



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

TATIANA SILVA BARBOSA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS TUMORES RE-/RP+ E SUA CLASSIFICAÇÃO
MOLECULAR BASEADA NA IMUNO-HISTOQUÍMICA**

**Rio de Janeiro
2025**

TATIANA SILVA BARBOSA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS TUMORES RE-/RP+ E SUA CLASSIFICAÇÃO
MOLECULAR BASEADA NA IMUNO-HISTOQUÍMICA**

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: Prof^a Dr^a Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

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

B238a Barbosa, Tatiana Silva.

Avaliação clínica dos tumores RE-/RP+ e sua classificação molecular baseada na imuno-histoquímica. / Tatiana Silva Barbosa. – Rio de Janeiro, 2025.
34 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: Profª Drª Shirley Burburan.

1. neoplasias da mama. 2. receptores de estrogênio. 3. receptores de progesterona.
4. neoplasias da mama triplo negativas. 5. basal like. I. Bines, José. (Orient.).
II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99449


TATIANA SILVA BARBOSA

**Avaliação clínica dos tumores RE-/RP+ e sua classificação molecular
baseada na imuno-histoquímica**

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: 28 de julho de 2025.

Examinadores:

 Documento assinado digitalmente
JOSE BINES
Data: 29/07/2025 16:40:43-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Orientador – Jose Bines

Assinado digitalmente via ZapSign por
Carolina Fittipaldi Pessoa
Data 30/07/2025 10:26:11.173 (UTC-0300)

Avaliadora – Carolina Fittipaldi
Pessoa

Assinado digitalmente via ZapSign por
Alexandre Boukai
Data 03/08/2025 21:26:36.992 (UTC-0300)

Avaliador – Alexandre Boukai

Rio de Janeiro

2025

RESUMO

BARBOSA, Tatiana Silva. **Avaliação clínica dos tumores RE-/RP+ e sua classificação molecular baseada na imuno-histoquímica**. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia Clínica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente em mulheres no Brasil, com estimativas recentes apontando para aumentos significativos tanto em incidência quanto em mortalidade, no Brasil e no mundo. Entre os anos de 2023 e 2025, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) projeta a ocorrência de aproximadamente 73.610 novos diagnósticos de câncer de mama no Brasil, o que corresponde a uma taxa de 66,54 casos para cada grupo de 100 mil mulheres. Trata-se de uma doença com grande diversidade biológica e clínica, o que se reflete na variedade de subtipos histológicos e moleculares observados. O mais prevalente é o carcinoma ductal invasivo, responsável por aproximadamente 70% a 80% dos casos. Os tumores podem ser classificados conforme a expressão proteica dos receptores hormonais (RH) de estrogênio (RE) e progesterona (RP) e da molécula HER2. Os tumores classificados como negativos para receptores de estrogênio (RE-) e HER2 (HER2-), mas positivos para os receptores de progesterona (RP+), constituem um subgrupo ainda pouco explorado na literatura. A compreensão limitada desse perfil dificulta a definição do tratamento mais adequado para essas neoplasias. Estudos recentes buscam aprimorar a classificação desses tumores por meio da análise da expressão de marcadores específicos, utilizando a técnica de imuno-histoquímica. Entre os marcadores investigados estão a proteína fator de transcrição da tireoide 1 (TTF1), o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e a citoqueratina 5 (CK5). A identificação da expressão desses marcadores pode fornecer insights sobre o comportamento biológico desses tumores, auxiliando na estratificação do risco e na personalização do tratamento. Este estudo teve como objetivo principal analisar as características clínicas de tumores com perfil receptor de estrogênio negativo e receptor de progesterona positivo, bem como sua classificação baseada na imuno-histoquímica, além de avaliar os desfechos associados ao uso de terapia endócrina nesse grupo.

Palavras-chave: câncer de mama; receptor de estrogênio; receptor de progesterona; triplo negativo; *basal like*.

ABSTRACT

BARBOSA, Tatiana Silva. **Clinical evaluation of ER-/PR+ tumors and their molecular classification based on immunohistochemistry.** Final paper (Medical Residency in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Breast cancer is the most frequent neoplasm in women in Brazil, with recent estimates pointing to significant increases in both incidence and mortality in Brazil and worldwide. Between the years 2023 and 2025, the National Cancer Institute (INCA) projects the occurrence of approximately 73,610 new diagnoses of breast cancer in Brazil, which corresponds to a rate of 66.54 cases for each group of 100,000 women. It is a disease with great biological and clinical diversity, which is reflected in the variety of observed histological and molecular subtypes. The most prevalent is invasive ductal carcinoma, responsible for approximately 70% to 80% of cases. Tumors can be classified according to the protein expression of estrogen (ER) and progesterone (PR) hormone receptors (HR) and the HER2 molecule. The tumors classified as negative for estrogen receptors (ER-) and HER2-, but positive for progesterone receptors (PR+), are a subgroup that has not been fully explored in the literature. The limited understanding of this profile makes it difficult to define the most appropriate treatment for these neoplasms. Recent studies seek to improve the classification of these tumors by analyzing the expression of specific markers, using the technique of immunohistochemistry. Among the markers investigated are the thyroid transcription factor protein 1 (TTF1), the epidermal growth factor receptor (EGFR) and cytokeratin 5 (CK5). The identification of the expression of these markers can provide insights on the biological behavior of these tumors, helping in risk stratification and personalization of treatment. This study had as main objective to analyze the clinical characteristics of tumors with estrogen receptor profile negative and progesterone receptor positive, as well as their classification based on the histochemistry, in addition to evaluating the outcomes associated with the use of endocrine therapy in this group.

Keywords: breast cancer; estrogen receptor; progesterone receptor; triple negative; *basal like*.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	4
2.1	<i>Delineamento do estudo.....</i>	4
2.2	<i>Seleção e Data de coleta dos desfechos.....</i>	4
2.3	<i>Classificação das pacientes Luminais/Não Luminais e Basal-like</i>	4
2.4	<i>Análise estatística</i>	5
2.5	<i>Critérios de inclusão</i>	5
2.6	<i>Critérios de exclusão</i>	5
2.7	<i>Dados coletados.....</i>	6
3	RESULTADOS	7
3.1	<i>Características da coorte analisada</i>	7
3.2	<i>Características do tratamento realizado</i>	8
3.3	<i>Sobrevida livre de progressão e sobrevida global com uso de terapia endócrina.....</i>	10
3.4	<i>Classificação molecular baseada na imuno-histoquímica e sobrevida livre de progressão e global conforme subtipos determinados</i>	13
4	DISCUSSÃO	16
5	LIMITAÇÕES E FORÇAS	23
6	CONCLUSÃO.....	24
	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é, atualmente, o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no Brasil e em todo o mundo, apresentando crescimento contínuo tanto na incidência quanto na mortalidade. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa para o triênio 2023–2025 é de 73.610 novos casos anualmente no Brasil, o que representa uma taxa bruta de 66,54 casos por 100 mil mulheres (INCA, 2023). Trata-se de uma doença com grande diversidade biológica e clínica, o que se reflete na variedade de subtipos histológicos e moleculares observados. O subtipo mais comum é o carcinoma ductal invasivo, que corresponde a aproximadamente 70% a 80% dos casos diagnosticados (Harbeck, *et al*, 2019).

Além da classificação histológica tradicional, o câncer de mama também pode ser categorizado com base em perfis moleculares e na análise imuno-histoquímica. A classificação molecular divide os tumores em subtipos como Luminal A, Luminal B, *Human Epidermal growth factor Receptor 2* (HER2)-enriquecido e *Basal-like*, a partir da expressão de diversos genes envolvidos na biologia tumoral. Já a classificação imuno-histoquímica considera a expressão proteica dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP), além do HER2, incluindo, quando necessário, a avaliação de sua amplificação gênica. Com base nessa abordagem, os tumores são agrupados em receptor hormonal positivo (RH+) ou negativo (RH-): RH+/HER2+, RH+/HER2-, RH-/HER2+ e triplo negativo (Allison *et al.*, 2020).

Segundo as diretrizes atualizadas da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) em conjunto com o *College of American Pathologists* (CAP), considera-se como tumor de mama receptor hormonal positivo aquele que apresenta expressão do RE em pelo menos 1% das células tumorais, conforme determinado por imuno-histoquímica. Isso significa que, mesmo em casos onde a positividade é baixa — por exemplo, entre 1% e 10% — o tumor deve ser classificado como receptor hormonal positivo, embora com ressalvas em relação à sua possível resposta à terapia endócrina. A ASCO destaca que tumores com baixa expressão de RE, chamados de "*low positive*", podem ter um comportamento biológico mais semelhante ao de tumores negativos, o que deve ser considerado no momento de definir o tratamento mais adequado. Além disso, a expressão isolada de RP sem positividade para RE é considerada rara e, muitas vezes, pode representar um artefato técnico,

recomendando-se nestes casos a repetição dos testes de imuno-histoquímica (Allison *et al.*, 2020).

