JULIANA PIEROBON GOMES DA CUNHA

**Validação do índice de RCB (*residual cancer burden*)
na população brasileira como forma de determinação
de prognóstico de sobrevida em mulheres com
câncer de mama localmente avançado**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Jose Roberto Filassi

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cunha, Juliana Pierobon Gomes da
Validação do índice de RCB (residual cancer
burden) na população brasileira como forma de
determinação de prognóstico de sobrevida em mulheres
com câncer de mama localmente avançado / Juliana
Pierobon Gomes da Cunha. -- São Paulo, 2021.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Jose Roberto Filassi.

Descritores: 1.Neoplasias de mama 2.Residual
câncer burden 3.Quimioterapia neoadjuvante
4.Prognóstico 5.Resposta patológica 6.Estadiamento
clínico

USP/FM/DBD-074/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À **minha mãe, Sueli**, minha base, que me ensinou sobre dedicação, determinação e crescimento humano e profissional.

Ao **meu pai, Luis Carlos**, que sempre será meu maior exemplo em tudo na vida, por seus ensinamentos, sua dedicação na minha educação e formação e por sempre estar presente e lutando junto comigo em todas as etapas da minha vida.

À **minha irmã Mariana, meu marido Jose Antonio e minha madrastra Marcia** por estarem sempre dispostos a me apoiar em todas as jornadas, sem vocês isso não seria possível.

Aos **meus sogros Susan Flory e Jose**, que tanto me motivaram e me ajudaram em todo o processo desse projeto.

À **minha filha Flora**, por dar sentido a toda minha existência.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Edmund Chada Baracat, Professor Titular de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo estímulo em minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Jose Roberto Filassi, chefe do Setor de Mastologia da Disciplina de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade concedida de desenvolvimento desse estudo.

Ao **Dr. Rodrigo Gonçalves**, pela disponibilidade, dedicação e paciência na jornada de elaboração desse estudo.

Aos **Professores Doutores Jose Maria Soares Junior, Gustavo Arantes Maciel e Marcelo Gianotti**, pelas valiosas contribuições a essa pesquisa quando apresentada no exame de qualificação.

A todos os **Docentes e Assistentes do Setor de Mastologia** da Disciplina de Ginecologia, pelos ensinamentos, apoio, disponibilidade e incentivo na realização desse estudo.

Aos **Residentes e Preceptores do Setor de Mastologia**, por toda ajuda na realização das diversas etapas do estudo.

A secretária da Pós-graduação, **Sra. Lucinda Cristina Pereira**, por sua dedicação, atenção e auxílio nas diversas etapas do estudo.

Aos **amigos Gabriela Boufelli de Freitas, Mila Meneguelli Miranda, Yedda Nunes Reis, Jonathan Yugo Maesaka, Laura Penteado, Flavia A. C. Purcino, Ana Maria Massad Costa**, que além de me acompanharem em minha jornada acadêmica sempre estiveram presentes me apoiando até nas fases mais difíceis de vida.

A todas as **Pacientes** desse estudo minha gratidão.

**“Só se vê bem com o coração.
O essencial é invisível aos olhos.”**

O **Pequeno Príncipe**, de Antoine de Saint-Exupéry

NORMATIZAÇÃO

Essa dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento dessa publicação:

Referências: adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Fredd, Maria F. Crestana, Marinalva de Sousa Araújo, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a Ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	ix
Lista de Tabelas	x
Lista de Gráficos	xi
Resumo.....	xii
Abstract.....	xiv
1 Introdução	1
1.1 Hipótese	16
1.2 Justificativa.....	16
2 Objetivos	18
2.1 Principal.....	19
2.2 Específico.....	19
3 Material e Método	20
3.1 Delineamento de Estudo	21
3.2 Ética	21
3.3 Casuística.....	22
3.4 Seleção de casos	22
3.5 Coleta de dados	23
3.6 Variáveis analisadas.....	24
3.7 Análise estatística.....	25
4 Resultados	26
4.1 Descrição dos dados demográficos da amostra.....	27
4.2 Descrição dos eventos na amostra	33
4.3 Análise de sobrevida e curvas de sobrevida	34
4.4 Análise multivariada da associação de RCB com sobrevida livre de doença.....	39
5 Discussão.....	40
6 Conclusão	45
7 Anexo.....	47
8 Referências	50

LISTAS

ABREVIATURAS

AC	doxirrubicina com ciclofosfamida
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CEP	Comitê de Ética
DFS	Sobrevida livre de doença
ER	Receptor de progesterona
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NPI	<i>Nottingham prognostic index</i>
OS	Sobrevida global
pCR	Resposta patológica completa
PR	Receptor estrogênico
QT	Quimioterapia
RCB	<i>Residual Cancer Burden</i>
RCB-I	Mínima doença residual
RCB-II	Moderada doença residual
RCB-III	Doença residual extensa
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Taxol
TNM	Classificação de estadiamento de tumores malignos da <i>American Joint Committee on Cancer</i> (T-tumor primário/N-linfonodos/M-metástases)

TABELAS

Tabela 1	Descritiva geral da amostra	29
Tabela 2	Classificação de receptores hormonais por subclasse de RCB	31
Tabela 3	Características gerais da população por classe RCB	32
Tabela 4	Recidivas (eventos) por subgrupo RCB	33
Tabela 5	Análise multivariada da associação entre RCB e sobrevida livre de doença	39

GRÁFICOS

Gráfico 1	Sobrevida livre de doença por classe RCB.....	35
Gráfico 2	Sobrevida livre de doença por subtipo molecular	36
Gráfico 3	Sobrevida global por subtipo RCB	37
Gráfico 4	Sobrevida global por subtipo molecular	38

RESUMO

Cunha JPG. *Validação do índice de RCB (residual cancer burden) na população brasileira como forma de determinação de prognóstico de sobrevida em mulheres com câncer de mama localmente avançado* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A resposta patológica completa (pCR) sabidamente é o fator de melhor prognóstico nas pacientes submetidas ao tratamento neoadjuvante. Apesar disso, nas respostas patológicas intermediárias vários métodos diferentes já foram propostos para se categorizar o tumor residual e estimar prognóstico. Um deles, a extensão tumoral residual presente, após tratamento neoadjuvante, já é um desfecho conhecido e validado para predição de prognóstico e recidiva. Em 2007 Symmans et al. propuseram a classificação denominada “Residual Cancer Burden” (RCB) uma classificação com quatro possíveis categorias, pCR, RCB-I (mínima doença residual), RCB-II (moderada doença residual) e RCB-III (doença residual extensa). Avaliando a relação de RCB com prognóstico, em 2017, Symmans et al., publicaram um estudo relacionando separadamente o prognóstico aos subtipos moleculares. Em todas as coortes, identificou-se uma relação positiva e significativa estatisticamente do índice RCB com o risco de recidiva e morte, ajustada por idade, estágio clínico e estágio tumoral. Isso evidenciou que a categorização em classes preconizadas pelo índice RCB pode ser útil na redefinição do prognóstico nos estádios patológicos II e III, adicionando informações prognósticas à avaliação patológica tradicional.

Objetivos: Realizar a validação externa do índice prognóstico RCB em mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Avaliar a correlação do índice de RCB, com sobrevida global e livre de doença nesta amostra.

Material e método: análise retrospectiva dos dados dos prontuários de pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante e, posteriormente, submetidas à cirurgia mamária no ICESSP, de 2011 até dezembro de 2017. Variáveis analisadas: idade, estadiamento clínico e patológico, subtipo molecular tumoral, número de recidivas ou metástases, número de óbitos, valor e classe do RCB (10).

Resultados: Foram incluídas para análise 347 pacientes com média de idade de 49,39 anos. O estadiamento clínico inicial foi T3 em 57,9% das pacientes e 43,8% das pacientes apresentavam status axilar N1. O subgrupo RCB1 foi submetido a mastectomia na maioria dos casos (58%) seguida de BLS (66,9%), e o estadiamento correspondia a T2 (72,5%) N1 (85,5%) na amostra, sendo o subtipo Her2 predominante (15,79%). No subgrupo RCB2 também houve predomínio de mastectomia seguida de BLS (36,9 % e 50%), e o estadiamento correspondia a T2 (37,68%), porém com predomínio de N0 no status linfonodal (44,83%) e subtipo luminal B predominante (42,65%). Já o RCB 3 apresentou também

predomínio de mastectomia seguida de BLS (33,69% e 34,31%), sendo o estadiamento mais frequente foi T3 N3 (29,85 % e 41,67%), predominando o subtipo luminal A (73,91%). O tempo mediano de seguimento para análise de OS e DFS foi entre 47 e 44 meses respectivamente. A análise de sobrevida evidenciou um melhor prognóstico para o subgrupo *RCB* 0 (pCR) em comparação ao *RCB* 1, 2 e 3, sendo a correlação estatística significativa (Log rank $p=0,01$). Em relação à sobrevida livre de doença, também houve maior sobrevida livre de doença no subgrupo *RCB* 0 em comparação ao 1, 2 e 3 (log rank $p\leq 0,0001$).

