

CÂNCER DE MAMA HER2 SUPEREXPRESSO: SOBREVIDA, PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO

Her2 overexpressed breast cancer: survival, clinical and
epidemiological profile

Emilli Cristina Dos Santos¹; Juliano Sartori²

¹ Acadêmica de Medicina na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus de Erechim. *E-mail*: emilli.cris97@gmail.com

² Médico oncologista clínico, Doutor em Gerontologia Biomédica e Professor do curso de medicina da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus de Erechim.

Data da submissão: 06/05/2023 - Data do aceite: 24/10/2023

RESUMO: As neoplasias mamárias são os tumores malignos mais diagnosticados, no mundo, e os que mais acometem a população feminina. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou cerca de 74 mil novos casos de câncer de mama a serem diagnosticados, nos próximos três anos. É uma doença com características heterogêneas, com forte influência de fatores ambientais, reprodutivos, epigenéticos e genéticos; ainda, é um desafio na área médica. Caracterizado por suas características anatomopatológicas, o tipo mais frequente é o carcinoma ductal infiltrante. Suas características moleculares, delimitadas pela imuno-histoquímica, permitem um tratamento-alvo, como o câncer de mama HER 2 superexpresso, que se beneficia de terapias anti-HER2. Com base no exposto, como metodologia, apresenta-se um estudo de coorte, retrospectivo e prospectivo, de pacientes com diagnóstico de câncer de mama HER2 superexpresso, no período de 2005 a 2021. O estudo foi realizado no Centro de Oncologia Clínica e Radioterapia de Erechim, e contou com a participação de 17 mulheres. Por meio deste estudo, delineou-se o perfil clínico da coorte, que se caracterizou por: idade média de 55 anos; caucasianas; sobrepeso; com tumores diagnosticados em estágio clínico precoce, e perfil molecular relacionado ao *status* hormonal. A sobrevivência global é estimada em 93,75%, no período de 2007 a 2021.

Palavras-chave: Câncer de mama. Genes HER2. Sobrevida.

ABSTRACT: Breast neoplasms are the most diagnosed malignant tumors in the world, and the ones that most affect the female population. In Brazil, the National Cancer Institute estimated around 60,000 new cases of breast cancer to be diagnosed in the next three years. It is a disease with heterogeneous characteristics, with strong influence of environmental, reproductive, epigenetic and genetic factors. It is also a challenge in the medical field. Infiltrating ductal carcinoma is the most common type characterized by its anatomopathological characteristics. Its molecular characteristics, delimited by immunohistochemistry, allow targeted treatment, such as HER2 overexpressed breast cancer, which benefits from targeted therapies. The present study used a retrospective and prospective cohort study of patients diagnosed with breast cancer as methodology HER2 overexpressed from 2005 to 2021. The study was carried out at Centro de Oncologia Clínica e Radioterapia de Erechim (Clinical Oncology and Radiotherapy Center of Erechim), which was attended by 17 women. Through this study, the clinical profile of the cohort was outlined, which was characterized by: average age of 55 years old, Caucasian, overweight, with tumors diagnosed at an early clinical stage and molecular profile related to hormonal status. Overall survival is estimated at 93.75% in the period from 2007 to 2021.

Keywords: Breast cancer. HER 2 genes. Survival

Introdução

O câncer de mama é, atualmente, a neoplasia maligna mais prevalente nas populações femininas, estando atrás, apenas, dos tumores de pele não melanoma. Segundo o estudo GLOBOCAN, realizado pela *International Agency for Research on Cancer*, as neoplasias mamárias foram os tumores mais diagnosticados durante a pandemia, causada pela Covid-19, sendo cerca de 2,2 milhões de novos casos (Shung; Ferlay; Siegel *et al.*, 2021). Além disso, o estudo GLOBOCAN constatou que a neoplasia mamária foi a principal causa de morte por câncer, na população feminina mundial, representando cerca de 684 mil novos óbitos. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou, para o triênio 2023- 2025, cerca de 74 mil novos diagnósticos de câncer de mama por ano (Brasil, 2022).