Um estudo recente, publicado em 2024 no *JAMA Network*, utilizou dados do programa SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) para analisar o perfil de RH em mulheres diagnosticadas com câncer de mama invasivo entre 2000 e 2019. Os resultados demonstraram que a maioria dos tumores era classificada como duplamente positiva para os RE e RP, representando 61,5% dos casos (Xu *et al.*, 2024). Tumores com expressão isolada do RE (RE+/RP-) corresponderam a 19,2% das ocorrências, enquanto aqueles com expressão isolada do RP (RE-/RP+) representaram 4,4%. Por fim, os tumores duplamente negativos (RE-/RP-) foram observados em 15,0% das pacientes (Howlader *et al.*, 2014).

Os tumores que apresentam apenas expressão do RP, sem expressão de RE e HER2, ainda são pouco compreendidos e raramente representados nos estudos clínicos. Existem dúvidas sobre o seu comportamento biológico e a real eficácia da hormonioterapia nesse subgrupo específico de tumores, uma vez que a maioria das evidências disponíveis é baseada em pacientes com expressão de RE (Arpino *et al.*, 2005; Fei *et al.*, 2021). A falta de dados concretos sobre pacientes portadoras de tumores com esse perfil imuno-histoquímico específico, torna mais difícil definir condutas terapêuticas adequadas, o que reforça a demanda por estudos nesse campo.

Estudos prévios como o de Yu *et al.* (2015) investigaram o uso de marcadores proteicos como o fator de transcrição da tireoide 1 (TTF1), o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e a citoqueratina (CK5) para diferenciar perfis moleculares desse subtipo de câncer de mama. A análise da expressão dessas proteínas por imuno-histoquímica permite classificar os tumores em perfis como *Basal-like* ou *Luminal-like*, contribuindo para um melhor entendimento da subclassificação dos cânceres de mama e suas implicações clínicas. As evidências apontam que a maioria dos casos com perfil RE-/RP+ apresenta semelhanças com o subtipo *basal-like*, conhecido por seu comportamento mais agressivo e por responder menos à hormonioterapia (Nielsen *et al.*, 2004; Kreike *et al.*, 2007). No entanto, alguns estudos recentes sugerem que, mesmo na ausência de RE, pode haver alguma resposta ao tratamento hormonal, indicando que a via de estímulo hormonal ainda pode exercer certo papel biológico nesses casos (Luo *et al.*, 2022).

O presente estudo tem como objetivo descrever as características clínicas e imuno-histoquímicas de pacientes com câncer de mama com expressão isolada de RP, por meio de uma análise retrospectiva de pacientes matriculadas no Instituto Nacional de Câncer (INCA). Além disso, busca avaliar os desfechos de sobrevida relacionados ao uso da hormonioterapia nesse grupo, com a intenção de gerar evidências que contribuam para decisões terapêuticas mais individualizadas e eficazes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 *Delineamento do estudo*

Estudo de coorte retrospectiva, com coleta de dados de prontuários médicos por conveniência.

2.2 *Seleção e Data de coleta dos desfechos*

Neste estudo, foi realizada a análise da frequência dos subtipos de câncer de mama com base no perfil imuno-histoquímica de pacientes matriculadas no Instituto Nacional de Câncer (INCA) no período de 2016 a 2018, conforme os registros disponíveis no banco de dados institucional. Foram consideradas elegíveis para as etapas subsequentes as pacientes cuja classificação imuno-histoquímica do tumor era RE-/RP+/HER2-.

Todas as pacientes diagnosticadas no período mencionado foram incluídas na amostra do estudo. As características clínicas e patológicas dos tumores foram obtidas por meio de revisão de prontuários médicos, conforme descrito em seção específica deste trabalho.

Os dados referentes ao seguimento clínico, utilizados para a análise dos desfechos, foram coletados no segundo semestre de 2024, também por meio de revisão de prontuários. A coleta de dados foi realizada após a devida submissão e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CAAE: 67993323.6.0000.5274, número do parecer: 6.014.139).

2.3 *Classificação das pacientes Luminais/Não Luminais e Basal-like*

A amostra biológica tumoral das pacientes RE-/RP+/HER2-, armazenadas no Departamento de Patologia do INCA (DIPAT) foi utilizada para avaliação por imuno-histoquímica das moléculas TTF1, EGFR e CK5 (Anticorpos TTF-1 Bond RTU Primary, NCL-L-EGFR e NCL-L-CK5), para assim classificá-las como perfil *basal-like* ou luminal-like de acordo com a combinação da expressão proteica das mesmas. Foi definido como basal like, os tumores com ausência de marcação para TTF-1 e positividade de CK5 e/ou EGFR; o luminal like como positividade de TTF-1 e qualquer marcação de CK5 e/ou EGFR; os casos restantes foram definidos como indeterminados (YU *et al.*, 2015). A imuno-histoquímica foi realizada conforme protocolo interno do DIPAT.

2.4 Análise estatística

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 interquartil, 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 serão 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.

2.5 Critérios de inclusão

- Mulheres com câncer de mama, RH positivo (RE <1% e RP ≥1%), determinados após revisão histopatológica de lâminas interna na Divisão de Patologia do INCA (DIPAT), matriculadas no INCA entre 2016 e 2018

2.6 Critérios de exclusão

- 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 realizaram algum tipo de terapia sistêmica em outra instituição (pública ou privada) antes de sua matrícula no INCA;

- Pacientes com cuidados paliativos exclusivos ao diagnóstico ou sem estadiamento completo.

2.7 Dados coletados

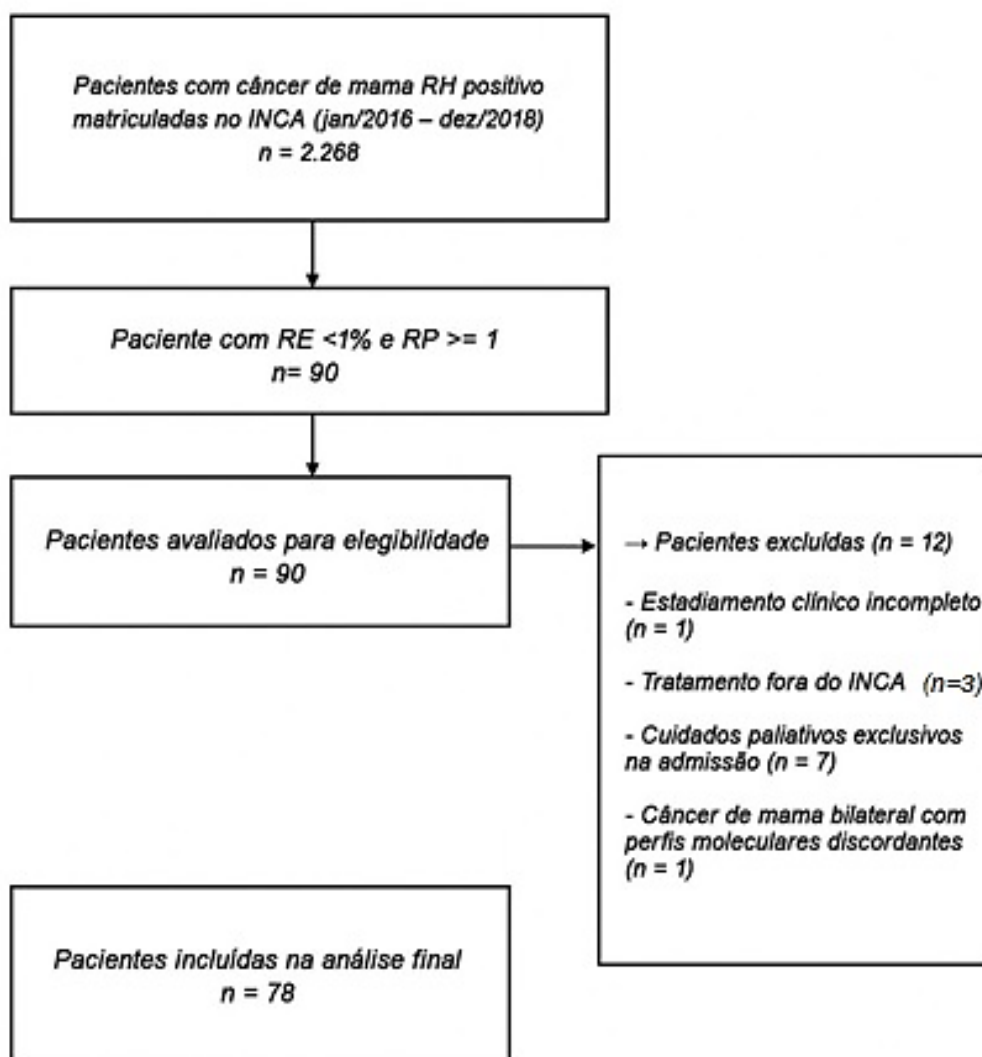
- Data de preenchimento da ficha de matrícula no INCA;
- Data de nascimento;
- Raça: branca, negra, parda, amarela ou indígena
- Status menopausal na 1º consulta do INCA: pré-menopausa ou pós-menopausa (definido como pelo menos 1 ano sem menstruação);
- Estadiamento na consulta pré-tratamento sistêmico 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 diagnostico baseado 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;
- Data do óbito.