Descritores: Neoplasias de mama; Residual cancer burden; Quimioterapia neoadjuvante; Prognóstico; Resposta patológica; Estadiamento clínico.

ABSTRACT

Cunha JPG. *Validation of the residual cancer burden index (RCB) in a Brazilian population as a prognostic tool in women with locally advanced breast cancer* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: The complete pathological response (pCR) is known to be the best prognostic factor for patients undergoing neoadjuvant treatment. Nevertheless, in the intermediate pathological responses, several different methods have already been proposed to categorize the residual tumor and estimate prognosis. One of them, the residual tumor extension present after neoadjuvant treatment is already a known and validated outcome for predicting prognosis and recurrence. In 2007 Symmans et al. proposed the classification called “Residual Cancer Burden” (RCB) a classification with four possible categories, pCR, RCB-I (minimal residual disease), RCB-II (moderate residual disease) and RCB-III (extensive residual disease). Evaluating the relationship between RCB and prognosis, Symmans et al., in 2017, published a study separately relating the prognosis to the molecular subtypes. In all cohorts, a positive and statistically significant relationship between the RCB index and the risk of recurrence and death was identified, adjusted for age, clinical stage and tumor stage. This showed that the categorization in classes recommended by the RCB index can be useful in redefining the prognosis in pathological stages II and III, adding prognostic information to the traditional pathological evaluation. **Objectives:** to validate the prognostic index “Residual Cancer Burden” in women undergoing neoadjuvant chemotherapy at ICESP- Cancer Institute of the State of São Paulo by evaluating the correlation of the RCB index with overall survival and disease-free survival in this sample. **Patients and methods:** we analyzed the medical records of breast cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy and subsequently underwent breast surgery at the institution, from 2011 to December 2017. Variables analyzed were age, clinical and pathological staging, molecular subtype, number of recurrences or metastases, number of deaths, value and class of the residual cancer burden index. We used the Kaplan-Meier and the Log-rank statistics to evaluate the possible association between RCB and overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). A regression model was used to determine the independent association of the RCB with the outcomes controlling for confounding factors. **Results:** 347 patients were included in the analysis with a mean age of 49.39 years. Initial clinical staging was T3 in 57.9% of patients and 43.8% of patients had N1 axillary status. The median follow-up time for analysis of OS and DFS was 47 and 44 months respectively. Survival analysis showed a statistically significant better prognosis for the RCB0 (pCR) subgroup compared to RCB1, 2 and 3 (Log rank $p = 0.01$). Regarding disease-free survival, there was also greater disease-free survival in the subgroup RCB 0 compared to 1, 2 and 3 (Log rank $p \leq 0.0001$).

Conclusion: We successfully validated the RCB score in a Brazilian population demonstrating a positive and significant relationship between the RCB index and the risk of relapse and death, adjusted for clinical stage, tumor pathological stage and molecular subtypes, confirming the data from the recent publication, Symmans et al., in 2017.

Descriptors: Breast neoplasms; Residual cancer burden; Neoadjuvant chemotherapy; Prognostic; Pathologic response; Clinical stage.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo, depois do câncer de pele não melanoma, respondendo por cerca de 30% dos casos novos a cada ano ⁽¹⁾. Nas últimas décadas, estatísticas indicam aumento de sua incidência tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento ⁽¹⁾. Seu tratamento no contexto atual envolve não somente a cirurgia, mas também a radioterapia para controle locorregional e a quimioterapia no contexto neo ou adjuvante para controle sistêmico.

A realidade brasileira foi muito bem analisada pelo estudo AMAZONA, que identificou em nosso País cerca de 70 % dos diagnósticos de câncer de mama não metastático realizados em estágio avançado, sendo 53,5% dos diagnósticos em estágio 2 e 23,2% em estágio 3; e em países, como os Estados Unidos da América, 62% dos casos são detectados em estágio inicial ^(2, 3). Além disso, em nosso País o intervalo entre o diagnóstico do câncer de mama e o primeiro tratamento no SUS leva mais de 60 dias em, pelo menos, 50% dos casos, de acordo com os dados de 2017 do Instituto Nacional de Câncer (INCA) ^(1, 2), embora exista legislação específica obrigando o início oportuno do tratamento. Tais fatos reforçam a necessidade de utilização da quimioterapia neoadjuvante como tratamento inicial no contexto brasileiro, não só para ampliar as possibilidades de realização de cirurgias conservadoras nessas mulheres diagnosticadas em

estádios avançados, mas também como uma forma de avaliação *in vivo* da ação dos quimioterápicos nas mesmas.

Desde as décadas de 1950-1960 ⁽⁴⁾, a quimioterapia e a hormonioterapia começaram a ser utilizadas antecedendo o tratamento cirúrgico de forma avançada da doença, com a finalidade de proporcionar melhor prognóstico em tumores localmente avançados. Conforme estas estratégias de tratamento foram sendo empregadas ao longo dos anos, houve uma expansão do uso de quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante também no tratamento dos tumores operáveis ao diagnóstico, e não apenas em tumores localmente avançados ⁽⁴⁾.

Neste contexto, o estudo NSABP B-18 avaliou, em 1997, a quimioterapia neoadjuvante randomizando 747 mulheres em dois grupos; um grupo submetido à cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante e outro, à quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia. O esquema de quimioterapia utilizado nos dois grupos consistia na associação de doxirrubicina com ciclofosfamida (AC). Os desfechos primários desse estudo foram sobrevida livre de doença (DFS) e sobrevida global (OS); a taxa de mastectomia com consequente aumento das taxas de cirurgia conservadora nessa população foi um desfecho secundário. Nesse estudo, ficou demonstrado que o tamanho tumoral e o status linfonodal eram preditores independentes de DFS e OS. O estudo também contribuiu para validar a hipótese de que a terapia neoadjuvante é equivalente à quimioterapia adjuvante em termos de DFS e OS, podendo ser considerada superior à

adjuvante se levarmos em consideração o aumento nas taxas de cirurgia conservadora obtidas com essa modalidade ⁽⁴⁾.

Estudos subsequentes em tratamento adjuvante demonstraram que a adição de taxanos ao regime padrão (AC) acarretou em aumentos nas DFS e OS ^(5, 6). Seguindo o racional do estudo NSABP B-18 ⁽⁴⁾ mencionado anteriormente, foi realizado o estudo NSABP B-27, em 2006, avaliando a adição de taxol (T) à combinação de doxirrubicina e ciclofosfamida (AC) administrada em dois momentos distintos, ou como tratamento neoadjuvante, seguido de cirurgia, ou como tratamento adjuvante ⁽⁵⁾. Neste estudo, ficou demonstrado que o momento de administração da quimioterapia não alterou a OS, entretanto ficou evidente um claro benefício de DFS em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante, com diminuição na taxa de mastectomias, bem como diminuição das recidivas locais. Mais do que isso, nesse estudo passa a ficar claro o papel da resposta patológica completa (pCR), como fator preditivo de bom prognóstico em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante, dado que estudos prévios já haviam demonstrado que o uso de taxanos melhorava as taxas de DFS e OS quando adicionados ao esquema tradicional AC ⁽⁶⁾.

Uma análise combinada dos estudos NSABP-B18 e NSABP-B27 ⁽⁷⁾ consolidou o conceito de que as respostas clínicas e patológicas mamária e linfonodal eram os principais fatores preditivos e prognósticos no tratamento do câncer de mama. Entretanto, essa análise não foi capaz de identificar se pequenas melhoras nas taxas de resposta patológica, que não

configurassem pCR, teriam impacto na sobrevida das pacientes, fosse em DFS ou em OS ⁽⁷⁾.

Sabidamente a resposta patológica completa (pCR) é o fator de melhor prognóstico às pacientes submetidas ao tratamento neoadjuvante, além de também ser utilizada pelo FDA (*Food and Drug Administration-EUA*), como forma de desfecho para aprovação de testes de novas drogas para tratamento de câncer. Apesar disso, nas respostas patológicas intermediárias vários métodos diferentes já foram propostos para se categorizar o tumor residual e estimar o prognóstico. Um deles, a extensão tumoral residual presente após, tratamento neoadjuvante, já é um desfecho conhecido e validado para predição de prognóstico e recidiva.

Em 2005, uma outra alternativa, inicialmente proposta por Carey et al., foi o uso da categorização TNM do AJCC revisada, que incluía a análise de peças cirúrgicas de mama e axila com avaliação do número de linfonodos acometidos e tamanho do leito tumoral para predição de sobrevida em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante ⁽⁸⁾. No estudo foram avaliadas peças de 132 pacientes categorizadas pelo estadiamento TNM/AJCC e seguidas, em média, por 5 anos para avaliação de sobrevida. Evidenciou-se que um estágio patológico tumoral maior, após a quimioterapia neoadjuvante, estava associado a piores desfechos de sobrevida livre de doença (estádio 0: 95%, estágio I: 84%, estágio II: 72% e estágio III: 47 %, $p < 0,001$) e de sobrevida global (estádio III- 18% /IC 95%= 0 a 36%), com resultados significativos estatisticamente, tornando a categorização útil para predição de OS e DFS ⁽⁸⁾.

