



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LEONARDO ROBERTO DA SILVA

AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À
TERAPIA ENDÓCRINA NEOADJUVANTE EM CARCINOMAS LUMINAIS DE
MAMA

*RESPONSE TO NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY IN LUMINAL
BREAST CANCER*

CAMPINAS

2021

LEONARDO ROBERTO DA SILVA

**AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À TERAPIA ENDÓCRINA NEOADJUVANTE EM
CARCINOMAS LUMINAIS DE MAMA**

***RESPONSE TO NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY IN LUMINAL
BREAST CANCER***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, na Área de Oncologia Ginecológica e Mamária

Thesis presented to the Obstetrics and Gynecology Post Graduation Program of the School of Medical Sciences from the State University of Campinas for obtaining the Ph.D degree in Health Sciences in Gynecologic Oncology and Breast Cancer Area

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO *LEONARDO ROBERTO DA SILVA*, E ORIENTADA PELO PROF DR *LUIZ CARLOS ZEFERINO*.

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si38a Silva, Leonardo Roberto da, 1979-
Avaliação de resposta à terapia endócrina neoadjuvante em carcinomas
luminais de mama / Leonardo Roberto da Silva. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Luiz Carlos Zeferino.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Neoplasias da mama. 2. Inibidores da aromatase. 3. Terapia
neoadjuvante. 4. Biópsia de linfonodo sentinela. I. Zeferino, Luiz Carlos, 1955-.
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III.
Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Response to neoadjuvant endocrine therapy in luminal breast cancer

Palavras-chave em inglês:

Breast neoplasms

Aromatase inhibitors

Neoadjuvant therapy

Sentinel lymph node biopsy

Área de concentração: Oncologia Ginecológica e Mamária

Titulação: Doutor em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Luiz Carlos Zeferino [Orientador]

Luis Otávio Zanatta Sarian

Júlio César Teixeira

Max Senna Mano

Romualdo Barroso de Sousa

Data de defesa: 30-11-2020

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-3559-3857>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5780667618547385>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DOUTORADO

LEONARDO ROBERTO DA SILVA

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino

MEMBROS:

1. PROF. DR. LUIZ CARLOS ZEFERINO

2. PROF. DR. LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

3. PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA

4. DR. ROMUALDO BARROSO DE SOUSA

5. DR. MAX SENNA MANO

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Data: 30/11/2020

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Luisa e Milton, pelo apoio incondicional e por serem meus eternos exemplos de amor e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, pela acolhida e por ter acreditado em mim mesmo nos meus momentos mais difíceis, brindando-me com sua sabedoria e caloroso apoio.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Matthew J. Ellis, pela amizade, confiança e pelos nobres ensinamentos. Por ter me recebido em seu laboratório de pesquisa e no seio de sua família, sempre buscando fazer com que eu me sentisse em casa.

Aos meus colegas de trabalho, em especial Susana Ramalho, Fabrício Brenelli, Tomás Reinert e Alessandra Borba de Sousa, pelo carinho e inestimável contribuição para a realização deste trabalho.

Aos membros da banca de qualificação Dr. Luis Otávio Zanatta Sarian, Dr. Júlio César Teixeira e Cássio Cardoso Filho, pelas brilhantes colocações que tanto contribuíram para a elaboração final da tese.

À Dra Geisilene Russomano de Paiva Silva e toda a equipe do LAPE/CAISM, pela amizade e pela generosidade na realização das análises de imunoistoquímica.

À colega Camila Anicchinno de Andrade, pela amizade e parceria que foram tão importantes para a realização deste trabalho.

Às colegas Ana Elisa Ribeiro da Silva e Maria Beatriz de Paula Kraft pela contribuição na coleta de dados e escrita dos artigos.

A toda a equipe do Lester and Sue Smith Breast Cancer Center, Baylor College of Medicine, por terem me acolhido com tanto carinho e por terem dedicado seu tempo a me transmitir seus conhecimentos.

À Rafaela Gomes de Jesus, pelo planejamento e análise estatística.

Às pacientes, por compartilharem comigo momentos tão difíceis e serem fontes eternas de carinho e aprendizado.

Aos amigos Jeferson José Baeta Neto, Matheus Silva Neto de Oliveira, Thaís Diamante, Patrícia Menezes, Débora Bicudo Faria Shützer e Luiza Borges, por acreditarem no meu potencial e pelo incentivo constante.

Aos meus pais, irmãos e sobrinhas, pelo apoio e pela compreensão em todas as minhas ausências.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por ter me proporcionado a possibilidade de realizar parte de meus estudos no exterior, na modalidade do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE; processo número 88881.189096/2018-01).

Ao Fernando, pelo amor incondicional, pela paciência e por ter sempre uma palavra de incentivo e conforto. Sou eternamente grato à vida por ter podido dar esses passos ao seu lado. Te amo.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama caracteriza-se, na maioria dos casos, pela expressão de receptores de estrogênio (RE) e/ou progesterona (RP). Tais tumores, ditos luminais, são sensíveis a terapias que atuam sobre a via de sinalização do receptor de estrogênio (terapia endócrina). O benefício da terapia endócrina neoadjuvante (TEN) foi demonstrado em ensaios clínicos aleatorizados, não apenas em termos de redução de tamanho tumoral, mas também na avaliação da sensibilidade tumoral a essa modalidade terapêutica. No entanto, sua adoção na prática clínica ainda é limitada.

Objetivo: Avaliar e descrever a experiência de mundo real com a TEN (tamoxifeno, inibidores de aromatase) em pacientes com câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo em três centros brasileiros de referência.

Metodologia: Foram incluídas 146 pacientes com câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo, estágio clínico I-III, submetidas a TEN entre os anos de 2016 e 2018, nos centros participantes: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM/Unicamp), Centro de Pesquisa da Serra Gaúcha (CEPESG) e Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS). Dados clínico-patológicos e de tratamento foram coletados, incluindo quanto à performance da pesquisa de linfonodo sentinela após TEN. A expressão de Ki67 foi avaliada antes e após a TEN, sendo calculado pela média de expressão em toda a área tumoral. O escore PEPI, uma medida da sensibilidade tumoral à terapia endócrina, foi calculado. Os resultados para o escore PEPI variam de 0 a 12, sendo que quanto maior o valor do escore menor a sensibilidade. Variáveis categóricas foram descritas em tabelas de frequência e percentuais, e variáveis contínuas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. Correlação entre variáveis categóricas foi analisada por teste do qui-quadrado, e diferenças entre as médias pelo método T de Student.

Resultados: A maior parte das pacientes apresentava estágio inicial I-II (87,8%) e tumores grau II (76,1%). Inibidor de aromatase foi empregado em 99,5% dos casos. Cirurgia conservadora (63,0%) e pesquisa de linfonodo sentinela (76,7%) foi possível na maioria dos casos. A mediana de tempo de TEN foi de 21 semanas, e nenhum caso de progressão foi identificado. Escore PEPI de 0 foi identificado em 29,5% dos casos, e a mediana de expressão de Ki67 caiu de 10% para 3% após o tratamento. A taxa de falha na identificação de linfonodo sentinela foi de 7%, e a taxa de falso-negativo de 9,1%. Entre os casos de linfonodo sentinela positivo, 70% caracterizavam-se por macrometástase, e esse tipo de acometimento foi também o mais frequente quando identificado comprometimento linfonodal adicional ao esvaziamento axilar.

Conclusão: Nossos dados prospectivos de mundo real mostram que a TEN é uma alternativa de tratamento eficaz e segura para o câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo, levando a desfechos semelhantes aos obtidos com quimioterapia nesse grupo de pacientes. A pesquisa de linfonodo sentinela após TEN foi associada a taxas de identificação e de falso-negativo semelhantes ao que se observa após quimioterapia neoadjuvante. Esses resultados trazem informações adicionais aos estudos clínicos aleatorizados e podem ajudar a aumentar a conscientização e adoção da TEN na prática clínica.

Palavras-chave: neoplasia mamária; terapia endócrina; tratamento neoadjuvante; pesquisa de linfonodo sentinela

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a heterogeneous disease, and in most cases expresses estrogen (ER) and/or progesterone-receptors (PR). These so-called luminal tumors are sensitive to therapeutic strategies targeting ER-signalling pathways (endocrine therapies). Randomized clinical trials have established the effectiveness and safety of neoadjuvant endocrine therapy (NET) in patients with ER-positive/HER2-negative breast cancer in terms of tumor downstaging but also as a therapeutic platform to evaluate tumor sensitivity to endocrine therapy. However, its adoption in clinical practice is still limited. **Aim:** Evaluate and describe real-world data on the use of NET in patients with ER-positive/HER2-negative breast cancer treated in three tertiary hospitals in Brazil. **Methods:** We included 146 with stage I-III ER-positive/HER2-negative breast cancer patients submitted to NET between 2016 and 2018 in participating centers: Women's Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, Campinas/Brazil; Serra Gaúcha Research Center, Caxias do Sul/Brazil; and Pontifical Catholic University, Porto Alegre/Brazil. Clinical, pathological, and treatment information were collected prospectively, including sentinel lymph node biopsy performance after NET. Ki67 expression was evaluated before and after treatment, as a mean expression. In the whole tumor area. PEPI score, a measure of tumor sensitivity to NET, was calculated with scores ranging from 0 to 12, with highest scores associated with lower sensitivity. Categorical variables were described as absolute and relative frequencies. Continuous variables were presented as mean or median, and corresponding range measures. Correlation among categorical variables was tested with chi-square test, and for mean comparisons we used t test. **Results:** Most patients had stage I-II disease (87.8%) and in 76.1% had grade II tumors. Breast-conserving surgery was conducted in the majority of patients (63.0%), as well as sentinel lymph node biopsy (76.7%). Median duration of NET was 21 weeks, and no patient showed tumor progression during neoadjuvant therapy. PEPI score 0 was identified in 29.5% of cases, and median Ki67 expression showed a reduction from 10% to 3% at the surgical specimen. Sentinel lymph node biopsy identification failure rate was 7%, and the false-negative rate was 9.1%. Among positive sentinel node cases, 70% were characterized by macrometastasis. When positive sentinel node patients were submitted to axillary dissection, macrometastasis was the most common type of metastasis detected (87.5%). **Conclusion:** Our real-world data shows that NET is an effective and safe therapy for ER-positive/HER2-negative breast cancer. NET is associated with similar outcomes when compared to neoadjuvant chemotherapy in these patients. Sentinel lymph node biopsy after TEM was associated to identification and false-negative rates similar to what was observed with neoadjuvant chemotherapy patients. These results add to the data derived from randomized clinical trials and may help increase awareness and adoption of NET in clinical practice.

Keywords: breast neoplasm; endocrine therapy; neoadjuvant therapy; sentinel lymph node biopsy

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF1	<i>Activation function-1</i>
AF2	<i>Activation function-2</i>
AKT	<i>Protein Kinase B</i>
BLS	<i>Biópsia de Linfonodo Sentinela</i>
BRCA1	<i>Breast Cancer 1, Early Onset Gene</i>
CCCA	<i>Complete Cell Cycle Arrest</i>
CCDN1	<i>Cyclin D1 gene</i>
CDK4/6	<i>Cyclin-dependent Kinases 4 and 6</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EA	<i>Esvaziamento Axilar</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ER	<i>Estrogen Receptor</i>
ESR1	<i>Estrogen Receptor Gene</i>
FEC	<i>Fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida</i>
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-Type 2</i>
IA	<i>Inibidor de Aromatase</i>
iCDK4/6	<i>Cyclin-dependent Kinases 4 and 6 inhibitor(s)</i>
IDH	<i>Índice de Desenvolvimento Humano</i>
IHQ	<i>Imunoistoquímica</i>
MAPK3K1	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1</i>
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
pCR	<i>Pathological Complete Response</i>
PEPI	<i>Preoperative Endocrine Prognostic Index</i>
PI3KCA	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase</i>
Rb	<i>Retinoblastoma Protein</i>
RCB	<i>Residual Cancer Burden</i>
RE	<i>Receptor de Estrogênio</i>
RP	<i>Receptor de Progesterona</i>
RPC	<i>Resposta Patológica Completa</i>
TEN	<i>Terapia Endócrina Neoadjuvante</i>

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Objetivos	33
2.1. Objetivo Geral	33
2.2. Objetivos Específicos	33
3. Metodologia	34
3.1. Desenho do Estudo	34
3.2. Tamanho Amostral	34
3.3. Seleção dos Sujeitos	35
3.3.1. Critérios de Inclusão	35
3.3.2. Critérios de Exclusão	35
3.4. Avaliação Histopatológica Pré e Pós-Tratamento	37
3.4.1. Classificação Histológica	37
3.4.2. Avaliação da Expressão de Receptores Hormonais.....	37
3.4.3. Avaliação da Expressão de HER2.....	37
3.4.4. Avaliação da Expressão de Ki67	38
3.4.5. Avaliação do Escore PEPI	38
3.5. Protocolo de Tratamento	38
3.6. Coleta de Dados	39
3.7. Variáveis	39
3.8. Análise Estatística	40
3.9. Aspectos Éticos.....	40
4. Resultados	41
Artigo 1: <i>Real-world data on neoadjuvant endocrine therapy in</i> <i>ER-positive/ HER2-negative breast cancer</i>	43
Artigo 2: <i>Axillary management in a prospective cohort of clinically</i> <i>node-negative breast cancer patients treated with neoadjuvant</i> <i>endocrine therapy</i>	67
5. Discussão Geral	91
6. Conclusão	96
7. Referências	98
8. Anexos	123
8.1. Carta de aprovação do projeto no CEP-Unicamp	123
8.2. Carta de aprovação do projeto no CEP-PUCRS	125
8.3. Carta de aprovação do projeto no CEP-CEPESG	127

1. Introdução

O câncer é um importante problema de saúde pública global. Ao longo da segunda metade do século XX, a população mundial triplicou. No entanto, estima-se que o crescimento populacional para as próximas décadas ocorra em uma velocidade muito menor, levando a uma predominância de grupos etários mais avançados, em comparação a crianças e jovens (1). O envelhecimento populacional associado a melhorias das condições de vida, que impactam na distribuição dos fatores de risco para o câncer e outras doenças não-notificáveis, levaram não apenas ao aumento da incidência e mortalidade por câncer, como também determinam um processo global de transição do câncer (2). Tal processo, em analogia à teoria da transição epidemiológica de Omran, caracteriza-se pela redução na incidência de cânceres associados a infecções e aumento de neoplasias associadas a fatores de risco não-infecciosos (3).

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente entre as mulheres, quando se exclui os casos de câncer de pele não-melanoma. A Organização Mundial da Saúde, por meio do projeto GLOBOCAN, estimou uma incidência de 2,09 milhões de novos casos para o ano de 2018, em todo o mundo, além de 626.679 mortes nesse mesmo período. Tais estimativas correspondem a 24,2% de todas as neoplasias malignas em mulheres e a 15% das mortes por câncer em mulheres (4). Embora o câncer de mama seja o de maior incidência entre as mulheres tanto nos países com alto índice de desenvolvimento humano (IDH) quanto naqueles com baixo IDH, essa neoplasia representa a primeira causa de morte por câncer nos países de baixo IDH e a segunda nos países com IDH elevado (4). Tais diferenças provavelmente refletem desigualdades no acesso ao rastreamento e tratamento para o câncer de mama nos países mais pobres. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estima para o ano de 2020 um total de 66.280 novos casos de câncer de mama, o que se traduz em um risco de 61,61 casos a cada 100.000 mulheres. Embora se observem diferenças no risco estimado para as diferentes regiões brasileiras, em todas elas o câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres (5).

Quando detectado precocemente, o câncer de mama tem alta probabilidade de cura. Porém, a doença em estágio avançado é sistêmica e leva, inevitavelmente, à morte. Nesse contexto, o acesso ao diagnóstico precoce e a

tratamentos cirúrgico e clínico adequados podem significar a diferença entre a vida e a morte das mulheres acometidas por essa doença. Porém, existem diversas barreiras ao oferecimento do cuidado adequado, principalmente em países de baixa renda. A implantação de um programa de rastreamento tem alto custo e impõe questões importantes relacionadas à logística e ao controle de qualidade. O diagnóstico correto depende do acesso a serviços de patologia e imunoistoquímica (IHQ) de qualidade. Para o tratamento cirúrgico de qualidade, é essencial oferecer estrutura adequada e profissionais devidamente treinados e com experiência. Por fim, há que se garantir o acesso também a terapias sistêmicas e radioterapia de qualidade.

Nos últimos 30 anos, observamos uma redução significativa da mortalidade por câncer de mama em todo o mundo, embora ainda existam importantes variações entre as diferentes regiões geográficas. Nos Estados Unidos, entre os anos de 1989 e 2017 registrou-se uma queda na mortalidade por câncer de mama da ordem de 40%. Entre 1998 e 2011, a taxa anual de redução foi de 1,9%, passando para 1,3% entre os anos de 2011 e 2017 (6). O programa CONCORD representa uma iniciativa global de acompanhamento da mortalidade por neoplasias malignas como um indicador da efetividade dos serviços de saúde, fornecendo dados para a formulação de estratégias de controle. Em sua última versão, CONCORD-3, foram atualizados os dados de sobrevida em 5 anos para o período de 2010-2014, a partir de registros oficiais de 71 países e incluindo informações sobre mais de 37,5 milhões de pessoas. Em países desenvolvidos, como Estados Unidos, Canadá, Nova Zelândia, França, a sobrevida em 5 anos chega a pelo menos 85%. Por outro lado, em países menos desenvolvidos, como Cuba, Equador, Estônia, Polônia e, até mesmo a Rússia, a sobrevida é da ordem de 70-79%. No Brasil, a sobrevida em 5 anos também apresentou aumento ao longo dos anos, passando de 68,7% no período 2000-2004 para 75,2% entre 2010-2014, um resultado ainda muito inferior ao observado nos países mais desenvolvidos (7). A mortalidade por câncer de mama também apresenta diferenças quando se comparam as diferentes regiões do país. Gonzaga e colaboradores utilizaram dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade para avaliar a tendência de mortalidade no Brasil comparando-se as regiões do país e áreas urbanas e rurais (8). Ao longo do período analisado (1980-2010), a mortalidade por câncer de

mama apresentou redução ou estabilidade nas principais áreas urbanas. Quando avaliadas as áreas rurais, observou-se aumento de mortalidade, principalmente nas regiões norte e nordeste. Apesar desse aumento, a mortalidade nas regiões rurais é inferior ao que se observa nas áreas urbanas, provavelmente devido à menor incidência de câncer de mama (8).

O câncer de mama é considerado uma doença complexa, o que pode ser evidenciada em diferentes níveis, desde os panoramas genômico/epigenômico/proteômico, até sua composição celular e comportamento clínico. Sabe-se que a heterogeneidade tumoral é uma das marcas dos cânceres de forma geral, e essa heterogeneidade pode ser observada tanto em tumores de pacientes diferentes (heterogeneidade intertumoral) quanto pela presença de diferentes clones celulares no mesmo tumor (heterogeneidade intratumoral) (9). Em certa medida, essa heterogeneidade pode ser evidenciada pela avaliação patológica tradicional e por IHQ, definindo-se o subtipo histológico e a expressão de biomarcadores, como os receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP), o receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2) e a proteína Ki67. Porém, a real dimensão da heterogeneidade do câncer de mama só pode ser revelada com o emprego das técnicas de microarranjo de DNA, bem como estudos de proteômica e do metaboloma (10–13).

A caracterização imunofenotípica do câncer de mama baseia-se na pesquisa da expressão de biomarcadores por meio de IHQ, sendo recomendada de rotina no manejo dessas pacientes. Essa classificação tem poder prognóstico e preditivo. Expressão de RE é encontrada em cerca de 79-84% dos cânceres de mama de acordo com estudos mais recentes, e 60-70% desses tumores também apresentam expressão de RP (14). A expressão de RP é induzida pela via de sinalização do RE, de forma que é considerada um marcador da atividade do RE e sua positividade aumenta a probabilidade de resposta à terapia endócrina (15–18). Atualmente, de acordo com recomendações internacionais, a positividade para expressão de RE e RP é considerada na presença de coloração em pelo menos 1% das células tumorais, e tais tumores são classificados como luminais (14).

A oncoproteína HER2 é expressa em 12-21% dos cânceres de mama. Trata-se de um membro da família de receptores de fatores de crescimento

epidérmico humano, que inclui também HER1 (EGFR), HER3 e HER4. O HER2 tem papel de oncogene e sua superexpressão pode estar associada ou não a amplificação do gene correspondente no cromossomo 17 (17q12) (19). Inicialmente descrita em 1987, a amplificação de HER2 indica tumores mais agressivos, porém fortemente sensíveis a terapias-alvo direcionadas contra o HER2 (20,21). A introdução de agentes com ação direta contra o HER2 representou uma melhora significativa dos desfechos de longo prazo nas pacientes com câncer de mama (22,23). A definição de positividade para HER2 pode ser definida por superexpressão proteica, detectada à IHQ, ou pela amplificação gênica. À IHQ, a superexpressão é definida pela presença de forte coloração circunferencial na membrana celular em mais de 10% das células tumorais (3+). A amplificação gênica é avaliada por método de *hibridização in situ* (ISH), de acordo com o número de cópias ou pela relação HER2:CEP17 ≥ 2 (24,25).

Um marcador que ainda não é amplamente recomendado de rotina para manejo das pacientes com câncer de mama, mas que costuma ser mensurado na prática, é o Ki67. Trata-se de uma proteína nuclear não-histona, que está envolvida na síntese de RNA pelos ribossomos. Codificada pelo gene *MKI67*, localizado no cromossomo 10 (10q25), é expressa no núcleo celular durante as fases G1, S, G2 e M do ciclo celular, mas não na fase G0, tendo pico de expressão na fase M. Assim, é empregado como um marcador de proliferação celular (26). À IHQ, sua expressão é definida pela porcentagem de células tumorais com expressão nuclear da proteína (27). No entanto, a baixa reprodutibilidade da expressão de Ki67, incluindo a variabilidade inter-examinador e a falta de padronização para a análise limitam sua utilidade e é um dos motivos pelos quais ainda não é recomendado de rotina pela maioria dos consensos (27). A utilidade clínica do Ki67 na classificação fenotípica do câncer de mama reside principalmente na possibilidade de diferenciarmos tumores que expressam receptores hormonais entre luminais A e B, sendo os últimos caracterizados por elevada expressão (maior taxa de proliferação). Foi sugerido por diversos estudos que o Ki67 teria um papel prognóstico e preditivo, especialmente em tumores luminais (28–30). Em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante, o Ki67 foi associado a um papel preditor e prognóstico (29,31,32). Além disso, no contexto da terapia endócrina

neoadjuvante (TEN), a expressão de Ki67 foi avaliada como desfecho clínico e de farmacodinâmica. Por ter sido identificado como preditor independente de prognóstico após TEN, foi usado no desenvolvimento de um escore prognóstico denominado PEPI (*Preoperative Endocrine Prognostic Index*) (33). Por outro lado, em alguns estudos de adjuvância com quimioterapia, o papel do Ki67 como preditor de benefício da quimioterapia não foi demonstrado (34,35). Embora ainda seja um marcador envolto em controvérsias, as evidências sugerem que em pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante, a expressão de Ki67 pré-tratamento tem papel preditor, enquanto a expressão pós-tratamento tem papel prognóstico (26).