3 RESULTADOS

3.1 Características da coorte analisada

Entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018, um total de 2.268 pacientes com câncer de RH positivo foram matriculadas no INCA. Dentre essas, 90 (4%) apresentavam tumores com expressão de RE igual a 0% e RP positivo. A composição da coorte final deste estudo se deu após aplicação de critérios de exclusão específicos: uma paciente foi excluída devido a estadiamento clínico incompleto; três por terem realizado tratamento fora do INCA; sete por estarem em cuidados paliativos exclusivos no momento da admissão; e uma paciente foi excluída por apresentar câncer de mama bilateral com perfis moleculares discordantes. A amostra final incluída foi composta por 78 pacientes, conforme ilustrado em fluxograma na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma das pacientes incluídas



A média de idade das pacientes foi de 56,2 anos (desvio padrão [DP] 13.9), com distribuição homogênea quanto à raça e ao *status* menopausal. A maioria das pacientes foi diagnosticada em estágios clínicos III e IV (46,2% e 12,8%, respectivamente), indicando uma apresentação mais avançada da doença no momento da admissão. Em relação às características histopatológicas, predominavam tumores com alta taxa de proliferação celular (Ki-67 \geq 20%) (97,4%), grau histológico elevado (G3) (67,5%) e subtipo ductal, este último presente em 94,9% dos casos (Tabela 1).

Tabela 1 — Características clinicopatológicas das pacientes e tumores

		RE 0%
		N=78
Idade (média)		56.2 (13.9)
Raça	Negros	35 (48.6)
	Não - Negros	37 (51.4)
Menopausa	Pré-menopausa	38 (48.7)
	Pós-menopausa	40 (51.3)
Tamanho	< 2 cm	7 (9.7)
	\geq 2 cm	65 (90.3)
Linfonodos	Não	37 (51.4)
	Sim	35 (48.6)
Estadiamento	I	6 (7.7)
	II	26 (33.3)
	III	36 (46.2)
	IV	10 (12.8)
Histologia	CDI	74 (94.9)
	CLI	0 (0.0)
	Outros	4 (5.1)
Grau	G1	2 (2.6)
	G2	23 (29.9)
	G3	52 (67.5)
Ki67	< 20%	2 (2.6)
	\geq 20%	75 (97.4)

3.2 Características do tratamento realizado

Como demonstrado na Tabela 2, 79,5% das pacientes iniciaram o tratamento com quimioterapia como primeira linha terapêutica, sendo que, em 74,6% dos casos, ela foi administrada no cenário neoadjuvante. Já o uso da hormonioterapia foi registrado em 60,3% das pacientes (47 pacientes), sendo a maioria no cenário

adjuvante (42 pacientes, 55,1%). Observou-se uma maior frequência de sua indicação entre aquelas com tumores em estágio inicial (75%) em comparação às portadoras de doença localmente avançada (50%). Da mesma forma, aproximadamente 75% das mulheres em pós-menopausa receberam terapia endócrina (Tabela 3).

Tabela 2 – Distribuição dos tratamentos realizados em pacientes com câncer de mama RE-/RP+/HER2-

	Total N (%)	Missing N	Distribuição	n (%)
Primeiro tratamento	78 (100,0%)	0	Cirurgia	13 (16,7%)
			Quimioterapia	62 (79,5%)
			Hormonioterapia	3 (3,8%)
Paciente fez quimioterapia?	78 (100,0%)	0	Não	7 (9,0%)
			Sim	71 (91,0%)
Qual tipo de quimioterapia?	71 (91,0%)	7	Neoadjuvante	53 (74,6%)
			Adjuvante	9 (12,7%)
			Paliativa	9 (12,7%)
Paciente fez hormonioterapia?	78 (100,0%)	0	Não	31 (39,7%)
			Sim	47 (60,3%)

Tabela 3 – Distribuição de dados clínico-demográficos das pacientes com câncer de mama RE-/RP+/HER2- de acordo com uso ou não de terapia endócrina

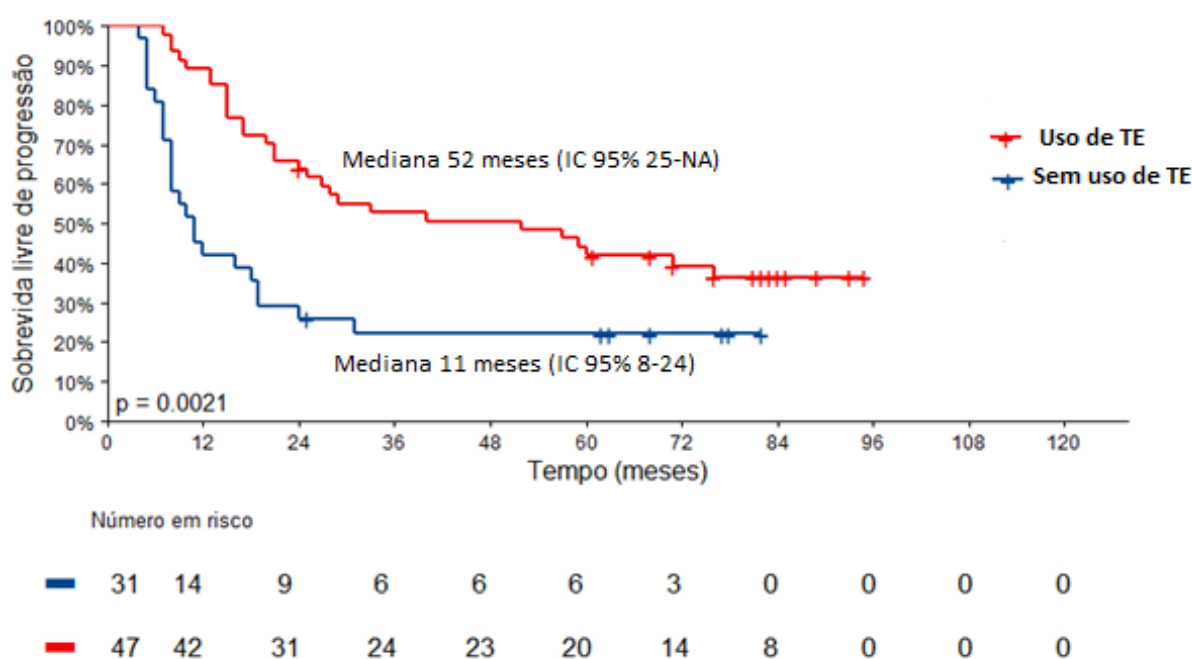
Variável	TE não (%)	TE sim (%)	p-valor
Negros (%)	51,4	48,6	0,163
Não Negros (%)	32,4	67,6	0,163
Pré-menopausa (%)	50	50	0,116
Pós-menopausa (%)	30	70	0,116
Sem resposta patológica completa (%)	40,4	59,6	0,494
Com resposta patológica completa (%)	16,7	83,3	0,494
Estádio I e II (%)	25	75	0,047
Estádio III e IV (%)	50	50	0,047
Carcinoma ductal (%)	37,8	62,2	0,34
Carcinoma lobular (%)	0	0	0,34
Tipo especial (%)	75	25	0,34
Grau 1 (%)	0	100	0,209
Grau 2 (%)	26,1	73,9	0,209
Grau 3 (%)	45,3	54,7	0,209
<20% Ki67 (%)	50	50	1
>=20% Ki67 (%)	38,7	61,3	1