Nesse contexto, os estudos epidemiológicos regionais são relevantes e esta pesquisa tem como objetivo investigar as características clínicas de participantes acometidas de câncer de mama com perfil molecular HER2 superexpresso. Busca descrever características epidemiológicas, clínicas, além de estimar a sobrevida de participantes recrutadas para a pesquisa. A amostra constituiu-se com base em um estudo de coorte, retrospectivo e prospectivo, por meio do acesso aos registros de prontuário médico de participantes com o diagnóstico de câncer de mama HER2 superexpresso. O estudo realizou-se no Centro de Oncologia Clínica de Erechim (COC).

Metodologia

O presente estudo delinea-se como de coorte, retrospectivo e prospectivo, com seguimento de participantes para o desfecho esperado na região Norte do Rio Grande Do

Sul. De um total estimado de 768 casos de câncer de mama, no período de 2005 a 2021, atendidos no Centro de Oncologia Clínica de Erechim (COC), 55 casos preenchem os critérios de inclusão molecular para câncer de mama HER2 superexpresso, que representou 7,16%. Para o recrutamento, realizou-se contato telefônico com 26 acometidas pela doença e 3 famílias de acometidas que já haviam falecido; 26,9% não atenderam ao contato; 3,84% não aceitaram participar do estudo, e 66,6% dos familiares optaram por não permitir a coleta de dados de suas familiares falecidas, para composição do grupo proposto. Foram recrutadas 17 participantes, que aceitaram participar da composição da coorte, representando 30% do total de casos de câncer de mama HER2. Para o desenvolvimento e tabulação dos dados, foram utilizados os dados de 16 participantes. As variáveis pesquisadas, por meio de instrumento de coleta de dados, foram: reprodutivas, clínicas, características tumorais e datas para estimar a sobrevivência das pesquisadas. As variáveis supracitadas foram obtidas pelo acesso ao prontuário das participantes. Os dados foram tabelados, categorizados e gerados em planilha do *software* Excel®. A revisão bibliográfica, que foi substrato para o desenvolvimento do artigo, foi retirada das plataformas *online* PUBMED®, Esmo®, Science Direct®, Elsevier®, National Cancer Institute, e Instituto Nacional Do Câncer.

O projeto de pesquisa do presente estudo foi previamente analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus de Erechim, pelo parecer consubstanciado de número 4.644.709.

Referencial Teórico

O câncer de mama é uma neoplasia heterogênea, complexa, e o seu manejo é um

desafio, na atualidade. A doença é de causa multifatorial, sendo resultado da combinação de fatores genéticos, epigenéticos, envelhecimento e estilo de vida. Os fatores de risco incluem obesidade, idade avançada, nuliparidade, uso de hormônios endógenos, como anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal, menopausa precoce, histórico familiar de câncer de mama e hereditariedade (Lopes; Chammas; Iyeyasu, 2013). De acordo com os dados estimados para o triênio 2023-2025, pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), a idade média para desenvolvimento do câncer de mama é por volta dos 50 anos (Brasil, 2022).

A obesidade é uma condição clínica, resultado da união de hábitos de vida, nível socioeconômico e processos culturais; está relacionada com aumento de morbidade e mortalidade da população geral. Atualmente, o cálculo do índice de massa corporal (peso em kg/ metros²) é o parâmetro mais utilizado para avaliar o peso ideal. Considera-se um IMC normal o valor máximo de 25 kg/m² como resultado; o valor de 25 a 29,9 kg/m² é caracterizado como sobrepeso; a média de IMC maior que 30 kg/m² é utilizada para admitir o critério de obesidade para o indivíduo. Em relação às neoplasias mamárias, há indícios que mulheres com ganho de peso importante, no período de pré-menopausa, ou com IMC admitido para obesidade, tenham maior risco para desenvolvimento de câncer de mama. Por outro lado, o risco de desenvolvimento de câncer de mama, no período pós-menopausa, está relacionado à quantidade de estrogênio convertido, periféricamente, nas células do tecido adiposo. Nessa situação, observa-se que, independentemente do valor do IMC, uma maior composição corporal de gordura está relacionada ao desenvolvimento neoplásico. Além disso, a presença da hiperinsulinemia e sua correlação direta em casos de IMC elevado em pacientes pós-

menopausa, com risco para desenvolvimento de câncer de mama (Apovian, 2016).

