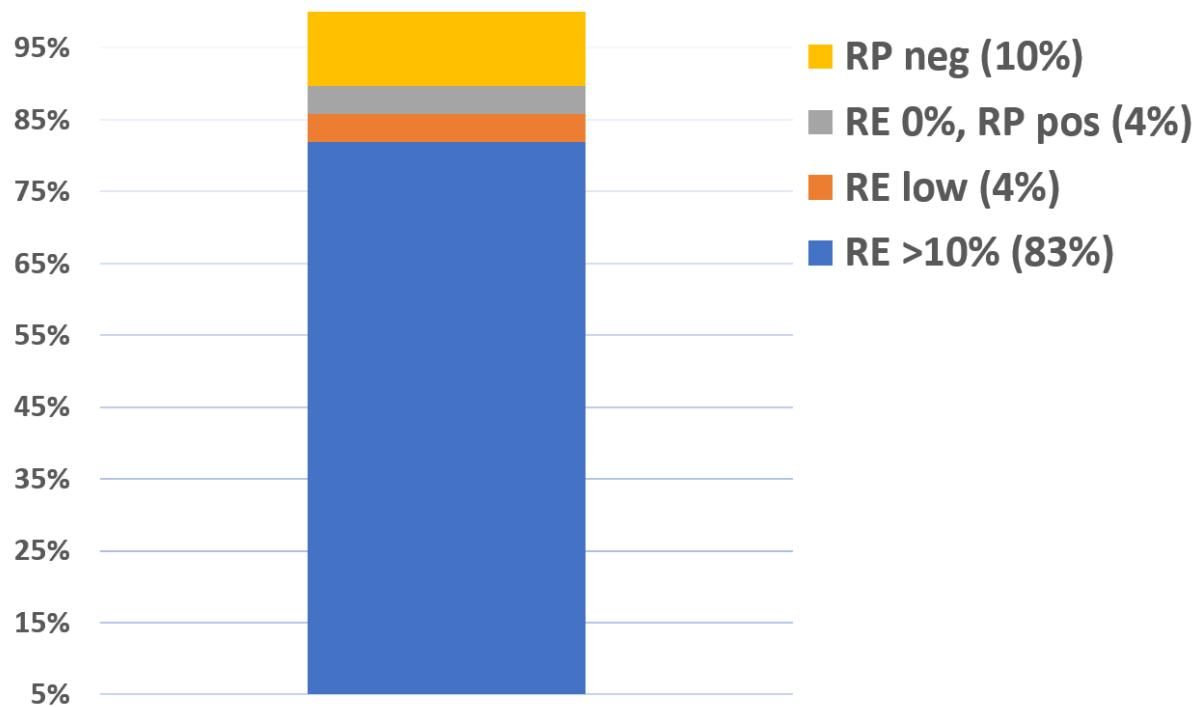
A SLP foi definida neste trabalho como tempo entre o início do tratamento sistêmico e a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: recidiva de doença, progressão de doença ou morte. A SG foi definida como tempo entre o início do tratamento e a data do óbito. Os casos sem eventos ao fim do seguimento foram censurados na data de último contato. A SLP e a SG foram analisadas pelo método de Kaplan-Meier e as curvas foram comparadas pelo teste de Log-rank. Os Hazard Ratios (HRs) e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%) foram estimados pelo modelo de riscos proporcionais de Cox.

3 RESULTADOS

3.1 Características da coorte analisada

Entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018, 2268 pacientes com câncer de mama RH positivo foram matriculadas no INCA. Dessas, 90 tinham tumores com RE 0%/RP+ (4%), 89 tumores RE *low* (4%), 237 (10%) RP 0% (das quais 34 tinham tumores RE *low*; RP 0) e 1889 (83%) com tumores RE >10%/RP+ (Gráfico 1).

Gráfico 1 — Classificação dos tumores RH positivos de pacientes matriculadas no INCA entre 2016-2018.



Após aplicado os critérios de exclusão, 630 pacientes foram incluídas, porém para a análise final foram excluídas as pacientes em cuidados paliativos exclusivos. A coorte final foi composta por 615 pacientes conforme detalhado na Figura 1.

A média de idade das pacientes foi de 58 anos, a maioria era preta/parda (negra) (61,3%), estavam na pós-menopausa (61,3%) e apresentavam um estadiamento clínico inicial mais avançado (III e IV – 50,3%). As características histológicas predominantes dos tumores incluíram a histologia ductal (87%), grau histológico 2 (62,4%) e presença de RE e RP positivos em 87,3% e 69,2%,

respectivamente. Quando agrupadas por faixas de expressão de RE (0%, 1-10%, 11-50%, 51-90% e 91-100%), 70,3% das pacientes apresentaram expressão superior a 50% pela IHQ (Tabela 1).

Figura 1 – Fluxograma com pacientes incluídas e excluídas da coorte.

