

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Farmácia

**Programa de pós-graduação em medicamentos e assistência
farmacêutica**

Isabella Rocha França Longo Staino

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E
METÁSTASE ÓSSEA TRATADOS COM TRASTUZUMABE VERSUS OUTROS
ESQUEMAS EM UMA COORTE DE 8 ANOS NO BRASIL**

Belo Horizonte

2025

Isabella Rocha França Longo Staino

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E
METÁSTASE ÓSSEA TRATADOS COM TRASTUZUMABE VERSUS OUTROS
ESQUEMAS EM UMA COORTE DE 8 ANOS NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre(a) em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos em populações

Orientador: Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior

Coorientador: Wallace Mateus Prata

Belo Horizonte

2025

S782a Staino, Isabella Rocha França Longo.
Análise de sobrevida de pacientes com câncer de mama e metástase óssea tratados com Trastuzumabe versus outros esquemas em uma coorte de 8 anos no Brasil [recurso eletrônico] / Isabella Rocha França Longo Staino. – 2025.
1 recurso eletrônico (77 f. : il.) : pdf

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior.
Coorientador: Wallace Mateus Prata.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Câncer de mama – Teses. 2. Trastuzumab – Teses. 3. Brasil – População – Teses. 4. Análise de sobrevida – Teses. 5. Metástases ósseas – Teses. 6. Prática farmacêutica baseada em evidências – Teses. 7. Estudos de Coorte – Teses. I. Guerra Júnior, Augusto Afonso. II. Prata, Wallace Mateus. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.994



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E METÁSTASE ÓSSEA TRATADOS COM TRASTUZUMABE VERSUS OUTROS ESQUEMAS EM UMA COORTE DE 8 ANOS NO BRASIL

ISABELLA ROCHA FRANÇA LONGO STAINO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 11 de dezembro de 2025 pela banca constituída pelos membros:

Augusto Afonso Guerra Júnior - Orientador (FAFAR-UFMG)
Micheline Rosa Silveira - (FAFAR-UFMG)
Wallace Mateus Prata - Coorientador (FUNED/MG)
Paulo Henrique Costa Diniz - (UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Augusto Afonso Guerra Junior, Professor do Magistério Superior**, em 11/12/2025, às 12:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Micheline Rosa Silveira, Chefe de departamento**, em 11/12/2025, às 12:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Wallace Mateus Prata, Usuário Externo**, em 15/12/2025, às 16:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Henrique Costa Diniz, Coordenador(a)**, em 18/12/2025, às 13:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4798908** e o código CRC **7668DEF7**.

Referência: Processo nº 23072.217828/2020-17

SEI nº 4798908

RESUMO

O câncer de mama é o tumor mais prevalente em mulheres no mundo, quando se exclui o câncer de pele não melanoma, e isso não é diferente no Brasil. Há literatura limitada sobre seus principais fatores prognósticos, assim como sobre o benefício do uso do Trastuzumabe na Sobrevida Global (SG) na população brasileira que desenvolveu metástase óssea. Mais de 70% da população brasileira é atendida pelo sistema público de saúde (SUS), e seu uso pelo SUS teve início em 2013 no contexto de doença não metastática. Sendo um medicamento de alto custo, é necessário realizar este estudo para avaliar seu benefício real na população brasileira. Método: Este é um estudo observacional de coorte não concorrente que avaliou o uso do Trastuzumabe em pacientes diagnosticadas com câncer de mama não metastático, tratadas pelo SUS de 2008 a 2015, que desenvolveram metástase óssea como o primeiro evento na progressão de sua doença. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a sobrevida e o modelo de riscos proporcionais de Cox para avaliar os fatores prognósticos. Resultados: Um total de 4.450 pacientes foi incluído na coorte geral, a qual mostrou que pacientes mais jovens, aqueles com estadiamento mais avançado, tratados com quimioterapia e submetidos à terapia neoadjuvante apresentaram sobrevida global pior. O uso de Trastuzumabe demonstrou um ganho significativo na sobrevida global, com aproximadamente 75% das mulheres vivas aos 5 anos no grupo que recebeu Trastuzumabe, em comparação com apenas 50% no grupo que não recebeu. Conclusão: Este é um dos primeiros estudos observacionais que mostram um ganho na sobrevida global com o uso de Trastuzumabe na população brasileira diagnosticada com câncer de mama em estágio inicial que evoluiu com metástase óssea, tratado dentro do sistema público de saúde.