Uma tentativa semelhante de uso de critérios clínicos e patológicos na criação de um score, foi proposta por Mittendorf et al. em 2016, quando da criação do Neo-bioscore, que avaliava o estadiamento clínico pré-tratamento, estadiamento patológico pós-cirúrgico, além de marcadores tumorais (receptor de estrogênio, grau histológico e receptor de Her2) para estabelecer uma correlação de prognóstico para as pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante ⁽⁹⁾. Nesse estudo retrospectivo com follow-up médio de 4,3 anos, a pesquisadora validou o score proposto em 2.377 pacientes de sua coorte, demonstrando que a incorporação de marcadores tumorais ao status clínico e patológico da AJCC refinava a categorização de subgrupos de prognóstico das pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante ^(9, 10).

Em 2017, Farrugia et al. propuseram o uso do "Magee Equation 3" em tumores sem expressão de receptores estrogênicos e sem amplificação do gene/Her2, como ferramenta de predição de resposta patológica completa ⁽¹¹⁾. O "Magee Equation 3" utiliza dados de imuno-histoquímica e FISH para receptor estrogênico (ER), receptor de progesterona (PR), Her2 e Ki-67 para o cálculo do score $[24.30812 + \text{ERIHC} \times (-0.02177) + \text{PRIHC} \times (-0.02884) + (0 \text{ for Her2 negative, } 1.464,95 \text{ for equivocal, } 12.755,25 \text{ for Her2 positive}) + \text{Ki-67} \times 0,18649]$. Foram criadas três categorias em semelhança ao ONCOTYPEDX, sendo estas: 0 a 18 (baixo), 18 a 31 (intermediário) e acima de 31 (alto). No estudo, foram comparadas as biopsias de fragmento em 614 casos de tumores receptores de estrogênio e progesterona positivos, Her2 negativos, com espécimes cirúrgicos dos

mesmos pós-quimioterapia neoadjuvante para cálculo do score de "Magee Equation 3". A taxa de resposta patológica completa nos scores de "Magee Equation 3" baixo, intermediário e alto foram 0%, 4% e 36%, respectivamente, e as pacientes com scores altos apresentavam chance de resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante 13 vezes maior quando comparadas com escores menores de 31. Às pacientes que não atingiram a resposta patológica completa, mas apresentaram score alto de "Magee Equation 3", houve maior recorrência, em geral, naquelas que apresentaram linfonodos acometidos na peça cirúrgica. O score de "Magee Equation 3" com valores maiores que 31 pode predizer a possibilidade de resposta patológica completa e recorrência tumoral quando a pCR não for atingida, podendo ser utilizado para classificar aqueles pacientes que se beneficiarão de quimioterapia neoadjuvante ⁽¹¹⁾.

Em 2016, Tan et al. também realizaram um estudo semelhante ao de Ferrugia et al., 2017 para propor e validar o uso de um score de predição de pCR em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante ⁽¹²⁾. Como objetivo secundário de seu estudo, os pesquisadores avaliaram a associação desse score com sobrevida livre de doença nas pacientes com tumores de mama com expressão do receptor estrogênico. Eles avaliaram o uso dos seguintes escores, em separado e em conjunto: escore de Nottingham (NPI - Nottingham prognostic index), classificação clínico-patológica baseada em tamanho tumoral, grau histológico e status linfonodal) e o score combinado de imuno-histoquímica (IHC4-Immunohistochemical four, classificação histológica baseada em imuno-

histoquímica (IHQ) para avaliação de receptor de estrogênio, progesterona, Ki-67 e Her2). Os autores conseguiram demonstrar em seu estudo que a combinação dos escores NPI e IHC4, antes do tratamento neoadjuvante, conseguiu prever a resposta patológica completa, e os pacientes que apresentaram baixos escores também mostraram melhor sobrevida livre de doença nos tumores com receptores estrogênicos positivos ($p=0,025$) ⁽¹²⁾.

Diante do exposto acima, fica claro que a dicotomização entre pCR e doença residual é um método simplista de avaliação de resposta ao tratamento neoadjuvante, dado que a presença de doença residual pode significar um amplo espectro, desde franca resistência até resposta subtotal. Quando não existe doença residual na mama, porém há na axila após QT neoadjuvante, por exemplo, o número de linfonodos acometidos é inversamente proporcional à sobrevida ⁽¹³⁾. Por outro lado, pacientes que apresentaram “downstaging” axilar após QT neoadjuvante, mostram excelente prognóstico, independente da presença ou não de doença residual na mama ⁽¹⁴⁾.

Em uma primeira tentativa de aprimorar a avaliação patológica tumoral, como fator prognóstico no câncer de mama, Miller e Payne criaram uma classificação tentando relacionar o decréscimo da celularidade tumoral, independente do status patológico da mama e axila. Foi observado que a redução na celularidade, geralmente, é maior quando o tumor residual é menor, sugerindo uma relação entre esse modelo e avaliação patológica tradicional de resposta ⁽¹⁵⁾.

Em um esforço semelhante, na tentativa de avaliar pacientes resistentes ao tratamento sistêmico e desenvolver testes prognósticos, em 2007, Symmans et al. propuseram a classificação denominada “Residual Cancer Burden” (*RCB*) ⁽¹⁶⁾. Na coorte de desenvolvimento do teste, foram avaliadas 382 peças cirúrgicas de pacientes com tumores T1-3, N0-1, M0 que completaram quimioterapia neoadjuvante por 6 meses no esquema T-FAC. A cirurgia mamária incluía ou biópsia de linfonodo-sentinela axilar ou linfadenectomia axilar. As variáveis avaliadas foram o tamanho do leito tumoral inicial, a celularidade da porção invasiva do tumor, o tamanho da maior metástase e o número de linfonodos acometidos por neoplasia ⁽¹⁶⁾.

Por meio dos dados obtidos nessa coorte de desenvolvimento, surgiu o escore *RCB* que foi avaliado em uma coorte independente de validação com 141 pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante no esquema FAC. O desfecho principal foi a relação entre o *RCB* e a DFS. Nesta segunda coorte, ficou demonstrado que as quatro variáveis analisadas eram individualmente associadas a maior risco de recidiva a distância ($p < 0.001$). Em um modelo Cox de regressão logística, as quatro variáveis permaneceram significativamente associadas a DFS ⁽¹⁶⁾. Atualmente, o escore *RCB* pode ser calculado por meio de uma fórmula derivada da análise desses fatores citados anteriormente, com o cálculo disponível em um site aberto a consultas <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

Outro achado desse estudo foi o aumento no risco de recidiva de duas vezes para cada aumento de uma unidade do índice *RCB*. Dessa

forma, foi proposta uma categorização alternativa à dicotomização pCR versus doença residual, com quatro possíveis categorias, pCR, *RCB-I* (mínima doença residual), *RCB-II* (moderada doença residual) e *RCB-III* (doença residual extensa). Os valores de recidiva em 5 anos para estas categorias foram 5,4% no *RCB 0*, 2,4% no *RCB I*, 15,8% no *RCB II*, e 53,3% no *RCB III*, e a diferença entre os grupos de melhor e pior RCB foi 48,2%, explicitando a diferença significativa no prognóstico quando utilizado esse método ⁽¹⁶⁾.

Visando a uma avaliação mais detalhada da relação do escore *RCB* com prognóstico, em 2017, Symmans et al. publicaram outro estudo relacionando separadamente o prognóstico aos subtipos moleculares ⁽¹⁷⁾. Tal estudo avaliou coortes prospectivas com subtipos moleculares diferentes (TNBC, luminal, Her2) submetidas a cinco esquemas diferentes de QT neoadjuvante, com o objetivo de comparar os prognósticos a longo prazo. Em todas as coortes, identificou-se uma relação positiva e significativa estatisticamente do índice *RCB* com o risco de recidiva e morte, ajustada por idade, estádios clínico e tumoral. Além disso, em subtipos moleculares de alto risco como TNBC e Her2, o índice *RCB* foi a única variável relacionada ao prognóstico com significância estatística. Isso evidenciou que a categorização em classes preconizadas pelo índice RCB pode ser útil na redefinição de prognóstico nos estádios patológicos II e III, adicionando informações prognósticas à avaliação patológica tradicional ⁽¹⁷⁾.