TE: terapia endócrina

3.3 Sobrevida livre de progressão e sobrevida global de acordo com uso de terapia endócrina

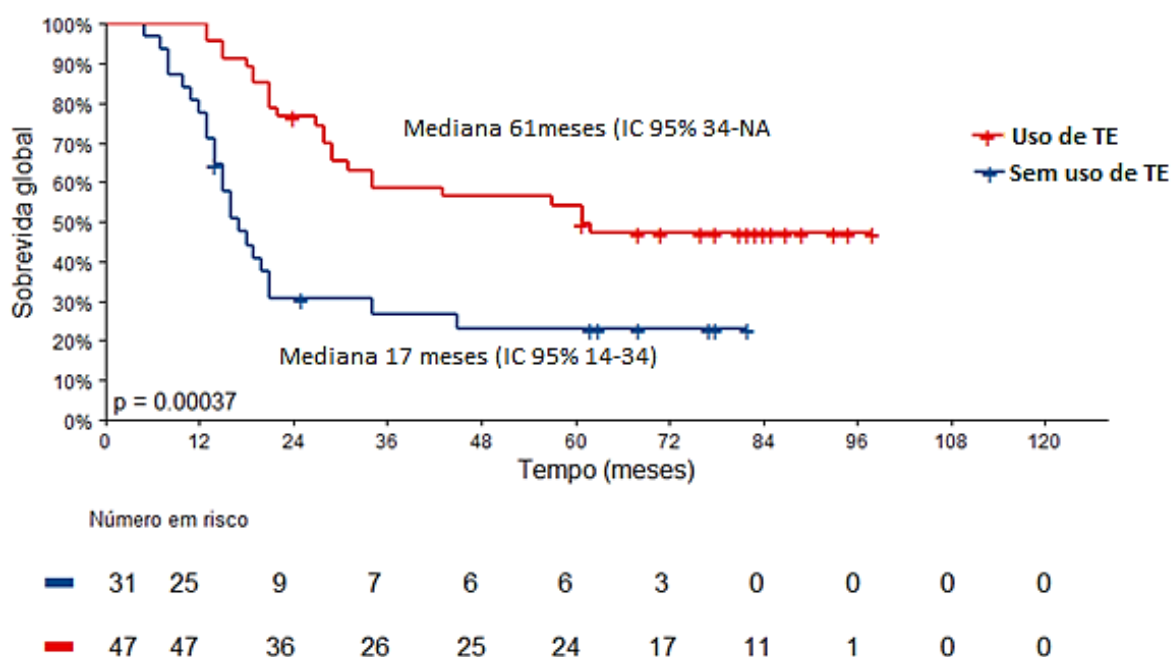
Após um seguimento mediano de 82 meses ocorreram 43 (55,1%) eventos de recidiva ou progressão de doença. A análise dos desfechos de sobrevida em função do uso de TE demonstrou uma probabilidade estimada de SLP em 60 meses de 41,8% (IC95%: 29,7–58,8) entre os pacientes que receberam hormonioterapia, em comparação a 22,1% (IC95%: 11,3–43,2) entre aqueles que não a utilizaram. Foi observada uma SLP mediana de 52 meses (IC95% 25 - não atingido [NA]) no grupo submetido a TE, enquanto aquelas que não receberam TE apresentaram uma mediana de SLP de 11 meses (IC95% 8-24 meses) (Figura 2).

Figura 2 — Sobrevida livre de progressão em função do uso ou não de terapia endócrina



TE: terapia endócrina; IC: intervalo de confiança; NA: não atingido.

Em relação à SG, a probabilidade estimada de sobrevida global em 60 meses foi de 54,1% (IC95%: 41,3–70,7) no grupo que fez uso da hormonioterapia, frente a 22,9% (IC95%: 11,7–44,9) no grupo que não recebeu esse tratamento. Foi observada uma SG mediana de 61 meses (IC95% 34 - NA) no grupo submetido a TE, enquanto aquelas que não receberam TE apresentaram uma mediana de SG de 17 meses (IC95% 14-34 meses) (Figura 3).

Figura 3 — Sobrevida global em função do uso ou não de terapia endócrina

TE: terapia endócrina; IC: intervalo de confiança; NA: não atingido.

A hormonioterapia demonstrou associação significativa com melhor SLP (HR=0,47; IC95% 0.27-0.81; $p=0,007$) e de SG (HR=0,38; 0,21–0,68; $p=0,001$), independentemente de outros fatores, conforme demonstrado na análise multivariada. O estadiamento avançado (III-IV) foi o principal preditor negativo, associado a maior risco tanto de progressão (HR=2,50; IC95% 1.38-4.53; $p=0,003$) quanto de óbito (HR=3,23; IC95% 1,65–6,30; $p=0,001$). Demais variáveis clínicas e anatomopatológicas não apresentaram significância estatísticas (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 — Sobrevida livre de progressão conforme análise univariada e multivariada (modelo de regressão de Cox).

Variável		N (%)	TE (Univariável)	TE (Multivariável)
Idade (Média)		56.2 (13.9)	0.99 (0.97-1.01, $p=0.381$)	-
Hormonioterapia	Não	31 (39.7)	-	-
	Sim	47 (60.3)	0.43 (0.25-0.75, $p=0.003$)	0.47 (0.27-0.81, $p=0.007$)
Raça	Negros	35 (48.6)	1.16 (0.66-2.04, $p=0.613$)	-
	Não negros	37 (51.4)	-	-
Estadiamento	I e II	32 (41.0)	-	-
	III e IV	46 (59.0)	-	2.50 (1.38-4.53, $p=0.003$)
Quimioterapia	Não	7 (9.0)	1.04 (0.41-2.62, $p=0.929$)	-
	Sim	71 (91.0)	-	-
	<2 cm	7 (9.7)	-	-

Tamanho do tumor	>= 2 cm	65 (90.3)	3.95 (0.95-16.38, $p=0.058$)	-
Presença de linfonodos	Não	37 (51.4)	-	-
	Sim	35 (48.6)	2.35 (1.31-4.23, $p=0.004$)	-
Ki67	<20%	2 (2.6)	-	-
	>=20%	75 (97.4)	1.60 (0.22-11.58, $p=0.643$)	-
Grau	G1	1 (1.3)	-	-
	G2	23 (29.9)	26941533.17 (0.00-Inf, $p=0.997$)	-
	G3	53 (68.8)	24475286.15 (0.00-Inf, $p=0.997$)	-

TE: terapia endócrina

Tabela 5 – Sobrevida global conforme análise univariada e multivariada (modelo de regressão de Cox).

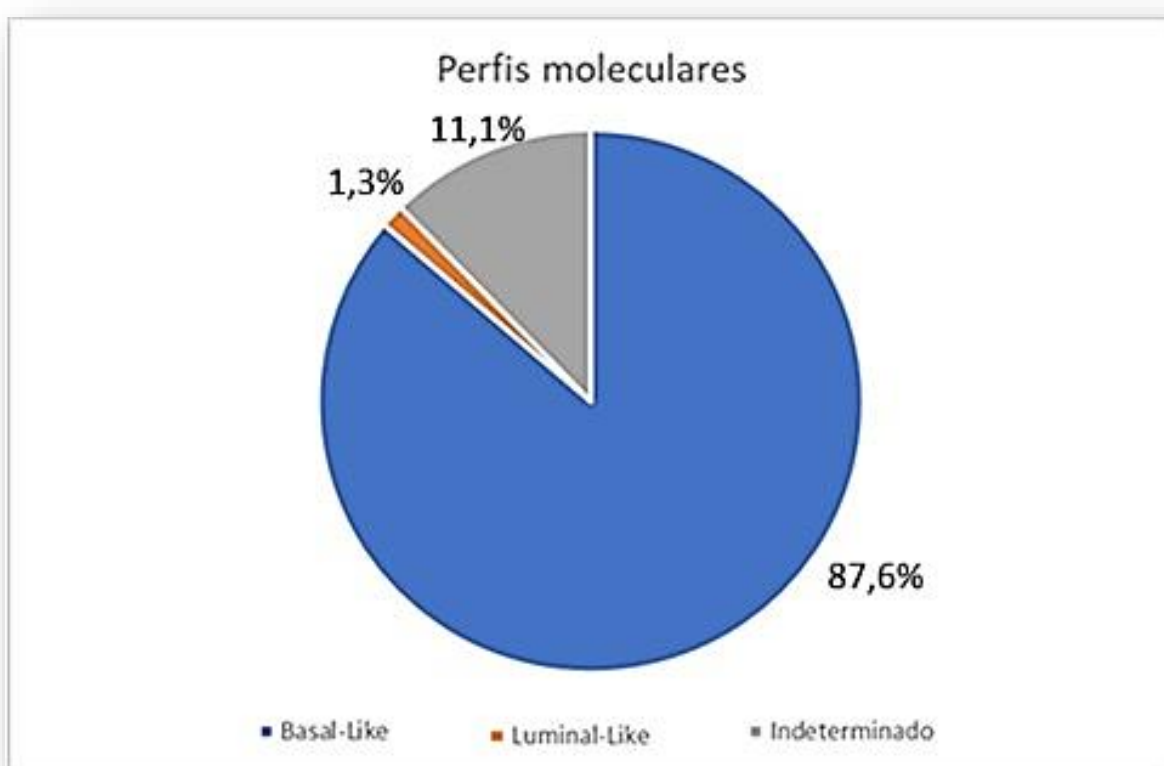
Variável		N (%)	TE (Univariável)	<i>p</i>	TE (Multivariável)	<i>p</i>
Idade (média)		56,2 (13,9)	0,99 (0,97–1,02)	0,55	-	-
Hormonioterapia	Não	31 (39,7%)	-	-	-	-
	Sim	47 (60,3%)	0,36 (0,20–0,65)	0,001	0,38 (0,21–0,68)	0,001
Idade (categórica)	≤ 50 anos	30 (38,5%)	-	-	-	-
	> 50 anos	48 (61,5%)	0,73 (0,41–1,32)	0,301	-	-
Raça/Cor	Negros	35 (48,6%)	1,37 (0,74–2,50)	0,313	-	-
	Não negros	37 (51,4%)	-	-	-	-
Estadiamento	I e II	32 (41,0%)	-	-	-	-
	III e IV	46 (59,0%)	3,32 (1,71–6,44)	<0,001	3,23 (1,65–6,30)	0,001
Quimioterapia	Não	7 (9,0%)	-	-	-	-
	Sim	71 (91,0%)	0,95 (0,34–2,64)	0,918	-	-
Tamanho do Tumor	< 2 cm	7 (9,7%)	-	-	-	-
	≥ 2 cm	65 (90,3%)	6,25 (0,86–45,54)	0,071	-	-
Presença de linfonodos	Não	37 (51,4%)	-	-	-	-
	Sim	35 (48,6%)	2,70 (1,43–5,11)	0,002	-	-
Ki-67	< 20%	2 (2,6%)	-	-	-	-
	≥ 20%	75 (97,4%)	1,22 (0,17–8,85)	0,845	-	-
Grau Histológico	G1	1 (1,3%)	-	-	-	-
	G2	23 (29,9%)	31.668.116,85 (0,00–Inf)	0,997	-	-
	G3	53 (68,8%)	23.028.648,01 (0,00–Inf)	0,997	-	-