O câncer de mama tem maior ocorrência em mulheres de ascendência europeia, com maior incidência de tumores de mama com receptores de estrogênio positivos. Em relação às demais características populacionais, de modo geral, o câncer de mama tende a surgir em idade mais jovem e de forma mais agressiva. Isso se deve a diferenças genéticas e fatores socioeconômicos e ambientais, além de estar relacionado ao acesso à saúde. As mutações genéticas, presentes em câncer de mama, contribuem para o processo de carcinogênese, podendo ser divididas em herdadas e adquiridas (Kumar; Abbas; Aster, 2018).

As principais localizações, encontradas nos tumores mamários, são no quadrante superior externo, em geral 50%, seguido pela porção central da mama (20%). 4% das pacientes possuem tumores primários em mamas bilateralmente, ou lesões multifocais na mesma mama (Kumar; Abbas; Aster, 2018).

As neoplasias mamárias, atualmente, são classificadas de acordo com o tipo histológico, apresentado no exame de biópsia das lesões, sendo caracterizadas como: carcinomas ductais *in situ*; carcinomas ductais invasores; carcinomas lobulares: carcinomas inflamatórios. Os mais prevalentes são os carcinomas ductais invasores, seguidos pelos lobulares (Kumar; Abbas; Aster, 2018). Mais especificamente, os tumores mamários, também, são categorizados de acordo com os receptores moleculares, que se expressam na superfície de suas células e que são identificadas por meio do exame de imuno-histoquímico (Feng; Spezia; Huang *et al.*, 2018).

Os tumores mamários compõem fenótipos moleculares variados, que são determinados mediante exames de imuno-histoquímica. Essa categorização é necessária para determinar qual o tipo de terapia oncológica será empregado no manejo terapêutico, po-

dendo ser individualizado, de acordo com cada caso, e tendo em vista a influência desses receptores, além da forma como terão resposta ao tratamento. Os principais marcadores celulares expressos são: o receptor de estrogênio (RE), o receptor de progesterona (RP), e o fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Esses receptores caracterizam as neoplasias em subtipos: Luminal A; Luminal B; HER2 superexpressos, e triplo negativos (Feng; Spezia; Huang *et al.*, 2018).

Os cânceres de mama com receptores hormonais positivos e HER2 positivo estão associados a melhores taxas de sobrevida em relação aos cânceres de mama negativos para receptores hormonais e HER2 positivos. É bem estabelecido que a maioria dos tumores de mamas positivos para receptores de estrogênio, também expressam positividade para progesterona, embora os níveis de progesterona sugiram via de sinalização para receptores de estrogênios intactos (Choong; Cullen; Sullivan, 2020).

Os tumores HER2 superexpressos representam cerca de 15% dos tumores mamários; de modo geral, apresentam alta expressão do fator de crescimento epidérmico humano e ausência de expressão de receptores de estrogênio e progesterona. Tendo em vista essa superexpressão gênica, esses tumores apresentam proliferação celular acelerada (KI67), alto grau de metastização e prognósticos ruins. Entretanto, quando são diagnosticados, precocemente, podem ter melhor prognóstico e maior eficácia no tratamento, por meio do emprego das terapias-alvo específicas, no caso, anti-HER2. Dentre as principais estratégias terapêuticas utilizadas com sucesso, estão as terapias-alvo anti-HER2, destacando-se o Trastuzumabe, o Pertuzumabe, dentre outros, que são medicamentos injetáveis, empregados com a finalidade, especificamente, de bloqueio da proteína HER2 superexpressa (Feng; Spezia; Huang *et al.*, 2018).

O HER2 é uma proteína, normalmente, expressa em baixos níveis perante às células do epitélio de múltiplos órgãos do corpo humano. Nessas células epiteliais mamárias, sem mutação, ela é expressa em cerca de até duas (2) cópias do gene HER2 e vinte (20) mil receptores. Quando mutados em células de câncer de mama, amplifica-se em até cinquenta (50) cópias do gene HER2 e os receptores celulares aumentam até cem (100) vezes, denominada de superexpressão das proteínas e resultando em até dois (2) milhões de receptores na superfície da célula tumoral. Além do câncer de mama, a superexpressão de HER2 foi relatada em tumores localizados em outros órgãos, como ovários, cólon, bexiga e esôfago, incluindo o carcinoma endometrial seroso uterino (Furrer; Paquet; Dioro *et al.*, 2018).