Palavras-chave: Câncer de mama; Trastuzumabe; População brasileira; Sobrevida global; Metástase óssea; Evidências de mundo real; Dados de mundo real.

ABSTRACT

Breast cancer is the most prevalent tumor in women worldwide when excluding non-melanoma skin cancer, and this is no different in Brazil. There is limited literature on its main prognostic factors, as well as on the benefit of using Trastuzumab for Overall Survival (OS) in the Brazilian population that developed bone metastasis. More than 70% of the Brazilian population is treated by the SUS (public health system), and its use by the SUS began in 2013 in the setting of non-metastatic disease. Since it is a high-cost medication, it is necessary to conduct this study to evaluate its actual benefit in the Brazilian population. Method: This is an observational, non-concurrent cohort study that evaluated the use of Trastuzumab in patients diagnosed with non-metastatic breast cancer, treated within the SUS from 2008 to 2015, who developed bone metastasis as the first event in their disease progression. The Kaplan-Meier method was used to estimate overall survival and use the Cox proportional hazards model to assess prognostic factors. Results: A total of 4,450 patients were included in the overall cohort, which showed that younger patients, those with more advanced staging, treated with chemotherapy, and who underwent neoadjuvant therapy had worse overall survival. The use of Trastuzumab demonstrated a significant gain in OS, with approximately 75% of women being alive at 5 years in the group that received Trastuzumab compared to only 50% in the group that did not receive. Conclusion: This is one of the first observational studies showing a gain in overall survival with the use of Trastuzumab in the Brazilian population diagnosed with early-stage breast cancer who progressed with bone metastasis, treated within the public healthcare system.

Keywords: Breast cancer; Trastuzumab; Brazilian population; Overall survival; Bone metastasis; Real-world evidence; Real-world data.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Características intrínsecas às células tumorais	17
Figura 2 - Esquema de cascata metastática	17
Figura 3 - Estadiamento Anatômico do Câncer de Mama AJCC UICC 8º Edição.....	21
Figura 4 - Caracterização Histológica e Molecular dos subtipos de câncer de mama ...	23
Figura 5 - Fatores de risco associado com a Sobrevida global no câncer de mama	25
Figura 6 - Estrogênio, sinalização HER2 e a via PI3K/Akt no câncer de mama resistente a medicamentos	28
Figura 7 - Mecanismo e ações de agentes direcionados ao HER2 no câncer de mama	29
Figura 8 - Fluxograma de seleção da coorte	38
Figura 9 - Sobrevida Global da coorte global	45
Figura 10 - Análise comparativa da Sobrevida global por período de entrada na coorte global.....	45
Figura 11 - Análise de Sobrevida global com uso de Trastuzumabe x outros esquemas	46
Figura 12 - Análise de Sobrevida global por idade	47
Figura 13 - Análise de Sobrevida global e raça	47
Figura 14 - Sobrevida Global e região de procedência	48
Figura 15 - Análise de sobrevida global em relação ao estadiamento inicial	49
Figura 16 - Análise de Sobrevida global e regime de tratamento	50
Figura 17 - Análise de sobrevida global e sequência de tratamento realizado	50
Figura 18 - Análise de sobrevida Global e Sobrevida Livre de progressão	51
Figura 19 - Análise sobrevida global da coorte pareada e idade.....	56