TE: terapia endócrina

3.4 Classificação molecular baseada na imuno-histoquímica e sobrevida livre de progressão e sobrevida global conforme subtipos determinados

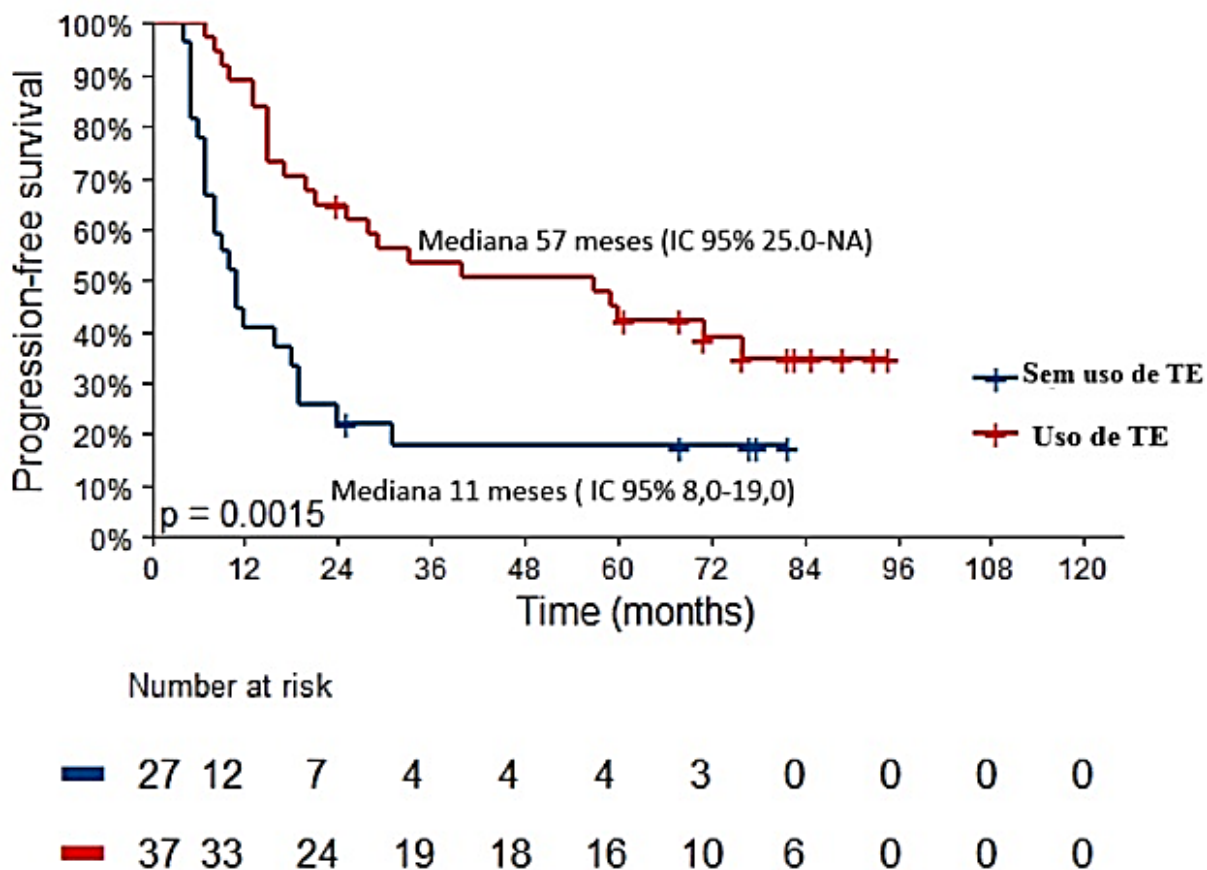
Das 78 pacientes incluídas no estudo, 73 tiveram amostras viáveis para análise do perfil de expressão proteica. Dentre elas, 64 casos (87,6%) foram classificados como subtipo basal like, um caso (1,3%) como luminal like e oito (11,1%) permaneceram indeterminados (Figura 4).

Figura 4 – Distribuição dos perfis moleculares dos tumores com RE-/RP+



Dentre as pacientes diagnosticadas com tumores subclassificados como *basal-like*, a mediana de SLP foi de 57 meses (IC 95% 25 - NA) nas pacientes que receberam terapia endócrina, em contraste com 11 meses (IC 95% 8-19 meses) naquelas que não realizaram esse tratamento (Figura 5).

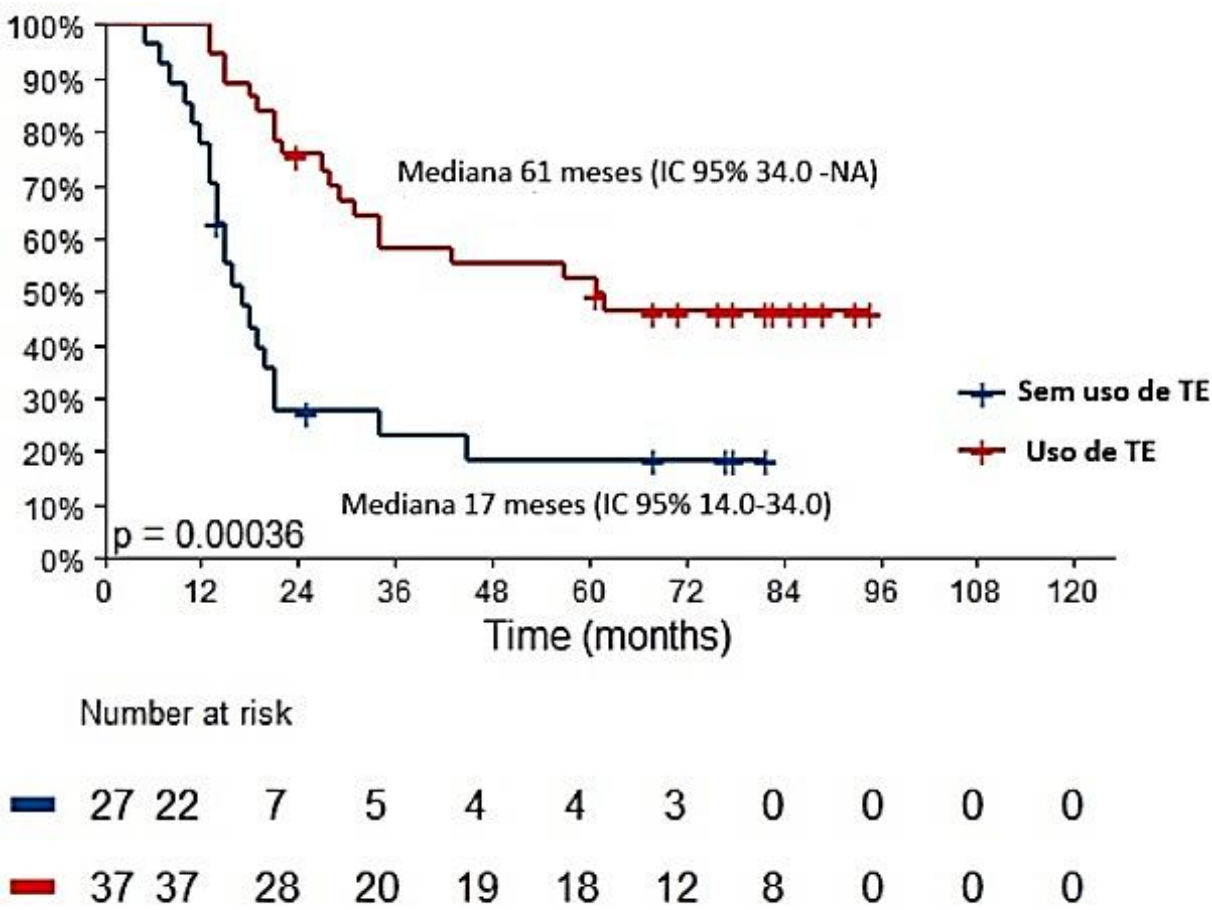
Figura 5 – Sobrevida livre de progressão de pacientes com tumores *basal-like* dicotomizada pelo uso de terapia endócrina