Atualmente, é bem aceito pela comunidade científica que o câncer de mama é uma neoplasia heterogênea, em termos de proliferação e diferenciação. Nos últimos anos, as técnicas de estudo de micro arranjo permitiram a identificação de subtipos específicos de neoplasias mamárias. Um desses subtipos é o câncer de mama enriquecido com receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O HER2 é um receptor transmembrana de superfície celular da tirosina quinase. O gene amplificado de HER2 no braço longo do cromossomo 17, é o responsável pela superexpressão dessa proteína em cânceres de mama HER2 superexpresso. A superexpressão genética e proteica de HER2 produz células tumorais aberrantes, com alto grau de proliferação. Além disso, outros fatores de crescimento epidérmico humano já foram identificados nessas células, como HER1 e HER4, todos com papel similar ao HER2 (Furrer; Paquet; Dioro *et al.*, 2018).

A expressão, amplificação ou superexpressão do gene HER2 mutado, e superexpressão das proteínas, podem ser identifica-

das no teste de imuno-histoquímica de células mutadas, em que a pontuação é quantificada, de acordo com a coloração específica para os receptores HER2 celulares. Coloração fraca, ou incompleta, é pontuada como negativo, ou 1 cruz (+); duvidoso, ou 2 cruz (+), sendo necessário complementar o estudo de HER2, com o teste de hibridização *in situ* ou FISH, em que marcadores fluorescentes são detectados em nível de DNA celular, o que permite verificar a quantidade média de cópias do gene HER2 presente nas células (Furrer; Paquet; Dioro *et al.*, 2018).

Os cânceres de mama HER2 superexpressos são caracterizados como de pior prognóstico, devido à essa característica de amplificação proteica. Essas neoplasias ocorrem em cerca de 15 a 20% de mulheres com diagnóstico de câncer de mama. Devido ao prognóstico reservado dessas neoplasias, são pacientes elegíveis para o uso de terapias-alvo anti-HER2, como o Trastuzumabe, anticorpo monoclonal, dirigido para combater as células com expressão de HER2. Outra terapia empregada no tratamento da citada neoplasia, é o Lapatinib, inibidor da tirosina intracelular, presente nas células com expressão de HER2. Tem-se bem estabelecido que a associação de Transtuzumabe com quimioterapia apresenta melhora significativa no desfecho clínico, quando tratado, precocemente, em voluntárias com a doença, em estágio inicial, e voluntárias em metástase. O Lapatinib, associado a outras drogas, como a Capacetabina, foi empregado em voluntárias, que progrediram em tratamento com Trans-tuzumabe (Furrer; Paquet; Dioro *et al.*, 2018).

Em relação à terapia neoadjuvante, foi identificada a perda da expressão de HER nos tumores mamários HER2 superexpressos, em cerca de 40% das voluntárias com doença residual, bem como houve uma redistribuição de subtipos de tumores mamários, após as terapias com as drogas anti-HER2 (Pernasa; Tolaney, 2020).

Atualmente, os dados apresentam que cerca de 50% das participantes desenvolvem metástase cerebral, com morbidade e mortalidade significativa. A média geral de sobrevida para tumores HER2 mamários gira em torno de 8 anos, e cerca de 3 anos em pacientes, de acordo com o estudo *CLEOPATRA*. Os principais efeitos colaterais do uso das terapias-alvo anti-HER2, descritas acima, cursam com toxicidade cardiovascular e gastrointestinal. Apesar da melhora significativa de sobrevida das voluntárias HER2 positivas, principalmente quando diagnosticadas em estágio inicial, aproximadamente 15% das pacientes têm retorno tumoral e desenvolvimento de metástase em sistema nervoso central (Choong; Cullen; Sullivan, 2020).