Figura 20 - Análise de Sobrevida Global da coorte pareada e estadiamento	57
Figura 21 - Análise de Sobrevida global da coorte pareada e sequência do tratamento realizado.....	58
Figura 22 - Análise de Sobrevida global da coorte pareada e regime de tratamento	58
Figura 23 - Análise de sobrevida global e raça na coorte pareada	59
Figura 24 - Análise de sobrevida global e região de procedência na coorte pareada	59
Figura 25 - Análise da Sobrevida Global da coorte pareada e sobrevida livre de progressão óssea.....	60
Figura 26 - Análise de Sobrevida Global da coorte pareada e uso de Trastuzumabe ...	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores de riscos associados à incidência de câncer de mama	18
Tabela 2 - Tabela perfil demográfico-clínico de toda coorte (2008-2015)	39
Tabela 3 - Tabela univariada de toda coorte (2008-2015)	41
Tabela 4 - Tabela de análise multivariada (HR-COX) dos fatores prognósticos da coorte global.....	44
Tabela 5 – Tabela perfil demográfico-clínico dos pacientes da coorte pareada (2008-2015).....	52
Tabela 6 - Tabela análise univariada (HR-COX) coorte pareada (2008-2015)	54

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC: Comitê Americano de câncer

ANS: Agência nacional de saúde

APAC: Autorização de procedimentos ambulatoriais de alta complexidade

BPAI: Relatório individual de produção ambulatorial

cm: Centímetros

CO: Cintilografia óssea

Conitec: Comissão Nacional de incorporação de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde

FISH: Hibridização *in situ* por fluorescência

G: Grau tumoral

HER 2: human epidermal receptor: Receptor 2 do fator de crescimento humano

HER 3 human epidermal receptor: Receptor 3 do fator de crescimento humano

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confiança

IHQ: Imunohistoquímica

INCA: Instituto Nacional do Câncer

KI 67: Índice mitótico

MS: Ministério da Saúde

pCR: Resposta patológica completa

PD-1: Proteína de morte celular programada-1

PET-TC: Tomografia por emissão de pósitrons

PSM: Pareamento por escore de propensão

RE: Receptor de estrogênio

RP: Receptor de progesterona

RWE: Estudos de mundo real

SAI: Sistema de Informações Ambulatoriais

SBM: Sociedade Brasileira de mastologia

SG: Sobrevida Global

SIH: Sistema de Informações Hospitalares

SIM: Sistema de Informações de Mortalidade

SINAN: Sistema de informação de agravos de notificação

SLP: Sobrevida livre de progressão

SLR: Sobrevida livre de recorrência

SUS: Sistema único de Saúde

TC: Tomografia computadorizada

TDM-1: Ado-trastuzumab-Emtansina

TNM: Estadiamento Tumor, nódulo, metástase

SUMÁRIO

Contents

1.	INTRODUÇÃO	16
1.1	Epidemiologia	16
1.1.	Diagnóstico	18
1.2	Estadiamento	19
1.3	Classificação.....	22
1.4	Tratamento.....	25
2	TRASTUZUMABE E PERTUZUMABE	27
2.1	Estruturas e mecanismos de ação	27
2.2	Eficácia e Efetividade.....	29
2.3	Trastuzumabe e sua incorporação no SUS	31
3	RELEVÂNCIA DO ESTUDO.....	31
4	OBJETIVOS.....	32
4.1	Objetivo geral.....	32
4.2	Objetivos específicos	32
5	MÉTODOS.....	33
5.1	Origem dos dados.....	33
5.2	Aprovação ética	34
5.3	População elegível.....	34
5.4	Crítérios de inclusão.....	35
5.5	Crítérios de exclusão.....	35
5.6	Variáveis do estudo.....	35