No sentido de comparar o novo escore *RCB* aos demais escores já propostos na literatura, Campbell et al. publicaram, em 2017, um estudo que

analisou os escores de prognóstico de não-pCR, o *RCB* e o AJCC, juntos e em separado, como forma de analisar qual seria o melhor para determinação de prognóstico ⁽¹⁸⁾. Foram analisadas 162 pacientes separadas em grupos de alto e baixo risco para recorrência. As pacientes que apresentaram estágio III na classificação yAJCC e categoria *RCB* III foram as que tiveram o maior risco de recorrência, de 27%. Um dado relevante levantado pelo estudo foi a discrepância entre os escores de risco, pois 34% das pacientes (n=55) tiveram escores discrepantes AJCC e *RCB*, sendo a classe *RCB* maior que o estágio yAJCC em 36 casos e vice-versa em 19 casos. Os autores pontuam que as principais causas para explicação desse fato seriam a diversidade de tratamento de pacientes com linfonodos comprometidos e a celularidade tumoral, critério incorporado apenas no score *RCB*. O trabalho enfatiza a importância do uso dos dois escores em conjunto para identificação das pacientes com maior risco de recorrência ⁽¹⁸⁾.

Um estudo de não-inferioridade desenvolvido por Steenbruggen e colaboradores também comparou o uso de diferentes escores para avaliação de prognóstico em uma população de 283 pacientes estágio II e III Her2 positivas tratadas com quimioterapia neoadjuvante e trastuzumab na Holanda ⁽¹⁰⁾. Nessa população, foram aplicados três escores diferentes: *RCB*, Neobioescore e NRI (neoadjuvant response index), com desfecho primário de avaliação de sobrevida livre de doença em 5 anos semelhante à pCR (não inferioridade de 3%), concluindo que os três escores podem avaliar pacientes com doença residual mínima após quimioterapia

neoadjuvante por apresentarem curvas de sobrevida similares em relação à sobrevida livre de doença em 5 anos ⁽¹⁰⁾.

Em 2015, Sheri e colaboradores ⁽¹⁹⁾ propuseram também a incorporação do Ki-67 pós-quimioterapia neoadjuvante ao score *RCB* como forma de melhorar a predição prognóstica deste índice. Em seu estudo, foram avaliadas 220 pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante e analisadas pela criação de índices prognósticos que englobavam medidas de Ki-67, grau histológico, receptor hormonal e escore *RCB*. Como resultados obtiveram que todos os índices prognósticos tinham significância estatística em predição de prognóstico das pacientes, e o índice que incorporava a medida de Ki-67 ao *RCB* (*RPCB*)(chi quadrado = 61,4) apresentou ainda melhor prognóstico quando comparado ao *RCB* (Qui quadrado =38,1) e o Ki-67 (Qui quadrado =53,8) sozinhos ⁽¹⁹⁾.

O uso do score *RCB* proposto, em 2007, por Symmans e colaboradores como forma de predição de recorrência ⁽¹⁶⁾ foi aplicado em conjunto com a avaliação de linfócitos infiltrantes tumorais (Tils) por Asano et al.. em seu trabalho de 2016 ⁽²⁰⁾. A presença de linfócitos infiltrantes tumorais (TILs) já é, comprovadamente, associada a um aumento de resposta patológica completa e melhores desfechos relacionados à sobrevida livre de doença, sobretudo naquelas pacientes cujos tumores são Her2 positivos e foram tratadas na neoadjuvância incluindo duplo bloqueio Her ⁽²⁰⁾. Os pesquisadores avaliaram o uso do indicador “*RCB-TILS*” como preditor de recorrência após tratamento neoadjuvante. Ao avaliar 177 pacientes pela análise multivariada, os pesquisadores observaram que o indicador era um

fator independente de predição de recorrência em todas pacientes ($p < 0,001$ e hazard ratio = 0,048), naquelas com tumores triplo negativos ($p = 0,018$ e hazard ratio = 0,041), nas Her2 (dois) positivo ($p = 0,036$ e hazard ratio = 0,134) e nas receptores hormonais positivos ($p = 0,002$ e hazard ratio = 0,081), avaliando, então, que o uso desse indicador seria melhor do que apenas a avaliação da presença de TILs ⁽²⁰⁾.

Por fim, visando a estabelecer o escore *RCB* como ferramenta preditora de prognóstico, o grupo de Symmans et al. também testou a reprodutibilidade do cálculo do escore *RCB* entre patologistas, o que o tornaria passível de ser utilizado por pesquisadores mundialmente. No estudo de Peintinger e colaboradores, de 2015, foi avaliada a reprodutibilidade inter-patologistas na determinação do escore *RCB* e sua utilidade como marcador prognóstico ⁽²¹⁾. Foram selecionadas 100 lâminas ao acaso dentre as pacientes tratadas em um estudo clínico de quimioterapia neoadjuvante no MD Anderson Hospital. As variáveis para cálculo do *RCB* foram analisadas por cinco patologistas diferentes, com posterior análise de concordância entre patologistas para cada categoria e ao valor final do escore de *RCB*. O coeficiente de correlação de concordância geral do escore *RCB* entre patologistas foi 0,31 (95% Confidence Interval 0,908 – 0,949), e a acurácia de determinação total do escore *RCB* foi de 0,989. O coeficiente kappa para concordância entre patologistas foi 0,583 (95% Confidence Interval 0,539 – 0,626), indicando uma boa concordância da ferramenta entre eles, o que pode embasar o uso

do *RCB*, como forma de avaliação em guidelines de patologistas e na avaliação criteriosa de ensaios clínicos ⁽²¹⁾.

Visando a validação da ferramenta *RCB*, o grupo de Nahleh e colaboradores realizou um estudo com a aplicação do índice *RCB* em 45 mulheres da população americana com câncer de mama localmente avançado tratadas com quimioterapia neoadjuvante, como forma de validação da ferramenta de prognóstico ⁽²²⁾. Concluiu-se que o uso da ferramenta era de fácil acesso e que a mesma parece ser um bom preditor de sobrevida, pois na população estudada índices altos de *RCB* foram associados com piores taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Em uma análise multivariada de regressão Cox, o *RCB* foi preditor independente de sobrevida livre de doença (HR: 1,59; 95% CI: 1,04 a 2,43; $p = 0,033$), enquanto a pCR não foi (HR: 0,90; 95% CI: 0,52 a 1,57; $p = 0,7$) ⁽²²⁾.

Com intenção semelhante de validação da ferramenta, o grupo de Müller e colaboradores aplicou o escore *RCB* em 184 mulheres austríacas submetidas à quimioterapia neoadjuvante entre 2011 e 2016, com cálculo de curvas de sobrevida global, sobrevida livre de doença e análises de subgrupo molecular ⁽²³⁾. A maioria da amostra era composta por tumores triplo negativos (27%) somados à Her2 (33%), com média de seguimento de 4 anos, e ocorreram 43 eventos na população, sendo 38 recorrências e 28 mortes. Na amostra, os altos índices de *RCB* estavam associados à recorrência (median index: 2,34 vs. 1,39 points, rank-sum $p < 0,0001$), redução de sobrevida livre de doença (hazard ratio [HR] = 1.80, 95% confidence interval [CI] 1,44–2,24, $p < 0,0001$) e redução de sobrevida global (HR 1,96,

95% CI 1,49–2,59, $p < 0,0001$). O escore *RCB* mostrou proporcionalidade entre os hazard ratios (interaction HR with linear follow-up time = 1,00, $p = 0,896$) e bom poder de discriminação (Harrell's c index 0,7). Com estes resultados, o grupo valida a ferramenta *RCB* como marcador prognóstico na população austríaca independentemente do subtipo molecular para sobrevida global e livre de doença ⁽²³⁾.

Diante das informações apresentadas, podemos afirmar que a avaliação do índice de *RCB* pode ser utilizada como uma forma de avaliação prognóstica em mulheres com câncer de mama, provendo inclusive informações individualizadas para seguimento a longo prazo e avaliação de tratamentos adjuvantes, sendo sobretudo um método prognóstico relevante em subtipos mais agressivos como o TNBC e Her2.

Apesar de extremamente promissor, o escore *RCB* ainda necessita de validações externas, com estudos prospectivos e sobretudo em populações altamente miscigenadas, como a brasileira, dado que as validações do escore presentes na literatura ocorreram em países de populações mais homogêneas. Sendo assim, nosso objetivo é promover um estudo de validação externa do escore prognóstico *RCB* na população brasileira, avaliando seu impacto como fator prognóstico em sobrevida global e sobrevida livre de doença ⁽¹⁶⁾.

1.1 Hipótese

1. Existe correlação entre as categorias de *RCB* e a Sobrevida Global (OS) na população brasileira de mulheres acometidas por câncer de mama.
2. Existe correlação entre as categorias de *RCB* e a Sobrevida Livre de Doença (DFS) na população brasileira de mulheres acometidas por câncer de mama

1.2 Justificativa

A resposta clínica e patológica completa (pCR) já é considerada um importante fator determinante de prognóstico em mulheres com câncer de mama. Apesar disso a maioria das pacientes não experimenta esse tipo de resposta, quando submetidas à quimioterapia neoadjuvante, e o significado prognóstico da resposta parcial ainda é incerto ⁽¹⁶⁾. A melhor determinação do prognóstico da doença mamária pode permitir um manejo individual de cada paciente, seja na forma da aplicação de protocolos de adjuvância, seja no rastreamento pós-tratamento nessa população de alto risco.