Desde 2009, o consenso de St Gallen vem apresentando recomendações para definição do uso da IHQ na classificação dos subtipos tumorais, em correlação com os subtipos moleculares. Nessa classificação, são incluídos RE, RP, HER2 e Ki67. Ao longo dos anos, o valor de corte da expressão de Ki67 para separação entre subtipos luminal A e luminal B variou, o que reflete o fato de que o valor de corte ideal ainda não foi definido. Na atualização de 2015, o painel de especialistas definiu uma faixa de Ki67 entre 20-29% para tal diferenciação (36). De fato, uma análise recente que incluiu dados de mais de 1.500 pacientes com câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo mostrou que um valor de corte de 20% para a expressão de Ki67 foi capaz de identificar pacientes com pior intervalo livre de doença e sobrevida câncer-específica em 5 e 10 anos (37). Uma metanálise que incluiu 41 estudos (mais de 64.000 pacientes) em adjuvância avaliou o valor de corte de Ki67 com melhor poder discriminatório em termos de sobrevida global. Um valor de expressão de Ki67 de 25% foi associado ao melhor poder prognóstico, e tumores com Ki67 > 25% foram associados a um *hazard ratio* (HR) de 2,05 (IC95% 1,66-2,53; $p < 0.00001$) para mortalidade (38). Esses valores de corte necessitam de validação prospectiva, mas provavelmente não será possível identificar um valor de corte único para todos os contextos e subtipos tumorais, além da já citada difícil padronização da avaliação por imunoistoquímica.

Métodos modernos de alto rendimento para a análise da expressão gênica em tumores de mama foram empregados com o objetivo de determinar sua correlação com características morfológicas, comportamento tumoral e prognóstico (39,40). Avaliação por bioinformática com método de agrupamento

permitiu a classificação de subtipos moleculares com base nos padrões de genes superexpressos, identificando-se inicialmente quatro subtipos com significado prognóstico: luminal; HER2; basal-símile; mama normal-símile (10). Estudos posteriores conseguiram identificar subtipos intrínsecos mais raros, como “pobre em claudina” (*claudin-low*), apócrino e “rico em interferon”, embora seu papel como entidades distintas ainda seja incerto (13,41–43). Além disso, foi reportado também que o subtipo inicialmente descrito como mama normal-símile se tratava, na verdade, de um artefato causado pela presença de células normais de baixo potencial maligno (44). A tabela 1 apresenta as características dos principais subtipos intrínsecos de câncer de mama, com a respectiva correlação dos marcadores à IHQ.

Tabela 1. Características dos subtipos intrínsecos de câncer de mama.

Subtipo intrínseco	Perfil genômico	Correlação com a expressão proteica	Alterações genéticas
Luminal A	Expressão de genes associados às células epiteliais luminais e de genes relacionados ao RE	RE+ RP+ ($\geq 20\%$) HER2- Baixa expressão de Ki67	Mutações em PI3KCA, MAPK3K1 e GATA3; amplificação de CCND1; sem ativação correspondente de vias de PI3K
Luminal B	Expressão mais baixa de genes do epitélio luminal e relacionados ao RE, e superexpressão de genes associados à proliferação celular e à vida do HER2	RE+ RP+ ($< 20\%$) e/ou HER2+ e/ou elevada expressão de Ki67	Semelhante ao luminal A, porém maior prevalência de inativação das vias de TP53 e Rb
HER2	Elevada expressão de genes relacionados ao HER2, além de baixa expressão de genes associados ao RE	RE- RP- HER2+	Expressão de genes do <i>amplicon</i> de HER2 e das vias de sinalização de EGFR/HER2
Basal-símile	Superexpressão de genes do epitélio basal e de proliferação, e baixa expressão de genes relacionados ao HER2 e ao RE	RE- RP- HER2- (triplo-negativo)	Mutações de TP53; mutações com perda de função de Rb e BRCA1; amplificação de MYC e ativação da via PI3K/AKT

Abreviaturas: RE, receptor de estrogênio; RP, receptor de progesterona; HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2

Adaptado de Tsang JYL et al, 2020 (19)

O emprego da classificação molecular do câncer de mama na prática clínica é limitado por diversas questões. A avaliação da expressão gênica depende do emprego de técnicas complexas e de alto custo. A capacidade de se conseguir classificar os tumores nos subgrupos intrínsecos depende da plataforma usada, bem como da calibração do limiar para definição de superexpressão gênica (45,46). Além disso, a classificação por expressão gênica muitas vezes não tem correlação com a expressão proteica. Uma parcela significativa dos tumores classificados como luminais B apresentam expressão de RE e HER2, bem como entre aqueles classificados como do subtipo HER2 alguns não apresentam superexpressão ou amplificação de HER2 (12,13,47,48). Em termos práticos, a classificação molecular acrescentou pouco às informações já fornecidas pela IHQ para a tomada de decisões terapêuticas, e a pesquisa da expressão de RE, RP, HER2 e Ki67 continua sendo recomendada e empregada como marcador substitutivo da taxonomia molecular (49).

O câncer luminal de mama (com expressão de receptores hormonais) é o subtipo mais comum e, por isso, o principal causador de morte pela doença. Compreende dois subgrupos, luminal A e luminal B, cuja principal diferença reside na expressão de genes relacionados à proliferação celular. Tumores luminais A são os mais frequentes, representando de 28-31% dos cânceres de mama, sendo os luminais B responsáveis por 20% dos casos (50,51). Tumores luminais B estão associados a pior prognóstico e a melhor resposta à quimioterapia, porém a uma pior resposta à terapia endócrina, quando comparados aos luminais A (12,48,52).

A sobrevida global mediana das mulheres com tumores luminais de mama é significativamente mais longa, quando comparamos às pacientes com tumores HER2-positivos e triplo-negativos (RE-negativo; RP-negativo; HER2-negativo). Conforme demonstrado por Haque e colaboradores, ao estudarem a sobrevida de mulheres com câncer de mama ao longo de um período de 21 anos, o risco de morte foi significativamente maior naquelas com tumores HER2-positivos (HR de 2,56; IC95% 1,53-4,29) e luminais B (HR de 1,96; IC95% 1,08-3,54). No entanto, a curva de sobrevida para pacientes com tumores luminais A continuou apresentando queda estável mesmo após 10 anos de seguimento, evidenciando o risco de mortalidade tardia (53).

A terapia endócrina para o câncer de mama teve seu início na última década do século XIX. O cirurgião inglês Sir George Thomas Beatson observou que a castração de vacas levava a aumento da lactação, o que o levou a suspeitar da existência de uma ligação entre os ovários e as mamas. Com base nessas observações, ele submeteu três mulheres com câncer de mama localmente avançado à ooforectomia e publicou seus resultados no ano de 1896. Duas dessas mulheres apresentaram resposta clínica e uma delas apresentou uma sobrevida de 4 anos após o procedimento cirúrgico (54). A ooforectomia eventualmente se tornou o tratamento de escolha para pacientes pré-menopausadas com diagnóstico de câncer de mama avançado, e teve seu benefício no tratamento adjuvante demonstrado por estudos clínicos aleatorizados (55). O conceito de terapia endócrina medicamentosa foi introduzido na primeira metade do século XX, com o emprego de testosterona e, posteriormente, o dietilestilbestrol (um estrogênio sintético) (56,57). A partir da década de 70, a introdução de novos agentes endócrinos mudou a história natural da doença e melhorou a qualidade de vida das pacientes.

A descoberta do RE por Elwood Jensen na década de 1950 inaugurou a história dos receptores nucleares e teve impacto profundo no campo da medicina molecular. A partir dos seus achados foi possível compreender o mecanismo de ação dos receptores de hormônios esteroidais, e como os fatores de transcrição dependentes de ligantes atuam de forma diferente em tipos celulares distintos de forma a induzir uma resposta célula-específica (58). Hoje sabemos que o RE é membro da superfamília de fatores de transcrição induzidos por ligantes, podendo ser encontrado em três formas, o RE α , RE β e o RE acoplado à proteína G (GPER, do inglês *G-Protein Coupled Estrogen Receptor*) (59–62). O RE acoplado à proteína G foi descrito pela primeira vez em 1996, sendo caracterizado por uma proteína transmembrana que ativa vias de sinalização não-genômicas em resposta ao estímulo pelo estrogênio, regulando o crescimento celular, migração e apoptose (62).

A estrutura proteica do RE é composta por seis domínios funcionais (59,60,63). A região N-terminal abriga o domínio funcional AF1, o qual tem atividade independente de hormônio e pode sofrer alterações pós-translacionais modificadas por fosforilação que culminam em aumento de atividade transcricional e patogênica (64–66). O domínio de ligação ao DNA contém a

região responsável pela ligação do receptor aos chamados elementos de resposta ao estrogênio, presentes nas regiões promotoras dos genes-alvo. A região C-terminal contém dois domínios: o domínio de interação com o ligante (LBD, do inglês *Ligand-Binding Domain*), e o domínio de ativação de função dependente de hormônio (AF2). Por fim, a região da dobradiça é responsável pela conexão das atividades dos domínios AF1 e AF2, bem como abriga a sequência que determina a localização nuclear do receptor (67). Após a ligação do estrogênio ao RE, o receptor sofre dimerização e é translocado para o núcleo da célula, onde interage com os elementos de resposta ao estrogênio ativando a transcrição de genes-alvo, com participação de diferentes coativadores (68). O papel da via de sinalização do RE no processo de carcinogênese mamária por meio de regulação da apoptose, proliferação celular e do ciclo celular já foi descrito em diversos estudos (69,70).

Agentes terapêuticos com ação na via do RE representaram a primeira terapia-alvo no tratamento do câncer. Atualmente, são empregados em todos os cenários do tratamento do câncer de mama, desde a quimioprevenção em pacientes de alto risco até a abordagem de pacientes com doença avançada (71). A terapia endócrina pode ser realizada por meio de diferentes mecanismos. Os moduladores seletivos de RE e os degradadores seletivos de RE atuam diretamente no RE. Por outro lado, os inibidores de aromatase (IA), em mulheres na pós-menopausa, e a supressão ovariana, em mulheres na pré-menopausa, atuam no bloqueio da síntese de estrogênio. Apesar dos benefícios alcançados com a terapia endócrina, um terço das pacientes com doença inicial eventualmente desenvolverá recidiva da doença; além disso, no cenário metastático o desenvolvimento de resistência e progressão invariavelmente ocorre, fazendo com que a doença avançada ainda seja incurável (72).

O tamoxifeno foi aprovado nos Estados Unidos pelo *Food and Drug Administration* em 1977 para o tratamento de pacientes com câncer de mama avançado, com base em estudos que comprovaram sua eficácia e perfil favorável de tolerabilidade (73–76). Pouco tempo depois, observou-se que a expressão de RE predizia significativamente a resposta ao tamoxifeno, sendo ausente a resposta em tumores sem expressão de RE (77). Na segunda metade da década de 1980, dois grandes estudos de tamoxifeno adjuvante foram publicados, o NSABP e o NATO, os quais levaram à aprovação do tamoxifeno para tratamento

adjuvante de pacientes pós-menopausadas com axila positiva (78–80). Posteriormente, a indicação foi expandida para pacientes com axila negativa, com base nos dados de um estudo escocês (81). Seguiu-se a aprovação para tratamento de pacientes na pré-menopausa, e os resultados positivos de diversos estudos de adjuvância fizeram com que o tamoxifeno se tornasse a terapia endócrina padrão tanto para o cenário da pré quanto da pós-menopausa (15,82). Finalmente, após a observação de que o tamoxifeno adjuvante reduzia o risco de câncer de mama contralateral, estudos foram conduzidos para avaliar especificamente a quimioprevenção com esse agente (NSABP P-1 e IBIS-I), os quais eventualmente levaram à aprovação do tamoxifeno nessa indicação (83,84).

Após a menopausa, a despeito da cessação da produção ovariana de estrogênios, a produção estrogênica a partir de andrógenos, pela adrenal, continua ocorrendo pela ação da enzima aromatase. Com isso, foram desenvolvidos os IA. Esses agentes são capazes de reduzir significativamente os níveis de estrogênios circulantes em mulheres na pós-menopausa (85). Os IA atualmente em uso representam a terceira geração desses agentes, os quais demonstraram melhor eficácia, seletividade e menor toxicidade quando comparados aos das gerações anteriores. Os IA podem ser classificados em esteroidais (exemestane) e não-esteroidais (anastrozol, letrozol), e estudos comparativos não evidenciaram superioridade de um agente em relação aos outros. A primeira aprovação desses agentes veio na segunda linha, para pacientes que experimentaram progressão após uso de tamoxifeno (86–89). Quando comparados diretamente ao tamoxifeno, os inibidores de aromatase mostraram resultados superiores em termos de sobrevida livre de doença (90–96).

Uma terceira classe de agentes, atualmente representada pelo fulvestranto, é a dos indutores de degradação do RE. O fulvestranto, administrado por via intramuscular, tem alta afinidade pelo RE, ao qual se liga de forma competitiva, induzindo um aumento do *turnover* desse receptor (97). Quando comparado ao anastrozol, o fulvestranto não apresentou vantagem em estudo de não-inferioridade no tratamento de primeira linha da doença avançada em mulheres na pós-menopausa (98,99). No entanto, ao ser comparado ao tamoxifeno, o fulvestranto na dose de 250 mg não se mostrou não-inferior na

análise por intenção-de-tratar (100). Com base nesse achado e na observação em estudos pré-clínicos de que a atividade do fulvestranto seria dose-dependente, conduziu-se o estudo CONFIRM, com o objetivo de comparar o fulvestranto em duas doses (500 mg/mês versus 250 mg/mês). A dose de 500 mg foi superior à de 250 mg, sem aumento significativo de toxicidade (101). Assim, a dose de 500 mg/mês passou a ser o padrão para o fulvestranto.

Diante dos benefícios comprovados da terapia endócrina na doença avançada e no contexto adjuvante, o emprego dessa estratégia no cenário neoadjuvante é um caminho lógico, especialmente se levamos em consideração as evidências de que as taxas de resposta patológica completa (RPC) à quimioterapia neoadjuvante são inferiores em tumores RE-positivos, quando comparados aos tumores HER2-positivos e triplo-negativos, bem como de que o ganho em termos de sobrevida global com a quimioterapia adjuvante em tumores RE-positivos é da ordem de apenas 3-4% em pacientes pós-menopausadas não selecionadas (102,103). Dentre os benefícios da TEN, destacam-se seu melhor perfil de toxicidade e menor custo, o que facilita a translação dos resultados dos ensaios clínicos para a prática clínica, incluindo os países de baixa e média renda, os quais são responsáveis por aproximadamente 70% das mortes por câncer de mama (104).

A partir da década de 70, com a introdução do tamoxifeno, estudos foram conduzidos comparando-se o uso de tamoxifeno versus cirurgia seguida de tamoxifeno adjuvante. Embora o tamoxifeno como alternativa à cirurgia inicial tenha sido associado a resultados significativos em termos de taxa de resposta, tal estratégia foi associada a pior controle local quando a cirurgia não era realizada (105,106). Além disso, na década de 90, uma metanálise sugeriu que o tamoxifeno pré-operatório estaria associado a pior sobrevida câncer-específica (107). Assim, nos anos 90, passou-se a considerar que a terapia primária com tamoxifeno não seguida de cirurgia deveria ser reservada apenas para pacientes frágeis e sem condições clínicas para tratamento com intenção curativa. No entanto, os relatos de boas taxas de resposta em pacientes selecionadas e o fato de que a progressão precoce durante o tratamento era incomum, incentivaram a realização de estudos com curtos períodos de tratamento (3-6 meses) na tentativa de se obter *downstaging* tumoral e melhorar as taxas de cirurgia conservadora da mama (108,109). Já nos anos 2000, Hoff e

colaboradores publicaram uma série de pacientes do M.D. Anderson tratadas com tamoxifeno primário, seguido de cirurgia e radioterapia quando possível, em 47 pós-menopausadas. A taxa de resposta clínica foi de 47% (completa: 6%), e 29 pacientes puderam ser submetidas a tratamento cirúrgico, com cirurgia conservadora em cinco casos (110).

Na sequência da ampliação do emprego do tamoxifeno na TEN, a introdução dos IA no arsenal terapêutico do câncer de mama permitiu também sua avaliação no contexto neoadjuvante. A experiência inicial provém de estudos conduzidos por um grupo de pesquisadores de Edimburgo, publicados a partir de 1999. Pacientes com tumores RE-positivos foram submetidas a tratamento com letrozol ou anastrozol por um período de três meses antes da cirurgia. A taxa de resposta clínica variou entre 77% e 87%, e cirurgia conservadora foi possível em 15 das 17 pacientes inicialmente candidatas a mastectomia (111,112). Resultados encorajadores também foram relatados com uso do letrozol, em 2001 (113).

Três grandes estudos aleatorizados compararam IA ao tamoxifeno no cenário neoadjuvante (Tabela 2). O maior desses estudos, o P024, incluiu 324 pacientes com câncer de mama RE-positivo não-elegíveis para cirurgia conservadora. Elas foram aleatorizadas para serem tratadas com letrozol ou tamoxifeno por 16 semanas. As pacientes tratadas com letrozol apresentaram maior taxa de resposta clínica (55% vs 36%; $p < 0,0001$), bem como maior chance de serem submetidas a cirurgia conservadora da mama (114). Os outros dois estudos avaliaram o uso do anastrozol. O estudo PROACT recrutou 314 pacientes que receberam anastrozol ou tamoxifeno por 12 semanas antes da cirurgia. Tanto a taxa de resposta clínica quanto a taxa de cirurgia conservadora foram superiores com o anastrozol (115). No IMPACT, 330 pacientes foram aleatorizadas para receber anastrozol, tamoxifeno ou a combinação, sendo observado que o anastrozol é tão eficaz quanto o tamoxifeno em termos de taxa de resposta e de cirurgia conservadora (116). Masuda e colaboradores conduziram estudo clínico de fase III que incluiu apenas pacientes pré-menopausadas, que receberam goserelina mais um de dois tratamentos, por 24 semanas antes da cirurgia: 1. anastrozol + placebo de tamoxifeno; ou 2. tamoxifeno + placebo de anastrozol. Foi observada maior taxa de resposta com uso do anastrozol (70,4% versus 50,5%; $p = 0,004$) (117). Comparações entre os

diferentes IA sugeriram equivalência entre os agentes, bem como quando comparados ao fulvestranto (118–122).

Alguns estudos também compararam a TEN à quimioterapia neoadjuvante. Semiglazov e colaboradores conduziram estudo de fase II que incluiu 239 pacientes com tumores RE-positivos e estágio IIa-IIIb, que receberam IA (anastrozol ou exemestane) ou quimioterapia baseada na combinação de doxorrubicina e paclitaxel. Não foram observadas diferenças entre os grupos com relação à taxa de RPC, o desfecho primário (123).

Tabela 2. Estudos clínicos comparando IA ao tamoxifeno.

Estudo	N	Tratamento	Duração (meses)	Resultados
Eiermann et al P024(114)	324	Letrozol 2,5 mg Tamoxifeno 20 mg	4	<u>RPC</u> : 1,3% letrozol; 1,8% tamoxifeno <u>TRG</u> : 55% letrozol; 36% tamoxifeno (p<0,0001) <u>TCC</u> : 45% letrozol; 35% tamoxifeno (p=0,022)
Smith et al IMPACT(116)	330	Anastrozol 1 mg Tamoxifeno 20 mg A+T	3	<u>TRG</u> : 37% anastrozol; 36% tamoxifeno; 39% A+T (p=0,87) <u>TCC</u> : 44% anastrozol; 31% tamoxifeno; 24% A+T (p=0,23)
Cataliotti et al PROACT(115)	451	Anastrozol 1 mg Tamoxifeno 20 mg +/- QT	3	<u>TRG</u> : 49,7% anastrozol; 39,7% tamoxifeno (p>0,05) <u>TCC</u> : 43% anastrozol; 30,8% tamoxifeno (p=0,04)
Semiglazov et al(119)	151	Exemestane 25 mg Tamoxifeno 20 mg	3	<u>TRG</u> : 76,3% exemestane; 40% tamoxifeno (p=0,05) <u>TCC</u> : 36,8% exemestane; 20% tamoxifeno (p=0,05)
Akashi-Tanaka et al(118)	45	Anastrozol 1 mg Tamoxifeno 20 mg	5 4	<u>TRG</u> : 76,5% anastrozol; 46,4% tamoxifeno

Abreviaturas: RPC, resposta patológica completa; TRG, taxa de resposta global; TCC, taxa de cirurgia conservadora; A+T, anastrozol + tamoxifeno; QT, quimioterapia; RE, receptor de estrogênio; RP, receptor de progesterona; HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2

O estudo GEICAM/2006-03 comparou TEN com exemestane versus quimioterapia baseada em antraciclina e taxano, com taxas semelhantes de resposta clínica objetiva (124). Por fim, Palmieri e colaboradores conduziram um estudo de viabilidade de recrutamento e coleta de material para avaliação de biomarcadores (NEOCENT), incluindo pacientes que foram tratadas com quimioterapia (6 ciclos de FEC) ou letrozol. A taxa de resposta clínica e radiológica foi um dos desfechos secundários e não diferiu entre os grupos (125). Em metanálise recente que incluiu 20 estudos clínicos aleatorizados sobre TEN confirmou a eficácia semelhante dessa estratégia quando comparada à quimioterapia neoadjuvante em termos de resposta clínica (odds ratio, OR, de 1,08; $p=0,85$), resposta radiológica (OR de 1,38; $p=0,12$) e taxa de cirurgia conservadora (OR de 0,65; $p=0,07$), além de estar associada a menor toxicidade. Além disso, quando comparados ao tamoxifeno, os IA apresentaram maior taxa de resposta clínica (OR de 1,69; $p<0,001$), resposta radiológica (OR de 1,49; $p<0,001$) e de cirurgia conservadora (OR de 1,62; $p<0,001$) (126).