5.7	Análise descritiva	36
5.8	Análise de sobrevida	36
6	RESULTADOS	37
6.1	Análise da coorte global	37
6.2	Análise da coorte pareada	51
7	DISCUSSÃO.....	61
7.1	Importância do Câncer de Mama e da medicina Personalizada	61
7.2	Características da coorte estudada.....	62
7.3	Sobrevida global e estadiamento	63
7.4	Sobrevida global e idade.....	63
7.5	Sobrevida global e sequência de tratamento recebido	64
7.6	Sobrevida Global e Raça	64
7.7	Sobrevida Global e tratamento recebido	64
7.8	Sobrevida global e sobrevida livre de progressão óssea	65
7.9	Efetividade do Trastuzumabe	65
7.10	Importância da incorporação do Trastuzumabe no SUS.....	66
7.11	Limitações do Estudo.....	67
8	CONCLUSÃO	68
9	REFERÊNCIAS	69

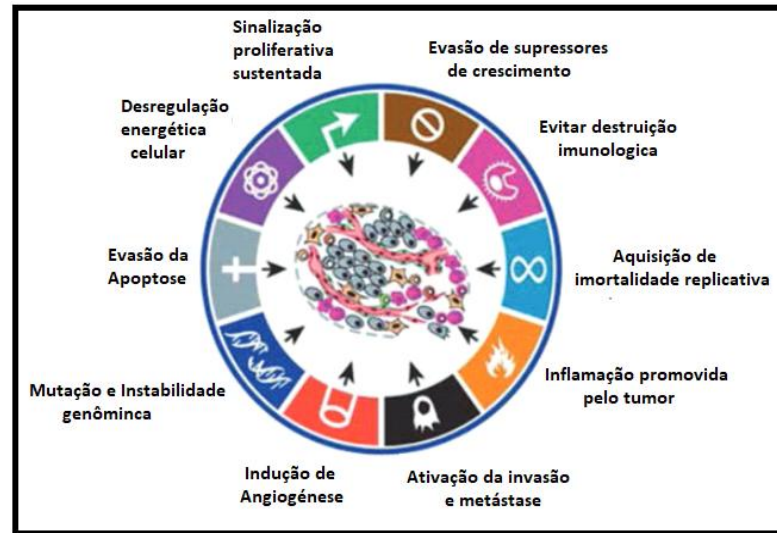
1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

O câncer de mama é o câncer mais prevalente em mulheres em todo o mundo, e a principal causa de morte por câncer em mulheres (WILKINSON; GATHANI, 2022). No Brasil, a incidência é menor apenas que o câncer de pele não melanoma. A estimativa para o período de 2023 a 2025 no Brasil é de 73.610 casos novos ao ano, com uma taxa de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres, segundo dados do Instituto nacional do Câncer (INCA). A taxa de mortalidade por câncer de mama no país foi de 17,5 por 100.000 mulheres em 2022, representando um aumento de 86,2% nos últimos 22 anos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA, 2023). O aumento da mortalidade do câncer de mama está relacionado a um maior número de diagnósticos de câncer de mama e o advento da descoberta de novas medicações para seu tratamento tem impactado em maiores taxas de sobrevivência e cura.

O câncer de mama origina-se quando há uma mutação que ocasiona uma proliferação celular acelerada. A mutação pode ocorrer nos oncogenes responsáveis pela proliferação celular provocando sua hiperativação, ou nos genes supressores tumorais provocando sua inativação (MOASSER, 2007). Tal mutação pode ser somática ou germinativa. Quando germinativa, a mutação já está presente no indivíduo ao seu nascimento e quando somática, foi uma mutação que ocorreu no indivíduo ao longo de sua vida chamada mutação esporádica ou ao acaso (COELHO et al., 2018). A mutação germinativa está presente em menos de 10% dos casos de cânceres de mama quando incluídos todos os subtipos moleculares. Nos pacientes com subtipo molecular triplo negativo a mutação germinativa tem uma maior incidência chegando a estar presente em até 20% dos casos (ROJAS; STUCKEY, 2016).