Nesse sentido, a determinação do índice *RCB* e sua validação na população brasileira pode ser uma importante ferramenta no manejo clínico das pacientes, uma vez que permite avaliar com maior acurácia os prognósticos de sobrevida global e sobrevida livre de doença ^(16, 17).

Após a validação do escore RCB e a publicação de outros estudos em andamento, será possível avaliar a necessidade de tratamento adjuvante baseado na resposta/categoria RCB de forma individualizada, de acordo com as particularidades de prognóstico da categoria, o que poderá representar um manejo clínico mais individualizado do paciente, a exemplo do que ocorre atualmente com o uso da capecitabina. Pacientes com tumores residuais Her2 negativos após quimioterapia neoadjuvante apresentaram um aumento de sobrevida livre de doença e sobrevida global ao utilizarem a capecitabina de forma adjuvante, conforme a análise do estudo CREATEX ⁽²⁴⁾.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Principal

Realizar a validação externa do índice prognóstico “Residual Cancer Burden” em mulheres submetidas à QT neoadjuvante no ICESP - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

2.2 Específico

Primário: Avaliar a correlação do índice de *RCB* com sobrevida livre de doença (SLD) nesta amostra.

Secundário: Avaliar a correlação do índice de *RCB* com sobrevida global (SG) nesta amostra.

3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Delineamento de Estudo

Uma análise retrospectiva (coorte) dos dados dos prontuários eletrônicos das pacientes com câncer de mama, submetidas à quimioterapia neoadjuvante e posteriormente, submetidas à cirurgia mamária foi realizada no ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, no período entre 2011 até dezembro de 2017.

3.2 Ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (CEP-ICESP) (Anexo A).

A aplicação de Termo de Consentimento Livre Esclarecido às pacientes foi dispensada, por se tratar de estudo retrospectivo dos dados do prontuário eletrônico. Entretanto foi mantida a confidencialidade e a integridade dos dados do prontuário, além da identidade das pacientes participantes da pesquisa. Os prontuários foram estudados e examinados por um grupo limitado de pesquisadores dentro da instituição, não sendo permitida a reprodução dos documentos contidos nos mesmos.

3.3 Casuística

Os prontuários de 347 pacientes do sexo feminino com diagnóstico de carcinoma invasivo de mama, admitidas e submetidas a tratamento com quimioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, foram analisados retrospectivamente.

Dois autores (JPGC e BBC) contribuíram para revisar os prontuários e extrair as informações necessárias para a análise. Um autor (FNA) revisou os laudos anatomopatológicos e as lâminas coradas com hematoxilina e eosina (H&E) das peças de ressecção cirúrgica das pacientes incluídas na análise, extraindo as informações necessárias ao cálculo do RCB.

3.4 Seleção de casos

Apenas as pacientes que contemplavam os seguintes critérios foram incluídas:

- Sexo feminino;
- Qualquer idade;
- Ausência de câncer prévio de outra topografia;
- Realização de quimioterapia seguida de cirurgia no ICESP;
- Estadiamento pré-quimioterapia com CT de tórax, abdome e cintilografia óssea para comprovação de exclusão de pacientes metastáticas; e
- Estadiamento clínico T1-3, N0-3, M0.

O regime de quimioterapia utilizado no ICESP consistiu no esquema ACT / TAC (ciclofosfamida, doxorrubicina e taxano) por 6 meses, com adição de Trastuzumabe para pacientes Her2 positivos, seguidas de cirurgia e 6 meses adicionais de Trastuzumabe adjuvante para pacientes Her2 positivos. As pacientes com câncer de mama positivo para receptor hormonal receberam terapia adjuvante com tamoxifeno ou um inibidor da aromatase por 5 anos (ou até a progressão da doença, ponto em que a terapia adicional foi individualizada).

A indicação de quimioterapia neoadjuvante no ICESP é realizada para pacientes com câncer de mama localmente avançado definido, clinicamente, como estágio T3/T4, N0 ou N+, ou em casos onde a regressão tumoral possa possibilitar a cirurgia conservadora. Tais indicações são baseadas nos critérios do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para tumores localmente avançados, disponível online em https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast-portuguese.pdf.

3.5 Coleta de dados

Para a seleção dos casos, conforme os critérios de inclusão, foi utilizado o prontuário eletrônico Tasy do ICESP.

Pacientes atendidas no ambulatório do ICESP entre janeiro de 2011 e dezembro de 2017, foram selecionadas.

3.6 Variáveis analisadas

As variáveis analisadas foram:

- Idade;
- Estadiamento clínico e patológico;
- Subtipo molecular tumoral;
- Número de recidivas ou metástases;
- Número de óbitos; e
- Valor e classe do *RCB* (cálculo baseado na área do leito tumoral residual, porcentagem da celularidade tumoral e de Carcinoma Ductal in situ na amostra, número de linfonodos axilares positivos e tamanho da maior metástase linfonodal).

As variáveis de desfecho analisadas foram:

- o número de recidivas ou metástases e o número de mortes;
- valor e a classe de *RCB* (calculados com base na área residual do leito tumoral, porcentagem de celularidade tumoral e carcinoma ductal in situ na amostra, número de linfonodos axilares positivos e tamanho da maior metástase linfonodal. O cálculo do *RCB* foi feito, usando a calculadora online em <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>)

3.7 Análise Estatística

Os resultados obtidos a partir da análise de cada variável foram apresentados em uma tabela dois por dois e descritos conforme a frequência para as variáveis categóricas e por meio de medidas descritivas (média e desvio-padrão) para as variáveis quantitativas.

A análise estatística foi realizada pela curva de Kaplan-Meyer para investigar a correlação entre as classes de RCB e a sobrevida geral (SG) e livre de doença (SLD). Além disso, usamos a estatística Log Rank para comparar as distribuições de sobrevivência entre as diferentes classes RCB.

Sobrevida livre de doença (SLD) foi definida, como o intervalo entre o diagnóstico e a ocorrência de metástases a distância. Sobrevida global (SG) foi definida como o intervalo entre o diagnóstico e o óbito por qualquer causa.

Para investigar a relação independente entre RCB, OS e DFS controlando fatores de confusão, como idade, estágio inicial da doença, expressão de receptores hormonais, Her2 e Ki-67 foram utilizados os modelos de regressão logística.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Entre 2011 e 2017 foram avaliados 1.493 prontuários, sendo selecionadas 347 pacientes submetidas a tratamento com quimioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, que se adequavam aos critérios de inclusão no estudo.

4.1 Descrição dos dados demográficos da amostra

A média da idade das pacientes foi 49,39 anos (DP 10,34), com mínimo de 24 anos e máximo de 85 anos. A maioria da amostra encontra-se na faixa etária abaixo de 50 anos (51,3%).

O valor absoluto do índice *RCB* variou entre 0 e 5,27. A maioria das pacientes apresentou classe *RCB-II* (126 pacientes/36,1%), e 9 pacientes (5,4%) eram *RCB-I*, 111 (31,8%) apresentaram resposta patológica completa e 91 foram classificadas como *RCB-III* (26%).

O estadiamento clínico inicial foi maior ou igual a T3 em 201 pacientes, correspondendo a 57,5% da amostra e 234 mulheres apresentavam status axilar maior que N1 (67,0%). A maioria das pacientes foi submetida à mastectomia (53,89%) seguida de esvaziamento axilar (31,41%). Quanto às características gerais dos subgrupos *RCB*, a média de idade foi semelhante em todos os grupos. O subgrupo *RCB-I* foi submetido à mastectomia na maioria dos casos (58%) seguida de biópsia de linfonodo

sentinela (66,9%), e o estadiamento correspondia a T2 (72,5%) N1 (85,5%) ao diagnóstico. Na categoria *RCB-II*, a maioria das pacientes também foi submetida à mastectomia (54,7%) seguida de dissecação axilar completa (57,1%), sendo a maioria composta de pacientes com tumores T3N1 (56,3% e 42%, respectivamente). O subtipo tumoral mais frequente foi luminal B, com receptor estrogênico positivo (57,9%), receptor progesterona negativo (57,1%) e Her2 negativo (83,3%). Por fim, na categoria *RCB-III*, a maioria das pacientes também foi submetida à mastectomia (69,2%) seguida de dissecação axilar completa (90,1%), sendo a maioria composta de pacientes com tumores T3N1 (65,9% e 48,3% respectivamente) e o subtipo tumoral mais frequente foi também o luminal B, conforme os dados da Tabela 1.