TE: terapia endócrina

Da mesma forma, observou-se uma diferença significativa na SG, com mediana de 61 meses (IC 95% 34-NA) no grupo submetido à terapia endócrina, comparado a 17 meses (IC 95% 14-34) no grupo sem essa intervenção (Figura 6).

Figura 6 – Sobrevida global de pacientes com tumores *basal-like* dicotomizada pelo uso de terapia endócrina



TE: terapia endócrina

4 DISCUSSÃO

Após análise de todas as pacientes matriculadas no INCA de 2016 a 2018, foram identificadas 2.268 pacientes com câncer de mama RH+, das quais apenas 4% (90 pacientes) apresentavam câncer de mama expressando unicamente RP. Por fim, foram incluídas 78 pacientes neste estudo. Foi observada uma média de idade de 56,2 anos, além de uma distribuição homogênea quanto etnia e status menopausal. A maioria das pacientes apresentou na admissão, doença avançada em estádios III ou IV (59,0%). Predominaram tumores com alta taxa de proliferação, definida pelo marcador Ki-67 $\geq 20\%$, pouco diferenciados e de subtipo ductal. A maioria das pacientes foram submetidas a quimioterapia como primeira linha de tratamento, principalmente em contexto de neoadjuvância (74,6%). Apenas 60,3% das pacientes foram submetidas à terapia endócrina, em sua maioria em contexto adjuvante (55,1%). Dentre a pacientes no pós-menopausa, a maioria (70%) recebeu terapia endócrina. Na coorte como um todo, foi observada maior SLP ($p = 0,0021$) e SG ($p < 0,001$) dentre aquelas pacientes submetidas à terapia endócrina, com redução de 53% do risco de progressão ou óbito e de 62% do risco de óbito. Estádio avançado (III ou IV) foi a única variável associada a piores desfechos na análise multivariada. A maior parte das pacientes foi subclassificada como possuindo tumores *basal-like* (87,6%). A análise do impacto do uso da TE nesse subgrupo de pacientes demonstrou que houve melhor SLP ($p = 0,0015$) e SG ($p < 0,001$) naquelas expostas à hormonioterapia.

O câncer de mama com receptor de estrogênio negativo e receptor de progesterona positivo (RE-/RP+) representa um subtipo incomum e biologicamente complexo, descrito na literatura como responsável por 1% a 8% dos casos de câncer de mama (Kollu *et al.*, 2021a; Shen, *et al.* 2015). De forma semelhante, no presente estudo esse perfil foi identificado em 4% das mulheres com câncer de mama RH +, totalizando 78 pacientes incluídas na análise final. Esse dado reforça a baixa prevalência desse perfil de expressão de RH e justifica a realização de novos estudos sobre esse grupo específico de pacientes em diferentes populações, agregando dados à literatura já existente.

A maioria das pacientes incluídas apresentou tumores ductais de alto grau histológico (G3) (67,55%), com elevada taxa de proliferação celular (Ki-67 $\geq 20\%$) (97,4%) e diagnóstico em estágios avançados (III e IV) (59,0%), características que

sugerem um comportamento biológico mais agressivo. Dou *et al.* (2024) realizou um estudo retrospectivo com dados epidemiológicos dos Estados Unidos que incluiu pacientes com perfil RE-/RP+ e demonstrou achados similares ao encontrados nesta coorte, em que prevaleceram tumores ductais (95,3%) e com G3 (80,0%), apesar de representarem apenas 0,9% da amostra total avaliada. Foi observado maior número de pacientes na pré-menopausa, ao contrário do demonstrado nesta coorte, em que houve homogeneidade na distribuição das pacientes quanto ao status menopausal. Chan *et al.* (2015) destacam ainda, a partir da análise de uma coorte de 815 pacientes, das quais 7% eram RE-/RP+, características semelhantes, como G3 em 50% dessas pacientes, com mediana de idade de 50 anos, similar à média apresentada neste estudo.

A análise das características clínico-patológicas das pacientes incluídas evidenciou um padrão de tumores avançados ao diagnóstico, com predomínio de doença estágio III ou IV (59,0% - III 46,2%, IV 12,8%). Esse dado se mostra pior em comparação a dados brasileiros demonstrados por um relatório do INCA, que evidenciou que no ano de 2020 cerca de 41,2% das pacientes possuíam estádios III ou IV (29,3% estágio III, 11,9% estágio IV) (INCA, 2023). A análise nacional incluiu todos subtipos de câncer de mama e não discrimina dados relativos à expressão de RH, o que inviabiliza comparações aprofundadas no tópico. Estudos que avaliaram pacientes com tumores RE-/RP+ não observaram um padrão de predomínio de estádios avançados nessas pacientes, o que pode ser explicado principalmente por tendências locais de demora ao diagnóstico e consequente progressão de doença no intervalo (Dou, *et al.*, 2024; Chan *et al.*, 2015).

A maioria das pacientes RE-/RP+ incluídas neste estudo foram submetidas a quimioterapia, em sua maioria em contexto de tratamento neoadjuvante (74,6%). Dou *et al.* (2024) demonstrou a partir da análise de uma coorte de 879 pacientes (1,3% RE-/RP+), que tumores RE-/RP+ não apresentaram maior associação com resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante em relação a tumores RE+/RP-

A avaliação da resposta patológica obtida após quimioterapia neoadjuvante não foi realizada neste estudo, além da análise de seu impacto na sobrevida das pacientes, em vista do número limitado de pacientes, o que restringe a derivação de conclusões a partir dos dados avaliados neste aspecto.

No presente estudo, não foi realizada análise de sobrevida comparativa entre pacientes RE-/RP+ e pacientes com os demais subtipos de câncer de mama de

acordo com a expressão de RH, e os dados em literatura podem por vezes ser conflitantes. Chan *et al* (2015) observou que em uma coorte de 815 pacientes contendo 7% de pacientes RE-/RP+, a sobrevida global deste subgrupo foi similar àquela apresentada por tumores RE+, e melhor que das pacientes com RE-/RP-, apesar de apresentarem recidivas mais precoces, como as pacientes RE-/RP-, em comparação com aquelas RE+. Por outro lado, Dou, *et al* (2024) demonstrou a partir de dados epidemiológicos dos Estados Unidos que tumores RE-/RP+ possuem prognóstico semelhante àquele apresentado por pacientes RE-/RP-. Shen *et al.* (2015) também observou que tumores RE-/RP+ compartilham semelhanças biológicas e comportamentais com o subtipo triplo-negativo, especialmente no que diz respeito à agressividade e pior prognóstico quando comparados aos tumores RE+/RP+. Os autores destacam que uma maior expressão do RP isoladamente pode estar associada ou não a diferenças na sobrevida dessas pacientes, apesar da caracterização biológica desfavorável.