A despeito dos bons resultados obtidos com a terapia endócrina no tratamento do câncer de mama RE-positivo, o desenvolvimento de resistência é um importante problema. Entre os mecanismos de resistência, ressaltam-se alterações na via de sinalização do RE (mutações de *ESR1*, perda da expressão de RE, alterações na interação entre o complexo RE-estrogênio e seus cofatores), o desenvolvimento de atividade transcricional independente do estrogênio, o que leva à ativação de vias inter-relacionadas, como a de HER2, PI3K/AKT/mTOR e alterações epigenéticas (127–132). Com o objetivo de melhorar os resultados obtidos com a TEN isolada e superar os mecanismos de resistência, diversos estudos foram conduzidos com a associação de outros agentes-alvo à TEN (Tabela 3).

Após a demonstração de que os inibidores de CDK4/6 (iCDK4/6) são capazes de aumentar a resposta tumoral à terapia endócrina e prolongar sobrevida em pacientes com doença avançada, o próximo passo foi a condução de estudos em pacientes com doença inicial. O palbociclibe foi inicialmente avaliado no estudo NeoPalAna, um estudo de fase II e de braço único, que recrutou 50 pacientes com doença RE-positiva/HER2-negativa em estágio II-III. As pacientes foram tratadas inicialmente com anastrozol por 28 dias, sendo adicionado o palbociclibe após esse período inicial. O objetivo primário do estudo

foi avaliar a taxa de ocorrência de parada completa do ciclo celular (CCCA, do inglês *Complete Cell Cycle Arrest*), definida como Ki67 < 2,7% em amostra tumoral obtida no primeiro dia de uso do palbociclibe e 15 dias após o início do palbociclibe. A taxa de CCCA foi significativamente superior no D15 quando comparada à do D1 (87% versus 26%; $p < 0,001$) (133). Em outro estudo de fase II e braço único, Chow e colaboradores avaliaram a resposta clínica e um desfecho molecular com base em mudanças no escore EndoPredict®. As pacientes foram tratadas com letrozol e palbociclibe por 16 semanas, e resposta de pelo menos 50% foi observada em 85% das pacientes. Além disso, a expressão de Ki67 e os escores EndoPredict® foram significativamente menores após o tratamento (134). No estudo de fase II PALLET, 307 mulheres pós-menopausadas foram aleatorizadas para receberem: 1. letrozol isolado por 14 semanas; 2. letrozol por 2 semanas, seguido da adição de palbociclibe; 3. palbociclibe isolado por 2 semanas, seguido da adição de letrozol; 4. terapia combinada por 14 semanas. A taxa de resposta clínica não diferiu entre os grupos de monoterapia e de combinação; no entanto, terapia combinada foi associada a maior queda na expressão de Ki67 e maior taxa de CCCA (90,4% versus 58,5%; $p < 0,001$) (135).

O abemaciclibe, outro iCDK4/6, foi avaliado no tratamento neoadjuvante no estudo NeoMONARCH. Esse estudo de fase II recrutou 223 mulheres pós-menopausadas para serem tratadas com abemaciclibe em monoterapia, anastrozol em monoterapia ou a combinação, por duas semanas, seguido de terapia combinada nos três grupos. Houve redução mais significativa da expressão de Ki67 no grupo da combinação em comparação ao anastrozol monoterapia (92,62% versus 63,24%) (136). As evidências com relação ao ribociclibe derivam de um pequeno estudo ($n=14$) que avaliou duas doses diferentes de ribociclibe associado ao letrozol versus letrozol monoterapia. Houve maior redução na expressão de Ki67 nos grupos da combinação, porém o tamanho amostral é uma importante limitação desse estudo (137).

A combinação de terapia endócrina + iCDK4/6 também foi avaliada em comparação à quimioterapia. Um estudo francês incluiu 106 pacientes com câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo, estágio II-III, empregando o palbociclibe. A taxa de RCB (carga tumoral residual; do inglês, *Residual Cancer Burden*), o desfecho primário, foi superior no grupo da quimioterapia (15,5%

Tabela 3. Estudos clínicos que avaliaram iCDK4/6.

Estudo	N	Tratamento	Desfechos	Resultados
NeoPalAna(133)	50	A (28 d) seguido de A+P (4 ciclos)	CCCA (Ki67 < 2,7%) após 15 dias de tratamento (C1D15)	C1D15 87% vs C1D1 26% (p<0,001)
N007(134)	20	L+P por 16 semanas	Taxa de resposta clínica e mudanças no escore do EndoPredict	Resposta clínica em 17 pacientes (8 com resposta completa)
MONALEESA-I(137)	14	L vs L+R 400 mg vs L+R 600 mg	Mudanças na expressão de Ki67	Letrozol: 69% L+R 400 mg: 96% L+R 600 mg: 92%
NeoMONARCH(136)	223	A vs ABE vs A+ABE	Mudança na expressão de Ki67 em duas semanas de tratamento	Combinação: 92,62% A: 63,24%
PALLET(135)	307	1. L 14 sem 2. L 2 sem, seguido de P 12 sem 3. P 2 sem, seguido de L 4. L+P 14 sem	Taxa de resposta clínica e mudanças na expressão de Ki67	<u>Resposta clínica</u> combinação: 54,3% L monoterapia: 49,5% <u>Redução de Ki67</u> combinação: -4,1 L monoterapia: -2,2 (p<0,001)
NEOPAL(138)	106	L+P 19 sem ou QT (FEC100 x 3 + docetaxel 100 x 3)	RCB	RCB 0 / I / II / III L+P: 3,8% / 3,8% / 52% / 40,4% QT: 5,9% / 9,8% / 37,3% / 47,1%
PETREMAC(139)	88	L ou Tam + goserelina P se queda de Ki67 < 50% após 14 d QT se TEN+P reduzisse Ki67 em <50%	Taxa de resposta global	TRG: 85% TEN+P: 77%
CORALLEEN(140)	106	L+R 6 ciclos vs AC x 4 seguido de paclitaxel 12 sem	Proporção de pacientes com escore ROR baixo no PAM50	L+R: 46,9% QT: 46,1%

Abreviaturas: A, anastrozol; A+P, anastrozol + palbociclibe; CCCA, *complete cell cycle arrest*; L+P, letrozol + palbociclibe; L, letrozol; L+R, letrozol + ribociclibe; ABE, abemaciclibe; P palbociclibe; QT, quimioterapia; FEC100, fluoruracil, epirubicina, ciclofosfamida; RCB, *residual cancer burden*; Tam, tamoxifeno; TEN+P, terapia endócrina=na neoadjuvante + palbociclibe; TRG, taxa de resposta global; ROR, risk of recurrence

versus 7,7%), porém com taxas semelhantes de resposta clínica e cirurgia conservadora (138). No estudo PETREMAC, foi adotada uma estratégia de avaliação de biomarcador de sensibilidade à TEN para a adaptação do tratamento neoadjuvante. Após 14 dias de TEN isolada, pacientes cujos tumores apresentaram redução na expressão de Ki67 inferior a 50% receberam a combinação com palbociclibe; após um segundo período de 14 dias, caso a combinação não levasse a redução de Ki67 de pelo menos 50% ou não resultasse em resposta clínica, poderia ser introduzida quimioterapia. A combinação de letrozol + palbociclibe associou-se a resposta clínica em 77% das pacientes, tendo sido a quimioterapia recomendada em 33% dos casos (139).

Diferentes estratégias de avaliação de desfechos foram empregadas em estudos de TEN. No estudo de fase II CORALLEEN, mulheres pós-menopausadas e com doença em estágio II-III, RE-positivo/HER2-negativo, e com perfil molecular luminal B no PAM50®, foram aleatorizadas para serem tratadas com 6 ciclos de ribociclibe + letrozol ou com quatro ciclos de quimioterapia baseada em antraciclina e taxano. O desfecho primário foi a taxa de tumores com baixo escore de recorrência no PAM50 (*downstaging* molecular). A proporção de pacientes com baixo escore de recorrência à cirurgia foi semelhante nos dois grupos, sugerindo que pacientes com câncer de mama de alto risco podem se beneficiar da TEN associada ao iCDK4/6, com resultados semelhantes aos observados com quimioterapia (140).

Outros agentes que foram estudados em associação à TEN relacionam-se à via de sinalização de PI3K/mTOR. Baselga e colaboradores publicaram os dados de um estudo de fase II que incluiu 270 pacientes com tumores operáveis e foram tratadas por 4 meses com letrozol + everolimo ou placebo. Embora a taxa de resposta clínica tenha sido numericamente superior no grupo da combinação, a diferença não estatisticamente significativa (68% versus 59,5%; $p=0,062$) (141). O taselisibe, um inibidor de PI3K, foi avaliado em combinação ao letrozol no estudo de fase II LORELEI, que incluiu 334 mulheres com câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo e de estágio I-III. Co-desfechos primários foram a taxa de resposta clínica (avaliada por imagem) e a taxa de RPC (ypT0/is ypN0). A terapia combinada foi associada a maior taxa de resposta (OR de 1,55; $p=0,049$) na população geral e também no subgrupo de

pacientes com tumores com mutação de PI3K (OR de 2,03; $p=0,033$). A taxa de RPC foi bastante baixa e semelhante entre os dois grupos (2% com taselisibe versus 1% com placebo) (142).

O cenário de tratamento neoadjuvante, além de permitir uma avaliação *in vivo* da sensibilidade tumoral ao tratamento, representa uma plataforma atrativa para o estudo de biomarcadores preditivos e de prognóstico. Hoje sabemos que a ocorrência de RPC após quimioterapia neoadjuvante tem importante papel prognóstico e preditivo em tumores HER2-positivos e triplo-negativos. De fato, uma metanálise que incluiu 12 estudos aleatorizados ($n=12.993$) mostrou que a PCR foi associada a melhor sobrevida livre de doença em todos os subtipos tumorais; no entanto, entre os tumores RE-positivos esse benefício foi observado para as pacientes com tumores de alto grau (143). O conceito de RCB foi introduzido por Symmans e colaboradores, os quais desenvolveram um modelo de classificação baseado na avaliação da dimensão do leito tumoral residual, da celularidade nessa área e no acometimento linfonodal (144). A classificação pelo RCB apresenta uma relação linear com os desfechos em 5 e 10 anos para todos os subtipos tumorais (145). No entanto, o RCB ainda não foi adequadamente avaliado para ser usado após TEN. Assim, outros biomarcadores e modelos de avaliação de resposta são necessários, especialmente para a avaliação do risco a longo prazo e definição de tratamento adjuvante, como acontece em tumores triplo-negativos e HER2-positivos (146,147).

Um dos biomarcadores mais estudados em TEN é o Ki67, um marcador de proliferação celular. Sabe-se que tumores que apresentam queda na expressão de Ki67 duas a quatro semanas após o início da TEN evoluem com redução do risco de recidiva (148). No estudo IMPACT, o Ki67 mensurado após 2-12 semanas de tratamento sofreu queda mais significativa com o anastrozol em comparação ao tamoxifeno, no entanto não houve associação entre a queda na expressão de Ki67 e a taxa de resposta clínica (116,149).

Em análise multivariada do estudo P024 mostrou que quatro fatores tiveram valor prognóstico em relação aos desfechos de sobrevida: tamanho tumoral na peça cirúrgica; acometimento linfonodal; expressão de Ki67; e expressão de RE. Esses fatores foram usados para a criação de um escore prognóstico denominado PEPI (do inglês *Preoperative Endocrine Prognostic Index*). A cada um desses fatores prognósticos é atribuído um valor, e o escore

final é obtido pela soma simples desses valores (Tabela 4). O escore PEPI é capaz de identificar pacientes com tumores sensíveis à TEN e que não necessitam de quimioterapia adjuvante. Conforme validado nos estudos P024 e IMPACT, pacientes com escore PEPI = 0 apresentam risco muito baixo de recidiva (33,114,116,150). Evidências sugerem que um quarto das pacientes com tumores luminais A evoluem com escore PEPI = 0, enfatizando que a TEN tem um papel importante nessas pacientes (121,151). Modificações do escore PEPI foram recentemente propostas. A adição da expressão de progesterona ao escore PEPI foi associada a melhora do poder preditor de desfechos (152). Por outro lado, considerando-se o efeito dos degradadores seletivos de RE, como o fulvestranto, na redução da expressão de RE, uma simplificação do escore PEPI foi proposta para os casos de uso desses agentes, excluindo-se a avaliação da expressão do RE na peça cirúrgica (153).

Tabela 4. Escore PEPI.

Fator Prognóstico	HR para SLD	Pontos no Escore
<i>Tamanho Tumoral</i>		
T1/T2	Ref	0
T3/T4	2,8	3
<i>Acometimento Linfonodal Axilar</i>		
Negativo	Ref	0
Positivo	3,2	3
<i>Expressão de Ki67</i>		
0 – 2,7%	Ref	0
2,8 – 7,3%	1,3	1
7,4 – 19,7%	1,7	1
19,8 – 53,1%	2,2	2
> 53,1%	2,9	3
<i>Expressão de RE</i>		
Positivo	Ref	0
Negativo	2,8	3

Abreviaturas: PEPI, *Preoperative Endocrine Prognostic Index*; HR, *hazard ratio*; SLD, sobrevida livre de doença; Ref, referência; RE, receptor de estrogênio

Adaptado de Ellis et al(33)

Um dos mais importantes fatores prognósticos no câncer de mama é o acometimento linfonodal. Seu impacto é independente do tamanho do tumor primário, sendo a sobrevida em cinco anos de 96%, 86% e 66% para pacientes com axila negativa, 1-3 linfonodos comprometidos e com 4 ou mais linfonodos

acometidos, respectivamente (154). Historicamente, o esvaziamento axilar (EA) era realizado com objetivo de estadiamento e tratamento. Porém, com o advento do conceito de mapeamento linfático, somado ao desenvolvimento da pesquisa de linfonodo sentinela com azul patente e radioisótopos, passou-se a discutir o de-escalamento do tratamento cirúrgico da axila (155–157). A taxa de identificação do linfonodo sentinela varia entre 74-94%, e a taxa de falso-negativo gira entre 4-13%, sendo em média de 7,5% quando se emprega o azul patente em combinação ao radioisótopo (158–160). Ainda, do ponto de vista de prognóstico, os resultados obtidos com a biopsia de linfonodo sentinela (BLS) são semelhantes aos obtidos com o EA (161,162).

Na evolução da abordagem axilar no câncer de mama, o próximo passo foi a avaliação da supressão do EA, em pacientes sem linfonodos axilares clinicamente suspeitos para acometimento neoplásico. Nesse sentido, os estudos AMAROS, ACOSOG Z011 e IBCSG 23-01 recrutaram pacientes com câncer de mama inicial, submetidas ou não a tratamento neoadjuvante. As pacientes com comprometimento mínimo no linfonodo sentinela foram aleatorizadas para a realização ou não de EA. Avaliados em conjunto, os dados mostram que o EA pode ser evitado nos casos em que existe acometimento de linfonodo sentinela de pequeno volume (micrometástase, células tumorais isoladas, metástase sem extravasamento extra nodal) (163–166).

No cenário neoadjuvante, os estudos ACOSOG Z1071 e SENTINA avaliaram a viabilidade da BLS. Foram incluídas pacientes que apresentavam acometimento axilar ao diagnóstico e que apresentaram ou não resposta linfonodal (166,167). Os autores observaram que, nas pacientes que mantiveram acometimento linfonodal após a terapia neoadjuvante, a taxa de falso-negativo foi particularmente elevada, da ordem de 12-15%. No entanto, sugere-se que o uso da dupla marcação (azul patente + radioisótopo) e a retirada de pelo menos 3 linfonodos são capazes de reduzir a taxa de falso-negativos (166,168). Dados sobre a realização de BLS em pacientes submetidas a TEN são escassos, e os estudos incluíram pacientes também submetidas a quimioterapia neoadjuvante. Além disso, tais estudos não reportaram dados sobre desfechos patológicos (169,170).

Na avaliação de intervenções médicas, estudos clínicos aleatorizados são considerados a fonte mais robusta de dados de eficácia e segurança. As

estratégias que os pesquisadores utilizam para garantir a validade interna do estudo, como a aleatorização e a apropriada seleção dos pacientes, podem limitar a generalização dos resultados do estudo (171). Isto se deve à importante heterogeneidade da população encontrada na prática clínica, fora do contexto de um estudo clínico. Frequentemente, os resultados observados na prática clínica não reproduzem os reportados nos estudos clínicos, e essa diferença é denominada “lacuna eficácia-efetividade” (172). Os dados de mundo real são definidos como aqueles que são coletados fora do ambiente controlado de um estudo clínico. Tais dados podem ser usados para o desenvolvimento de evidências de mundo real, e tais evidências têm-se tornado cada vez mais importantes no processo de tomada de decisões, ao incorporar diferentes tipos de evidência no cuidado em saúde (173).

Dados de mundo real podem ser obtidos de diferentes fontes, como registros de doenças/pacientes, estudos pragmáticos, bancos de dados de provedores de saúde, inquéritos populacionais, entre outras. Uma das principais vantagens dos dados de mundo real é que eles representam com maior fidelidade a rotina da prática clínica, com períodos longos de seguimento e menor custo. Isso permite estudar melhor doenças raras e a ocorrência de efeitos adversos. Esse tipo de evidência permite também a avaliação da qualidade da atenção à saúde, os padrões de prática clínica, bem como os efeitos que fatores relacionados aos serviços de saúde e ao cenário clínico exercem nos resultados do tratamento e no prognóstico (173).

A despeito dos benefícios comprovados na literatura com a TEN em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo, com resultados semelhantes aos obtidos com a quimioterapia neoadjuvante, estudos mostram que a adoção da TEN na prática clínica ainda é muito limitada (174,175). Assim, além do serviço local, identificamos outros serviços nos quais a TEN é contemplada nos protocolos de tratamento, possibilitando estudar em um número significativo de casos o impacto dessa terapia no mundo real. Além da descrição do padrão de tratamento com a TEN e dos desfechos em termos de resposta, a avaliação incluiu a descrição da experiência e dos resultados com a biopsia de linfonodo sentinela em uma coorte submetida exclusivamente à TEN, incluindo desfechos anatomopatológicos.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar e descrever o emprego da TEN no mundo real, contemplando dados clínicos e cirúrgicos.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Descrever a experiência clínica de mundo real com a TEN em pacientes com câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo;

2.2.2. Avaliar o escore PEPI em pacientes tratadas com TEN por pelo menos 16 semanas no mundo real;

2.2.3. Avaliar a resposta patológica à TEN no mundo real;

2.2.4. Avaliar a abordagem cirúrgica axilar após TEN no mundo real;

2.2.5. Avaliar a performance da pesquisa de linfonodo sentinela após TEN no mundo real;

2.2.6. Avaliar a incidência de linfonodos comprometidos na pesquisa de linfonodo sentinela após TEN no mundo real;

2.2.7. Avaliar o acometimento linfonodal adicional no esvaziamento axilar após o achado de linfonodo sentinela positivo no mundo real.

3. Metodologia

Esta tese consiste em dois estudos inter-relacionados, conduzidos em três centros: 1. Hospital da Mulher Prof. José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), Universidade Estadual de Campinas, Unicamp; 2. Centro de Pesquisa da Serra Gaúcha (CEPESG), Rio Grande do Sul; 3. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUC-RS. A colaboração entre os centros foi fruto de uma proximidade gerada pela mentoria do Prof. Dr. Matthew Ellis de alguns membros dos grupos, permitindo o delineamento e a condução de um projeto de pesquisa que objetiva a avaliação de tratamento neoadjuvante em câncer de mama. A metodologia geral para os dois estudos, cada um gerando uma publicação, é apresentada a seguir. Os detalhes referentes a cada estudo encontram-se explicitados nas respectivas publicações.

3.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte reconstituída, com casos originados de três centros brasileiros.

3.2. Tamanho Amostral

O estudo empregou uma amostra de conveniência, composta por todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama com expressão de receptores hormonais e sem superexpressão/amplificação de HER2 que iniciaram TEN no período de janeiro de 2016 e dezembro de 2018. Configurou-se como um estudo de oportunidade, originado da situação que tínhamos à época de um tempo longo de espera até a cirurgia, o que estimulou a incorporação da TEN na prática clínica. Uma pré-avaliação dos casos já atendidos nas três instituições indicou uma amostra de aproximadamente 100 casos.

3.3. Seleção dos Sujeitos

Selecionamos pacientes que iniciaram tratamento neoadjuvante no período de janeiro de 2016 e dezembro de 2018, nos três centros participantes. Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram aplicados:

3.3.1. Critérios de Inclusão

- Sexo feminino;
- Idade > 18 anos;
- Estado de pós-menopausa;
- Estádio clínico I-III (*American Joint Committee on Cancer* TNM 8ª Edição) (176);
- Tumores com expressão de receptores estrogênio e/ou progesterona;
- Tumores negativos para superexpressão ou amplificação de HER2.

3.3.2. Critérios de Exclusão

- Gravidez ou amamentação nos últimos 6 meses;
- Comorbidades que contraindicavam o uso de TEN.

Conforme demonstrado na Figura 1, 146 mulheres foram incluídas no artigo 1, distribuídas da seguinte forma entre as instituições participantes: 1. Hospital da Mulher Prof. José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), Universidade Estadual de Campinas, Unicamp (n=134); 2. Centro de Pesquisa da Serra Gaúcha (CEPESG), Rio Grande do Sul (n=6); 3. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUC-RS (n=5). No artigo 2, foram incluídas apenas mulheres com avaliação clínica sem linfonodos suspeitos no momento pré-operatório, gerando uma amostra de 77 mulheres.