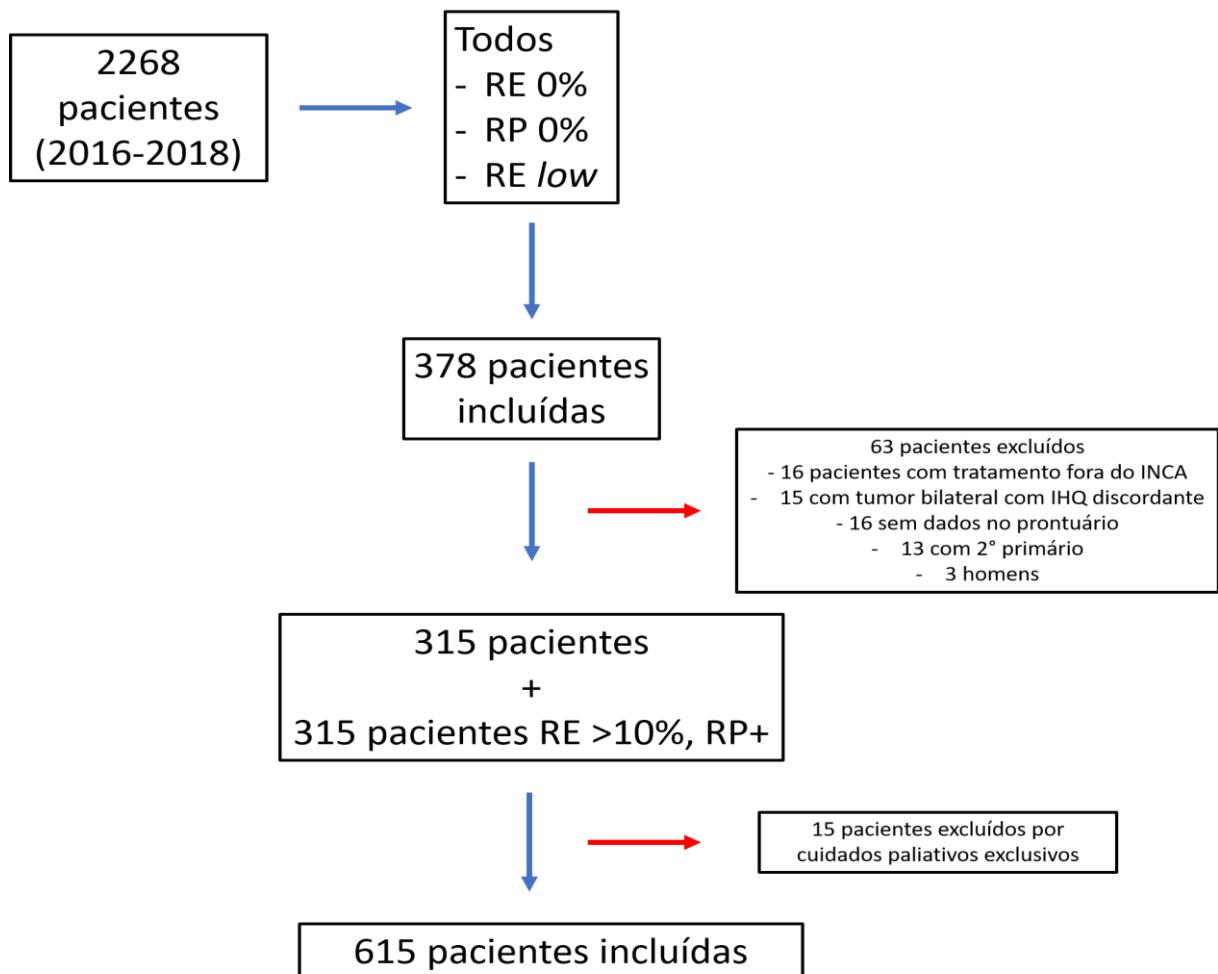


Tabela 1 – Características clínico-patológicas das pacientes incluídas.

		Total (N= 615)
Idade	Média	58.0 (13.2)
Raça/Cor	Branco	233 (38.3)
	Preto	90 (14.8)
	Pardo	283 (46.5)
	Amarelo	2 (0.3)
Raça	Negros	373 (61.3)
	Não - Negros	235 (38.7)
Menopausa	Pré-menopausa	238 (38.7)
	Pós-menopausa	377 (61.3)
Tamanho	< 2 cm	105 (17.5)
	≥ 2 cm	495 (82.5)
Linfonodo	Não	284 (47.5)
	Sim	314 (52.5)
Estadiamento	I	94 (15.3)
	II	212 (34.5)
	III	228 (37.1)
	IV	81 (13.2)
Histologia	CDI	535 (87.0)
	CLI	35 (5.7)
	Outros	45 (7.3)
Grau	G1	69 (11.4)
	G2	378 (62.4)
	G3	159 (26.2)
Receptor de estrogênio	Positivo	537 (87.3)
	Negativo (< 1%)	78 (12.7)
Expressão receptor de estrogênio	RE 0%	78 (12.7)
	RE 1%-10%	70 (11.4)
	RE 11%-50%	35 (5.7)
	RE 51%-90%	158 (25.7)
	RE 91%-100%	274 (44.6)
Receptor de progesterona	Positivo	425 (69.2)
	Negativo (< 1%)	189 (30.8)
Ki67	< 20%	198 (32.2)
	≥ 20%	416 (67.8)

3.2 Características clínico-patológicas e tratamento realizado de acordo com a expressão de RE

Como ilustrado na Tabela 2, no grupo com tumores com >50% de expressão de RE, observou-se uma maior proporção de pacientes em pós-menopausa, com estadiamentos iniciais (I e II), graus histológicos menores (G1 e G2) e expressão de Ki67 inferior a 20%.

Em relação ao tratamento, verificou-se que a maioria das pacientes com tumores com RE 0% ou RE <10% iniciou a quimioterapia como primeira linha de terapia. Além disso, mais de um terço dessas pacientes não realizaram hormonioterapia em nenhum momento do tratamento (Tabela 3).