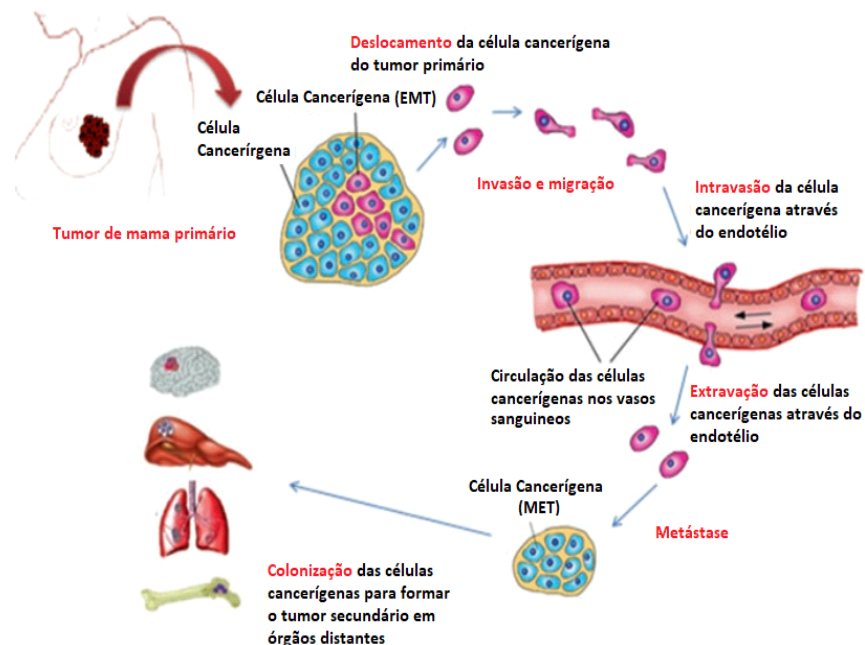
Figura 1 - Características intrínsecas às células tumorais



Fonte: Adaptada de SÁNCHEZ, 2013.

O câncer inicia-se na mama quando há a perda da E-caderina, e então as células malignas conseguem realizar a migração primeiramente pelo sistema linfático onde atingem os linfonodos axilares e, após a transposição da barreira do sistema linfático, chegam aos vasos sanguíneos dando origem futuramente às metástases. O principal sítio de metástase são os ossos, seguidos por fígado e pulmão.

Figura 2 - Esquema de cascata metastática



Fonte: Adaptado de FAHAD ULLAH, 2019.

Os principais fatores de risco do câncer de mama são: obesidade, dieta rica em gordura, álcool, tabagismo, ausência de atividade física, realização de reposição hormonal, menarca precoce, menopausa tardia e história familiar (KASHYAP et al., 2022).

Tabela 1 - Fatores de riscos associados à incidência de câncer de mama

Fatores	Risco Relativo	Parâmetro Exclusivo
Idade	> 10	Acima de 50 anos
Idade na menarca	3	Menarca antes dos 11 anos
Idade na menopausa	2	Menopausa depois dos 54 anos
Gravidez tardia	3	Primeiro filho a partir dos 40 anos
Histórico Familiar	>2	Câncer de mama em parente de primeiro grau
Dieta	1.5	Rica em gordura saturada
Consumo de Álcool	1.3	Excessivo
Peso Corporal:		
(Pré-Menopausa)	0.7	IMC > 35
(Pós menopausa)	2	IMC > 35
Terapia de Reposição hormonal	1.35	Mais de 10 anos
Radiação Ionizante	3	Exposição anormal na juventude

Fonte: Adaptado de AHMAD, 2019.

1.1. Diagnóstico

O diagnóstico do câncer de mama se dá através da biópsia de nódulo suspeito. A suspeição para possível diagnóstico se dá através da visualização do nódulo em exames de imagem. Quando, no laudo do exame, o nódulo é classificado a partir de BIRADS 4 se faz necessário realização de biópsia. Os exames de imagem para rastreio das mamas são mamografia e ultrassom das mamas e axilas. Outro importante exame que pode ser feita por qualquer indivíduo é o autoexame das mamas. Via de regra,

quando notado pelo autoexame, a doença tende a estar mais avançada localmente. A partir de tais achados, inicia-se a propedêutica.