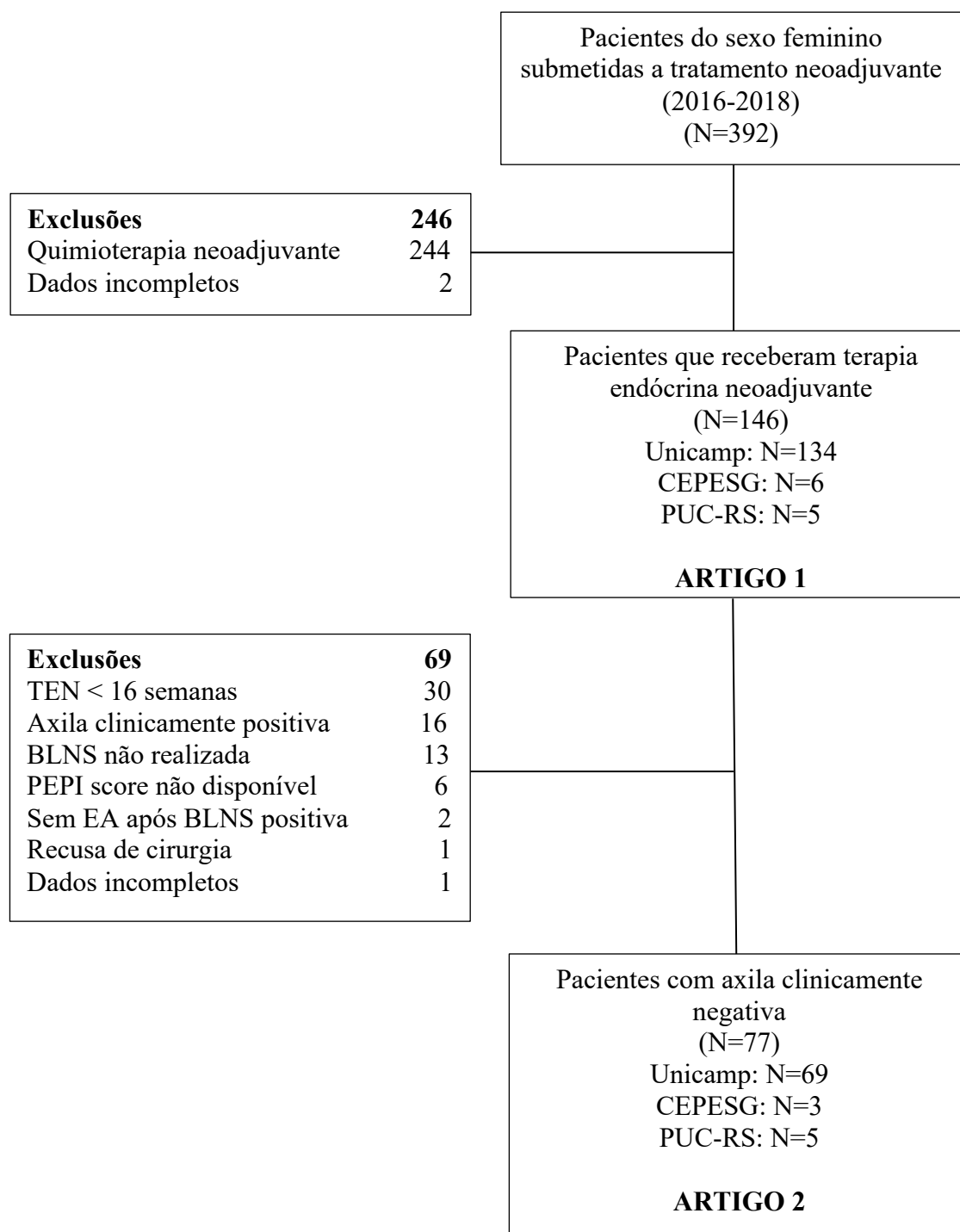


Figura 1. Número de pacientes estudadas por artigo finalizado

3.4. Avaliação Histopatológica Pré e Pós-Tratamento

O processamento e estudo anatomopatológico dos espécimes de biópsia diagnóstica (*core biopsy*) e da peça cirúrgica foram conduzidos de acordo com os protocolos já estabelecidos nas instituições participantes.

3.4.1. Classificação Histológica

A classificação histológica dos tumores foi realizada de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (177). A determinação do grau histológico obedeceu aos critérios de Bloom & Richardson modificados por Ellis e Elston (178).

3.4.2. Avaliação da Expressão de Receptores Hormonais

Tumores foram considerados positivos para a expressão de RE e RP quando apresentavam coloração nuclear em pelo menos 1% dos núcleos de células tumorais, sendo o grau de expressão quantificado de acordo com o escore de Allred (179).

3.4.3. Avaliação da Expressão de HER2

A expressão de HER2 foi avaliada e classificada de acordo com recomendações internacionais (25). Os critérios usados foram:

- escore 0: sem coloração ou coloração incompleta/quase imperceptível na membrana celular em $\leq 10\%$ das células tumorais;
- escore 1: coloração incompleta na membrana celular, que é fraca/quase imperceptível em $> 10\%$ das células tumorais;
- escore 2: coloração circunferencial incompleta da membrana celular de fraca-moderada intensidade em $> 10\%$ das células tumorais; ou coloração circunferencial completa da membrana celular, de forte intensidade, em $\leq 10\%$ das células tumorais;
- escore 3: coloração circunferencial completa da membrana celular, de forte intensidade, em $> 10\%$ das células tumorais.

Tumores com escore 0 ou 1 foram classificados como HER2-negativos, escore 2 como HER2 indeterminado, e escore 3 como HER2-positivos. Tumores com escore indeterminado foram referenciados para teste reflexo com técnica de hibridização *in situ*. Casos que apresentaram razão $HER2/CEP17 \geq 2$ ou aqueles com razão $HER2/CEP17 < 2$ mas com número de cópias de $HER2 \geq 6$ sinais/célula foram classificados como HER2-positivos (25).

3.4.4. Avaliação da Expressão de Ki67

A expressão de Ki67 foi avaliada de acordo com as recomendações internacionais. O cálculo da expressão foi determinado pela leitura de toda a área tumoral presente na lâmina, e o valor definido como a média de células coradas (27).

3.4.5. Avaliação do Escore PEPI

O escore PEPI foi calculado após avaliação histológica e imunoistoquímica da peça cirúrgica, de acordo com os critérios definidos por Ellis et al (33). O escore foi definido pela soma simples dos pontos atribuídos a cada um dos critérios: tamanho tumoral, acometimento linfonodal, expressão de RE e expressão de Ki67. O escore total pode assumir valores de 0 a 12.

Resposta patológica completa foi definida de acordo como a ausência de neoplasia invasora tanto na mama quanto na axila (ypT0/is ypN0) (143).

3.5. Protocolo de Tratamento

As pacientes foram submetidas a tratamento e acompanhamento oncológico conforme os protocolos das instituições participantes. As análises desse estudo incluíram apenas as informações antes e após a TEN, incluindo o tratamento cirúrgico. A condução do estudo não levou a modificações no tratamento ou acompanhamento das pacientes, bem como não geraram condutas adicionais. A determinação da conduta cirúrgica da mama e da axila foi realizada pelos mastologistas assistentes. A indicação de tratamento

quimioterápico adjuvante ficou a critério do oncologista assistente. Quanto à indicação de radioterapia, protocolos internacionalmente reconhecidos foram seguidos. O acompanhamento clínico pós-tratamento seguiu o protocolo determinado em cada instituição.

3.6. Coleta dos Dados

Os dados foram coletados a partir dos prontuários das pacientes. A coleta e o manejo dos dados do estudo foram conduzidos com uso da ferramenta REDCap (*Research Electronic Data Capture*; v9.1.0; *Vanderbilt University*, Nashville, TN), hospedado no servidor da Unicamp. Trata-se de uma plataforma online segura desenvolvida para dar suporte à coleta de dados para pesquisas. O REDCap se caracteriza por uma interface validada para coleta dos dados, permitindo o rastreo e a auditoria da manipulação e exportação dos dados. Além disso, a plataforma fornece a possibilidade de extração dos dados em formatos compatíveis com os principais *softwares* estatísticos e também a possibilidade de integração de dados e interoperabilidade com fontes externas (180,181).

3.7. Variáveis

- Idade: linear (anos); categórica ($\leq 35a$; 35-50a; $\geq 50a$);
- Tamanho inicial do tumor: linear (mm); categórica (T1; T2; T3; T4);
- Acometimento linfonodal inicial: categórica (N0; N1; N2; N3);
- Estádio clínico inicial: categórica (I; II; III);
- Grau de diferenciação histológica: categórica (I; II; III);
- Expressão de receptor de estrogênio: linear (percentual); categórica (Allred 0; 1-3; 4-6; 7-8);
- Índice de proliferação tumoral Ki67: linear (percentual).
- Tamanho tumoral ao exame clínico após terapia endócrina neoadjuvante: linear (mm); categórica (0; T1; T2; T3; T4);
- Estádio clínico após terapia endócrina neoadjuvante: categórica (0/IS; I; II; III);
- Tamanho tumoral ao exame anatomopatológico: linear (mm); categórica (0; T1; T2; T3; T4);

- Acometimento axilar após terapia endócrina neoadjuvante: linear (mm) e presença de extensão extra nodal; categórica (N0; N1; N2; N3);
- Expressão de receptor de estrogênio após terapia endócrina neoadjuvante: linear (percentual); categórica (Allred 0; 1-3; 4-6; 7-8);
- Índice de proliferação tumoral Ki67 após terapia endócrina neoadjuvante: linear (percentual);
- Escore PEPI: linear (0; 1; 2; 3; 4; 5; 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12); categórica (0-3, 4-12).

3.8. Análise Estatística

Variáveis categóricas foram descritas a partir das suas frequências e percentuais. Variáveis contínuas foram descritas a partir de suas médias e desvios-padrão ou mediana e intervalo-interquartil, dependendo da verificação da suposição da normalidade, aferida pelo teste de Shapiro-Wilk. Correlações entre variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado. Diferenças entre médias aferidas pelo teste T de Student. Testes não-paramétricos foram utilizados conforme a necessidade. Todos os testes empregados foram bicaudados e com a adoção de um limiar para significância estatística de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com uso do *software* SAS (versão 9.4; SAS Institute, Inc. Cary, NC).

3.9. Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em todas as instituições participantes (Unicamp: CEP 3.550.087/2019; PUC-RS: 2.687.336; CEPESG: 2.983.547).

4. Resultados

Como resultados, foram escritos dois manuscritos, detalhados a seguir.

Artigo 1. Real-world data on neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive/HER2-negative breast cancer

Artigo 2. Axillary management in a prospective cohort of clinically node-negative breast cancer patients treated with neoadjuvant endocrine therapy

Artigo 1: *Real-world data on neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive/HER2-negative breast cancer*

Este artigo foi publicado em: da Silva LR, de Andrade CA, Brenelli F, Ramalho S, Reinert T, de Souza ABA, da Silva AER, de Paula Leite Kraft MB, de Vasconcelos VCA, Frasson AL, Torresan RZ, Cabello C, Ellis MJ, Zeferino LC.

Real-world data on neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive/HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Feb 4. doi: 10.1007/s10549-020-06076-5. Epub ahead of print. PMID: 33543355.

Real-world data on neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive/HER2-negative breast cancer

Leonardo Roberto da Silva¹, Camila Annicchino de Andrade¹, Fabrício Brenelli¹, Susana Ramalho¹, Tomás Reinert^{2,3}, Alessandra Borba Anton de Souza⁴, Ana Elisa Ribeiro da Silva¹, Maria Beatriz de Paula Leite Kraft¹, Vivian Castro Antunes de Vasconcelos¹, Antônio Luiz Frasson⁴, Renato Zochio Torresan¹, Cesar Cabello¹, Matthew J Ellis⁵, Luiz Carlos Zeferino¹

First co-Authors: Leonardo Roberto da Silva, and Camila Annichino de Andrade
Corresponding author: Luiz Carlos Zeferino

AFFILIATIONS:

1– Faculty of Medical Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

2 – Centro de Pesquisa da Serra Gaúcha (CEPESG), Caxias do Sul, Brazil

3 – Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre, Brazil

4 - Breast Cancer Center, Hospital São Lucas, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil

5 – Lester and Sue Smith Breast Cancer Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX, United States

CORRESPONDING AUTHOR ADDRESS

Luiz Carlos Zeferino

R Alexander Fleming 101 - Cidade Universitária "Zeferino Vaz" - Campinas/SP, Brazil, Zip Code: 13083-881

zeferino@unicamp.br

ARTICLE TYPE: Research Article

TARGET JOURNAL: Breast Cancer Research and Treatment

Authorship Statement

All authors contributed to the study conception and design.

Material preparation and data collection were performed by Leonardo Roberto da Silva, Camila Annicchino de Andrade, Susana Ramalho, Tomás Reinert, Alessandra Borba Anton de Souza, Ana Elisa Ribeiro da Silva, Maria Beatriz de Paula Leite Kraft, Vivian Castro Antunes de Vasconcelos.

Analysis was performed by Leonardo Roberto da Silva, Camila Annicchino de Andrade, Fabrício Brenelli, Susana Ramalho

The first draft of the manuscript was written by Leonardo Roberto da Silva, Camila Annicchino de Andrade, Fabrício Brenelli, Susana Ramalho

All authors commented on previous versions of the manuscript

All authors read and approved the final manuscript

Abstract

Purpose: Neoadjuvant endocrine therapy (NET) has been shown to be effective in ER-positive/HER2-negative breast cancer in clinical trials. However, adoption in clinical practice is still limited. Real-world data may provide useful insights into effectiveness, toxicities and quality of care, potentially rendering clinical trial results to the real-world setting. Our purpose was to report real-world data of a cohort of postmenopausal patients submitted to NET.

Methods: This prospective cohort study evaluated 146 postmenopausal female patients with ER-positive/HER2-negative breast cancer treated with NET at three tertiary hospitals between 2016 and 2018. Clinicopathological information were collected prospectively. Preoperative Endocrine Prognostic Index (PEPI) score was calculated for tumors submitted to at least 16 weeks of NET.

Results: Median age was 67 years-old, and 87.8% had stage I-II disease. Most tumors had histological grade II (76.1%). Median pretreatment Ki67 expression was 10%. Aromatase inhibitor was used in 99.5% of patients, and median treatment duration was 21.0 weeks. No tumor progressed during NET. Breast-conserving surgery was performed in the majority of patients (63.0%), as well as sentinel lymph-node biopsy (76.7%). Pathological complete response rate was 1.0%. 43 patients (29.5%) had PEPI score 0, and 26% had PEPI scores 4-5. Posttreatment Ki67 median expression was 3.0%, and only five tumors (3.4%) showed marked increase in Ki67 expression during treatment. Seven patients (4.8%) had HER2-positive residual disease, and were treated with adjuvant chemotherapy plus trastuzumab.

Conclusions: Our real-world data shows that NET is effective and safe in postmenopausal patients with ER-positive/HER2-negative breast cancer. Postmenopausal status and low-risk luminal tumor features (luminal A-like) should be used as selection criteria to ensure the best results with NET.

Keywords: neoadjuvant therapies; breast neoplasms; sentinel lymph node biopsy; aromatase inhibitors

Introduction

Neoadjuvant endocrine therapy (NET) has gained renewed attention in the last 20 years. NET was historically used as an alternative to chemotherapy in older and frail patients with estrogen receptor (ER)-positive breast cancer.[1] However, we have accumulating evidence that NET is an effective and well tolerated alternative to postmenopausal patients with ER-positive/HER2-negative breast cancer, not only to downstage tumors and allow less extensive surgery, but as a scientific platform to obtain information on tumor resistance and potential biomarkers.[2–5]

Residual tumor burden after neoadjuvant therapy has been validated as an important prognostic and predictive tool after neoadjuvant chemotherapy.[6,7] Pathological complete response (pCR) can predict long-term outcomes and the benefit of additional systemic therapy after surgery, especially in triple-negative and HER2-positive breast cancer.[8–11] In ER-positive/HER2-negative breast cancer, pCR is rare either with chemotherapy (6-8%) and endocrine therapy (1%), and an association with long-term outcomes appears to valid only for high grade tumors submitted to neoadjuvant chemotherapy.[3,9,12,13] In an attempt to identify predictors of long-term outcomes after NET, a clinical multiparametric tool was developed and validated.[4,14] Preoperative endocrine prognostic index (PEPI) takes into consideration tumor size, lymph node involvement, ER expression, and Ki67 expression on surgical specimen after four to six months of NET. Tumors with lower scores are associated with excellent prognosis.[4,14]

Randomized controlled trials (RCTs) are an ideal design for evaluating the effects of medical interventions under strictly controlled conditions. Patient selection and randomization help reduce bias and guarantee internal validity. However, these highly selected populations may not represent the more heterogeneous characteristics of patients seen in clinical practice, jeopardizing the generalizability of the results (external validity). Frequently drugs do not show the same results in clinical practice as reported in clinical trials, and this disparity of findings has been termed “efficacy-effectiveness gap”.[15] Real-world data (RWD) is being increasingly used to bridge that gap, by regulatory agencies,

healthcare providers and even pharmaceutical industries. This kind of data provides useful insights into treatment access, effectiveness, toxicities, as well as the quality of care, guiding quality improvement interventions.[16–18] There are no RWD regarding the use of NET in ER-positive/HER2-negative breast cancer.

The aim of this study was to analyze prospectively collected data from patients submitted to NET and report RWD on patient characteristics, treatment, and surgical outcomes in clinical practice.

Methods

This was a prospective cohort study of luminal breast cancer patients treated with NET at three tertiary hospitals in Brazil (Women's Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Campinas/SP - CAISM, Pontifical Catholic University, PUC – Porto Alegre/RS - PUCRS, and Serra Gaúcha Research Center, Caxias do Sul/RS - CEPESG). Institutional Review Board approval of the study protocol was obtained in all participating institutions. Patients were included if they were postmenopausal with histological diagnosis of stage I-III ER-positive/HER2-negative breast cancer, and were submitted to NET, with treatment initiated between January 2016 and December 2018. We excluded patients with metastatic disease, who received neoadjuvant chemotherapy, refused or were unfit for surgery, and those lost to follow-up. We evaluated a total of 392 patients submitted to neoadjuvant therapy. Among them, 146 received NET and were included in the analysis. (Figure 1) Since only postmenopausal patients were considered for NET, none of the patients received concomitant ovarian suppression.

Data were prospectively collected from patient charts, including age at diagnosis, clinicopathological variables, type and duration of treatment, type of breast and axillary surgery (sentinel lymph node biopsy, SLNB; or axillary lymph node dissection, ALND), and pathological specimen analyses. Pathological complete response was defined as absence of invasive disease in the breast and axilla (ypT0/is ypN0).[9] Immunohistochemistry for ER (clone 1D5, 1:1.000, Dako) and PR (clone PR 636, 1:800, Dako) expression was done according to

international consensus, and positivity was considered when at least 1% of the nuclei stained.[19,20] HER2 expression was initially evaluated with immunohistochemistry (clone PN2A, 1:1.000), and staining was scored as 0+/1+ (negative), 2+ (equivocal), and 3+ (positive). Equivocal cases were, then, confirmed by in situ hybridization, according to the ASCO/CAP recommendations.[21] Ki67 expression was conducted by immunohistochemistry (clone MIB1, 1:500, Dako) and defined as the mean expression in the whole tumor area.[22] Preoperative Endocrine Prognostic Index (PEPI) calculation were done as described by Ellis et al.[14] Clinical and pathological stage were defined according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC) TNM staging 8th edition.[23]

We conducted descriptive analyses on the data collected for this study. Categorical variables were described as frequency and percentage, while continuous variables were reported as median. Data were collected and managed using REDCap (hosted by the State University of Campinas).

Results

Characteristics of the cohort of 146 patients are described in Table 1. Median age was 67 years old (51 to 93 years old), 73 (50%) had T2 tumors, and 128 (87.8%) were stage I-II disease. Ductal invasive carcinoma comprised 75.3% of tumors (n=110), 111 (76.1%) were histological grade II, and median Ki67 expression were 10.0% (1% to 80%). ER positivity with Allred scores 3-8 were found in 134 patients (91.8%), and for PR in 114 patients (78.1%). Aromatase inhibitors (anastrozole or letrozole) were used by 99.5% of patients (n=145), and median duration of treatment were 21.0 weeks (2 to 43 weeks). We did not observe clinical progression during treatment.

Ninety-two patients (63.0%) were submitted to breast conserving surgery, and sentinel lymph node biopsy (SLNB) were done in 112 patients (76.7%). Among patients in whom a SLNB was performed, 73 (50.0%) had a negative result. A positive SLNB was followed by axillary lymph node dissection (ALND) in 18 patients (12.3%). Upfront ALND was performed in 34 patients (23.3%). (Table 2)

As shown in table 3, pathological complete response (pCR) was achieved in only 2 patients (1.0%). Sixty-five patients (44.5%) had residual pathological T2 tumors, and 82 patients (56.2%) were N0. Regarding PEPI score, 43 patients (29.5%) had score 0, and 38 (26.0%) had PEPI 4-5. Seven patients (4.8%) had HER2-positive disease at residual tumor specimen. Posttreatment Ki67 expression had a median value of 3.0% (1% to 80%). Figure 2 represents the change in Ki67 expression for each tumor before and after NET, showing that the majority of them had a decrease in Ki67 expression, and a marked increase in five cases (3.4%).

Detailed information regarding PEPI score individual components for the whole cohort are shown in Table 4. The majority of tumors were pathological T1/T2 (91.8%), and 40.4% had positive lymph nodes. Almost half of tumors (46.5%) had low levels of Ki67 expression (0-2,7%). All tumors with available information for hormone receptor expression were ER-positive.

Adjuvant chemotherapy was given to 26 patients (17.8%), and all patients (n=7) with residual HER2-positive disease received HER2-targeted therapy. Adjuvant radiation therapy was performed in 102 patients (69.9%). (Table 5)

Discussion

Our study examined the use of NET in real-world setting, showing that it is a safe and effective neoadjuvant therapy in postmenopausal patients with ER-positive/HER2-negative breast cancer in clinical practice. Our analysis of real-world patients compared with phase 3 clinical trials of NET revealed a similar median age at treatment initiation, although slightly inferior than in IMPACT trial.[3–5] Half of our patients had T2 tumors, and most patients were classified as having stage I disease. Accordingly, in P024 trial approximately half of patients had T2N0 disease, and median tumor size were 3.6 cm in PROACT trial, and 3.8-4.0 cm in IMPACT trial.[3–5] A tumor size of at least 3.0 cm was required for enrollment in P024 and PROACT trials, but one third of our cohort patients had tumors of 2.0 cm or less.[3,5] In our clinical practice, we offered NET event to patients with small, operable tumors while we wait for surgery, due to long waiting times, especially in the first months after inclusion of NET in our clinical protocols.

Also, older patients initially deemed unfit for surgery went on to surgical management after a period of NET.