Tabela 2 – Características clínico-patológicas de acordo com a expressão de RE.

	RE 0%	RE 1-10%	RE 11-50%	RE 51-90%	RE 91-100%	p
	N=78	N=70	N=35	N=158	N=274	
Idade (média)	56.2 (13.9)	53.6 (13.8)	54.8 (13.5)	58.1 (13.8)	60.0 (12.0)	0.001
Raça	Negros 35 (48.6) Não - Negros 37 (51.4)	36 (52.2) 33 (47.8)	24 (68.6) 11 (31.4)	102 (64.6) 56 (35.4)	176 (64.2) 98 (35.8)	0.044
Menopausa	Pré-menopausa 38 (48.7) Pós-menopausa 40 (51.3)	38 (54.3) 32 (45.7)	19 (54.3) 16 (45.7)	64 (40.5) 94 (59.5)	79 (28.8) 195 (71.2)	<0.001
Tamanho	< 2 cm 7 (9.7) ≥ 2 cm 65 (90.3)	3 (4.4) 65 (95.6)	4 (11.8) 30 (88.2)	28 (18.1) 127 (81.9)	63 (23.2) 208 (76.8)	0.001
Linfonodos	Não 37 (51.4) Sim 35 (48.6)	19 (28.4) 48 (71.6)	11 (32.4) 23 (67.6)	72 (46.5) 83 (53.5)	145 (53.7) 125 (46.3)	0.001
Estadiamento	I 6 (7.7) II 26 (33.3) III 36 (46.2) IV 10 (12.8)	3 (4.3) 11 (15.7) 49 (70.0) 7 (10.0)	3 (8.6) 10 (28.6) 18 (51.4) 4 (11.4)	20 (12.7) 64 (40.5) 53 (33.5) 21 (13.3)	62 (22.6) 101 (36.9) 72 (26.3) 39 (14.2)	<0.001
Histologia	CDI 74 (94.9) CLI 0 (0.0) Outros 4 (5.1)	66 (94.3) 1 (1.4) 3 (4.3)	31 (88.6) 2 (5.7) 2 (5.7)	127 (80.4) 16 (10.1) 15 (9.5)	237 (86.5) 16 (5.8) 21 (7.7)	0.035
Grau	G1 2 (2.6) G2 23 (29.9) G3 52 (67.5)	1 (1.4) 22 (31.4) 47 (67.1)	2 (5.9) 18 (52.9) 14 (41.2)	29 (19.0) 103 (67.3) 21 (13.7)	35 (12.9) 212 (77.9) 25 (9.2)	<0.001
RP	Positivo 78 (100.0) Negativo (< 1%) 0 (0.0)	37 (52.9) 33 (47.1)	15 (42.9) 20 (57.1)	104 (65.8) 54 (34.2)	191 (70.0) 82 (30.0)	<0.001
Ki67	< 20% 2 (2.6) ≥ 20% 75 (97.4)	5 (7.1) 65 (92.9)	10 (28.6) 25 (71.4)	58 (36.7) 100 (63.3)	123 (44.9) 151 (55.1)	<0.001

Tabela 3 – Tratamentos realizados de acordo com a expressão de RE.

	RE 0%	RE 1-10%	RE 11-50%	RE 51-90%	RE 91-100%	p
	N=78	N=70	N=35	N=158	N=274	
Primeiro tratamento	Cirurgia 13 (16.7) Quimioterapia 62 (79.5) Hormonioterapia 3 (3.8)	9 (12.9) 59 (84.3) 2 (2.9)	5 (14.3) 25 (71.4) 5 (14.3)	61 (38.6) 75 (47.5) 22 (13.9)	130 (47.4) 112 (40.9) 32 (11.7)	<0.001
Hormonioterapia	Não 31 (39.7) Sim 47 (60.3)	24 (34.3) 46 (65.7)	4 (11.4) 31 (88.6)	5 (3.2) 152 (96.8)	7 (2.6) 267 (97.4)	<0.001

3.3 Sobrevida livre de progressão e sobrevida global de acordo com a expressão de RE

O tempo mediano de seguimento para todas as pacientes foi de 75 meses. Ao comparar a SLP e a SG conforme a expressão de RE, observou-se uma correlação significativa entre os desfechos e a expressão de RE. Tumores com baixa expressão de RE (RE 0% e RE low) apresentaram as piores medianas de SLP (cerca de 24 meses) e SG (aproximadamente 36 meses), com as curvas praticamente sobrepondo-se. Por outro lado, tumores com expressão de RE >50% apresentaram os melhores resultados, com uma mediana de SLP em torno de 72 meses e uma mediana de SG não atingida (Figuras 2 e 3).

Figura 2 – Curvas de SLP de acordo com a expressão de RE.