Nesse mesmo contexto, uma análise robusta conduzida por Li *et al.* (2020), partir do banco de dados norte-americano SEER, envolvendo mais de 820 mil pacientes entre 1990 e 2015, confirmou que os tumores com positividade isolada para PR apresentam comportamento biológico intermediário: embora mais agressivos do que os tumores duplamente positivos (ER+/PR+), demonstram sobrevida específica superior àquela observada nos casos triplo-negativos (ER-/PR-). A análise revelou, ainda, que pacientes com câncer de mama RE-/RP+ apresentaram risco 61% maior de mortalidade específica por câncer quando comparados ao grupo ER+/PR+; por outro lado, quando comparados aos pacientes com tumores triplo-negativos, apresentaram prognóstico mais favorável. O conjunto dos dados aponta que a detecção do PR pode ter relevância clínica e prognóstica, reforçando a importância da sua avaliação na tomada de decisão terapêutica.

No estudo atual, cerca de 60,3% das pacientes foram submetidas à TE, em sua maioria em contexto adjuvante (55,1%). Dentre a pacientes no pós-menopausa, a maioria (70%) recebeu TE. Quanto à influência desta terapia na sobrevida desse subgrupo de pacientes, os dados indicam que a terapia endócrina pode oferecer benefício clínico relevante. As pacientes que utilizaram hormonioterapia, quando comparadas àquelas que não a receberam, apresentaram maiores medianas de SLP ($p = 0,0021$) e SG (61 vs 17 meses, $p < 0,001$),. A análise multivariada confirmou a hormonioterapia como fator protetor independente para progressão da doença

(HR=0,47; $p=0,007$) e mortalidade (HR=0,38; $p=0,001$), sugerindo que a expressão isolada de RP pode refletir a presença de uma via de sinalização hormonal residual funcional.

Contudo, há controvérsias. Kollu *et al.* (2021), ao analisarem mais de 5.000 pacientes com câncer de mama locorregional RE-/RP+ por meio do National Cancer Data Base (NCDB), observaram que, entre aquelas com status HER2 -, a hormonioterapia não resultou em ganho significativo de SG. Apesar disso, 58% dessas pacientes ainda receberam a terapia, refletindo uma prática clínica sustentada mais pela expectativa de benefício do que por evidências sólidas. Por outro lado, entre as pacientes HER2+, a terapia endócrina demonstrou impacto positivo, possivelmente em razão de interações moleculares entre as vias hormonais e o HER2 — um aspecto que o presente estudo não conseguiu avaliar devido à limitação de dados disponíveis. Zhong *et al.* (2020) conduziu uma meta-análise que incluiu 7.926 pacientes com RP+, independente do perfil de RE, e demonstrou que pacientes com baixa expressão de RP possuem piores desfechos em comparação com aqueles com alta expressão de RP (SG, HR = .66, IC95% 0,57-0,78, $p<0,00001$; SLP HR = 0,52, IC95% 0,42-0,65, $p<0,00001$), o que demonstra que alta expressão do marcador parece ser um preditivo de melhor resposta a TE adjuvante. Wenjie *et al.* (2024), sugere, utilizando dados epidemiológicos dos Estados Unidos, que a positividade isolada de RP pode não impactar de forma significativa a sobrevida, independente do perfil de expressão de HER2. Estes dados reforçam a necessidade de debate sobre a real classificação biológica desses tumores.

Contribuindo com o entendimento do papel da hormonioterapia adjuvante em diferentes subtipos de câncer de mama RH+, um estudo recente baseado em dados do National Cancer Database (NCDB) avaliou a efetividade da terapia endócrina adjuvante (TE) em pacientes com câncer de mama de receptor de estrogênio baixo (RE entre 1% e 10%). Embora esses casos muitas vezes se aproximem do perfil RE- a análise envolvendo mais de 7.000 pacientes em estágios I a III demonstrou que a omissão da TE esteve associada a um risco significativamente maior de mortalidade (HR=1,23; IC 95%: 1,04–1,46; $p=0,02$), sobretudo em pacientes com maior percentual de expressão de RE (6%–10%).

Entre aquelas submetidas à quimioterapia neoadjuvante, o impacto negativo da ausência da hormonioterapia foi ainda mais evidente nas que apresentaram doença residual (HR=1,26; IC 95%: 1,00–1,57; $p=0,046$). Já em pacientes que atingiram

resposta patológica completa, a omissão da TE não alterou significativamente a sobrevida (Choong *et al.*, 2025).

Outro ponto de atenção diz respeito à própria categorização da positividade hormonal. Atualmente, os critérios da ASCO/CAP (Allison *et al.*, 2020) consideram tumores com positividade isolada de RP como receptores hormonais positivos, o que tem implicações diretas na conduta clínica. No entanto, essas diretrizes também alertam para a possibilidade de expressão instável ou até artefatos técnicos, especialmente em perfis RE-/RP+, o que exige uma interpretação crítica dos resultados imuno-histoquímicos.

A presente análise incluiu a subclassificação dos tumores conforme outros marcadores além dos RH. A partir das análises realizadas, a maior parte das pacientes foi subclassificada como possuindo tumores *basal-like* (87,6%). Apenas 1,3% foram classificadas como luminal-like e 11,1% permaneceram indeterminadas. Yu *et al.* (2015) também identificaram predominância *basal-like* (82%, identificado por meio de assinatura gênica e confirmado por imuno-histoquímica com os mesmos marcadores utilizados no presente estudo) em tumores RE-/RP+/HER2-, sugerindo que, mesmo na presença de RP, o padrão biológico dominante tende a ser basal — associado a menor sensibilidade à hormonioterapia e a maior agressividade clínica. A identificação de um único caso com perfil luminal-like entre as amostras analisadas neste estudo reforça a heterogeneidade desse subtipo tumoral, conforme já sugerido por Kreike *et al.* (2007) e Nielsen *et al.* (2004). Estudos mais recentes, como o de Luo *et al.* (2022), apontam que pode haver alguma resposta à hormonioterapia mesmo na ausência de RE, sugerindo um papel biológico ainda não totalmente elucidado para a via hormonal nesses casos.

Embora a maioria das amostras analisadas tenha sido classificada como subtipo *basal-like* — um perfil que, teoricamente, indicaria resistência à hormonioterapia — os resultados deste estudo demonstraram benefício clínico relevante com o uso da terapia endócrina. A análise do impacto do uso da TE nesse subgrupo de pacientes demonstrou que houve melhor SLP ($p = 0,0015$) e SG ($p < 0,001$) naquelas expostas a hormonioterapia. Essa aparente contradição suscita importantes reflexões acerca das limitações metodológicas envolvidas na caracterização imuno-histoquímica dos tumores e da complexidade biológica inerente a esse subtipo. Os achados reforçam a necessidade de uma reavaliação crítica sobre o papel da hormonioterapia em tumores RE-/RP+. De forma semelhante, no estudo

de Yu *et al* (2005), apesar da elevada frequência do perfil basal like, os desfechos de sobrevida também demonstraram benefício expressivo com o uso de hormonioterapia. Esses resultados juntos sugerem que, mesmo em tumores com fenótipo basal like, a expressão isolada do receptor de progesterona pode conferir algum grau de sensibilidade à hormonioterapia, impactando positivamente os desfechos clínicos.

A imuno-histoquímica, amplamente empregada para a definição dos subtipos moleculares, apresenta limitações conhecidas no que diz respeito à sensibilidade e especificidade. A classificação como *basal-like*, fundamentada na expressão de marcadores como CK5, EGFR e TTF-1, pode não refletir integralmente a heterogeneidade tumoral, deixando de identificar subpopulações celulares com perfis biológicos distintos.

Ademais, a possibilidade de resultados falso-negativos na avaliação do RE não pode ser desconsiderada, especialmente em casos com baixa expressão proteica ou submetidos a condições pré-analíticas inadequadas, como atraso na fixação do tecido.

Outro aspecto relevante refere-se ao tamanho amostral relativamente reduzido e à ausência de revisão centralizada das lâminas histopatológicas, fatores que podem ter contribuído para classificações imprecisas. Deve-se também considerar a heterogeneidade intratumoral, uma característica bem estabelecida em neoplasias mamárias, que permite a coexistência de clones com algum grau de ativação da via hormonal, mesmo em tumores predominantemente basais. Essa hipótese é reforçada pelo benefício observado com a hormonioterapia, que se manteve estatisticamente significativo mesmo após o controle para variáveis prognósticas, como o estadiamento clínico.