Tumor proliferation as measured by Ki67 expression was markedly reduced in the majority of our patients. Posttreatment Ki67 median expression was 70% lower than pretreatment value, and virtually all patients were treated with an aromatase inhibitor. Endocrine therapy induces cell-cycle arrest, and evaluation of tumor proliferation may be a surrogate of treatment effect.[24] Indeed, data from P024 trial showed that Ki67 expression in surgical specimen was associated with disease-free survival and breast cancer specific survival.[14] Mean reduction in Ki67 expression with aromatase inhibitors were of 87% in P024, 81.6% in IMPACT, and 78% in ACOSOG Z1031.[12,14,25] Although our median pretreatment Ki67 expression was low, we had some patients with higher Ki67 expression, probably because of ineligibility for chemotherapy. Four tumors had a marked increase in Ki67 expression, and two of them revealed HER2-overexpression at surgical specimen.

The optimal duration of NET was not defined. In our cohort, treatment duration varied from two to 43 weeks, with a median time of 21 weeks. Shorter treatment periods occurred mostly during the first months of protocol implementation and is part of the learning curve. Our goal is to maintain NET for at least 16 weeks, as recommended for PEPI score calculation. In clinical trials of NET, treatment was recommended for a period of 3-4 months.[3–5] However, several studies have suggested that a longer duration of treatment are required for maximum effect, and approximately one third of patients achieve maximal response after six months.[26–29] Our median NET duration approaches six months and, although longer therapy duration may be associated with the development of resistance, none of our patients progressed during treatment.

The majority of patients in our cohort were submitted to breast-conserving surgery. We did not collect data on surgery conversion rates, but our rate is somewhat higher than was reported for AI in clinical trials.[3–5] This may be explained by the inclusion of a large proportion of T1 tumors and the longer treatment duration in our cohort. Trials that compared NET to neoadjuvant chemotherapy reported breast-conserving surgery rates of 24% to 54.6% with chemotherapy.[30–32] For example, NEOCENT trial compared neoadjuvant letrozole to anthracycline-based chemotherapy, reporting breast-conserving

surgery rates of 68.2% vs 54.6%, respectively.[32] Most patients in our cohort were submitted to SLNB, and less than one fourth had a positive sentinel node. In ACOSOG Z1031 the rate of SLNB ranged from 31.4% to 61.3% in tumors with a week 2 Ki67 >10% or ≤10%, respectively.

Our pCR rate is consistent with previous studies on NET.[3] We observed a PEPI 0 rate of 29.5% and PEPI 1 of 17.0%. In ACOSOG Z1031, approximately 17% of patients had PEPI 0.[12] This difference could be due to the higher proportion of luminal A-like tumors in our cohort. Endocrine therapy-resistant disease (PEPI 4-5) comprised 26% of our patients, and some of these patients (39%) received adjuvant chemotherapy, because of the perceived high risk of recurrence and mortality in these group of patients. None of our patients with PEPI 0 received adjuvant chemotherapy, in contrast to 11% in ACOSOG Z1031. On the other hand, 25.4% of our PEPI > 0 patients received adjuvant chemotherapy, in comparison to 41.2% in ACOSOG Z1031.[33] This reflects the fact that the best approach after NET is still undefined. This issue is being evaluated in ALTERNATE trial (NCT01953588).[34] A small subset of patients with low PEPI scores were submitted to adjuvant chemotherapy due to HER2-overexpression in surgical specimens. The rate of conversion to HER2-positive disease was of 4.8%, in accordance with what was previously published with neoadjuvant chemotherapy.[35]

The strengths of our study include the inclusion of a more diverse group of patients, when compared to randomized clinical trials, and the fact that it reflects real-world treatment patterns, outcomes and decision-making process. Our study is limited by its nonrandomized nature, and the short-term follow-up. However, patients are still being followed and data on long-term outcomes will be available in the future. To the best of our knowledge this is the first prospective cohort to report on patients submitted to NET outside of a clinical trial.

Furthermore, one potential concern regarding NET is the risk of disease progression, in part due to the cytostatic, and not cytotoxic, effect of these agents.[24] Several translational studies have sought to evaluate potential biomarkers to identify patients who would show better responses to NET and those with primary resistance, such as the incorporation of algorithms based on the early effect on tumor proliferation (Ki67 expression after 2-4 weeks of treatment) and genomic profiling as in the 21-gene recurrence score assay

(Oncotype DX).[34,36,37] It is noteworthy that none of the patients in our real-world cohort had disease progression during NET, even though they were selected based solely on traditional clinical and pathological data, without the addition of modern molecular biology data. Our data highlights the ideal patient profile for NET (postmenopausal patients, tumors with luminal A-like features), and suggests that progression during NET is probably associated with its use in non-ideal patients (eg, luminal B-like tumors, and premenopausal patients). These findings are clinically relevant and should provide support for the adoption on NET in the clinical practice.

In conclusion, our prospective real-world data on postmenopausal patients with ER-positive/HER2-negative breast cancer shows that NET is a safe and effective alternative to chemotherapy, with similar outcomes than what was reported in the literature. These results may help increase awareness and adoption of NET in clinical practice.

Conflict of Interests

The authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content of this article.

Funding Sources

Silva LR - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brasil Finance Code 001

The funding sources did not have any direct involvement on the collection, analysis, and interpretation of the data, nor did they were involved on the writing and revision of the manuscript

All the authors had full access to all the data in the study and vouch for the decision to submit the manuscript for publication.

References

1. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Brit J Cancer*. 2010;103(6):759–64.
2. Reinert T, Ramalho S, Gonçalves R, Barrios CH, Graudenz MS, Bines J. Multidisciplinary Approach to Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: A Comprehensive Review. *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia Revista Da Fed Brasileira Das Sociedades De Ginecologia E Obstetricia*. 2016;38(12):615–22.
3. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001;12(11):1527–32.
4. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer J-U, et al. Neoadjuvant Treatment of Postmenopausal Breast Cancer With Anastrozole, Tamoxifen, or Both in Combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) Multicenter Double-Blind Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5108–16.
5. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: The preoperative “Arimidex” compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006;106(10):2095–103.
6. Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A’Hern R, Nerurkar A, Jones RL, et al. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol Official J European Soc Medical Oncol*. 2015;26(1):75–80.

7. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414–22.
8. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2838–48.
9. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
10. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New Engl J Med*. 2017;376(22):2147–59.
11. Minckwitz G von, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New Engl J Med*. 2019;380(7):617–28.
12. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(17):2342–9.
13. Gonzalez-Angulo AM, Iwamoto T, Liu S, Chen H, Do K-A, Hortobagyi GN, et al. Gene expression, molecular class changes, and pathway analysis after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res Official J Am Assoc Cancer Res*. 2012;18(4):1109–19.

14. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer I.* 2008;100(19):1380–8.
15. Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(7):495–506.
16. Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(5):312–25.
17. Katkade VB, Sanders KN, Zou KH. Real world data: an opportunity to supplement existing evidence for the use of long-established medicines in health care decision making. *J Multidiscip Healthc.* 2018;Volume 11:295–304.
18. Sherman RE, Anderson SA, Pan GJD, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *New Engl J Med.* 2016;375(23):2293–7.
19. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(16):2784–95.
20. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol.* 2020;JCO1902309.
21. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, 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. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997–4013.

22. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer I*. 2011;103(22):1656–64.

23. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *Ca Cancer J Clin*. 2017;67(4):290–303.

24. Goncalves R, Ma C, Luo J, Suman V, Ellis MJ. Use of neoadjuvant data to design adjuvant endocrine therapy trials for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(4):223–9.

25. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, et al. Biomarker Changes During Neoadjuvant Anastrozole, Tamoxifen, or the Combination: Influence of Hormonal Status and HER-2 in Breast Cancer—A Study from the IMPACT Trialists. *J Clin Oncol*. 2005;23(11):2477–92.

26. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, Young O, Murray J, Cameron D, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Tr*. 2008;113(1):145–51.

27. Fontein DBY, Charehbili A, Nortier JWR, Kranenbarg EM-K, Kroep JR, Putter H, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients – A phase II trial. *Eur J Cancer*. 2014;50(13):2190–200.

28. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, Tulusan AH, Jänicke F, Bastert G, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *Bmc Cancer*. 2008;8(1):62.

29. Carpenter R, Doughty JC, Cordiner C, Moss N, Gandhi A, Wilson C, et al. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery. *Breast Cancer Res Tr.* 2014;144(3):569–76.
30. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244–54.
31. Alba E, Calvo L, Albanell J, Haba JRD Ia, Lanza AA, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol Official J European Soc Medical Oncol.* 2012;23(12):3069–74.
32. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, Kim SB, Ahn S-H, Beresford M, et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Tr.* 2014;148(3):581–90.
33. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Goncalves R, Sanati S, Creighton CJ, et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1061–9.
34. Suman VJ, Ellis MJ, Ma CX. The ALTERNATE trial: assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER+/Her2-invasive breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2015;4(3):34.
35. Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, Anan K, et al. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21,755 patients from the Japanese breast cancer registry. *Ann Oncol Official J European Soc Medical Oncol Esmo.* 2015;27(3):480–7.

36. Dowsett M, Ellis MJ, Dixon JM, Gluz O, Robertson J, Kates R, et al. Evidence-based guidelines for managing patients with primary ER+ HER2- breast cancer deferred from surgery due to the COVID-19 pandemic. *Npj Breast Cancer*. 2020;6(1):21.
37. Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, Fujisawa T, Toyama T, Kashiwaba M, et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. *Breast Cancer Res Tr*. 2018;173(1):123–33.

Table 1. Patient and treatment characteristics

	<i>n=146</i>
<i>Age, median (range)</i>	67 (51–93)
<i>Primary tumor Size, median, mm (range)</i>	30 (7–102)
<i>Clinical T Stage</i>	
T1	45 (31.0)
T2	73 (50.0)
T3	15 (10.3)
T4a	2 (1.4)
T4b	10 (6.8)
Unknown	1 (0.5)
<i>Clinical N stage</i>	
N0	116 (79.4)
N1	26 (17.8)
N2	3 (2.1)
Unknown	1 (0.7)
<i>Staging group</i>	
I	67 (45.9)
II	61 (41.9)
III	17 (11.7)
Unknown	1 (0.5)
<i>Histological type</i>	
Ductal	110 (75.3)
Lobular	22 (15.2)
Other	13 (9.0)
Unknown	1 (0.5)
<i>Histological grade</i>	
I	23 (15.7)
II	111 (76.1)
III	5 (3.4)
Unknown	7 (4.8)
<i>Ki67 expression, median (range)</i>	10 (1–80)
<i>ER (Allred score)</i>	
0–2	1 (0.5)
3–8	134 (91.8)
Unknown	11 (7.7)
<i>PR (Allred score)</i>	
0–2	3 (1.9)
3–8	114 (78.1)
Unknown	29 (20.0)
<i>Neoadjuvant endocrine therapy</i>	
Anastrozole	143 (98.5)
Letrozole	2 (1.0)
Tamoxifen	1 (0.5)
<i>Neoadjuvant therapy duration, median (weeks)</i>	21 (2–43)

Data are expressed as n (%), unless otherwise specified

Abbreviations: ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor

Table 2. Surgical management after neoadjuvant endocrine therapy

	n=146
<i>Breast surgery</i>	
Lumpectomy	92 (63.0)
Mastectomy	54 (37.0)
<i>Upfront axillary surgery</i>	
ALND	34 (23.3)
SLNB	112 (76.7)
<i>SLNB result</i>	
Positive	34 (23.2)
Negative	73 (50.0)
Unknown	5 (3.4)
<i>After a positive SLNB</i>	
ALND	18 (12.3)
No ALND	16 (10.9)

Data are expressed as n (%), unless otherwise specified

Abbreviations: ALND, axillary lymph node dissection; SLNB, sentinel lymph node biopsy

Table 3. Pathological outcomes after neoadjuvant endocrine therapy

	n=146
<i>Pathological complete response*</i>	2 (1.0)
<i>Pathological tumor size, median, mm (range)</i>	22 (0-80)
<i>Tumor staging</i>	
ypT1a	3 (1.5)
ypT1b	14 (9.6)
ypT1c	52 (35.7)
ypT2	65 (44.5)
ypT3	9 (6.2)
Unknown	1 (0.5)
<i>Axillary staging</i>	
ypN0	82 (56.2)
ypN0(i+)	4 (2.7)
ypN1(mi)	10 (6.9)
ypN1	28 (19.3)
ypN2	12 (8.2)
ypN3	9 (6.2)
Unknown	1 (0.5)
<i>PEPI score</i>	
0	43 (29.5)
1	25 (17.1)
2	7 (4.8)
3	26 (17.8)
4	24 (16.4)
5	14 (9.6)
Unknown	7 (4.8)
<i>HER2 status</i>	
Positive	7 (4.8)
Negative	112 (76.7)
Unknown	27 (18.5)
<i>Ki67 expression, median (range)</i>	3 (1-80)

Data are expressed as n (%), unless otherwise specified

*Pathological complete response was defined as absence of invasive disease in the breast and axilla (ypT0/is ypN0)

Abbreviations: PEPI, preoperative endocrine prognostic index; HER2, human epidermal growth factor receptor-type 2

Table 4. PEPI score components distribution for the whole cohort

<i>Tumor size</i>	
ypT1/T2	134 (91.8)
ypT3/T4	9 (6.2)
Unknown	3 (2.0)
<i>Nodal status</i>	
Negative	86 (59.0)
Positive	59 (40.4)
Unknown	1 (0.6)
<i>Ki67 level</i>	
0-2.7%	68 (46.5)
>2.7-7.3%	26 (17.8)
>7.3-19.7%	26 (17.8)
>19.7-53.1%	16 (11.0)
>53.1%	3 (2.1)
Unknown	7 (4.8)
<i>ER status</i>	
Negative	0 (0.0)
Positive	135 (92.5)
Unknown	11 (7.5)

Data are expressed as n (%)

Abbreviations: yp, refers to pathological staging after neoadjuvant therapy; ER, estrogen receptor

Table 5. Adjuvant therapies

	n=146
<i>Chemotherapy</i>	
Yes	26 (17.8)
No	126 (82.2)
<i>HER2-targeted agents</i>	
Yes	7 (4.8)
No	139 (95.2)
<i>Radiation therapy</i>	
Yes	102 (69.9)
No	40 (27.4)
Unknown	4 (2.7)

Data are expressed as n (%), unless otherwise specified

Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor-type 2

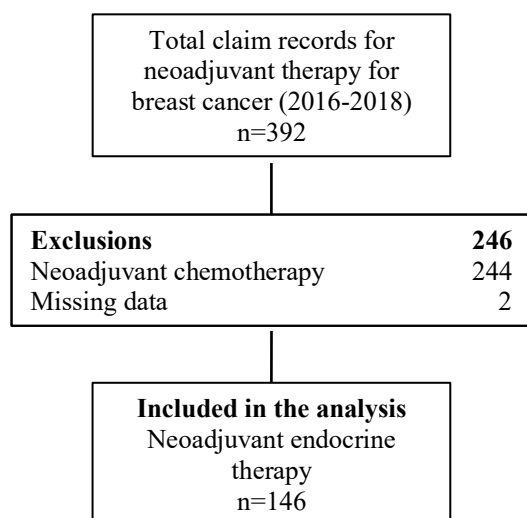


Figure 1. Flow chart of patient selection process

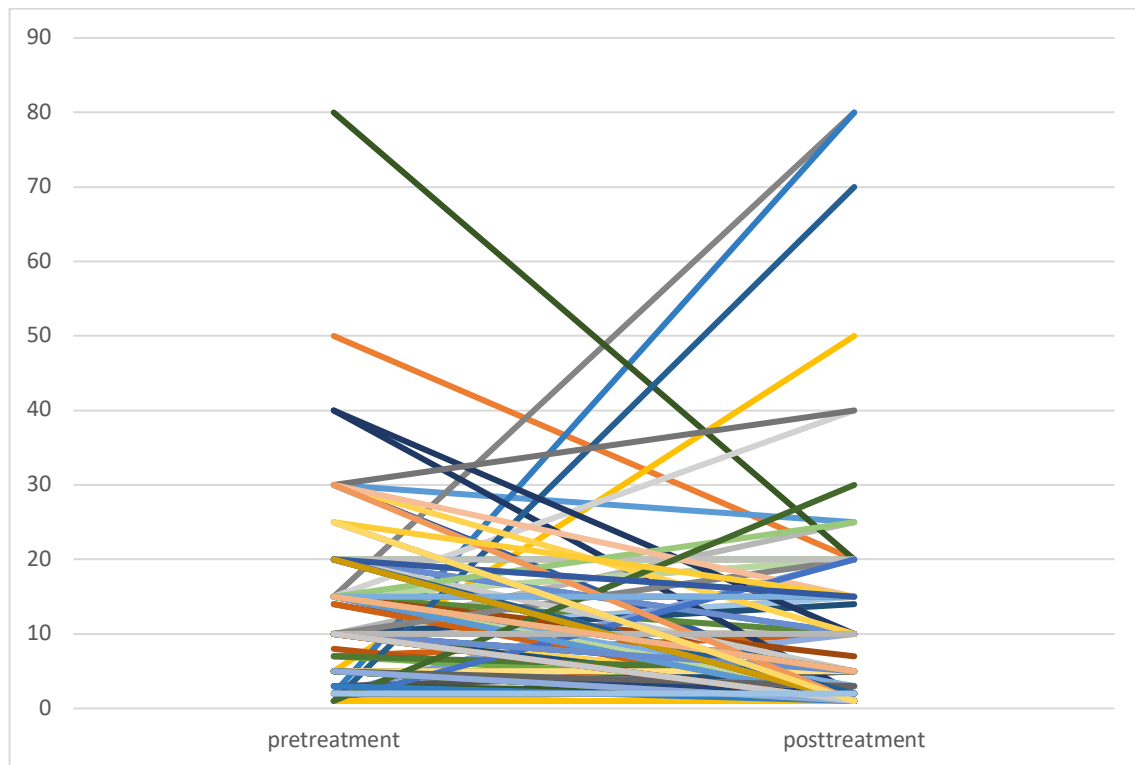


Figure 2. Box plot of Ki67 expression before and after treatment (n=137). Ninety-two tumors (67.1%) showed reduction in expression values, 23 (16.8%) had stable values, and 22 (16.1%) showed paradoxical increase in Ki67 expression (including 5 tumors with marked increases).

Artigo 2: Axillary management in a prospective cohort of clinically node-negative breast cancer patients treated with neoadjuvant endocrine therapy

Comprovante de submissão do artigo.

ScholarOne Manuscripts

15/09/2020 03:02

ScholarOne Manuscripts™

Leonardo Silva

Instructions, Forms and Data Privacy

Help



Home Author Review

Author Dashboard / Submission Confirmation

Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to Annals of Surgical Oncology

Manuscript ID ASO-2020-09-2769

Title Axillary management in a prospective cohort of clinically node-negative breast cancer patients treated with neoadjuvant endocrine therapy

Authors Silva, Leonardo
Andrade, Camila
Brenelli, Fabricio
Ramalho, Susana
Reinert, Tomás
Souza, Alessandra
Silva, Ana Elisa
Kraft, Maria Beatriz
Vasconcelos, Vivian
Frasson, Antônio
Torresan, Renato
Cabello, César
Ellis, Matthew
Zeferino, Luiz Carlos

Date Submitted 15-Sep-2020

Author D:

Axillary management in a prospective cohort of clinically node-negative breast cancer patients treated with neoadjuvant endocrine therapy

Leonardo Roberto da Silva¹, Camila Annicchino de Andrade¹, Fabrício Brenelli¹, Susana Ramalho¹, Tomás Reinert^{2,3}, Alessandra Borba Anton de Souza⁴, Ana Elisa Ribeiro da Silva¹, Maria Beatriz de Paula Leite Kraft¹, Vivian Castro Antunes de Vasconcelos¹, Antônio Luiz Frasson⁴, Renato Zochio Torresan¹, Cesar Cabello¹, Matthew J Ellis⁵, Luiz Carlos Zeferino¹

First co-Authors: Leonardo Roberto da Silva, and Camila Annichino de Andrade
Corresponding author: Luiz Carlos Zeferino

AFFILIATIONS:

1– Faculty of Medical Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

2 – Centro de Pesquisa da Serra Gaúcha (CEPESG), Caxias do Sul, Brazil

3 – Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Porto Alegre, Brazil

4 - Breast Cancer Center, Hospital São Lucas, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil

5 – Lester and Sue Smith Breast Cancer Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX, United States

The authors declare that they have no conflict of interest related to this research.

Funding Sources

Silva LR - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brasil Finance Code 001

The funding sources did not have any direct involvement on the collection, analysis, and interpretation of the data, nor did they were involved on the writing and revision of the manuscript

Abstract

Purpose: In patients with clinically node-negative breast cancer, sentinel lymph node biopsy (SLNB) has largely replaced axillary lymph node dissection (ALND). Previous studies demonstrated the feasibility and safety of SLNB after neoadjuvant chemotherapy. However, there are few published data on SLNB after neoadjuvant endocrine therapy (NET). The aim of this study was to evaluate axillary management after NET in postmenopausal women with cN0 ER-positive/HER2-negative breast cancer.

Methods: From August 2018 to August 2019, we conducted a retrospective cohort study of exclusively postmenopausal women with cN0 ER-positive/HER2-negative breast cancer treated with NET in three tertiary centers in Brazil (Women's Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Campinas/SP - CAISM, Pontifical Catholic University, PUC – Porto Alegre/RS - PUCRS, and Serra Gaúcha Research Center, Caxias do Sul/RS – CEPESG). Sentinel node detection, intraoperative frozen section false-negative rates, and additional nodal involvement at ALND after a positive SLNB were assessed.

Results: Seventy-seven women were included, with median age of 66 years old (21 to 87 years old). 71 (92.2%) submitted to SLNB, and six (7.8%) to upfront ALND. Blue dye alone was used in 71.8% of cases, radiocolloid alone in 23.9%, and both in 4.2%. Sentinel node detection failure rate was 7.0%, and the false-negative rate at intraoperative frozen section was 9.1%. Among women with a positive SLNB, 70% showed macrometastasis, 20% micrometastasis and 10% isolated tumor cells. Additional nodal involvement at ALND was detected in 61.5% of cases, and in 87.5% of these cases macrometastasis were detected. There was no association between tumor size, histological grade, Ki67 expression, breast response and nodal involvement at SLNB.

Conclusions: This is the first study to report on the safety and performance of SLNB after NET in clinically node negative ER-positive/HER2-negative breast cancer, showing acceptable detection, and intraoperative frozen section false-negative rates.