No Brasil, as principais sociedades vinculadas ao diagnóstico e tratamento do câncer de mama como a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) recomendam a realização do rastreio do câncer de mama com mamografia em mulheres a partir dos 40 anos de idade e o Ministério da Saúde (MS) que preconizava o rastreamento a partir dos 50 anos, em setembro de 2025 passou a adotar também a idade de 40 anos para início do rastreio visto o aumento no número de casos de câncer de mama em mulheres com idade entre 40 e 50 anos (URBAN et al., 2017).

1.2 Estadiamento

O tratamento e prognóstico do câncer de mama dependem, entre outros fatores, do estadiamento da doença ao diagnóstico. Estadiamento é a classificação que leva em conta o tamanho do tumor, o acometimento ou não de linfonodos e presença de doença à distância. A classificação mais utilizada mundialmente é a TNM da AJCC, 8ª edição (Tabela 2). Nesta edição, além do estadiamento anatômico, que leva em conta apenas características tumorais como tamanho do tumor, acometimento linfonodal e a distância; dois novos grupos de estadiamento prognósticos foram criados: o clínico e o patológico (AMIN et al., 2017a).

Na caracterização do estadiamento prognóstico, clínico e patológico, foram adotados os seguintes fatores prognósticos: grau do tumor (G), *status* do HER-2, *status* do receptor de estrógeno (RE) e *status* do receptor de progesterona (RP). Tais fatores foram incorporados pelo fato do subtipo molecular tumoral apresentar influência significativa na SG (sobrevida global), prognóstico e consequentemente taxa de cura dos pacientes. Os Testes genômicos (assinatura genética) foram incluídos apenas no estadiamento prognóstico patológico e são realizados quando há dúvidas se a realização da quimioterapia trará ou não benefício na redução do risco de recidiva do paciente. As assinaturas genéticas mais utilizadas no Brasil são o Oncotype e Mamaprint e elas são realizadas em pacientes com tumores que apresentam receptores hormonais positivos e HER 2 negativo, de baixo e alto risco, respectivamente (CARDOSO et al., 2016; SPARANO et al., 2018a).

O estadiamento para avaliação de doença a distância deve ser realizado em todos os pacientes a partir do estágio II (MYERS et al., 2001). Nesses pacientes o exame de cintilografia óssea (CO) é o mais importante visto os ossos serem o local de maior frequência de metástases. A partir do estágio IIB, todos os pacientes além da CO, devem realizar tomografias (TC) de tórax, abdômen e pelve. O exame do PET-CT com FDG parece ter papel a partir do estágio IIB (VAZ et al., 2024), porém o rol da Agência Nacional de Saúde (ANS) só contempla o PET-TC quando há lesões duvidosas ao exame convencional.

Figura 3 - Estadiamento Anatômico do Câncer de Mama AJCC UICC 8º Edição**Breast carcinoma TNM anatomic stage group AJCC UICC 8th edition**

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

- The anatomic stage group table should only be used in global regions where biomarker tests are not routinely available.
- Cancer registries in the US must use the prognostic stage group table for case reporting.