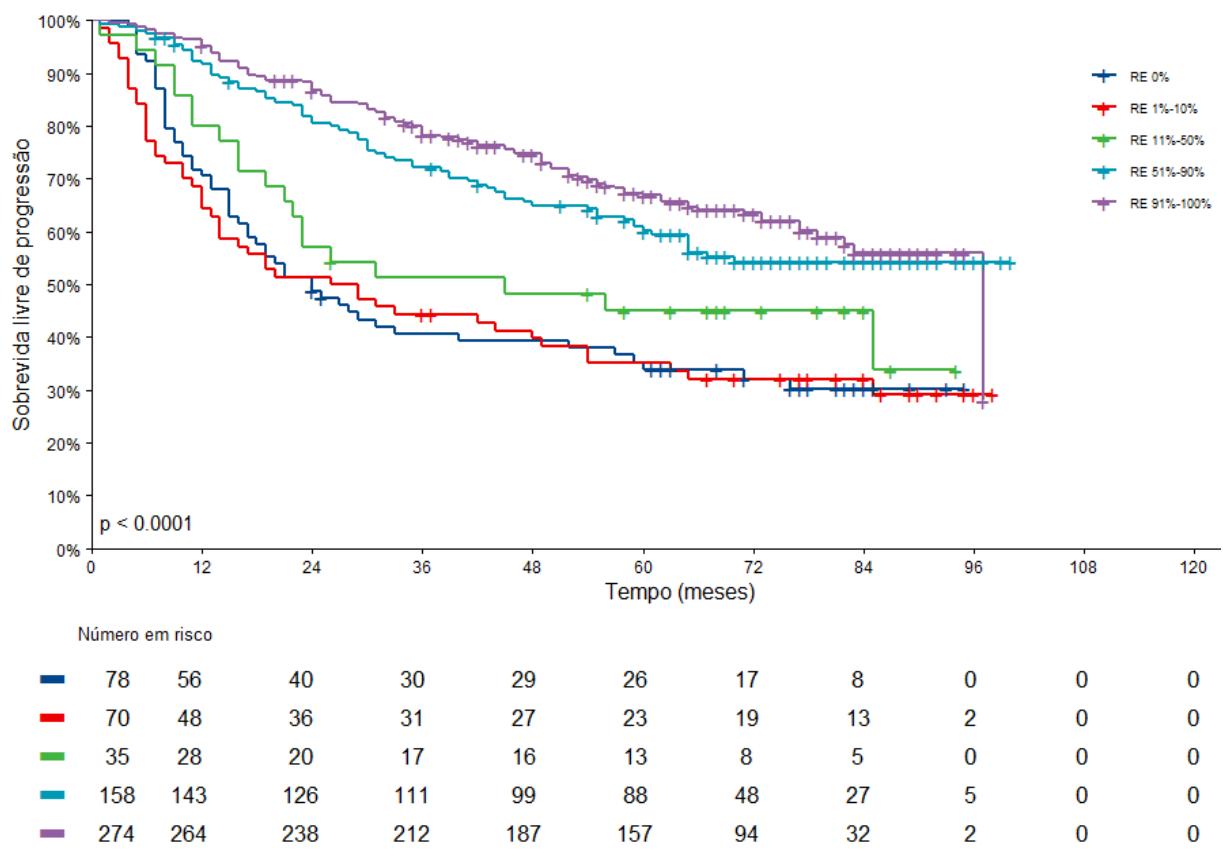
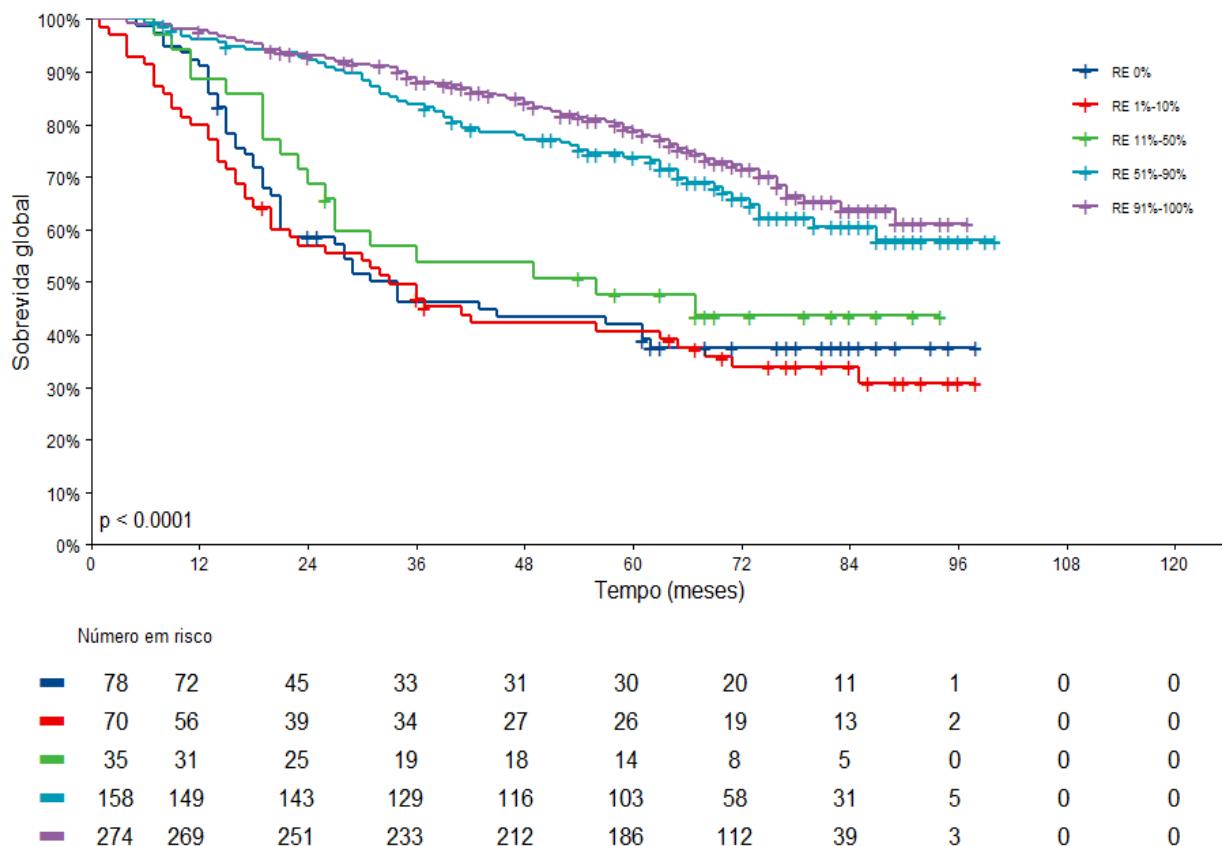


Figura 3 – Curvas de SG de acordo com a expressão de RE.