Introduction

Axillary management in breast cancer is an active field of research. Nodal metastasis is considered a key prognostic factor in breast cancer, and axillary pathologic evaluation informs treatment decisions.^{1,2} Initially, axillary lymph node dissection (ALND) was performed as a staging and therapeutic procedure, but surgical technique evolved leading to the development of sentinel lymph node biopsy (SLNB), with reduced morbidity and similar long-term outcomes.^{3,4}

Neoadjuvant therapy is increasingly used in operable breast cancer to provide downstaging and potentially avoid more extensive breast and axillary surgery.⁵ Also, neoadjuvant studies in breast cancer can potentially inform on tumor responsiveness to treatment, biomarkers and surrogate long-term outcomes.^{6,7} Neoadjuvant endocrine therapy (NET) for estrogen receptor (ER) - positive/HER2-negative breast cancer is associated with similar clinical response when compared to neoadjuvant chemotherapy.^{8,9}

SLNB can be safely performed after neoadjuvant chemotherapy in women presenting with clinically negative nodes as well as in those who achieve nodal clinical complete response.^{10–13} However, most data published on axillary management after NET also included patients submitted to neoadjuvant chemotherapy and did not report details on pathological outcomes.^{14,15}

The aim of this study was to evaluate axillary management after NET in postmenopausal women with clinically node-negative ER-positive/HER2-negative breast cancer.

Methods

We conducted a retrospective cohort study of women with breast cancer treated with NET at three tertiary hospitals in Brazil (Women's Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Campinas/SP - CAISM, Pontifical Catholic University, PUC – Porto Alegre/RS - PUCRS, and Serra Gaúcha Research Center, Caxias do Sul/RS - CEPESG). Diagnosis, staging and follow-up protocols were standardized and based on major international guidelines, and were not modified by the study protocol. According to institutional protocols, NET may be offered to postmenopausal women with luminal breast cancer with low-risk characteristics

and/or are unfit for chemotherapy.^{16,17} Aromatase inhibitors are favoured over tamoxifen in the neoadjuvant setting due to superior outcomes in terms of clinical response and breast conserving surgery rates.¹⁸ The study protocol was approved by the institutional review board in all participating institutions. From August 2018 until August 2019, we collected data from eligible patients who were exclusively postmenopausal women with anatomic stage groups I-III invasive primary ER-positive/HER2-negative breast cancer who were submitted to NET initiated between January 2016 and December 2018, with treatment duration of at least 16 weeks. Exclusion criteria were inflammatory breast cancer, clinically positive axilla at physical examination or imaging studies, stage IV, use of neoadjuvant chemotherapy, refusal or unfit to surgical treatment, and women with missing follow-up data. Due to limited data, NET is not recommended for premenopausal women, so we only offer NET to postmenopausal women. As described in Figure 1, we screened a total of 392 patients submitted to neoadjuvant therapy. Among them, 146 received NET and 77 patients fulfilled inclusion criteria. Pathology and immunohistochemistry evaluation were standardized and followed ASCO/CAP recommendations as well as the international consensus of pathologic assessment of the breast and axilla after neoadjuvant therapy.^{19–21} The Ki67 expression was evaluated as described by Ellis et al.²²

SLNB was performed using blue dye, radiocolloid, or both depending on availability. The choice of injection site (periareolar, subcutaneous, peritumoral) was an individual choice of the surgeon and nuclear physician. If the surgeon found suspicious axillary lymph nodes in the immediate preoperative evaluation, upfront axillary dissection was considered. Axillary imaging during or after NET were not mandated and were not used to guide treatment decisions. Histological assessment of the sentinel lymph node was performed by slicing the nodes at 2·0–3·0 mm intervals, followed by paraffin embedment, and complete step-sectioning of slices at intervals of 500 µm or less. Immunohistochemistry was routinely used when hematoxylin and eosin (H&E) analysis was negative for nodal involvement. Nodes were considered negative when no metastasis was found, including isolated tumor cells (ITC).

We obtained data from patient charts, including age at diagnosis, clinicopathological variables, type and duration of treatment, type of breast and

axillary surgery (sentinel lymph node biopsy, SLNB; or axillary lymph node dissection, ALND), and pathological specimen analyses. Clinical and pathological stage were defined according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC) TNM staging 8th edition.²³

Statistical Analysis

Quantitative variables were described by median and range, while categorical variables were described by absolute and relative frequencies. Association tests were performed in order to investigate the relationship between categorical variables of interest. Due to small sample size, Fisher exact test was used for association tests. The significance level to claim statistical difference between groups was set at 0.05. For mean comparison, t test was used. The significance level for claim statistical difference between groups was set at 0.05. The data were collected and managed using REDCap (hosted by the State University of Campinas). All analyses were performed using the SAS statistical software (version 9.4; SAS Institute, Inc. Cary, NC).

Results

We identified a total of 77 cases, 69 from CAISM, five from PUCRS, and three from CEPESG. Median age was 66 years old (51 to 87 years old), 44 women (57.1%) had T2 tumors, 52 (67.5%) had stage II, 75.3% of tumors were invasive ductal carcinoma, and 71.0% of tumors were grade 2. All tumors were ER-positive, and 87.0% PR-positive. NET consisted of aromatase inhibitor (AI; anastrozole: 97.4%; letrozole: 2.6%) for at least 16 weeks, and 40.3% received treatment for more than 24 weeks. The median follow-up was 13.8 months (4 – 34 months). Breast-conserving surgery (BCS) was performed in 72.7% (n=56) of women and 92.2% (n=71) had a SLNB. Upfront ALND was performed in 6 women (7.8%) due to pre-surgery detection of suspicious axillary lymph nodes in 3 cases, clinical T4b stage in 2 cases, and adverse clinical condition in 1 case. Among women submitted to SLNB, 46 (64.8%) had no lymph node metastasis and 20 (28.1%) had a positive SLNB. In the group of positive SLNB, 13 (65.0%) women underwent ALND, after tumor board discussion. Seven (35.0%) women with

positive SLNB were not submitted to ALND due to high surgical risk in 2 cases, low disease burden in the sentinel node (isolated tumor cells, ITC; micrometastasis) in 2 cases, and in 3 cases the reason was not registered.(Table 1)

After surgery, most of the cases were classified as pathological stage I (55.8%), and 66.2% were ypN0 (Table 1). Mean tumor size was 30.4 mm (9-80 mm) at initial evaluation and 22.2 mm at surgical pathology analysis ($p<.0001$).

Regarding SLNB surgical technique, blue dye alone was used in 51 cases (71.8%), radiocolloid alone in 17 cases (23.9%), and a combination of both methods in three cases (4.2%). Sentinel node detection failure rate was 7.0% ($n=5$), being 3.9% ($n=2$) for blue dye alone, 17.6% ($n=3$) for radiocolloid alone, and 0% for both methods combined.(Table 2) In the 3 cases of identification failure by radiocolloid, tracing with blue dye was attempted. All 5 patients with SLN detection failure were submitted to ALND. At final pathologic examination, 9.1% of initially negative lymph nodes at intraoperative frozen section (FS) were found to be positive (Table 3).

Median number of SLN removed was 2.0 (1–8). Regarding the number of positive nodes, 14 (19.7%) women had one positive node, four (5.6%) had two positive nodes, one (1.4%) had three positive nodes, and one (1.4%) had four positive nodes. Among women with positive SLNB, 14 (70.0%) had macrometastasis, four (20%) had micrometastasis (< 1 mm in 100% of cases), and two had ITC (10.0%). Extranodal disease was detected in four cases (20.0%), all of them associated with macrometastasis. Regarding women submitted to ALND after a positive SLNB ($n=13$), five (38.5%) had no additional lymph node involvement, five (38.5%) had 1-3 positive lymph nodes, one (7.7%) had 4-9 lymph nodes involved, and two (15.3%) had more than 9 positive lymph nodes. The overall non-sentinel node positivity rate after ALND was 61.5%. Additionally, 87.5% of women with additional lymph node involvement at ALND had macrometastasis, while 12.5% had micrometastasis. (Table 4)

As shown in Table 4, among 14 women with macrometastasis at SLNB, ten underwent ALND. Two of them (20.0%) had no additional nodes involved, one (10.0%) had micrometastasis, and seven (70.0%) had macrometastasis. Two women had ITC at SLNB, one had no additional lymph node involvement and the other one did not have ALND. Four women had micrometastasis at

SLNB, two of them had no ALND and the other two showed no additional positive nodes.

There were no association between tumor size ($p=0.35$), histological grade ($p=0.89$), and pretreatment Ki67 expression ($p=0.66$) and the presence of SLN metastasis. Moreover, there was no association between tumor response in the breast and the positivity of SLN ($p=0.78$). (Table 5)

Discussion

Axillary management in breast cancer has been an evolving field after the introduction of SLNB. The feasibility and long-term safety of SLNB after neoadjuvant chemotherapy has been already established.^{13,25–27} However, there are few data on SLNB after NET.^{14,15}

In our cohort of women with cN0 ER-positive/HER2-negative breast cancer submitted to NET, 66.2% had no axillary involvement at pathology examination, and 90.1% had low axillary nodal burden (fewer than three positive lymph nodes). Recently, Kantor and colleagues reported the results of axillary management after NET in two cohorts, totaling 4,457 patients. Among patients with cN0 disease, 67.4% were found to be pN0, and 91.3% had fewer than three positive lymph nodes.²⁸ An analysis of the National Cancer Database (NCDB) including cN0 patients submitted to NET ($n=3722$) showed pathological nodal staging characterized by ypN0 in 65%, ypN0i+ in 3%, and ypN1mi in 6%, similar to what we found in our cohort. ITC or micrometastasis were associated with similar overall survival (OS) when compared to no axillary residual disease.²⁹ These findings contrast to the previously reported negative impact on survival of even minimal residual nodal disease after NAC.^{30,31} In part, these differences may be explained by tumor biology, and the fact that patients submitted to NET may gain additional benefit of continuing endocrine therapy after surgery. It also suggests that de-escalation strategies for axillary surgery after NET may be more suitable than after neoadjuvant chemotherapy.²⁹ Randomized trials have addressed de-escalation strategies in upfront axillary surgery in women with cT1-2N0 disease. ALND added no benefit in terms of recurrence or survival in women with 1-2 positive SLNs, despite the 30% rate of additional positive non-SLNs.^{32–}

³⁴ It is still unknown if ALND can be avoided in women with positive SLN after

neoadjuvant therapy. This issue is currently under investigation in the Alliance A11202 but involving only women submitted to NAC (NCT01901094).

In our cohort, 33.8% of patients with cN0 disease were found to have pathologically positive nodes. Axillary evaluation was done mainly by physical examination, and final surgical decision taken immediately before surgery. Therefore, six patients (8%) had ALND instead of attempted SLNB. In a large series published by Moo et al the false-negative rate of preoperative axillary evaluation was 27%.³⁰ These results highlight the limited accuracy of clinical and imaging methods in axillary involvement evaluation.^{37–39}

Our SLN detection rate was 93.0%, lower than some studies in patients submitted to upfront surgery (96–98%).^{3,4,40} However, our data is comparable to the results of SLNB after neoadjuvant chemotherapy. In the landmark National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) Protocol B-27, 326 cN0 breast cancer patients received neoadjuvant chemotherapy and had an SLNB attempt, with a SLN identification rate of 84.4%.²⁵ A systematic review published by Fontein et al, presented data from 17 studies with 1738 cN0 patients submitted to NAC followed by SLNB. The mean identification rate was 95%, ranging from 83.3% to 100%.²⁷ Together, these results show that SLNB is a safe procedure after NET, with identification rates paralleling what is seen after NAC.

Blue dye was the most frequent tracer used due to limited access to radiocolloid, with a failure rate of only 3.9%. Radiocolloid alone was used in 23.9% of patients, with a failure rate of 17.6% (3/17). It should be noted that all patients in which radiocolloid was used were submitted to preoperative lymphoscintigraphy, and if no SLN was detected blue dye was used. Median number of SLN removed was 2 (1–8) using mostly a single tracer. Our results mirror those published by Galimberti et al. In their study, 396 women with cN0-2 were submitted to neoadjuvant therapy, 14% to NET, and presented as cN0 at surgery. Using radiocolloid as the only tracer, their median number of SLN removed was 2. They only included patients in whom SLN were identified and did not report on false-negative rates or detailed results by neoadjuvant therapy (NET vs NAC).¹⁴ In the GANEA study, the identification rate of SLN among initially cN0 patients submitted to NAC were 94.6% using the dual tracer method.⁴¹

Our results demonstrate a false-negative rate of 9.1% in the intraoperative frozen section (FS) with routine use of immunohistochemistry (IHC) evaluation of

SLN in the final pathology. Moo et al showed a false-negative rate of 6.2% in SLNB after chemotherapy without IHC.³⁰ Other studies using IHC demonstrated false-negative rates ranging from 19% to 33%.^{42–45} Among the six women who had a false-negative result in FS, there was only 1 macrometastasis and 83.3% were micrometastasis or ITCs. This is consistent with previous studies demonstrating that low-volume disease in SLNB is more likely to be missed on FS.^{30,46}

Interestingly, our study showed that 61.5% of women with positive SLNB had additional node metastasis at ALND. This is in accordance with what was found in NSABP B-27 (44%), and by Moo et al (64.4%).^{25,30} Although these studies included 50-70% of cN0 women and 60% of luminal tumors, these results suggest that women who received neoadjuvant treatment still have residual axillary disease after NAC.³⁰

We did not find an association between clinicopathological variables or pathological response and the rate of positivity in SLNB. Clinical stage, histological grade, Ki67 expression and breast response were not predictors of SLN involvement. Other authors evaluated the correlation between patient and tumor characteristics and false-negative rates in SLNB.^{13,25,48} It has been shown that pretreatment Ki67 expression is not correlated to NET response, but an early decrease in cellular proliferation rate while on endocrine therapy is a marker of AI sensitivity.⁴⁹

Our data showed that NET was associated with significant tumor shrinkage in most patients, with a mean reduction of 27%. Many studies showed similar results, concluding that NET is highly effective in inducing tumor shrinkage in luminal breast cancer.^{35,36} In P024 trial, Ellis et al included only patients not amenable to BCS at diagnosis, and the conversion rates to BCS were 45% for AI and 35% for tamoxifen.³⁵ Similar conversion rates were observed in IMPACT trial, with rates of 44% for AI and 31% for tamoxifen.³⁶ Even though our study was not designed to address mastectomy conversion rate, we observed a BCS rate of 72.7% in a selected cohort of predominantly early-stage luminal breast cancer.

Our study is limited by the short follow-up period, precluding the assessment of long-term outcomes. Among the strengths of our study is that we analyzed a cohort of breast cancer patients treated with standard-of-care NET whose tumors were evaluated according to international recommendations. Our

sample is part of a prospectively designed cohort of NET which provides real-world data.⁵⁰ The use of real-world data to address clinically relevant questions provide unique insights into patients, treatments and outcomes in routine oncology practice.⁵¹

Conclusions

In conclusion, patients with ER-positive/HER2-negative and clinically node-negative breast cancer submitted to NET can safely undergo SLNB with similar detection rates when compared to neoadjuvant chemotherapy, and with acceptable false-negative rates in intraoperative frozen sections. Clinicopathological features and pathological response do not predict axillary involvement.

Conflict of Interests

The authors declare that they have no conflict of interest related to this research.

Funding Sources

Silva LR - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brasil Finance Code 001

The funding sources did not have any direct involvement on the collection, analysis, and interpretation of the data, nor did they were involved on the writing and revision of the manuscript

All the authors had full access to all the data in the study and vouch for the decision to submit the manuscript for publication.

References

1. Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, et al. Axillary Lymph Node Status, But Not Tumor Size, Predicts Locoregional Recurrence and Overall Survival After Mastectomy for Breast Cancer. *Ann Surg.* 2003;237(5):732-739.
2. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181-187.
3. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized Multicenter Trial of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment in Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial. *Jnci J National Cancer Inst.* 2006;98(9):599-609.
4. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2006;7(12):983-990.
5. Carey LA, Winer EP. Defining success in neoadjuvant breast cancer trials. *Lancet.* 2014;384(9938):115-116.
6. Suman VJ, Ellis MJ, Ma CX. The ALTERNATE trial: assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER+/Her2-invasive breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2015;4(3):34.
7. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-172.
8. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Brit J Cancer.* 2010;103(6):759-764.
9. Charehbili A, Fontein DBY, Kroep JR, et al. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2013;40(1):86-92.

10. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama*. 2013;310(14):1455-1461.
11. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy. *Jama Oncol*. 2017;3(4):549.
12. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Brit J Surg*. 2006;93(5):539-546.
13. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-618.
14. Galimberti V, Fontana SKR, Maisonneuve P, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *European J Surg Oncol Ejs*. 2016;42(3):361-368.
15. Weiss A, Wong S, Golshan M, et al. Patterns of Axillary Management in Stages 2 and 3 Hormone Receptor-Positive Breast Cancer by Initial Treatment Approach. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4326-4336.
16. Network NCC. Breast Cancer. Breast Cancer (Version 6.2020). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Published September 8, 2020. Accessed December 29, 2020.
17. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-1220.
18. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama Oncol*. 2016;2(11):1477.

19. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(16):2784-2795.
20. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol*. 2020;JCO1902309.
21. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, 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. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013.
22. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer I*. 2008;100(19):1380-1388.
23. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *Ca Cancer J Clin*. 2017;67(4):290-303.
24. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, Randomized Trial Comparing Axillary Resection with Sentinal Lymph Node Dissection: A Description of the Trial. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3_suppl):208S-210S.
25. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2694-2702.
26. Deurzen CHM van, Vriens BEPJ, Tjan-Heijnen VCG, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *European J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009;45(18):3124-3130.

27. Fontein DBY, Water W van de, Mieog JSD, Liefers G-J, Velde CJH van de. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy – Recommendations for clinical guidance. *European J Surg Oncol Ejso*. 2013;39(5):417-424.
28. Kantor O, Wakeman M, Weiss A, et al. Axillary Management After Neoadjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;1-10.
29. Kantor O, Wong S, Weiss A, Metzger O, Mittendorf EA, King TA. Prognostic significance of residual nodal disease after neoadjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer. *Npj Breast Cancer*. 2020;6(1):35.
30. Moo T-A, Edelweiss M, Hajiyeveva S, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1488-1494.
31. Daliani DD, Papandreou CN, Thall PF, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy. *Cancer*. 2002;95(4):681-695.
32. Donker M, Tienhoven G van, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-1310.
33. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *Jama*. 2017;318(10):918.
34. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *European J Surg Oncol Ejso*. 2017;43(4):672-679.

35. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Tr.* 2007;105(Suppl 1):33-43.
36. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant Treatment of Postmenopausal Breast Cancer With Anastrozole, Tamoxifen, or Both in Combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) Multicenter Double-Blind Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5108-5116.
37. Sacre RA. Clinical evaluation of axillar lymph nodes compared to surgical and pathological findings. *European J Surg Oncol J European Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 1986;12(2):169-173.
38. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer.* 2002;95(5):982-988.
39. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *Cancer.* 2008;114(2):89-93.
40. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-933.
41. Classe J-M, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Breast Cancer: Results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French Prospective Multicentric Study. *J Clin Oncol.* 2008;27(5):726-732.
42. Akay CL, Albarracin C, Torstenson T, et al. Factors impacting the accuracy of intra-operative evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast J.* 2017;24(1):28-34.

43. Komenaka IK, Torabi R, Nair G, et al. Intraoperative Touch Imprint and Frozen Section Analysis of Sentinel Lymph Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg*. 2010;251(2):319-322.
44. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Tsukamoto F, Kasugai T, Noguchi S. Intraoperative Frozen Section Analysis of Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1717-1722.
45. Espinosa-Bravo M, Navarro-Cecilia J, Boyero MR, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph node by one-step nucleic acid amplification in breast cancer patients after neoadjuvant treatment reduces the need for a second surgery for axillary lymph node dissection. *Breast*. 2017;31:40-45.
46. Rubio IT, Aznar F, Lirola J, Peg V, Xercavins J. Intraoperative Assessment of Sentinel Lymph Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009;17(1):235-239.
47. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1385-1393.
48. Boileau J-F, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol*. 2014;33(3):258-264.
49. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1061-1069.
50. Reinert T, Ramalho S, Vasconcelos VCA de, et al. ESR1 Mutations Are Not a Common Mechanism of Endocrine Resistance in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Therapy. *Frontiers Oncol*. 2020;10:342.

51. Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(5):312-325.