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

UpToDate®

Fonte: UP TO DATE, 2025

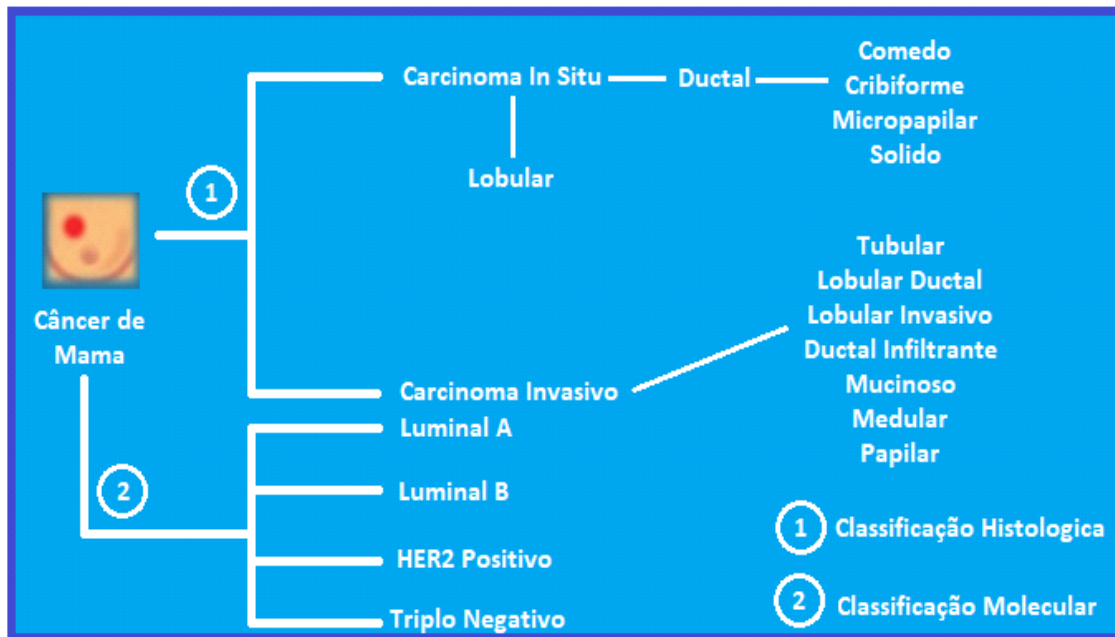
1.3 Classificação

A neoplasia de mama pode ser classificada como in situ ou invasiva. Quando in situ as células neoplásicas não ultrapassam a membrana basal e por isso não geram metástase. Quando invasivo ultrapassam a membrana basal e podem apresentar evolução para metástase inclusive a distância. Os principais subtipos histopatológicos são o ductal e o lobular. Por volta de 80% das neoplasias de mama apresentam histologia ductal e 15 % histologia lobular (ANDRIANTO et al., 2023).

O câncer de mama, para definição de tratamento, deve ser avaliado em sua parte molecular. Tal avaliação se dá através da realização da imunohistoquímica (IHQ). Através desse exame, que é realizado sobre o material obtido pela biópsia, avalia-se, na membrana celular, a presença e intensidade dos receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), HER 2 (expressão do oncogene receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) e Ki 67 (índice de proliferação celular). Através das características celulares geradas pela IHQ, a neoplasia é classificada em:

- Luminal: pelo menos um dos receptores hormonais positivo e HER2 não hiperexpresso. Os tumores luminais são divididos em luminal A (se KI-67 até 14-20% e luminal B se KI67 maior que 20% e/ou RP <20%).
- HER 2: hiperexpresso puro ou positivo (HER2: 3+ ou 2+ com FISH positivo, receptores hormonais negativos).
- Triplo positivo ou luminal híbrido: Receptores hormonais positivos e HER 2: 3+ ou 2+ com FISH positivo.
- Triplo negativo: Receptores hormonais negativos e HER 2 não hiperexpresso ou negativo.

Figura 4 - Caracterização Histológica e Molecular dos subtipos de câncer de mama



Fonte: Adaptado de FAHAD ULLAH, 2019

O tumor tripla negativo tem esse nome por não expressar em sua membrana celular marcadores biológicos conhecidos. É o tumor de comportamento mais agressivo, representa 15% entre todos os carcinomas mamários e é mais frequente em mulheres com menos de 40 anos de idade (TRIVERS et al., 2009).

Os tumores com receptores hormonais positivos são os subtipos mais comuns, sendo cerca de 75% dos casos, e possuem melhor prognóstico. Por apresentar aumento dos receptores de estrogênio e progesterona em sua membrana, seu tratamento inclui medicações responsáveis por realizar bloqueio hormonal (NOONE et al., 2017; WAKS; WINER, 2019).