A análise dos fatores de risco de recorrência/progressão e morte foi realizada utilizando regressão proporcional de Cox. Na análise univariada, tamanho do tumor maior que 2 cm, presença de linfonodo, expressão de RE >50%, o estadiamento III e IV, Ki67 ≥ 20% e o grau histológico 3 mostraram-se estatisticamente significativos para o risco de recorrência/progressão e morte. Na análise multivariada, a expressão >50% de RE e o Ki67 ≥ 20% foram estatisticamente significativos para risco de recorrência/progressão e morte (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 — Análise univariada e multivariada para risco de recorrência/progressão (Modelo de regressão de Cox).

		HR (univariável)	HR (multivariável)
Idade (Média)	58.0 (13.2)	1.00 (0.99-1.01, p=0.534)	-
Raça	Negros	373 (61.3)	1.13 (0.89-1.44, p=0.311)
	Não - Negros	235 (38.7)	-
Tamanho	< 2 cm	105 (17.5)	-
	≥ 2 cm	495 (82.5)	4.05 (2.51-6.53, p<0.001)
Linfonodos	Não	284 (47.5)	-
	Sim	314 (52.5)	2.71 (2.09-3.51, p<0.001)
Estadiamento	I	94 (15.3)	-
	II	212 (34.5)	2.09 (1.17-3.73, p=0.013)
	III	228 (37.1)	5.87 (3.39-10.18, p<0.001)
	IV	81 (13.2)	23.27 (13.05-41.50, p<0.001)
Grau	G1	69 (11.4)	-
	G2	378 (62.4)	1.40 (0.90-2.17, p=0.132)
	G3	159 (26.2)	2.71 (1.72-4.26, p<0.001)
RP	Positivo	425 (69.2)	0.82 (0.64-1.05, p=0.112)
	Negativo	189 (30.8)	-
Ki67	< 20%	198 (32.2)	-
	≥ 20%	416 (67.8)	2.47 (1.84-3.30, p<0.001) 1.71 (1.26-2.33, p=0.001)
Expressão RE	RE < 10%	148 (24.1)	-
	RE 11-50%	35 (5.7)	0.73 (0.45-1.18, p=0.193) 0.84 (0.52-1.37, p=0.494)
	RE 51-90%	158 (25.7)	0.44 (0.32-0.60, p<0.001) 0.65 (0.47-0.90, p=0.008)
	RE 91-100%	274 (44.6)	0.36 (0.27-0.48, p<0.001) 0.57 (0.43-0.76, p<0.001)

Tabela 5 — Análise univariada e multivariada para risco de morte (Modelo de regressão de Cox).

		HR (univariável)	HR (multivariável)
Idade (Média)		58.0 (13.2)	1.00 (0.99-1.01, p=0.440)
Raça	Negros	373 (61.3)	1.07 (0.82-1.39, p=0.623)
	Não Negros	235 (38.7)	-
Tamanho	< 2 cm	105 (17.5)	-
	≥ 2 cm	495 (82.5)	5.41 (2.95-9.92, p<0.001)
Linfonodos	Não	284 (47.5)	-
	Sim	314 (52.5)	2.72 (2.05-3.63, p<0.001)
Estadiamento	I	94 (15.3)	-
	II	212 (34.5)	2.81 (1.38-5.69, p=0.004)
	III	228 (37.1)	7.19 (3.65-14.18, p<0.001)
	IV	81 (13.2)	19.18 (9.55-38.54, p<0.001)
Grau	G1	69 (11.4)	-
	G2	378 (62.4)	1.26 (0.79-2.02, p=0.336)
	G3	159 (26.2)	2.59 (1.59-4.20, p<0.001)
RP	Positivo	425 (69.2)	0.80 (0.61-1.03, p=0.088)
	Negativo	189 (30.8)	-
Ki67	< 20%	198 (32.2)	-
	≥ 20%	416 (67.8)	2.56 (1.85-3.55, p<0.001)
Expressão RE	RE < 10%	148 (24.1)	-
	RE 11-50%	35 (5.7)	0.77 (0.47-1.27, p=0.309)
	RE 51-90%	158 (25.7)	0.37 (0.27-0.52, p<0.001)
	RE 91-100%	274 (44.6)	0.30 (0.22-0.41, p<0.001)

3.4 Sobrevida livre de progressão e sobrevida global de acordo com a expressão de RE e com uso de terapia endócrina

Por fim, foi comparada a SLP e a SG em relação à expressão de RE e ao uso de terapia endócrina (TE). Como as curvas de SLP e SG para pacientes com tumores com RE 0% e RE <10% se sobreponham, esses grupos foram combinados para análise. Observou-se que pacientes que não fizeram uso de TE apresentaram piores desfechos, tanto em SLP (mediana de 12 meses) quanto em SG (mediana de 18 meses), independentemente da expressão de RE (Figuras 4 e 5).