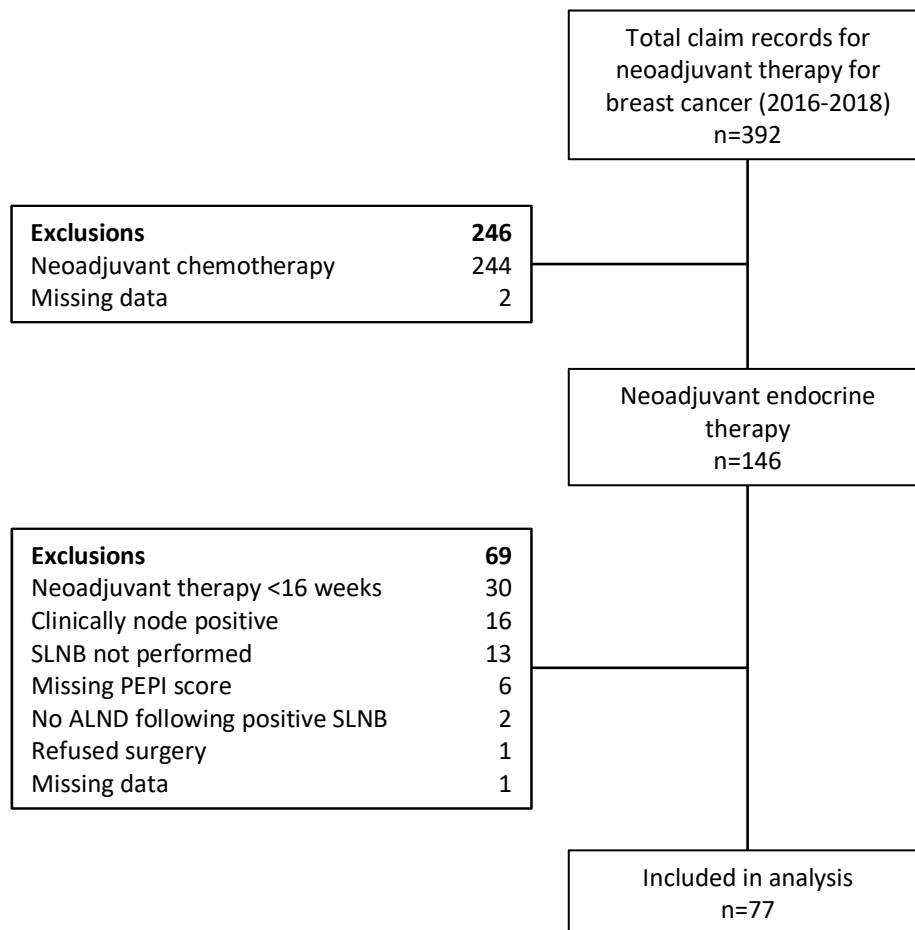


Figure 1. Flow chart of patient selection process

Abbreviations: SLNB, sentinel lymph node biopsy; PEPI, preoperative endocrine prognostic index; ALND, axillary lymph node dissection

Table 1: Patient and treatment characteristics

	cN0 (n=77)
<i>Age, median (range)</i>	66 (51–87)
<i>Clinical Tumour Stage</i>	
T1	22 (28.6)
T2	44 (57.1)
T3	8 (10.4)
T4b	3 (3.9)
<i>Staging Group</i>	
I	22 (28.6)
II	52 (67.5)
III	3 (3.9)
<i>Histological Type</i>	
Ductal	58 (75.3)
Lobular	10 (13.0)
Other	9 (11.7)
<i>Histological Grade</i>	
I	14 (18.4)
II	54 (71.0)
III	4 (5.3)
Unknown	4 (5.2)
Missing	1 (1.3)
<i>Pretreatment Ki67 expression</i>	
0-2,7%	6 (7.0)
>2,7-7,3%	20 (26.3)
>7,3-19,7%	30 (39.5)
>19,7-53,1%	20 (26.3)
>53,1%	0 (0.0)
Inconclusive	1 (1.3)
<i>ER (Allred score)</i>	
0-2	0 (0.0)
3-8	77 (100.0)
<i>PR (Allred score)</i>	
0-2	10 (13.0)
3-8	67 (87.0)
<i>Neoadjuvant Endocrine Therapy</i>	
Anastrozole	75 (97.4)
Letrozole	2 (2.6)
<i>Neoadjuvant Therapy Duration weeks)</i>	
Median	22.6 (15.6-42)
16-24	46 (59.7)
>24	31 (40.3)
<i>Breast Surgery</i>	
Lumpectomy	56 (72.7)
Mastectomy	21 (27.3)
<i>Axillary Surgery</i>	
ALND	6 (7.8)
SLNB	71 (92.2)
<i>Axillary Results</i>	
Negative SLNB	46 (64.8)
SLNB failure	5 (7.0)
ALND after positive SLNB	13 (65.0)

No ALND after positive SLNB	7 (35.0)
<i>Pathological Axillary Staging</i>	
yp N0	51 (66.2)
yp N0(i+)	2 (2.6)
yp N1(mi)	5 (6.5)
yp N1	10 (13.0)
yp N2	4 (5.2)
yp N3	5 (6.5)
<i>Pathological Complete Response</i>	2 (2.6)
Data are expressed as n (%), unless otherwise specified	
Abbreviations: ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor;	
ALND, axillary lymph node dissection; SLNB, sentinel lymph node	
biopsy	

Table 2. Details of sentinel lymph node surgery

	cN0 (n=71)
<i>Tracer</i>	
Blue dye alone	51 (71.8)
Radiocolloid alone	17 (23.9)
Combined	3 (4.2)
<i>Number of nodes removed</i>	
Median (range)	2.0 (1–8)
1	16 (22.5)
2	19 (26.7)
3	17 (23.9)
4	6 (8.4)
>4	8 (11.2)
Failure	5 (7.0)
<i>Failure by Tracer</i>	
Blue dye	2 (3.9)
Radiocolloid alone	3 (17.6)
Combined	0 (0.0)
<i>Positive Nodes</i>	
0	46 (64.8)
1	14 (19.7)
2	4 (5.6)
3	1 (1.4)
4	1 (1.4)
>4	0 (0.0)
<i>Pattern of Lymph Node Metastasis</i>	
ITC	2 (10.0)
Micrometastasis	4 (20.0)
≤1mm	4 (100.0)
>1mm	0 (0.0)
Macrometastasis	14 (70.0)
<i>Extranodal Disease</i>	
Yes	4 (20.0)
No	16 (80.0)
<i>Additional Positive Nodes after a Positive SLNB</i>	
0	5 (38.5)
1 a 3	5 (38.5)
4 a 9	1 (7.7)
>9	2 (15.3)
<i>Pattern of Additional Lymph Node Metastasis after a Positive SLNB</i>	
ITC	0 (0.0)
Micrometastasis	1 (12.5)
Macrometastasis	7 (87.5)

Data are expressed as n (%) unless otherwise specified.

Abbreviations: SNL, sentinel lymph node; ALND, axillary lymph node dissection, SLNB sentinel lymph node biopsy.

Table 3. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes

	cN0 (n=71)
<i>Failure</i>	5 (7.0)
<i>SLNB procedure</i>	66 (93.0)
Negative	46 (69.7)
Positive	14 (21.2)
False-Negative*	6 (9.1)
ITC	2
Micrometastasis	3
Macrometastasis	1

Data are expressed as n (%) unless otherwise specified.

*False negative refers to negative sentinel lymph nodes at intraoperative frozen section that turned out positive at final pathology

Abbreviations: SNLB, sentinel lymph node biopsy; ITC, isolated tumor cells

Table 4. Additional axillary involvement according to the pattern of sentinel lymph node metastasis

Pattern of metastasis on SLNB	n=20
<i>ITC</i>	2 (10.0)
ALND not performed	1 (50.0)
ALND performed	1 (50.0)
No residual disease	1 (100.0)
<i>Micrometastasis</i>	4 (20.0)
ALND not performed	2 (50.0)
ALND performed	2 (50.0)
No residual disease	2 (100.0)
<i>Macrometastasis</i>	14 (70.0)
ALND not performed	4 (28.6)
ALND performed	10 (71.4)
No residual disease	2 (20.0)
ITC	0 (0.0)
Micrometastasis	1 (10.0)
Macrometastasis	7 (70.0)

Abbreviations: SLNB, sentinel lymph node biopsy; ALND axillary lymph node dissection; ITC, isolated tumor cells

Table 5. Descriptions of sentinel lymph node biopsy according to initial clinicopathological characteristics and pathological response to NET

SLNB	Negative	Positive	p*
<i>Tumor Stage</i>			
cT1	16 (34.8)	5 (25.0)	0.35
cT2	25 (54.4)	11 (55.0)	
cT3	3 (6.5)	4 (20.0)	
cT4b	2(4.3)	0	
<i>Histological Grade</i>			
I	8 (19.1)	5 (26.3)	0.89
II	31 (73.8)	13 (68.4)	
III	3 (7.1)	1 (5.3)	
<i>Ki67 Expression</i>			
0-2,7%	4 (8.9)	1 (5.0)	0.66
>2,7-7,3%	12 (26.7)	8 (40.0)	
>7,3-19,7%	17 (37.8)	5 (25.0)	
>19,7-53,1%	12 (26.7)	6 (30.0)	
<i>Tumor Response after NET</i>			
Response >30%	19 (41.3)	9 (45.0)	0.78
Response < 30% or progression	27 (58.7)	11 (55.0)	

Data are expressed as n (%) unless otherwise specified.

*Fisher exact test

Abbreviations: NET, neoadjuvant endocrine therapy; SLNB, sentinel lymph node biopsy.

5. Discussão Geral

Neste estudo, que incluiu pacientes do sexo feminino, menopausadas, com diagnóstico de câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo, a TEN no contexto de mundo real foi associada a desfechos semelhantes aos reportados nos estudos clínicos de TEN. Não foi observado nenhum caso de progressão de doença durante o tratamento neoadjuvante, e a média de tempo de tratamento foi superior a 16 semanas. Na maioria dos casos, a expressão de Ki67 reduziu significativamente com a TEN e, em quase um terço dos casos, o escore PEPI foi 0. A maior parte das pacientes foi submetida a cirurgia conservadora da mama. A pesquisa de linfonodo sentinela foi realizada na maioria das pacientes com axila clinicamente negativa ao final da TEN, com taxas de detecção e de falso-negativo semelhantes ao observado com a quimioterapia neoadjuvante.

O acesso rápido ao diagnóstico e início de tratamento, cirúrgico ou sistêmico, tem impacto significativo na sobrevida das pacientes com câncer de mama. Em análise retrospectiva que incluiu pacientes do banco de dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER)-Medicare, Bleicher e colaboradores reportaram que a cada aumento de 30 dias no intervalo para a cirurgia inicial foi associado a um aumento de 9% na mortalidade, um achado que foi significativo em pacientes com doença em estádios I e II (182). Achados semelhantes foram descritos por pesquisadores do M.D. Anderson (183). No Brasil, estudos mostram que o tempo entre o início dos sintomas e o primeiro tratamento é particularmente longo, especialmente para as pacientes atendidas pelos serviços de saúde pública e em regiões menos urbanizadas, revelando importantes desigualdades no acesso à saúde em nosso país (184–187). Em 2012, o governo federal promulgou a Lei número 12.732, que determinou a obrigatoriedade de início de tratamento em até 60 dias após o diagnóstico de câncer (188). Em um cenário de acesso limitado ao tratamento cirúrgico em curto intervalo de tempo, pacientes com diagnóstico de câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo podem ser submetidas com segurança à TEN, um tratamento efetivo, de baixo custo e menor toxicidade quando comparado à quimioterapia.

A seleção adequada das pacientes é essencial para que se obtenha os melhores resultados com a TEN. O biomarcador mais importante na seleção

dessas pacientes é a positividade para a expressão de receptores hormonais. Além disso, sabe-se que expressão mais intensa desses receptores está associada a maior sensibilidade à terapia endócrina (189). Porém, outros biomarcadores vêm sendo estudados. Um deles, o Ki67, é um marcador de proliferação celular. Redução na expressão de Ki67 após a terapia endócrina foi associada a maior sobrevida livre de recaída (148). Ellis e colaboradores, em análises do estudo P024, mostraram que o Ki67, juntamente com a expressão de RE na peça cirúrgica, o tamanho tumoral e o acometimento linfonodal, foi associado ao risco de recidiva e morte. Esses quatro fatores foram empregados no desenvolvimento do escore prognóstico PEPI (33,190). Na tentativa de se utilizar o Ki67 como um guia para a tomada de decisões quanto ao tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama, Ellis e colaboradores conduziram o estudo ACOSOG Z1031 (121). Nesse estudo, uma nova biópsia tumoral foi realizada 2-4 semanas após o início de TEN com inibidor de aromatase, e as pacientes cuja expressão de Ki67 encontrava-se superior a 10% (inferindo resistência ao tratamento) podiam ser submetidas a quimioterapia ou cirurgia. Entre as pacientes submetidas a quimioterapia, a taxa de resposta patológica completa foi inferior à esperada, mas de acordo com estudos prévios em quimioterapia adjuvante para tumores RE-positivo/HER2-negativo (143,150,191).

Em nosso estudo não realizamos avaliação precoce de Ki67, principalmente porque o nosso objetivo era avaliar a experiência de mundo real com TEN, um contexto no qual a realização de uma nova biópsia da mama em 2-4 semanas é de difícil implantação. Por isso, os protocolos de tratamento nas instituições priorizam a indicação da TEN principalmente para pacientes com tumores de fenótipo luminal *A-like*. Tal seleção de pacientes pode também explicar o fato de que em nosso estudo a taxa de tumores com escore PEPI 0 ser superior ao reportado no estudo ACOSOG Z1031, e o fato de não termos observado nenhum caso de progressão durante o tratamento neoadjuvante (121).

A TEN é capaz de induzir importante resposta clínica em câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo, com taxas significativamente elevadas de cirurgia conservadora de mama. Com uma média de taxa de resposta de 27%, 63% das pacientes em nosso estudo foram submetidas a cirurgia conservadora. No

estudo P024, a taxa de conversão para cirurgia conservadora entre as pacientes que receberam inibidor de aromatase foi de 45% (192). Resultados semelhantes foram observados no estudo IMPACT (116). A diferença observada em relação ao nosso estudo deve-se, provavelmente, ao fato de termos incluído pacientes com tumores de menor tamanho ao diagnóstico. Além disso, o fato de nossa amostra ter sido representada principalmente por tumores menos avançados ao diagnóstico pode não refletir a realidade da população brasileira com câncer de mama atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Em levantamento dos casos de câncer de mama diagnosticados em todo o Brasil pelo INCA, no período de 2000 a 2015, observou-se aumento na porcentagem de casos diagnosticados como doença inicial (estádios I-II). No entanto, ainda persistem diferenças significativas entre as regiões geográficas do Brasil. Entre os anos de 2013 e 2015, 50% dos casos diagnosticados na região Norte e quase 40% dos casos na região Nordeste se apresentavam em estágio avançado (estádios III-IV) ao início do tratamento, em comparação a aproximadamente 35% nas regiões Sudeste e Sul (193).

A realização da pesquisa de linfonodo sentinela é uma técnica segura após a TEN. No presente estudo, a taxa de detecção de linfonodo sentinela foi de 93%. No estudo NSABP-27, a taxa de identificação de linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante foi de 84,4% (194). Além disso, revisão sistemática recente que incluiu dados de 17 estudos, totalizando 1.738 pacientes com axila clinicamente negativa, a taxa de detecção de linfonodo sentinela após quimioterapia neoadjuvante foi de 95% (variando de 83,3% a 100%) (195). A taxa de falso-negativo em linfonodo sentinela na avaliação intraoperatória foi de 9,1% em nosso estudo, com o uso rotineiro de imunoistoquímica na avaliação patológica final. Essa taxa é inferior à observada em outros estudos com pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante e que empregaram avaliação com imunoistoquímica (196–199). No estudo ACOSOG Z1071, admitiu-se uma taxa de falso-negativo da ordem de 10%, em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante (167). No entanto, conforme sugerido pelos resultados dos estudos IBCSG 23-01 e ACOSOG Z0011, em pacientes não submetidas a tratamento neoadjuvante, o acometimento linfonodal mínimo pode ser manejado sem dissecação axilar (163–165). De fato, em nosso estudo não observamos acometimento linfonodal adicional após dissecação axilar, quando o

acometimento de linfonodo sentinela foi caracterizado por células tumorais isoladas ou micrometástase. Ainda não se sabe se a dissecação axilar pode ser evitada em pacientes com linfonodo sentinela após terapia neoadjuvante. O estudo Alliance A11202 (NCT01901094) encontra-se em andamento, porém limita-se à inclusão de pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante.

Embora a segurança e eficácia da TEN tenha sido demonstrada em estudos clínicos, sua adoção na prática clínica ainda é limitada. Pariser e colaboradores avaliaram a utilização da TEN nos Estados Unidos, com base em dados do *National Cancer Data Base*, e observaram que, entre as pacientes com tumores com positividade para a expressão de receptores hormonais, 24,7% receberam quimioterapia neoadjuvante em comparação a apenas 3,1% que receberam TEN, embora tenha sido relatada um aumento de utilização da TEN entre 2004 e 2014 (174). Tal limitação foi ressaltada pelo painel especialistas na conferência de St. Gallen em 2019 (175). Diversos fatores são apontados como causas para essa baixa adoção. A duração ideal da TEN não foi definida e, geralmente, o tratamento deve ser mais longo para que se obtenha a melhor resposta possível (200). A resposta mais lenta e, muitas vezes heterogênea, leva à preocupação quanto à possibilidade de desenvolvimento de resistência e potencial progressão. Contribuem também a falta de biomarcadores preditores de resposta, a escassez de dados de estudos clínicos prospectivos comparando TEN à quimioterapia neoadjuvante, bem como incertezas quanto ao tratamento adjuvante após TEN (103,201).

Esse estudo foi conduzido em três centros de referência para atenção terciária às pacientes com câncer de mama. As pacientes foram tratadas de acordo com protocolos institucionais. Minha perspectiva a partir da realização deste estudo é continuar um seguimento de longo prazo para avaliação de desfechos de sobrevida, mantendo a colaboração com outros serviços no Brasil e no exterior, como a *Baylor College of Medicine*. Essa colaboração já deu origem a uma publicação relacionada à avaliação de mutações no gene do receptor de estrogênio (*ESR1*) como mecanismo de resistência endócrina primária (202). Além disso, está prevista avaliação da expressão da proteína codificada pelo gene *NF-1* como um biomarcador de sensibilidade à terapia endócrina. Deste modo, planejo dar seguimento a esse modelo de atenção para a terapia endócrina neoadjuvante, com foco no alinhamento da avaliação de

material biológico a dados clínicos, que possa permitir o estudo de mecanismos de resistência a esses agentes terapêuticos.

6. Conclusão

6.1. No mundo real, a TEN é uma estratégia segura e efetiva para pacientes pós-menopausadas com câncer de mama RE-positivo/HER2-negativo, com resultados semelhantes aos obtidos com a quimioterapia adjuvante nesse grupo de pacientes. A pesquisa de biomarcadores tradicionais pela imunoistoquímica auxilia na seleção das pacientes que mais se beneficiarão dessa terapia. Os resultados obtidos reproduziram os dados relatados pelos estudos clínicos, colocando a TEN como alternativa atrativa à quimioterapia neoadjuvante para essas pacientes;

6.2. Dados de mundo real de desfechos a longo prazo, bem como os resultados de ensaios clínicos em andamento, são necessários para a elucidação do papel do escore PEPI na seleção de pacientes que se beneficiarão de quimioterapia adjuvante;

6.3. A taxa de resposta patológica completa à TEN foi semelhante ao reportado nos ensaios clínicos, e similar à obtida com a quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama luminal *A-like*;

6.4. A pesquisa de linfonodo sentinela foi possível na maioria das pacientes submetidas à TEN e que se mantinham com axila clinicamente negativa no momento da cirurgia;

6.5. As taxas de identificação de linfonodo sentinela e de falso-negativo foram semelhantes às observadas após quimioterapia neoadjuvante, sugerindo que essa abordagem axilar pode ser realizada com segurança;

6.6. A maioria das pacientes com axila clinicamente negativa não apresentou acometimento do linfonodo sentinela. Quando a pesquisa de linfonodo sentinela foi positiva, o tipo de acometimento mais comum foi a macrometástase;

6.7. O esvaziamento axilar realizado após pesquisa de linfonodo sentinela positivo evidenciou acometimento de linfonodos adicionais em mais da metade

das vezes, sendo a macrometástase o padrão mais frequente. Não foram identificados preditores independentes de acometimento linfonodal axilar. Porém, a carga tumoral detectada no linfonodo sentinela pode ser um potencial biomarcador de acometimento linfonodal adicional.

7. Referências

1. Center PR. Chapter 4. Population change in the U.S. and the world from 1950 to 2050 [Internet]. Disponível em: <http://www.pewglobal.org/2014/01/30/chapter-4-populationchange-in-the-u-s-and-the-world-from-1950-to-2050>. Acessado em 20 de abril de 2020.
2. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2012;13(8):790–801.
3. Maule M, Merletti F. Cancer transition and priorities for cancer control. *Lancet Oncol*. 2012;13(8):745–6.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
6. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Sauer AG, et al. Breast cancer statistics, 2019. *Ca Cancer J Clin*. 2019;69(6):438–51.
7. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–75.
8. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NMA. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: ecological time-series study. *Breast Edinb Scotl*. 2014;23(2):180–7.

9. Turashvili G, Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Frontiers Medicine*. 2017;4:227.
10. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, Rijn M van de, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
11. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc National Acad Sci*. 2001;98(19):10869–74.
12. Sørli T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc National Acad Sci*. 2003;100(14):8418–23.
13. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron J, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7(1):96.
14. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-66.
15. Group EBCTC. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351(9114):1451–67.
16. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992;10(8):1284–91.
17. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7721–35.

18. Ethier JL, Ocaña A, Lescure AR, Ruíz A, Alba E, Calvo L, et al. Outcomes of single versus double hormone receptor–positive breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Eur J Cancer*. 2018;94:199–205.
19. Tsang JYS, Tse GM. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(1):27–35.
20. Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–82.
21. Tafe LJ, Tsongalis GJ. The human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(1):23–30.
22. Carey LA. Breast cancer: HER2--a good addiction. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(4):196–7.
23. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):461–71.
24. 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.
25. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, 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. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997–4013.
26. Penault-Llorca F, Radošević-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*. 2017;49(2):166–71.

27. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer I.* 2011;103(22):1656–64.
28. Criscitiello C, Disalvatore D, Laurentiis MD, Gelao L, Fumagalli L, Locatelli M, et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in Luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer. *Breast.* 2014;23(1):69–75.
29. Azambuja E de, Cardoso F, Castro G de, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Brit J Cancer.* 2007;96(10):1504–13.
30. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):174–83.
31. Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2786–93.
32. Minckwitz G von, Schmitt WD, Loibl S, Muller BM, Blohmer JU, Sinn BV, et al. Ki67 Measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(16):4521–31.
33. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380–8.
34. Penault-Llorca F, André F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V, et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2809–15.
35. Dumontet C, Krajewska M, Treilleux I, Mackey JR, Martin M, Rupin M, et al. BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer

patients receiving adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2010;16(15):3988–97.

36. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533–46.

37. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, Donadio M, Airoidi M, Pedani F, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(2):363–71.

38. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153(3):477–91.

39. Veer LJ van 't, Dai H, Vijver MJ van de, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530–6.

40. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9460):671–9.

41. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68.

42. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. 2005;24(29):4660–71.

43. Russnes HG, Lingjærde OC, Børresen-Dale A-L, Caldas C. Breast cancer molecular stratification. *Am J Pathology*. 2017;187(10):2152–62.

44. Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest.* 2008;26(1):1–10.
45. Mackay A, Weigelt B, Grigoriadis A, Kreike B, Natrajan R, A'Hern R, et al. Microarray-based class discovery for molecular classification of breast cancer: analysis of interobserver agreement. *J Natl Cancer I.* 2011;103(8):662–73.
46. Weigelt B, Mackay A, A'hern R, Natrajan R, Tan DSP, Dowsett M, et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2010;11(4):339–49.
47. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1160–7.
48. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5678–85.
49. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(12):718–30.
50. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol.* 2010;5(1):5–23.
51. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1239–46.
52. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol.* 2005;23(29):7350–60.
53. Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G, Shi J, Avila C, Polikoff J, et al. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two

decades. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2012;21(10):1848–55.

54. Beatson G. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*. 1896;148(3802):104–7.

55. Group EBCTC. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet*. 1996;348(9036):1189–96.

56. Adair FE, Herrmann JB. The use of testosterone propionate in the treatment of advanced carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1946;123(6):1023–35.