Tabela 1 - Descritiva geral da amostra

DESCRITIVA GERAL DA AMOSTRA		%
Média etária	40,39	IC 10,34
Classe RCB		
pCR (RCB0)	111	31,99
RCB1	19	5,48
RCB2	126	36,31
RCB3	91	26,22
Cirurgia		
mastectomia	187	53,59
quadrantectomia	160	46,11
Abordagem Axilar		
EA	239	68,88
BLS	108	31,12
Estadiamento Inicial (TNM)		
T 1	8	2,3
2	138	39,77
3	201	57,93
N 0	116	33,43
1	152	43,8
2	67	19,31
3	12	3,46
Subtipo		
luminal A	23	6,63
luminal B	136	39,19
luminal híbrido	46	13,26
Her2	38	10,95
basal	104	29,97
Receptor de Estrogênio (RE)		
negativo	155	44,67
positivo	192	55,33
Receptor de Progesterona (RP)		
negativo	176	50,72
positivo	171	49,28
Her2		
negativo	263	75,79
positivo	84	24,21

Quanto à categorização por receptores hormonais tumorais nos subgrupos de *RCB*, a maior parte das pacientes que tinham pCR (*RCB-0*) não apresentavam receptores hormonais (76 pacientes / 68,4%) e eram Her2 negativo (66 pacientes, 52,4%), sendo predominante o subtipo triplo negativo (43,2%) seguido pelo Her2 (22,5%). Na categoria *RCB-I*, a maioria das pacientes apresentou receptores negativos para estrogênio (63,1%), receptor de progesterona negativo (63,1%) e Her2 positivos (57,8%), sendo o subtipo mais frequente o Her2 enriquecido (31,5%). Na categoria *RCB-II*, o perfil hormonal de receptores foi positivo para estrogênio, positivo para progesterona e negativo para Her2 (57,9%, 57,1% e 83,3% respectivamente), sendo o luminal B o subtipo mais frequente (46%). Na categoria *RCB-III*, observou-se a maior parte de tumores com receptores hormonais positivos (RE 84,6% e RP 73,6%), além de negatividade para Her2 (92,3%), sendo os subtipos luminais os mais predominantes nesse grupo (luminal B 62,6%/ luminal A 18,6%), conforme os dados da Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação de receptores hormonais por subclasse de *RCB*

	pCR (N=111)	RCBI (N=19)	RCBII (N=126)	RCBIII (N=91)	valor de P
Receptor de Estrogênio					
negativo	76(68,4%)	12(63,1%)	53(42%)	14(15,3%)	<0,001
positivo	35(31,5%)	7(36,8%)	73(57,9%)	77(84,6%)	
Receptor de progesterona					
negativo	86(77,4%)	12(63,1%)	54(42,8%)	24(26,3%)	<0,001
positivo	25(22,5%)	7(36,8%)	72(57,1%)	67(73,6%)	
Her2					
negativo	66(59,4%)	8(42,1%)	105(83,3%)	84(92,3%)	<0,001
positivo	45(40,5%)	11(57,8%)	21(16,6%)	7(7,6%)	
Subtipo					
luminal A	0(0%)	0(0%)	6(4,7%)	17(18,6%)	<0,001
luminal B	18(16,2%)	3(15,7%)	58(46,0%)	57(62,6%)	
híbrido	20(18,0%)	5(26,3%)	15(11,9%)	6(6,5%)	
Her2	25(22,5%)	6(31,5%)	6(4,7%)	1(1%)	
triplo negativo	48(43,2%)	5(26,3%)	41(32,5%)	10(10,9%)	

O regime de quimioterapia aplicado nas pacientes seguiu o protocolo ACT/TAC ou ACTH/TCH, protocolo de quimioterapia neoadjuvante no ICESP. No subgrupo de pCR, a maioria das pacientes foi submetida ao esquema ACT/TAC (62,1%), conforme os dados da Tabela 3.

Tabela 3 - Características gerais da população por classe RCB

	pCR (N=111)	RCBI (N=19)	RCBII (N=126)	RCBIII (N=91)	valor de p
Idade Média (anos)	50	49,37	47,99	50,58	0,2638
Cirurgia					
Mastectomia	44 (39,6%)	11 (57,8%)	69 (54,7%)	63 (69,2%)	<0,001
Quadrantectomia	67 (60,3%)	8 (42,1%)	57 (45,2%)	28 (30,7%)	
Abordagem axilar					
EA	69 (62,1%)	16 (84,2%)	72 (57,1%)	82 (90,1%)	<0,001
BLS	42 (37,8%)	3 (15,7%)	54 (42,8%)	9 (9,8%)	
Tamanho tumoral (TNM)					
1	3 (2,7%)	0 (0%)	3 (2,3%)	2 (2,1%)	0,597
2	47 (42,3%)	10 (52,6%)	52 (41,2%)	29 (31,8%)	
3	61 (54,9%)	9 (47,3%)	71 (56,3%)	60 (65,9%)	
Linfonodos acometidos (TNM)					
0	45 (40,5%)	3 (15,7%)	52 (41,2%)	16 (17,5%)	0,002
1	42 (37,8%)	13 (68,4%)	53 (42,0%)	44 (48,3%)	
2	19 (17,1%)	2 (1,05%)	20 (15,8%)	26 (28,5%)	
3	5 (4,5%)	1 (5,2%)	1 (0,7%)	5 (5,4%)	
Receptor de Estrogênio (RE)					
negativo	76 (68,4%)	12 (63,1%)	53 (42%)	14 (15,3%)	<0,001
positivo	35 (31,5%)	7 (36,8%)	73 (57,9%)	77 (84,6%)	
Receptor de Progesterona (RP)					
negativo	86 (77,4%)	12 (63,1%)	54 (42,8%)	24 (26,3%)	<0,001
positivo	25 (22,5%)	7 (36,8%)	72 (57,1%)	67 (73,6%)	
Her2					
negativo	66 (59,4%)	8 (42,1%)	105 (83,3%)	84 (92,3%)	<0,001
positivo	45 (40,5%)	11 (57,8%)	21 (16,6%)	7 (7,6%)	
Subtipo					
luminal A	0 (0%)	0 (0%)	6 (4,7%)	12 (18,6%)	<0,001
luminal B	18 (16,2%)	3 (15,7%)	58 (46,0%)	57 (62,6%)	
híbrido	20 (18,0%)	5 (26,3%)	15 (11,9%)	6 (6,5%)	
Her2	25 (22,5%)	6 (31,5%)	6 (4,7%)	1 (1%)	
triplo negativo	48 (43,2%)	5 (26,3%)	41 (32,5%)	10 (10,9%)	
Protocolo QTNEO					
ACT/TAC	69 (62,1%)	7 (36,8%)	106 (84,1%)	84 (92,3%)	<0,001
ACTH/TCH	42 (37,8%)	12 (63,1%)	20 (15,8%)	7 (7,6%)	

EA = linfadenectomia axilar / BLS=biópsia de linfonodo sentinela/ QTNEO= quimioterapia neoadjuvante / ACT/TAC= ANTRACICLICO+CICLOFOSFAMIDA+TAXOL/ACTH

4.2 Descrição dos eventos na amostra

Das 347 pacientes analisadas, 53 (15,1%) apresentaram recidiva local ou sistêmica. Após o diagnóstico, 39 pacientes morreram (11,1%), sendo dois óbitos ocorridos por causa não relacionada ao câncer de mama (melanoma maligno metastático e sarcoma uterino com carcinomatose peritoneal). A maioria dos óbitos estava relacionada com a progressão de doença e metástase em sistema nervoso central (11 casos/28%), seguidos por metástases ósseas (10 casos/25,6%), metástases hepáticas (nove casos/23%) e pulmonares (oito casos/20,5%). Das pacientes que recidivaram e ainda estão vivas, 50% (oito casos) apresentam apenas metástase óssea, seguidas por 25% de recidiva em mama contralateral (quatro casos). Ainda em relação à recidiva local por subgrupo *RCB*, observou-se durante o seguimento, que 21,0% das recidivas ocorreram no grupo *RCB-I*, 16,7% no *RCB-II* e 24,2% no *RCB-III*, sendo o subgrupo de *RCB-0* (pCR) o que apresentou menores valores de recidivas (5,4%), conforme os dados da Tabela 4.

Tabela 4 - Recidivas (eventos) por subgrupo *RCB*

	pCR (N=11)	RCBI (N=15)	RCBII (N=126)	RCBIII (N=91)	valor de p
EVENTO (RECIDIVA)	6 (5,41%)	4 (21%)	21 (16,7%)	22 (24,2%)	0,002

O tempo mediano de seguimento para sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) foram 47 e 44 meses respectivamente.

4.3 Análise de sobrevida e curvas de sobrevida

A análise de sobrevida evidenciou um melhor prognóstico para o subgrupo *RCB-0* (pCR) em comparação ao *RCB 1, 2 e 3*, sendo a correlação estatística significativa (Log rank $p=0,01$), conforme os dados do Gráfico 3. Em relação à sobrevida livre de doença, também houve maior sobrevida livre de doença no subgrupo *RCB 0* em comparação ao 1, 2 e 3 (log rank $p\leq 0,0001$), conforme os dados do Gráfico 1. Quando a análise foi estratificada por subtipo molecular do tumor, não houve significância estatística aos diferentes tipos de tumor em relação à sobrevida global (log rank $p=0,093$) e sobrevida livre de doença (log rank $p= 0,018$), conforme os dados dos Gráficos 2 a 4.