Figura 4 – Curvas de SLP de acordo com a expressão de RE e uso de TE.

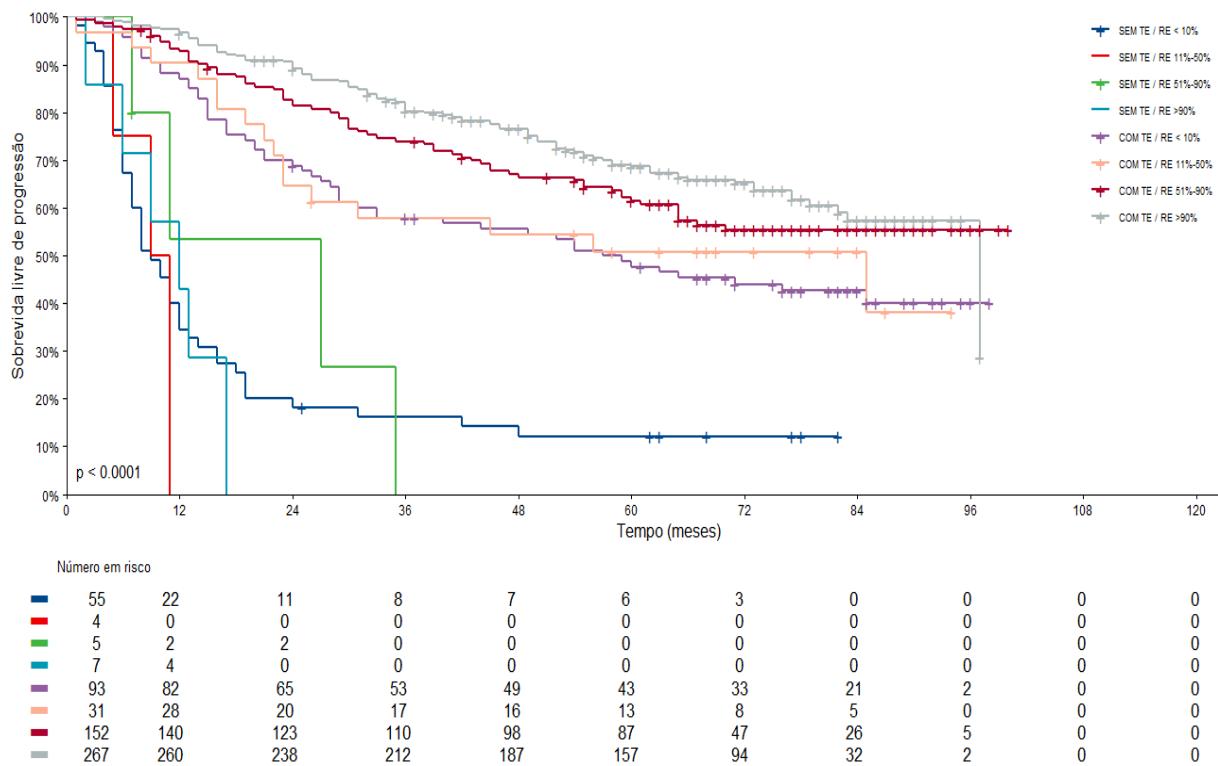
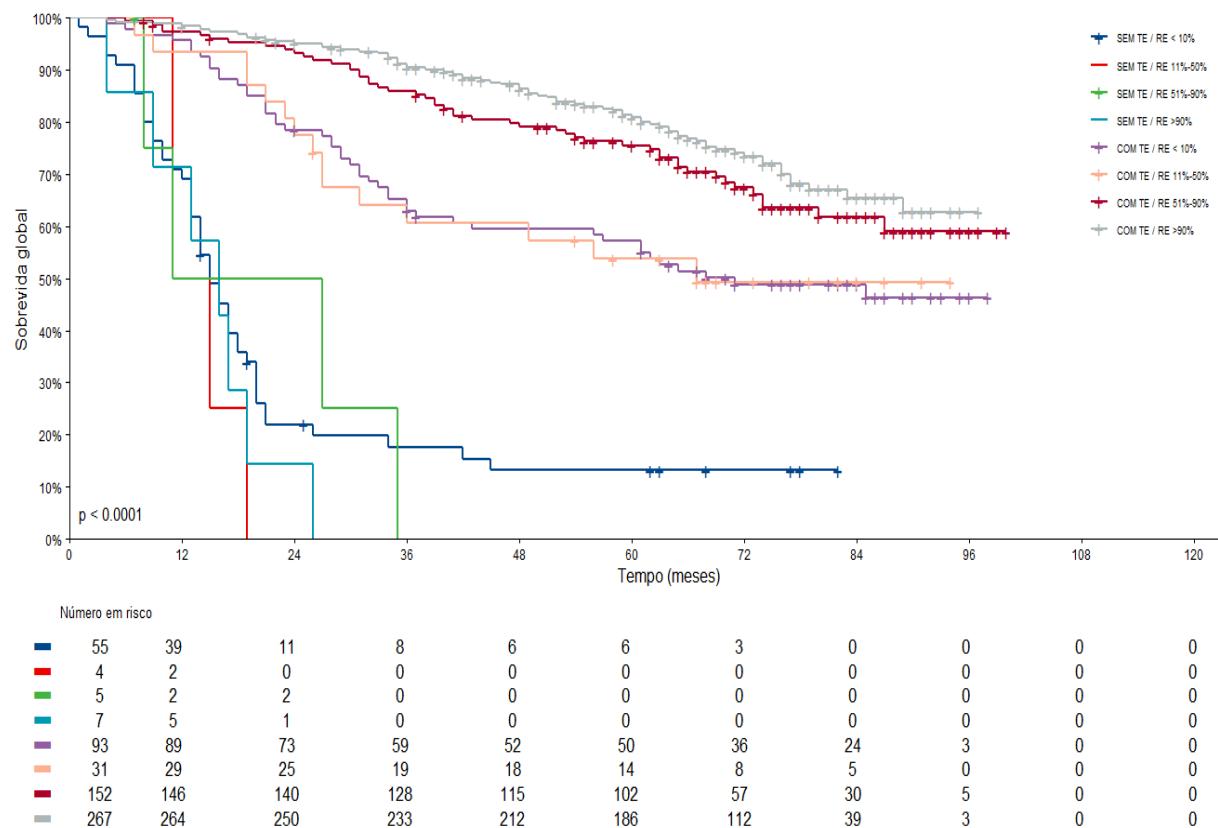