57. IP R. Stilboestrol in late malignant disease of the breast. *Glasg Medical J*. 1948;29(7):248–54.

58. S K. Estrogen receptor and breast cancer: a Historical perspective. In: X Z, editor. *Estrogen receptor and breast cancer: Celebrating the 60th Anniversary of the discovery of ER*. Switzerland: Humana Press; 2019. p. 1–14.

59. Gibson DA, Saunders PTK. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues – A role for estrogen receptors and estrogen related receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;348(2):361–72.

60. Hewitt SC, Winuthayanon W, Korach KS. What's new in estrogen receptor action in the female reproductive tract. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(2):R55–71.

61. Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1269–304.

62. Xu S, Yu S, Dong D, Lee LTO. G Protein-Coupled estrogen receptor: a potential therapeutic target in cancer. *Front Endocrinol*. 2019;10:725.

63. McEwan IJ. The nuclear receptor superfamily, methods and protocols. *Methods Mol Biology Clifton N J*. 2016;1443:3–9.

64. Goff PL, Montano MM, Schodin DJ, Katzenellenbogen BS. Phosphorylation of the human estrogen receptor. Identification of hormone-regulated sites and examination of their influence on transcriptional activity. *J Biological Chem.* 1994;269(6):4458–66.
65. Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, Kitamoto T, Uchiyama S, Sasaki H, et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by Mitogen-Activated Protein Kinase. *Science.* 1995;270(5241):1491–4.
66. Zhou W, Slingerland JM. Links between oestrogen receptor activation and proteolysis: relevance to hormone-regulated cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(1):26–38.
67. Zwart W, Leeuw R de, Rondaij M, Neefjes J, Mancini MA, Michalides R. The hinge region of the human estrogen receptor determines functional synergy between AF-1 and AF-2 in the quantitative response to estradiol and tamoxifen. *J Cell Sci.* 2010;123(8):1253–61.
68. McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev.* 1999;20(3):321–44.
69. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids.* 2014;90:13–29.
70. Prossnitz ER, Barton M. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;389(1–2):71–83.
71. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(6):304–20.
72. Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(5):261–75.
73. Cole MP, Jones CTA, Todd IDH. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer: an early clinical appraisal of ICI46474. *Brit J Cancer.* 1971;25(2):270–5.

74. Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, Edmonson JH, Bisel HF, Kvols LK, et al. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *New Engl J Med*. 1981;304(1):16–21.
75. Stewart HJ, Forrest AP, Gunn JM, Hamilton T, Langlands AO, McFadyen IJ, et al. The tamoxifen trial - a double-blind comparison with stilboestrol in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1980;Suppl 1:83–8.
76. Westerberg H. Tamoxifen and fluoxymesterone in advanced breast cancer: a controlled clinical trial. *Cancer Treat Rep*. 1980;64(1):117–21.
77. Manni A, Arafah B, Pearson OH. Estrogen and progesterone receptors in the prediction of response of breast cancer to endocrine therapy. *Cancer*. 1980;46(S12):2838–41.
78. Fisher B, Jeong J-H, Dignam J, Anderson S, Mamounas E, Wickerham DL, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adjuvant studies in stage I breast cancer. *J National Cancer Inst Monogr*. 2001;2001(30):62–6.
79. Organisation TNAT. Controlled trial of tamoxifen as single adjuvant agent in management of early breast cancer. Analysis at six years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. *Lancet*. 1985;1(8433):836–40.
80. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen receptor–positive tumors. *New Engl J Med*. 1989;320(8):479–84.
81. Stewart HJ. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. Scottish Cancer Trials Breast Group. *J National Cancer Inst Monogr*. 1992;(11):117–20.
82. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone

receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771–84.

83. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J National Cancer Inst*. 2005;97(22):1652–62.

84. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. 2002;360(9336):817–24.

85. Miller WR, Bartlett J, Brodie AMH, Brueggemeier RW, Salle E di, Lønning PE, et al. Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter? *Oncol*. 2008;13(8):829–37.

86. Buzdar A, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist C, Vogel CL, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(7):2000–11.

87. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Cancer*. 1998;83(6):1142–52.

88. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):453–61.

89. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey M, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 1998;9(6):639–45.

90. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2596–606.
91. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JGM, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9324):2131–9.
92. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60–2.
93. Group BIG (BIG) 1-98 C, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *New Engl J Med*. 2005;353(26):2747–57.
94. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *New Engl J Med*. 2004;350(11):1081–92.
95. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(12):1135–41.
96. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-Analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2009;28(3):509–18.
97. Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res*. 1991;51(15):3867–73.

98. Howell A, Robertson JFR, Albano JQ, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, Formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3396–403.
99. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-Blind, Randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American Trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3386–95.
100. Howell A, Robertson JFR, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1605–13.
101. Leo AD, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor–positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4594–600.
102. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379(9814):432–44.
103. Reinert T, Ramalho S, Gonçalves R, Barrios CH, Graudenz MS, Bines J. Multidisciplinary approach to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: a comprehensive review. *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia.* 2016;38(12):615–22.
104. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):e95–102.

105. Bates T, Riley DL, Houghton J, Fallowfield L, Baum M. Breast cancer in elderly women: A Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. *Brit J Surg.* 1991;78(5):591–4.
106. Mustacchi G, Milani S, Pluchinotta A, Matteis AD, Rubagotti A, Perrota A. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial. Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly. *Anticancer Res.* 1994;14(5B):2197–200.
107. G M, J L, M B. Tamoxifen alone versus surgery plus tamoxifen for breast cancer of the elderly: Meta-analysis of long-term results of the GRETA and CRC trials. *San Antonio Breast Cancer Symposium.* San Antonio, TX; 1998.
108. Ellis MJ. Preoperative endocrine therapy for older women with breast cancer: renewed interest in an old idea. *Cancer Control.* 2017;7(6):557–62.
109. Willsher PC, Robertson JFR, Jackson L, Al-Hilaly M, Blarney RW. Investigation of primary tamoxifen therapy for elderly patients with operable breast cancer. *Breast.* 1997;6(3):150–4.
110. Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser D, et al. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. *Cancer.* 2000;88(9):2054–60.
111. Dixon JM, Love CD, Renshaw L, Bellamy C, Cameron DA, Miller WR, et al. Lessons from the use of aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting. *Endocrine-related Cancer.* 1999;6(2):227–30.
112. JM D, L R, C B, M S, G H-B, WR M. The effects of neo-adjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer- A randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res.* 6(6):2229–35.

113. Dixon JM, Love CDB, Bellamy COC, Cameron DA, Leonard RCF, Smith H, et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;66(3):191–9.
114. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527–32.
115. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: The pre-operative “Arimidex” compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer.* 2006;106(10):2095–103.
116. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer J-U, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5108–16.
117. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):345–52.
118. Akashi-Tanaka S, Omatsu M, Shimizu C, Ando M, Terada K, Shien T, et al. Favorable outcome in patients with breast cancer in the presence of pathological response after neoadjuvant endocrine therapy. *Breast.* 2007;16(5):482–8.
119. Semiglazov V, Kletsel A, Zhiltzova E, Ivanov V, Dashyan G, Bozhok A, et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0). *J Clin Oncol.* 2005;23(16_suppl):530–530.

120. Lerebours F, Rivera S, Mouret-Reynier M, Alran S, Venat-Bouvet L, Kerbrat P, et al. Randomized phase 2 neoadjuvant trial evaluating anastrozole and fulvestrant efficacy for postmenopausal, estrogen receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative breast cancer patients: Results of the UNICANCER CARMINA 02 French trial (UCBG 0609). *Cancer*. 2016;122(19):3032–40.
121. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2342–9.
122. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4530–5.
123. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244–54.
124. Alba E, Calvo L, Albanell J, Haba JRD Ia, Lanza AA, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3069–74.
125. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, Kim SB, Ahn S-H, Beresford M, et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(3):581–90.
126. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor–positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jama Oncol*. 2016;2(11):1477.

127. Ali S, Coombes RC. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(2):101–12.
128. Zhao M, Ramaswamy B. Mechanisms and therapeutic advances in the management of endocrine-resistant breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):248.
129. Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(9):631–43.
130. Arpino G, Wiechmann L, Osborne CK, Schiff R. Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance. *Endocr Rev*. 2008;29(2):217–33.
131. Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4452–61.
132. Fedele P, Calvani N, Marino A, Orlando L, Schiavone P, Quaranta A, et al. Targeted agents to reverse resistance to endocrine therapy in metastatic breast cancer: Where are we now and where are we going? *Crit Rev Oncol Hemat*. 2012;84(2):243–51.
133. Ma CX, Gao F, Luo J, Northfelt DW, Goetz M, Forero A, et al. NeoPalAna: Neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, and anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor–positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4055–65.
134. Chow LWC, Morita S, Chow CYC, Ng W-K, Toi M. Neoadjuvant palbociclib on ER+ breast cancer (N007): clinical response and EndoPredict's value. *Endocrine-related Cancer*. 2018;25(2):123–30.
135. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, Ring A, Barry P, Holcombe C, et al. Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor–positive early breast cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(3):178–89.

136. Martin M, Hurvitz S, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, Rostorfer R, et al. Abstract PD5-01: Final results of NeoMONARCH: A phase 2 neoadjuvant study of abemaciclib in postmenopausal women with hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer (BC). San Antonio Breast Cancer Symposium 2017. San Antonio, TX. 2018.
137. Curigliano G, Pardo PG, Meric-Bernstam F, Conte P, Lolkema MP, Beck JT, et al. Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: a presurgical, window-of-opportunity study. *Breast*. 2016;28:191–8.
138. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulins I, Heudel P-E, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(12):2334–40.
139. Lonning PE, Clausen C, Blix ES, Lundgren S, Vagstad G, Espelid H, et al. Neoadjuvant endocrine therapy with palbociclib in patients with high-risk breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl 5):V59-60.
140. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):33–43.
141. Baselga J, Semiglazov V, Dam P van, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor–positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2630–7.
142. Saura C, Azambuja ED, Oliveira M, Dubsky PC, Zardavas D, Fesl C, et al. LORELEI: A Phase II randomized, double-blind study of neoadjuvant letrozole plus taselisib (GDC-0032) versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with ER-positive/HER2-negative, early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):TPS613–TPS613.

143. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
144. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414–22.
145. Yau C, Noordaa M van der, Wei J, Osdoit M, Reyat F, Hamy A-S, et al. Abstract GS5-01: Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. San Antonio, TX. 2020.
146. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *New Engl J Med*. 2017;376(22):2147–59.
147. Minckwitz G von, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab-Emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *New Engl J Med*. 2019;380(7):617–28.
148. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J National Cancer Inst*. 2007;99(2):167–70.
149. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer - a study from the IMPACT Trialists. *J Clin Oncol*. 2005;23(11):2477–92.
150. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Goncalves R, Sanati S, Creighton CJ, et al. Ki67 proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1061–9.

151. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast cancer and molecular assays: a review. *Oncol.* 2018;23(5):556–65.
152. Kurozumi S, Matsumoto H, Inoue K, Tozuka K, Hayashi Y, Kurosumi M, et al. Impact of combining the progesterone receptor and preoperative endocrine prognostic index (PEPI) as a prognostic factor after neoadjuvant endocrine therapy using aromatase inhibitors in postmenopausal ER positive and HER2 negative breast cancer. *Plos One.* 2018;13(8):e0201846.
153. Goncalves R, DeSchryver K, Ma C, Tao Y, Hoog J, Cheang M, et al. Development of a Ki-67-based clinical trial assay for neoadjuvant endocrine therapy response monitoring in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(2):355–64.
154. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63(1):181–7.
155. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392–9.
156. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391–401.
157. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2(6):335–40.
158. Mamounas E (Terry) P. Optimal management of the axilla: a look at the evidence. *Serono Sym.* 2016;50(1):29–40.
159. He P-S, Li F, Li G-H, Guo C, Chen T-J. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2016;16(1):107.

160. Zahoor S, Haji A, Battoo A, Qurieshi M, Mir W, Shah M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a clinical review and update. *J Breast Cancer*. 2017;20(3):217–27.
161. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New Engl J Med*. 2003;349(6):546–53.
162. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*. 2010;251(4):595–600.
163. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):297–305.
164. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1385–93.
165. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569.
166. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609–18.
167. Boguey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *Jama*. 2013;310(14):1455–61.

168. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2015;261(3):547–52.
169. Galimberti V, Fontana SKR, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *European J Surg Oncol*. 2016;42(3):361–8.
170. Weiss A, Wong S, Golshan M, Freedman RA, Metzger O, Bellon J, et al. Patterns of axillary management in stages 2 and 3 hormone receptor-positive breast cancer by initial treatment approach. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4326–36.
171. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Adv Ther*. 2018;35(11):1763–74.
172. Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(7):495–506.
173. Sherman RE, Anderson SA, Pan GJD, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence — what is it and what can it tell us? *New Engl J Med*. 2016;375(23):2293–7.
174. Pariser AC, Sedghi T, Soulos PR, Killelea B, Gross CP, Mougalian SS. Utilization, duration, and outcomes of neoadjuvant endocrine therapy in the United States. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178(2):419–26.
175. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early stage breast cancer. The St Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541–57.

176. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *Ca Cancer J Clin*. 2017;67(4):290–303.
177. SR L, IO E, SJ S, PH T, MJ van de V, editors. World Health Organization classification of tumours of the breast. 4th Edition. Lyon: IARC; 2012.
178. CW E, IO E. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403–10.
179. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol Official J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(16):2784–95.
180. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377–81.
181. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap Consortium: Building an International Community of Software Platform Partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208.
182. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Beck JR, Ross E, Wong Y-N, et al. Time to surgery and breast cancer survival in the United States. *JAMA Oncol*. 2015;2(3):1–10.
183. Sanford RA, Lei X, Giordano SH, Tripathy D, Barcenas CH, Gregor MC-M. Impact of delayed neoadjuvant systemic chemotherapy on survival outcomes in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):1038–1038.

184. Barros ÂF, Uemura G, Macedo JLS de. Tempo para acesso ao tratamento do câncer de mama no Distrito Federal, Brasil Central. *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetrícia*. 2013;35(10):458–63.
185. Souza CB, Fustinoni SM, Amorim MHC, Zandonade E, Matos JC, Schirmer J. Estudo do tempo entre o diagnóstico e início do tratamento do câncer de mama em idosas de um hospital de referência em São Paulo, Brasil. *Ciência Amp Saúde Coletiva*. 2015;20(12):3805–16.
186. Vieira RA da C, Uemura G, Zucca-Matthes G, Costa AM da, Micheli RAD, Oliveira CZ. Evaluating breast cancer health system between countries: the use of USA/SEER and Brazilian women as a cohort sample. *Breast J*. 2015;21(3):322–3.
187. Ferreira NAS, Carvalho SMF de, Valenti VE, Bezerra IMP, Batista HMT, Abreu LC de, et al. Treatment delays among women with breast cancer in a low socio-economic status region in Brazil. *BMC Women's Heal*. 2017;17(1):13.
188. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei número 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. *Diário Oficial da União* [Internet]; Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12732.htm. Acessado em 13 de setembro de 2020.
189. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Brit J Cancer*. 2010;103(6):759–64.
190. Ellis M, Luo J, Tao Y, Hoog J, Snider J, DeSchryver K, et al. Tumor Ki67 proliferation index within 4 weeks of initiating neoadjuvant endocrine therapy for early identification of non-responders. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2009. San Antonio, TX. 2009.
191. Silva L, Vargas R, Shinzato J, Derchain S, Ramalho S, Zeferino L. Association of menopausal status, expression of progesterone receptor and Ki67

to the clinical response to neoadjuvant chemotherapy in luminal breast cancer. *Gynecol Obstetrics*. 2019;41(12):710–7.

192. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105(Suppl 1):33–43.

193. (INCA) IN de CJAG da S. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2019 p. 85. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf. Acessado em 12 de janeiro de 2021.

194. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2694–702.

195. Fontein DBY, Water W van de, Mieog JSD, Liefers G-J, Velde CJH van de. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy – Recommendations for clinical guidance. *European J Surg Oncol*. 2013;39(5):417–24.

196. Akay CL, Albarracin C, Torstenson T, Bassett R, Mittendorf EA, Yi M, et al. Factors impacting the accuracy of intra-operative evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast J*. 2017;24(1):28–34.

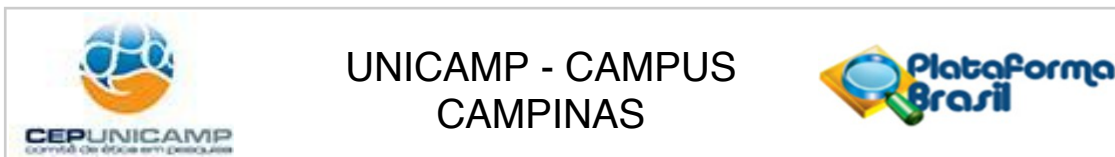
197. Komenaka IK, Torabi R, Nair G, Jayaram L, Hsu C-H, Bouton ME, et al. Intraoperative touch imprint and frozen section analysis of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg*. 2010;251(2):319–22.

198. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Tsukamoto F, Kasugai T, Noguchi S. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph node in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1717–22.

199. Espinosa-Bravo M, Navarro-Cecilia J, Boyero MR, Diaz-Botero S, Rodríguez BD, López CL, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph node by one-step nucleic acid amplification in breast cancer patients after neoadjuvant treatment reduces the need for a second surgery for axillary lymph node dissection. *Breast*. 2017;31:40–5.
200. Fontein DBY, Charehbili A, Nortier JWR, Kranenbarg EM-K, Kroep JR, Putter H, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients – A phase II trial. *Eur J Cancer*. 2014;50(13):2190–200.
201. Madigan LI, Dinh P, Graham JD. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women—a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):77.
202. Reinert T, Ramalho S, Vasconcelos VCA de, Silva LR, Silva AER da, Andrade CA de, et al. ESR1 mutations are not a common mechanism of endocrine resistance in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with neoadjuvant aromatase inhibitor therapy. *Frontiers Oncol*. 2020;10:342.

8. Anexos

8.1. Carta de aprovação do projeto no CEP-Unicamp



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À TERAPIA ENDÓCRINA
NEOADJUVANTE EM CARCINOMAS LUMINAIS DE MAMA

Pesquisador: Leonardo Roberto da Silva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 11585319.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.550.087

Apresentação do Projeto:

Segundo informado pela equipe de pesquisa:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.550.087

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 03 de Setembro de 2019

Assinado por:

**Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

8.2. Carta de aprovação do projeto no CEP-PUC/RS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA: CRIAÇÃO DE BANCO DE DADOS

Pesquisador: ANTONIO LUIZ FRASSON

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 84301717.6.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.687.336

Apresentação do Projeto:

Câncer de mama é o tumor mais prevalente e principal causa de morte por neoplasia em mulheres no mundo. Apesar dos avanços no tratamento da neoplasia mamária, as taxas de mortalidade no Brasil seguem altas, acima daquelas vistas nos Estados Unidos e União Europeia, provavelmente devido ao diagnóstico feito em fases tardias da doença e à falta de acesso em tempo hábil a intervenções de alto custo, tais como tratamentos sistêmicos e radioterapia. Nos últimos anos, o câncer de mama passou a ser subdividido em subtipos moleculares de acordo com a expressão de marcadores específicos, são eles, Luminal A, Luminal B, HER2 e Basaloide.

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@puccrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 2.687.336

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas nas Resoluções CNS nº 466 de 2012, nº 510 de 2016 e Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 01 de Junho de 2018

Assinado por:
Paulo Vinicius Sporleder de Souza
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

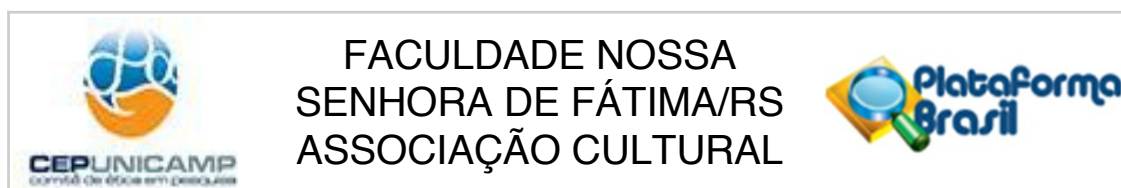
Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

8.3. Carta de aprovação do projeto no CEP-CEPESG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de biomarcadores relacionados a mecanismos de resistência à quimioterapia e terapia endócrina em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo submetidas a tratamento neoadjuvante

Pesquisador: Tomás Reinert

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 57696216.8.0000.5523

Instituição Proponente: CEPESG - CENTRO DE PESQUISAS DA SERRA GAUCHA LTDA - ME

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.651.130

Apresentação do Projeto:

Adequado aos termos de validação para pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Definida e agregada juntamente com o desenvolvimento do projeto de pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Esclarecidos e determinados ao desempenho dos fatores descritos para a realização e continuidade da pesquisa.

Adequados e explicativos quanto a exposição ao projeto desenvolvido.

Endereço: Rua Alexandre Fleming, 454

Bairro: Madureira

CEP: 95.041-520

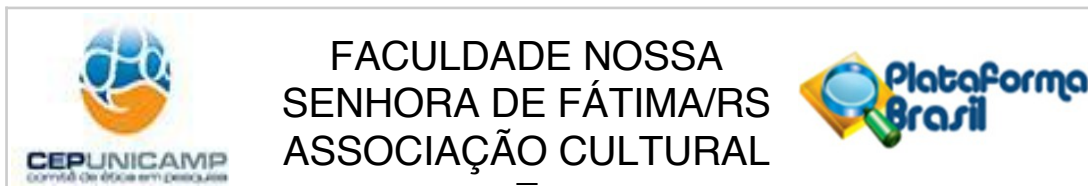
UF: RS

Município: CAXIAS DO SUL

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (54)3535-7300

E-mail: cep@fatimaeducacao.com.br

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Denota um grande avanço da medicina quanto ao cuidado observacional e de tratamento a pacientes portadores de Câncer de mama em suas diversas fases, aspectos e curiosidades apresentadas durante a continuidade da doença.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados e explicativos quanto a exposição ao projeto desenvolvido.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAXIAS DO SUL,
27 de Julho de 2016

Assinado por:
Luis Fernando Biasoli
(Coordenador)

Endereço: Rua Alexandre Fleming, 454
Bairro: Madureira **CEP:** 95.041-520
UF: RS **Município:** CAXIAS DO SUL
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (54)3535-7300 **E-mail:** cep@fatimaeducacao.com.br