Gráfico 1 - Sobrevida livre de doença por classe *RCB*

Gráfico 2 - Sobrevida livre de doença por subtipo molecular

Gráfico 3 - Sobrevida global por subtipo *RCB*

Gráfico 4 - Sobrevida global por subtipo molecular

4.4 Análise multivariada da associação de *RCB* com sobrevida livre de doença

Por fim, visando a reduzir os vieses de potenciais fatores confundidores na análise das curvas de sobrevida por classe de *RCB*, realizamos uma análise multivariada com a inclusão de variáveis confundidoras, tais como: idade, estadiamento clínico, status linfonodal, receptores hormonais/Her2 e Ki-67 e subclasse de *RCB*, mas apenas a classificação *RCB* apresentou valores de correlação com sobrevida livre de doença estatisticamente significativos (*RCB*-1, $p=0,004$ / *RCB*-2, $p=0,03$ e *RCB*-3, $p=0,00$), conforme os dados da Tabela 5.

Tabela 5 - Análise multivariada da associação entre *RCB* e sobrevida livre de doença

Sobrevida Livre de Doença	Hazard Ratio	Erro-Padrão	Z	P>Z	IC (Intervalo de Confiança)
IDADE	0,7529751	2190802	-0,98	0,329	0,4257-1,331
T3 vs T1	1,230803	0,3720648	0,69	0,492	0,6805-2,2258
N2 vs N0	1,729316	0,5362002	1,77	0,077	0,9417-3,1754
RE	0,7671498	0,3268485	-0,62	0,534	0,3328-1,7682
RP	0,7162901	0,30522879	-0,78	0,434	0,3106-1,6514
Her2	1,016061	0,5945316	0,03	0,978	0,3227-3,1987
Ki-67	1,011996	0,0070989	1,7	0,089	0,9981-1,0260
<i>RCB</i>					
RCB1	6,884853	4,580489	2,9	0,004	1,8689-25,3628
RCB2	4,203592	2	2,98	0,003	1,6365-10,7974
RCB3	7,588698	3,90897	3,93	0	2,7650-20,8269
QTNEO	0,380565	0,2612855	-1,41	0,159	0,0990-1,4616

RE=receptor de estrogênio/RP= receptor de progesterona/QTNEO=quimioterapia neoadjuvante

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Demonstramos com sucesso a associação independente entre o escore RCB e a sobrevida livre de doença em nossa amostra, ajustada para potenciais variáveis de confusão. Isso comprova a eficácia do score no cenário brasileiro e abre caminho para seu uso seguro pela população brasileira.

No presente estudo, a quase totalidade das pacientes apresentava doença localmente avançada, o que representa a realidade da população brasileira, mas que pode diferir um pouco da realidade da população original da publicação ^(2, 3). Uma análise das informações de 89 hospitais especializados no tratamento de câncer e de sete serviços isolados de quimioterapia ou radioterapia no Brasil mostrou que, entre 1995 e 2002, dos 43.442 casos de câncer de mama, 87,7% foram diagnosticados em estádios avançados (Estádio II= 42,8%, Estádio III= 32,6% e Estádio IV= 12,3%) ⁽²⁾.

Em conformidade ao exposto acima, em nossa amostra a maioria dos tumores foi representada por estádios T2 ou T3 (97,7%) e status axilar N1 (43,5%) e N2 (19,9%)

A maioria das pacientes apresentou moderada doença residual, *RCB-II* (126 pacientes/36%) e extensa doença residual, *RCB-III* (91 pacientes/26%); pequena parcela ainda possuía doença mínima residual *RCB-I* (19 pacientes/5,4%) e 31,8 % das pacientes apresentaram resposta patológica completa (pCR) (n=111).

Conforme já avaliado no estudo NSABP B-27 ⁽⁵⁾, pacientes com resposta patológica completa pós-quimioterapia neoadjuvante apresentam melhor prognóstico, confirmando esses dados, em nosso estudo das 111 pacientes nesse subgrupo, apenas 6 (5,41%) apresentaram recidiva sistêmica (Tabela 2).

Na coorte do estudo em que foi proposta a classificação “Residual Cancer Burden” (RCB) em 2007, Symmans et al. mostraram os valores de recidiva em 5 anos para tais categorias de 2,4 % no *RCB* I e 53,4% no *RCB* III ⁽¹⁶⁾. Em nosso estudo, os valores de recidiva durante o seguimento foram 6/111 pacientes (5,41%) no grupo pCR, 4/15 (21%) no *RCB*-I, 21/126 (16,7%) no *RCB*-II e 22/91 no *RCB* III (24,2%) ($p= 0,002$) (Tabela 3).

Portanto, em uma análise global, nota-se que das 53 pacientes que recidivaram, 43 apresentavam *RCB* classe II ou III, correspondendo a 81% do total, o que demonstra que há uma relação positiva e significativa do índice *RCB* com o risco de recidiva e morte, ajustada por estágio clínico, estágio patológico tumoral e subtipos moleculares, comprovando os dados da publicação recente, Symmans et al., em 2017 ⁽¹⁷⁾, no qual a única variável relacionada ao prognóstico com significância estatística foram os subtipos moleculares de alto risco (TNBC e Her-2).

A análise das curvas de sobrevida global e sobrevida livre de doença em nosso estudo, no seguimento de 47 e 44 meses respectivamente, já apresentam uma diferença na SLD de *RCB*-III e pCR de 18,8%, e na população original do estudo (com 60 meses de seguimento) a diferença é 36,3%. Observa-se, diante disso, apesar do menor tempo de seguimento em

comparação com a publicação original, clara relação de tendência das curvas de sobrevida, que apresentam mesmo formato e significância estatística em nosso estudo em comparação com a publicação original.

Em comparação aos trabalhos de validação da ferramenta *RCB* já publicados (28,30), nossa casuística é maior quando comparada a ambos ($n = 347$ Brazilian women (estudo atual) versus $n = 45$ American women ⁽²²⁾ versus $n = 184$ Austrian women ⁽²³⁾), sendo nossa população semelhante em número à da publicação original de Symmanns et al. ($n=382$, sendo 241 coorte de seguimentos e 141 coorte de validação) ^(17, 22, 23).

A composição de nossa amostra também foi semelhante a da publicação original, sobretudo quando comparada à coorte de validação. A média de idade foi semelhante (49,39 anos x 50,8 anos, $p=0,2$) e as pacientes apresentavam estágio clínico mais avançado, sendo 66,1% x 63% com linfonodos positivos, 97,1% x 100% estágio II/III. Em contrapartida, nossa amostra teve maior composição de mulheres acima de 50 anos (51,3%), e a da publicação de Symmans et al. apresentava a maioria de pacientes com menos de 50 anos (51,8%) ^(16, 17). O perfil hormonal dos tumores foi semelhante, sendo em nossa amostra a maioria composta por tumores luminais (45,5% x 60 %) e com 10,8% de Her2 positivo (12,8 % na amostra de Symmans et al., em 2007).

O tratamento quimioterápico utilizado em nosso protocolo institucional não foi semelhante ao da publicação original, onde se utilizou FAC (fluoracil, doxorrubicina e ciclofosfamida) por 3 meses seguido de cirurgia e 3 meses de quimioterapia adjuvante na coorte validação, e protocolo de 6 meses de

FAC seguido de cirurgia na coorte seguimento. O protocolo de tratamento neoadjuvante para mama da instituição ICESP utiliza o esquema ACT/TAC (ciclofosfamida, doxorrubicina e taxano) por 6 meses, com adição de Herceptin® para pacientes Her2 positivas, seguido de cirurgia e mais 6 meses de Herceptin® adjuvante para pacientes Her2 positivas. Isso pode explicar as maiores taxas de pCR em nossa casuística pela adição de taxano e mais tempo de tratamento neoadjuvante quando comparada à coorte de Symmans et al. (31% x 16%=coorte validação e 23%=coorte seguimento ou 31% x 20,4 %=coortes somadas) ⁽¹⁶⁾.

Em relação à predição de prognóstico da ferramenta RCB, obtivemos valores semelhantes aos estudos de validação já publicados anteriormente na literatura; e nossa população pode ser considerada altamente miscigenada quando comparada às populações austríaca e americana onde foram validadas. Na população do estudo de Nahleh e col. ⁽²²⁾, na análise multivariada de regressão COX, o *RCB* foi preditor independente de sobrevida livre de doença (HR: 1,59; 95% CI: 1,04 to 2,43; p =0,033), enquanto a pCR não foi (HR: 0,90; 95% CI: 0,52 to 1,57; p = 0,7). Na população do estudo de Muller et al., os altos índices de RCB estavam associados à recorrência (median index: 2,34 vs. 1,39 points, rank-sum $p<0,0001$), redução de sobrevida livre de doença (hazard ratio [HR] = 1,80, 95% confidence interval [CI] 1,44–2,24, $p<0,0001$) e redução de sobrevida global (HR 1,96, 95% CI 1,49–2,59, $p<0,0001$) ⁽²³⁾.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Diante disso, na análise de nossos resultados, demonstramos a associação independente entre o escore *RCB* e a curva de sobrevida livre de doença, ajustada por potenciais variáveis confundidoras, o que nos permite comprovar a eficácia do escore e validar seu uso na população brasileira.