Ensaio clínico demonstram benefício significativo para esses tumores, com o uso do Transtuzumabe, sendo adicional a outras terapias empregadas, em combinações quimioterapêuticas, ou usado sozinho. Os medicamentos anti-HER2 demonstram significativa melhora de sobrevida livre de doença,

com o Transtuzumabe adicional à terapia de tratamento dos tumores com quimioterapia adjuvantes, seja HER2 superexpresso, com estudo FISH e negativo, sugerindo papel fundamental da superexpressão das proteínas HER2. Isso é comprovado, se comparado a tumores HER2 amplificados. Entretanto, os mecanismos e a diferença de resultados entre os tipos neoplásicos não estão bem compreendidos. Recentemente, houve inclusão de testes genéticos na prática clínica, para identificar mutação do gene *Cerb*, ou HER2/neu em voluntárias com câncer de mama metastático. O uso seria direcionado para indicação e aprimoramento de tratamento clínico de câncer de mama com expressão de HER2 (Horimoto; Ishizuka; Ueki *et al.*, 2022).

Resultados e Discussões

No período delimitado para composição da coorte, foram atendidos 768 casos de cân-

Tabela I. Características epidemiológicas da coorte de pacientes com câncer de mama HER2 superexpresso

Raça	Branca	93,75% (n:15)
	Outra	6,25%(n:1)
Gestação	Sim	56,25% (n:9)
	Não	43,75% (n:7)
Uso de anticoncepcional	Sim	68,75% (n:11)
	Não	18,75% (n:3)
	Sem registro	12,50% (n:2)
Tipo de anticoncepcional utilizado	Anticoncepcional Oral	62,50 % (n:10)
	Diu	6,25% (n:1)
	Sem registro	31,25% (n:5)
Uso de terapia de reposição hormonal	Sim	12,50% (n:2)
	Não	75,00% (n:12)
	Sem registro	12,50% (n:2)
Histórico familiar de câncer	Sim, câncer de mama	37,50% (n:6)
	Não	18,75 (n:3)
	Não sabe	43,75% (n:7)

cer de mama; 55 casos foram diagnosticados como câncer de mama HER2 superexpresso, o que representa 7,16%. A coorte de participantes da pesquisa foi composta por 17 participantes, ou seja, 30% do total de mulheres acometidas pela doença supracitada. Desse grupo, 87,5 % provenientes da região Norte do estado do Rio Grande do Sul, 6,5 % provenientes de outras regiões do RS, e outros 6,0 % provenientes do estado de Santa Catarina. Desse grupo, a média etária foi de 55,81 anos, com desvio padrão de $\pm 13,17$ anos. Em relação à idade do diagnóstico de câncer, obteve-se uma média de 52,12 anos, com desvio padrão de $\pm 15,17$ anos.

A média de índice de massa corporal das participantes, componentes da coorte, resultou em 26,77 kg/m², com desvio padrão de 5,73 kg/m². Isso demonstra a presença de sobrepeso no grupo pesquisado, corroborando com dados da literatura, que relacionam o sobrepeso/obesidade com a maior incidência de câncer de mama.

A coorte de participantes foi composta, em sua maioria, por mulheres autodeclaradas brancas, representando 93,75% do total, o que confirma a prevalência encontrada nos dados epidemiológicos de literatura vigente. Os dados reprodutivos apontaram uma pequena prevalência percentual de participantes que gestaram, representando 56,25%. Em relação à amamentação, os dados gerados foram: 50% das participantes amamentaram, e 50% não tiveram sucesso na prática. Em relação ao uso de métodos contraceptivos, 68,75% utilizaram algum método anticoncepcional durante a vida, sendo o principal citado, nos prontuários das participantes, o anticoncepcional oral, sendo 62,50% do total. Por outro lado, a terapia de reposição hormonal pós-menopausa foi utilizada somente por 12,50% das participantes da pesquisa. O histórico familiar de câncer, que é um fator importante para risco de desenvolvimento de câncer de mama, principalmente de origem familiar, verificou-se em somente 37,50% dos prontuários médicos.