Figura 5 – Curvas de SG de acordo com a expressão de RE e uso de TE.



4 DISCUSSÃO

O câncer de mama com receptor hormonal (RH) positivo representa cerca de 70% dos casos desse tipo de tumor (Harbeck *et al.*, 2019). Ao longo dos anos, a classificação dos tumores com receptor hormonal positivo tem evoluído. Atualmente, considera-se RH positivo aqueles tumores que possuem, no mínimo, 1% de expressão de receptores de estrogênio (RE) e/ou progesterona (RP) (Allison *et al.*, 2020). No entanto, a variação na expressão desses receptores pode influenciar tanto a agressividade do tumor quanto as respostas à terapia endócrina. Por isso, é fundamental compreender melhor o comportamento desses tumores, considerando a variação na expressão dos RH, a fim de personalizar o tratamento conforme as características específicas de cada caso.

O presente estudo observou que características associadas a melhor prognóstico, como baixo grau histológico, estadiamentos iniciais (I e II) e expressão de Ki67 inferior a 20%, estavam relacionadas a maiores expressões de RE. Isso sugere uma natureza biológica mais favorável desses tumores. Em contraste, tumores com expressão de RE de 0% (RP positivo) ou RE entre 1-10% apresentaram características clínico-patológicas associadas a piores prognósticos. Esses achados são consistentes com os resultados de estudos retrospectivos publicados recentemente (Kyung-Hwak *et al.*, 2022; Makhlof *et al.*, 2024).

Yoon *et al.* (2022) separaram os tumores RH positivos em três categorias: RE negativo (menos de 1% de expressão de RE), RE baixo (1-9% de expressão) e RE alto (10% ou mais de expressão). Nessa análise com mais de 2.000 pacientes, observou-se que tumores com maior expressão de RE estavam associados a menor grau histológico, menor expressão de Ki67, menor tamanho tumoral e maior expressão de RP.

Mais recentemente, Makhlof *et al.* (2024), ao analisarem dados de mais de 7.000 pacientes com diferentes níveis de expressão de RE (menor que 1%, 1-9%, 10-49%, 50-99% e 100%), encontraram um padrão semelhante de características prognósticas mais favoráveis para tumores com maiores expressões de RE. Contudo, esses estudos não detalharam o tipo de tratamento inicial administrado, nem a proporção de pacientes que realizaram terapia endócrina (TE). No entanto, na coorte analisada pelo INCA, observou-se uma tendência de as pacientes com tumores de baixa expressão de RE receberem quimioterapia como primeiro tratamento. Além

disso, mais de 1/3 das pacientes com tumores RE0% e RE 1-10% não realizaram TE, o que sugere que esses tumores foram interpretados como insensíveis a TE, de maior risco e/ou com estadiamento mais avançado.

Nesse contexto, a análise da sobrevida livre de progressão (SLP) e da sobrevida global (SG) demonstrou claramente que tumores com maior expressão de RE estão associados a melhores desfechos. Pacientes com tumores que expressavam mais de 50% de RE apresentaram as melhores curvas de sobrevida, com mediana de SLP de 72 meses e SG não alcançada. Já pacientes com tumores com RE entre 11-50% apresentaram desfechos melhores do que aqueles com RE abaixo de 10%, mas inferiores aos de tumores com RE acima de 50%. As curvas de SLP e SG das pacientes com RE 0% e RE 1-10% praticamente se sobrepuaram, mostrando piores desfechos. A semelhança nas características clínico-patológicas entre esses tumores sugere que eles podem compartilhar um comportamento biológico e clínico semelhante e, portanto, devem ser tratados de forma similar.

Makhlouf *et al.* (2023) compararam tumores com RE abaixo de 1% e RE entre 1-9%, observando que, após repetição de IHC (imunohistoquímica) e confirmação por RNAscope e RT-qPCR, 45% desses tumores eram negativos para RE. Tumores classificados como RE 1-9%, diagnosticados por biópsia, apresentaram maior frequência de expressão de RE falsa-positiva pela IHQ.