Dessa forma, embora o perfil *basal-like* esteja classicamente associado a um comportamento mais agressivo e menor sensibilidade à terapia endócrina, os achados deste estudo indicam uma realidade mais complexa. A expressão isolada do RP pode representar uma via de proliferação dependente de sinalização hormonal residual funcional, ainda capaz de responder à TE em determinados contextos clínicos. Estudos como o de Yu, Di e Shao (2008), que identificaram resposta limitada ao tamoxifeno em mulheres jovens com esse perfil, sugerem que fatores como idade e microambiente hormonal podem influenciar de forma importante a resposta terapêutica. Nesse sentido, torna-se essencial que futuras diretrizes levem em conta não apenas a presença isolada do RP, mas também o contexto molecular mais amplo,

incluindo a acurácia diagnóstica, o perfil basal ou luminal e as características individuais de cada paciente. Enquanto ferramentas moleculares mais precisas e acessíveis não estiverem disponíveis na prática assistencial, recomenda-se uma abordagem terapêutica individualizada, considerando cuidadosamente os potenciais riscos e benefícios da hormonioterapia em pacientes com tumores RE-/RP+.

5 LIMITAÇÕES E FORÇAS

Algumas limitações neste estudo precisam ser levadas em consideração. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que por seu delineamento tem intrinsecamente a possibilidade de exposição a diferentes fatores de confundimento e vieses, apesar da tentativa de serem controlados a partir da seleção estrita de pacientes e de análises multivariadas. O pequeno número de pacientes incluídos, dada a raridade do subgrupo determinado para estudo, pode também limitar a validade das análises estatísticas e impedir a demonstração de determinadas associações. Ademais, a não realização de subtipagem genética e a dependência da classificação via imuno-histoquímica pode gerar limitação na interpretação dos resultados. Outros fatores que podem influenciar os desfechos, como a obtenção ou não de resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante, e a duração, tipo e aderência a hormonioterapia empregada, não foram incluídos nas análises.

Apesar das limitações, esse é um estudo que propõe uma análise de casos de pacientes com subtipo de expressão hormonal raro, que agrega valor à subclassificação ao empregar análise imuno-histoquímica específica para determinação mais aprofundada do perfil molecular desses tumores. Por se tratar de estudo unicêntrico e que conta revisão institucional interna dos resultados de marcação de RH via imuno-histoquímica, garante-se uniformidade tanto nos processos de análise laboratorial e histopatológica das amostras, como no seguimento de protocolos institucionais de tratamentos similares. Isto possibilita melhor comparabilidade entre os grupos de pacientes e aumentando a validade dos resultados. Mesmo em função das limitações descritas, a magnitude das associações foi relevante e estatisticamente significativa, mostrando potenciais diferenças entre os grupos não somente secundárias a variações aleatórias entre os grupos.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo contribui para o entendimento do câncer de mama RE-/RP+, um subtipo incomum, biologicamente heterogêneo e ainda controverso em termos de classificação e conduta terapêutica. Apesar do perfil agressivo observado na maioria dos casos — com alta taxa proliferativa, diagnóstico tardio e predominância do subtipo *basal-like* —, os dados indicam que a hormonioterapia pode oferecer benefício clínico significativo, mesmo na ausência de expressão do receptor de estrogênio. A associação positiva entre o uso da terapia endócrina e melhores taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global tanto na coorte como em todo quanto naquelas pacientes com tumores classificados como *basal-like*, sugere que a expressão isolada de RP pode refletir uma via hormonal funcional, embora limitada. Esse achado desafia a percepção tradicional de que tumores RE-/RP+ seriam inequivocamente insensíveis à hormonioterapia. Também é reforçada a importância de uma avaliação crítica das ferramentas diagnósticas utilizadas, especialmente da imuno-histoquímica, cuja sensibilidade pode ser afetada por variáveis técnicas e pela heterogeneidade tumoral.

Ainda que o número reduzido de casos limite a generalização dos resultados, os dados obtidos destacam a necessidade de estratégias terapêuticas mais personalizadas. Fatores como idade, perfil molecular e contexto clínico devem ser considerados na tomada de decisão, até que exames moleculares mais precisos e padronizados estejam amplamente disponíveis na prática assistencial.

Portanto, a conduta frente aos tumores RE-/RP+ não deve ser guiada unicamente pela ausência de RE, mas pela análise integrada do perfil biológico e clínico de cada paciente. Novos estudos, com metodologias robustas e maior poder amostral, são essenciais para refinar a classificação e orientar condutas terapêuticas mais eficazes para esse subgrupo específico, ampliando as possibilidades de tratamento em um cenário onde as certezas ainda são limitadas.

REFERÊNCIAS

- ALLISON, K. H. *et al.* Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 38, n. 12, p. 1346-1366, 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.02309. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02309>
- CHAN, M.; CHANG, M. C.; GONZÁLEZ, R. *et al.* Outcomes of Estrogen Receptor Negative and Progesterone Receptor Positive Breast Cancer. **PLoS One**, [s.l.], v. 10, n. 7, p. e0132449, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0132449. PMID: 26161666; PMCID:PMC4498889.
- CHOONG, G. M. *et al.* Endocrine therapy omission in estrogen receptor-low (1%-10%) early-stage breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO-24-02263>.
- DOU, Y. *et al.* Estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer has distinct characteristics and pathologic complete response rate after neoadjuvant chemotherapy. **Diagnostic Pathology**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 1-13, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38178166/>
- FAN, Y. *et al.* Prognostic significance of single progesterone receptor positivity: a comparison study of estrogen receptor negative/progesterone receptor positive/Her2 negative primary breast cancer with triple negative breast cancer. **Oncology Letters**, [s.l.], v. 10, n. 4, p. 2342-2348, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579819/>
- FEI, X. *et al.* Clinical outcomes and molecular characteristics of progesterone receptor–positive, estrogen receptor–negative breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, [s.l.], v. 188, p. 145–155, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06163-5>.
- HARBECK, N. *et al.* Breast cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 5, p. 66, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Relatório anual câncer de mama 2023: estimativa 2023-2025**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/mama>.
- KOLLU, V. *et al.* Impact of endocrine therapy on overall survival in ER negative/PR positive locoregional breast cancer: An analysis of the National Cancer Database. **JCO** 39, 545-545(2021). Disponível em: [DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.545](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.545)
- KREIKE, B. *et al.* Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. **Breast Cancer Research**, v. 9, n. 5, p. R65, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/bcr1771>.
- LI, Y. *et al.* Clinicopathological characteristics and breast cancer–specific survival of patients with single hormone receptor–positive breast cancer. **JAMA Network Open**, [s.l.], v. 3, n. 10, e2015682, 2020. DOI:

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15682>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052406/>

LUO, X. *et al.* Reconsidering hormone receptor status: a continuous measure of ER and PR expression to better guide breast cancer treatment. **NPJ Breast Cancer**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 1-9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00386-7>.

NARDI, R. P. *et al.* Immunohistochemical and clinicopathologic features of estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive, HER-2 negative breast carcinomas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 67, n. 2, p. 265–270, 2021.

NIELSEN, T. O. *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. **Clinical Cancer Research**, [s.l.], v. 10, n. 16, p. 5367–5374, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0220>.

RAKHA, E. A. *et al.* Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 25, p. 4772–4785, 2007.

RHODES, A.; JASANI, B. The estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast tumour: a biological entity or a technical artefact? **Journal of Clinical Pathology**, [s.l.], v. 62, p. 95–96, 2009.

SHEN, T. *et al.* Characterization of estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer. **Human Pathology**, [s.l.], v. 46, n. 11, p. 1776-1784, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.07.019>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26363528>.

WENJIE, L.; GAO, P.; WU, P. 130P Progesterone receptor (P) status and survival outcomes of ER-negative breast cancer: a population-based cohort study. **ESMO Open**, [s.l.], v. 9, suppl. 4, 2024. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103116. Disponível em: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(24\)00885-8/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)00885-8/fulltext).

XIE, Y. *et al.* Extended adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive early breast cancer: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 12, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.1039320. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.1039320/full>

XU, S. *et al.* Breast Cancer Incidence Among US Women Aged 20 to 49 Years by Race, Stage, and Hormone Receptor Status. **JAMA Netw Open**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. e2353331, 2024. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.53331

YOON, K. H. *et al.* Effect of estrogen receptor expression level and hormonal therapy on prognosis of early breast cancer. **Cancer Research and Treatment**, [s.l.], v. 54, n. 4, p. 1081–1090, 2022.

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. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0493-1>.

YU, K. D.; DI, G.; SHAO, Z. Breast cancer patients with estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive tumor: Being younger and getting less benefit from adjuvant tamoxifen treatment. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 26, supl. 15, p. 22032, 2008. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.22032. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.22032.

ZHENG, H. *et al.* Estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive and HER2-negative breast cancer might no longer be classified as hormone receptor-positive breast cancer. **International Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 27, n. 7, p. 1145–1153, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35397755/>.

ZHONG, Y. *et al.* Hormone receptor expression on endocrine therapy in patients with breast cancer: a meta-analysis. **Annals of Translational Medicine**, [s.l.], v. 8, n. 24, p. 1674, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382340/>