Tabela II. Características clínicas da coorte de pacientes com câncer de mama HER2 superexpresso

Localização de tumores na mama	Quadrante superolateral	31,25% (n:5)
	Quadrante superomedial	6,25% (n:1)
	Quadrante inferomedial	6,25% (n:1)
	Peri e retro mamilar	18,75% (n:3)
	Outra localização	37,50% (n:6)
Estadiamento clínico (TNM)	Estágio 1	12,50% (n:2)
	Estágio 2	50,00% (n: 8)
	Estágio 3	25,00% (n:4)
	Estágio 4	12,50% (n:2)
Tamanho tumoral	Tumor >1,0 <2,0 cm	37,50% (n:6)
	Tumor >2,0 <5,0 cm	56,25% (n:9)
	Tumor <5,0 cm	6,25% (n:1)
Escore de Nottingham	Médio grau	81,25% (n:13)
	Alto grau	18,75% (n: 3)
Status Linfonodal	Metástases 1 a 3 ln	37,50 % (n:6)
	Metástases 4 ou + ln	6,25% (n:1)
	Sem metástases	56,25% (n:9)
Invasão Angiolinfática	Presente	6,25% (n:1)
	Ausente	87,50% (n:14)
	Sem registro	6,25% (n:1)

Quanto à localização dos tumores mamários, os dados obtidos foram oriundos dos exames anatomopatológicos, constantes em prontuário médico. Pode-se observar a prevalência dos dois locais com maior ocorrência de lesões tumorais, sendo a primeira “outras localizações tumorais”, mas que, em sua grande maioria, é citada como junção de quadrantes laterais da mama e quadrante supero lateral mamário (31,25%), que representa porção da parte externa da mama. Outro local com certa frequência de lesões é a peri ou retro mamilar, representando 18,75% dos tumores.

O estadiamento clínico encontrado na coorte estudada demonstra 12,50 % em estágio clínico 1; 50% das voluntárias sendo diagnosticadas em estágio clínico 2, e 25% em estágio clínico 3, corroborando com a literatura descrita. Já em relação ao tamanho das lesões tumorais, encontradas nos exames de imagem realizados, e peças anatômicas em voluntárias, que tiveram como tratamento o procedimento cirúrgico de mastectomia ou setorectomia, os registros apontaram um percentual de 56,25 % dos tumores medindo mais que 2 centímetros e menos de 5 centímetros. Os tumores apresentaram, em sua maioria, grau moderado de crescimento (81,25%), expresso por meio de *Score de Nottingham*, nos estudos anatomopatológicos. Já em relação ao en-

volvimento linfonodal, ele esteve ausente em 56,25% das participantes; da mesma forma, a invasão angiolinfática não foi detectada em 87,50% dos estudos anatomopatológicos. Em relação às metástases a distância, esta foi observada em duas participantes da pesquisa (12,50%). Em uma participante, o sítio de metástase identificado foi em ovários. A outra participante do estudo apresentou metástase de câncer de mama, e não fez parte dos dados categorizados na tabela, pois o tumor de mama primário apresentou ausência de expressão HER2 na lesão primária. Entretanto, durante o tratamento, apresentou metástase cerebral, que foi verificada por meio de exame anatomopatológico da lesão encefálica, aparecendo um tecido compatível com carcinoma mamário, sendo caracterizado em estudo imuno-histoquímico como HER2 enriquecido (2+). Por ser caracterizado como indefinido, foi realizada análise complementar por método FISH, resultando em superexpressão de proteínas HER2.

O exame de imuno-histoquímica foi utilizado para identificar o perfil hormonal expresso nas células tumorais, e presença de produção de proteínas, que pudessem ser produto de mutações genéticas; da mesma forma, para auxiliar na definição do protocolo de tratamento a ser empregado, de forma individualizada, para as participantes. Os

Tabela III. Perfil imuno-histoquímico e molecular dos tumores HER2 superexpresso identificado na coorte estudada

Receptor de estrogênio	Positivo	81,25% (n:13)
	Negativo	18,75% (n:3)
Receptor de progesterona	Positivo	75,00% (n:12)
	Negativo	25,00% (n:4)
KI-67	positivo escore >14%	81,25% (n:13)
	Negativo	6,25% (n:1)
	Sem registro	12,50% (n:2)
Proteína p53	Negativo	6,25% (n:1)
	Sem registro	93,75% (n:15)
BRCA 1 e 2	Ambos negativos	31,25% (n:5)
	Sem registro	68,75 (n:11)