Adicionalmente, Makhlouf *et al* avaliaram a expressão de diferentes genes em tumores com variações na expressão de RE. A análise de expressão gênica diferencial entre tumores com RE abaixo de 10% e aqueles com RE entre 10-49% identificou 5.129 genes diferencialmente expressos (DEGs), sendo 1.722 com expressão aumentada e 3.407 com expressão reduzida no grupo com RE 10-49%. Genes superexpressos, como ESR1, TFF1, PGR e FOXA1, conhecidos por serem alvos do RE, foram destacados. A comparação entre os grupos com RE entre 50-89% e 10-49% revelou diferença na expressão de mais de 1.000 genes, com destaque para a sinalização PI3K/AKT e metilação do DNA. A comparação entre o grupo com RE entre 90-100% e os grupos inferiores mostrou mais de 3.000 genes diferencialmente expressos, envolvidos em vias de expressão gênica dependente de estrogênio, sinalização mediada por RE e ciclo celular. Além disso, esse estudo também evidenciou uma correlação entre maior expressão de RE e melhores desfechos de sobrevida (Makhlouf *et al.*, 2024).

Por fim, o presente estudo avaliou a correlação entre o uso de TE e a SLP e SG. Observou-se que o uso de TE foi associado a melhores taxas de sobrevida, com uma mediana de 72 meses para SLP, enquanto a ausência de TE teve uma mediana em torno de 12 meses. As curvas de sobrevida nos grupos que realizaram TE mostraram tendência a melhores desfechos conforme maiores expressões de RE. Em contrapartida, todos os grupos que não realizaram TE apresentaram desfechos muito negativos, incluindo aqueles com RE abaixo de 10%.

Choong *et al.* também observaram pior SG em pacientes com RE baixo que não receberam TE. Nessas pacientes, apenas 87% estavam vivas após dois anos, enquanto 94% das pacientes que receberam TE estavam vivas no mesmo período (Choong *et al.*, 2024).

Nosso estudo possui algumas limitações, como análise retrospectiva e informações incompletas nos prontuários. Além disso, o número reduzido de pacientes analisados em relação às diferentes categorias de expressão de RE pode ter contribuído para um menor poder estatístico nas análises.

Apesar dessas limitações, este é o primeiro estudo brasileiro a analisar a variação na expressão dos RE e suas correlações clínicas, contribuindo para um melhor entendimento desse subtipo de câncer de mama e auxiliando no manejo terapêutico dessas pacientes.

5 CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, é possível concluir que a variação da expressão de RE no câncer de mama RH positivo apresenta um impacto significativo nos desfechos clínicos (SLP e SG), sugerindo que a expressão elevada de RE é um fator prognóstico positivo. Por outro lado, pacientes com tumores com RE 0% ou RE <10% tiveram os piores desfechos, destacando a agressividade desses tumores. O TE demonstrou um papel importante na melhora dos desfechos clínicos, reforçando a importância desta terapia no tratamento do câncer de mama RH positivo, mesmo para aqueles com tumores de baixa expressão de RE.

Esses achados reforçam a importância de uma análise detalhada da expressão de RE e da escolha terapêutica adequada como fatores cruciais para a evolução clínica das pacientes com câncer de mama RH positivo. É fundamental reconhecer que, embora todos os tumores RH positivos compartilhem características comuns, eles não possuem o mesmo prognóstico, sendo que a variação na expressão de RE desempenha um papel relevante nesse cenário, podendo demandar abordagens terapêuticas distintas.

REFERÊNCIAS

- CHOONG, G.M.Y. *et al.* The impact of adjuvant endocrine therapy (AET) omission in ER-low (1-10%) early-stage breast cancer. **J Clin Oncol**, New York, USA, v. 42, n. 16 suppl, 2024.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. **Lancet Oncol**, [s.l.], v. 23, p. 382-392, 2022.
- HARBECK, N. *et al.* Breast cancer. **Nature Reviews - Disease Primers**, [s.l.], v. 5, p. 66, 2019.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Relatório Anual Câncer de mama 2023**. Estimativa 2023-2025. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/mama>. Acesso em: 10 set. 2024.
- KH, A. *et al.* Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. **J Clin Oncol**, New York, USA, v. 38, n. 12, p. 1346-1366, 2020.
- YU, K. D. *et al.* Molecular essence and endocrine responsiveness of estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive, and HER-2 negative breast cancer. **BMC Medicine**, [s.l.], v. 13, p. 254, 2015.
- YOON, K. H. *et al.* Effect of estrogen receptor expression level and hormonal therapy on prognosis of early breast cancer. **Cancer Res Treat.**, [s.l.], v. 54, n. 4, p. 1081-1090, 2022.
- MAKHOLOUF, S. *et al.* The clinical and biological significance of estrogen receptor-low positive breast cancer. **Mod Pathol**, [s.l.], v. 36, n. 10, p. 100284, 2023.
- MAKHOLOUF, S. *et al.* Quantitative expression of oestrogen receptor in breast cancer: clinical and molecular significance. **Eur J Cancer**, [s.l.], v. 197, p. 113473, 2024.
- NARDI, R. P. *et al.* Immunohistochemical and clinicopathologic features of estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive, HER-2 negative breast carcinomas. **Rev Assoc Med Bras**, [s.l.], v. 67, n. 2, p. 265-270, 2021.
- RAKHA, E. A. *et al.* Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. **J Clin Oncol**, New York, USA, v. 25, p. 4772-4785, 2007.
- RHODES, A.; JASANI, B. The oestrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast tumour: a biological entity or a technical artefact? **J Clin Pathol**, [s.l.], v. 62, p. 95-96, 2009.