O uso dessa ferramenta em nossa prática clínica fornecerá um parâmetro mais detalhado do prognóstico nas pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante por estádios mais avançados de câncer de mama ao diagnóstico.

Isso pode permitir uma abordagem mais individual de cada paciente, reduzindo o peso determinístico prognóstico da presença ou não de resposta patológica completa ao final do tratamento neoadjuvante.

Por ser uma ferramenta online de fácil acesso e carregada a partir de valores derivados do anatomopatológico da paciente que, geralmente, já estão presentes no laudo cirúrgico, o uso da categorização pelo *RCB* pode ser facilmente calculado pelo mastologista e pelo oncologista na consulta de rotina pós-cirúrgica, fornecendo assim valores prognósticos de recidiva fidedignos e validados em nossa população para o seguimento das mulheres de forma individualizada.

7 ANEXO

Anexo A – Aprovação do CEP-ICESP

PARECER DE AVALIAÇÃO

Registro NP 856/15

Referente à solicitação de execução de Emenda ao estudo "Câncer de mama localmente avançado: A cirurgia conservadora após quimioterapia adjuvante é oncolologicamente segura naquelas pacientes com indicação restrita de mastectomia?".

Pesquisador Responsável: Dra. Bruna Salani Mota

Pesquisador Executante: Dra. Gabriela Boufelli de Freitas

APRESENTAÇÃO DO PROJETO

Estudo retrospectivo que pretende avaliar 703 pacientes com câncer de mama localmente avançado (CMLA) - Estádio III, tratadas no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HC-FMUSP) no período de janeiro/2010 a janeiro/2015 que foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante elou hormonioterapia neoadjuvante seguida de tratamento cirúrgico local e complementação com radioterapia quando indicado. O objetivo principal é analisar a casuística das pacientes com intuito de avaliar os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de doença das pacientes. Este trabalho contribuíra para decisão terapêutica em pacientes portadora de doença localmente avançada, onde a cirurgia conservadora nestes casos ainda é questionável.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A AVALIAÇÃO

1. Trata-se de uma Emenda ao Projeto de Pesquisa já aprovado no CEP.
2. A Emenda propõe a inclusão de um objetivo secundário para validação externa do índice prognóstico "Residual Cancer Burden (RCB)".

3. Recomenda-se adequação da página 6 do Projeto de Pesquisa no trecho em parênteses ("colocar fórmula").

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Conforme a Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas:

- Antes do início das atividades do projeto, submeter para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMUSP; Compartilhar o parecer do CEP — FMUSP com o Núcleo de Pesquisa — ICESP;
- Comunicar o Núcleo de Pesquisa — ICESP e CEP — FMUSP diante de quaisquer alterações no projeto; • Submeter para apreciação do CEP — FMUSP um relatório de acompanhamento do estudo periodicamente, conforme exigência do Comitê; Compartilhar o relatório e o parecer do CEP — FMUSP com o Núcleo de Pesquisa — ICESP;
- Ao final do estudo, enviar o relatório final, assim como resultados que se tornaram públicos (artigos, defesa de tese, apresentação em congressos, entre outros) para o CEP — FMUSP; Compartilhar o relatório final, os resultados e o parecer do CEP — FMUSP com o Núcleo de Pesquisa — ICESP;

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA

Atenciosamente,

ão Científica de Ensino e Pesquisa - CCEP

São Paulo, 17 de abril de 2019.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil - Biênio 2018-2019. Rio de Janeiro: Inca - Instituto Nacional do Câncer; 2018.
2. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, Barrios C, Cronemberger E, Queiroz GS, Cordeiro de Lima V, Júnior RF, Couto J, Emerenciano K, Resende H, Crocamo S, Reinert T, Van Eyli B, Nerón Y, Dybal V, Lazaretti N, de Cassia Costamillan R, Pinto de Andrade DA, Mathias C, Vacaro GZ, Borges G, Morelle A, Filho CAS, Mano M, Liedke PER. Advanced stage at diagnosis and worse clinicopathologic features in young women with breast cancer in Brazil: A subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol*. 2019;5:1-10.
3. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, Gomes AJS, Adam Van Eyll BMHR, Gimenes DL, Crocamo S, Freitas-Junior R, Lago LD, Queiroz GS, Jobim de Azevedo S, Rosa DD, Delgado G, Borges GS, Verônica do Nascimento Y, Zaffaroni F, Martínez-Mesa J, Barrios CHE. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast*. 2019;44:113-9.
4. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-93.

5. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006;24 (13):2019-27.
6. Nowak AK, Wilcken NRC, Stockler MR, Hamilton A, Gherzi D. Systematic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5(6):372-80.
7. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, Taghian A, Wickerham DL, Wolmark N. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3960-6.
8. Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, Teo CHY, Macklin EA, Koerner FC, Taghian AG, Brachtel EF. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: A comparison between classifications and their practical application. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(8):1074-82.
9. Mittendorf EA, Vila J, Tucker SL, Chavez-MacGregor M, Smith BD, Symmans WF, Sahin AA, Hortobagyi GN, Hunt KK. The neo-bioscore update for staging breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy incorporation of prognostic biologic factors into staging after treatment. *JAMA Oncol*. 2016;2(7):929-36.
10. Steenbruggen TG, van Seijen M, Janssen LM, van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Vrancken Peeters MJTDF, Wesseling J, Lips EH, Sonke GS. Prognostic value of residual disease after neoadjuvant therapy in HER2-

positive breast cancer evaluated by residual cancer burden, neoadjuvant response index, and Neo-BioSCore. *Clin Cancer Res.* 2019;25(16):4985-92

11. Farrugia DJ, Landmann A, Zhu L, Diego EJ, Johnson RR, Bonaventura M, Soran A, Dabbs DJ, Clark BZ, Puhalla SL, Jankowitz RC, Brufsky AM, Lembersky BC, Ahrendt GM, McAuliffe PF, Bhargava R. Magee Equation 3 predicts pathologic response to neoadjuvant systemic chemotherapy in estrogen receptor positive, HER2 negative/equivocal breast tumors. *Mod Pathol.* 2017;30(8):1078-85.

12. Tan W, Luo W, Jia W, Liang G, Xie X, Zheng W, Song E, Su F, Gong C. A combination of Nottingham prognostic index and IHC4 score predicts pathological complete response of neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor positive breast cancer. *Oncotarget.* 2016;7(52):87312-22.

13. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, Kau SW, Fornage B, Sahin A, Broglio K, Singletary SE, Valero V. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9304-11

14. Thomas E, Holmes FA, Smith TL, Buzdar AU, Frye DK, Fraschini G, Singletary SE, Theriault RL, McNeese MD, Ames F, Walters R, Hortobagyi GN. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: Long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2294-302.

15. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12(5):320-7.

16. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniecka A, Hennessy B, Green M, Buzdar AU, Singletary SE, Hortobagyi GN, Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414-22.
17. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, Walls A, Bousamra A, Ramineni M, Sinn B, Hunt K, Buchholz TA, Valero V, Buzdar AU, Yang W, Brewster AM, Moulder S, Pusztai L, Hatzis C, Hortobagyi GN. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1049-60.
18. Campbell JI, Yau C, Krass P, Moore D, Carey LA, Au A, Chhieng D, Giri D, Livasy C, Mies C, Rabban J, Sarode VR, Singh B, Esserman L, Chen YY. Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):181-91.
19. Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'hern R, Nerurkar A, Jones RL, Hills M, Detre S, Pinder SE, Symmans WF, Dowsett M. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2015;26(1):75-80.
20. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, Noda S, Takashima T, Onoda N, Tomita S, Motomura H, Ohsawa M, Hirakawa K, Ohira M. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC Cancer.* 2017;17(1):888.

21. Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracin C, Downs-Kelly E, Morkowski J, Gould R, Symmans WF. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod Pathol*. 2015;28(7):913-20.
22. Nahleh Z, Sivasubramaniam D, Dhaliwal S, Sundarajan V, Komrokji R. Residual cancer burden in locally advanced breast cancer: A superior tool. *Curr Oncol*. 2008;15(6):271-8.
23. Müller HD, Posch F, Suppan C, Bargfrieder U, Gumpoldsberger M, Hammer R, Hauser H, Dandachi N, Prein K, Stoeger H, Lax S, Balic M. Validation of residual cancer burden as prognostic factor for breast cancer patients after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4274-83.
24. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-59.