receptores hormonais estudados foram de estrogênio (RE), estando presente em 81,25% dos casos; e de progesterona (RP), sendo positivo em um total de 75% das participantes. Em relação ao índice de proliferação celular (KI 67), 81,25% foram determinados como positivo e de alto grau (score >14%); 12,50% estavam sem registro em prontuário, devido ao exame não ter sido realizado com frequência, na época de seus diagnósticos. A proteína P53 não foi encontrada, na maioria dos prontuários médicos. Em relação à pesquisa dos genes *Breast Cancer 1 (BRCA1)* e *Breast Cancer 2 (BRCA2)*, as voluntárias que fecharam critério clínico para a pesquisa dos genes supracitados, representam um total de 31,25% negativo; as 68,75% restantes não tinham o registro em prontuário, ou por não fecharem critério clínico para a pesquisa da mutação genética, ou por fatores econômicos pessoais, que não permitiram a realização do referido exame.

Percebe-se que o primeiro tratamento realizado pela coorte foi, principalmente, o procedimento cirúrgico nas mamas, para re-

tirada de lesão, sendo quantificado em 50%. O segundo tratamento mais empregado foi a quimioterapia neoadjuvante, para redução de volume tumoral, representando cerca de 37%. Já em relação à combinação de tratamentos empregados, 50% das participantes foram submetidas ao procedimento cirúrgico e, posteriormente, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia.

Antes da introdução do medicamento Transtuzumabe, anticorpo monoclonal alvo para as proteínas HER2, os tumores mamários com HER2 positivo eram associados a fenótipos agressivos, com taxa de recorrência tumoral alta e sobrevida baixa. O uso de quimioterapia, associada ao emprego do Transtuzumabe, para tumores HER2 positivos melhorou, significativamente, a sobrevida livre de participantes acometidas pela doença, bem como a sobrevida global de mulheres, com tumores, diagnosticadas em estágio inicial e avançado. Dessa forma, permanece como tratamento adjuvante padrão de poliquimioterapia com Transtuzumabe no tratamento da referida neoplasia.

Tabela IV. Tratamento realizado pela coorte de pacientes com câncer de mama HER2 superexpresso

Primeiro tratamento realizado	Cirurgia	50,00% (n:8)
	Quimioterapia neoadjuvante	37,50% (n:6)
	Quimioterapia + biológico neoadjuvante	6,25% (n:1)
	Outro tratamento	6,25% (n:1)
Combinação de tratamentos realizados	Cirurgia + quimioterapia + hormonioterapia	6,25% (n:1)
	Cirurgia + quimioterapia + hormonioterapia + terapia alvo anti-HER2	25,00% (n: 4)
	Cirurgia + radioterapia + quimioterapia + hormonioterapia + + terapia alvo anti-HER2	50,00% (n:8)
	quimioterapia + + terapia alvo anti-HER2	12,50% (n:2)
	Outra combinação de tratamento	6,25% (n:1)

Tabela V. Sobrevida da coorte de pacientes com câncer de mama HER2 superexpresso

Segue em tratamento	Sim	87,50% (n:14)
	Não	12,50% (n:2)
Curou-se	Sim	6,25% (n:1)
	Não	93,75% (n:15)
Faleceu	Sim	6,25% (n:1)
	Não	93,75% (n:15)

Até o fim da execução do estudo, 87,50% das voluntárias seguiam em tratamento oncológico, com terapia direcionada ao câncer de mama HER2 superexpresso. Todas as voluntárias estavam em uso de terapia-alvo anti-HER2. 6,25% do total de voluntárias apresentaram cura do câncer de mama HER2 superexpresso, estando em acompanhamento oncológico há cerca de 10 anos, realizando consultas anuais. Da mesma forma, 6,25% das voluntárias evoluíram para óbito, apresentando uma taxa de sobrevida de 266 dias de vida após o diagnóstico. A estimativa de sobrevida da coorte estudada resultou em 93,75% no período de 2007 a 2021.

Conclusão

O câncer de mama constitui uma doença multifatorial e heterogênea, que impacta, de modo importante, a população feminina mundial. Conhecer o seu padrão de comportamento, perfil epidemiológico e clínico, além da estimativa de sobrevida de voluntárias acometidas pela neoplasia, é de extrema relevância para o direcionamento de condutas terapêuticas individualizadas.

A coorte de voluntárias representou 55 dos diagnósticos de câncer de mama HER2 superexpresso, realizados nos últimos 16 anos na COC, de Erechim, o que representa um percentual de 7,16% do total de 768 casos, atendidos no mesmo Centro Oncológico.

O perfil clínico das voluntárias acometidas por câncer de mama HER2 superexpresso constitui-se de jovens, com média etária de 55 anos; majoritariamente, autodeclaradas brancas, e média de IMC de sobrepeso. Cerca de 56,25 % gestaram e 68,75% fizeram uso de métodos anticoncepcionais, em algum momento da vida reprodutiva. Todas as voluntárias apresentaram câncer de mama de classificação histológica do tipo ductal invasor. Além disso, 62,50% das mulheres estudadas receberam diagnóstico oncológico de estadiamento clínico localizado (estágio I e II), com tumor limitado à mama e cadeia linfonodal axilar. O perfil hormonal foi, predominantemente, positivo, representando cerca de 75% do perfil hormonal geral, e de grau histológico, moderadamente, diferenciado, com alto grau de proliferação (KI67 >14%). A maioria das participantes apresentou ausência de documentação para pesquisa de mutações genéticas *BRCA1* e *BRCA2*. 93,75% das participantes estão vivas, no período de 2007 a 2021.

O desenvolvimento de pesquisas nessa área da saúde representa a possibilidade de melhora de diagnóstico e possibilidade de investimento no manejo empregado nas neoplasias de mama. O câncer de mama HER2 superexpresso, mesmo com terapias-alvo anti-HER2 desenvolvidas para seu tratamento, ainda representa um desafio na área oncológica, além de impactar, significativamente, a saúde feminina.

REFERÊNCIAS

- APOVIAN, M. C. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. **AJMC**, v. 22, n. 7 Suppl., p. 176-85, 2016.
- BRASIL. **Estatísticas de câncer**. 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 03 fev. 2023.
- CHOONG, G. M; CULLEN, D. G; SULLIVAN C, O, C. Evolving Standards of Care and New Challenges in the Management of HER2-Positive Breast Cancer. **CA Cancer J Clin**, v. 0, p. 1-20, 2020. Disponível em: doi: 10.3322/caac.21634. Acesso em: 29 dez. 2022.
- FAN, Y; WANG, Y; HE, L; IMANI, S; WEN, Q. Clinical features of patients with HER2-positive breast cancer and development of a nomogram for predicting survival. **ESMO**, v. 6, n. 4, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100232>. Acesso em: 29 dez. 2022.
- FENG, Y.; SPEZIA M.; HUANG, S.; YUAN, C.; ZENG, Z.; ZHANG, L.; JI, X.; LIU, W.; Huang, B.; LUO, W.; LIU, B. LEI Y, DU, S.; VUPPALAPATI, A.; LUU, H.H.; HAYDON, RC.; HE, TC.; REN, G. Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. **Genes & Diseases**, v. 5, p. 77-106, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6147049/pdf/main.pdf>. Acesso em: 24 out. 2021.
- FURRER, D; PAQUET, C; JACOB, S; DIORIO, C. The Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) as a Prognostic and Predictive Biomarker: Molecular Insights into HER2 Activation and Diagnostic Implications. **Cancer Prognosis**. Nov. 2018. Disponível em: DOI: 10.5772/intechopen.78271 Acesso em: 24 out. 2021.
- HORIMOTO, Y.; ISHIZUKA, Y.; UEKI, Y.; HIGUCHI, T.; ARAKAWA, A.; SAITO, M. Comparison of tumors with HER2 overexpression versus HER2 amplification in HER2-positive breast cancer patients. **BMC Cancer**, v. 22, n. 242, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09351-4> Acesso em: 13 nov. 2023.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. R. **Patologia básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.
- LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYAYASU. **Oncologia para a graduação**. 3. ed. São Paulo: Lemar, 2013.
- PERNASA, S.; TOLANEY, S. M. Targeting HER2 heterogeneity in early-stage breast cancer. **Curr Opin Oncol.**, v. 32, p. 545-554, 2020. Disponível em: DOI:10.1097/CCO.0000000000000685 Acesso em: 13 nov. 2023.
- SUNG, H; FERLAY, J; SIEGEL, RL.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin.**, v. 71, n. 23, p. 209-249, 2021.