Cerca de 25 a 30% dos carcinomas de mama em estágio inicial possuem em sua membrana a expressão do oncogene receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) amplificado em sua membrana (WAKS; WINER, 2019). O critério de elegibilidade para definição de um tumor como HER2 amplificado ou positivo é realizado através da imuno-histoquímica, que classifica o HER2 em 3+, 2+ ou 1+. Quando há mais de 10% das células tumorais com esse marcador, o tumor é classificado como HER2 positivo ou amplificado. Uma classificação HER2 2+ implica

em realização de um novo teste, o FISH ou ISH (Hibridização in situ por Fluorescência) e apenas se visto a amplificação nesse exame a paciente é tratada com terapia anti-HER2. Quando o resultado é HER2 1+, é considerado como não amplificado e não há indicação de realização de FISH e/ou tratamento com terapia anti-HER2 (WOLFF et al., 2018).

A proteína HER2 foi identificada na década de 80, causando uma verdadeira revolução no tratamento do câncer de mama HER2 positivo. A proteína HER ativa as vias de sinalização intracelular em resposta ao estímulo extracelular, possuindo um domínio de ligação de ligante extracelular, um domínio transmembrana e um de tirosina quinase intracelular. As proteínas HER são encontradas e ativas em tecidos não hematopoiéticos. A carcinogênese relacionada ao HER2 provavelmente está relacionada à sua expressão celular (ESCRIVÁ-DE-ROMANÍ et al., 2018a). A expressão de HER2 promove um pior prognóstico e maior chance de progressão, principalmente cerebral, quando comparados aos tumores HER2 negativo. Tumores que hiper expressam HER2 têm seu crescimento inibido quando essa proteína é bloqueada (ESCRIVÁ-DE-ROMANÍ et al., 2018a). O prognóstico desses pacientes foi sensivelmente melhorado com o advento das drogas bloqueadoras do HER 2. Na era pré-Trastuzumabe, a sobrevida global de pacientes com tumores HER 2 positivo metastático não chegava há 2 anos, ficando por volta de 20 meses(SLAMON et al.,2001). E este trabalho tem como objetivo mostrar como o uso do Trastuzumabe melhorou o prognóstico das mulheres com tumores HER 2 positivo

Fatores Prognósticos

O estadiamento é um dos principais fatores prognósticos das neoplasias de mama pois quanto mais avançado localmente ou a distância a neoplasia ao diagnóstico, menor a sobrevida global e maiores os riscos de recidiva e progressão. Outros fatores extremamente importantes são subtipo molecular (triplo negativo tende a ter pior sobrevida), grau nuclear (quando maior grau, maior sua agressividade), KI 67 (quando mais alto, pior o prognóstico) e risco genômico como observado na tabela 3 (AMIN et al., 2017b; CARDOSO et al., 2019a; ELOBAID et al., 2021). O fator prognóstico remete exclusivamente a características tumorais.

Figura 5 - Fatores de risco associado com a Sobrevida global no câncer de mama

Risk profile and associated survival outcomes, MD Anderson validation of biomarkers in TNM 8th edition staging

	Five-year DSS (%)	Univariate analysis		Multivariate analysis 2		Assigned points
		HR	p	HR	p	
Pathological stage						
I	99.1	Referent		Referent		0
IIA	98.0	2.8	0.002	2.3	0.01	1
IIB	95.6	4.8	<0.0001	4.0	<0.0001	2
IIIA	95.4	6.8	<0.0001	7.2	<0.0001	3
IIIC	79.5	26.6	<0.0001	19.9	<0.0001	4
Nuclear grade						
I	99.8	Referent		Referent		0
II	98.9	5.0	0.1	4.0	0.2	0
III	95.3	25.0	0.001	13.1	0.01	1
ER status						
Positive	98.8	Referent		Referent		0
Negative	92.9	4.9	<0.0001	2.5	0.001	1
PR status						
Positive	98.8	Referent		Referent		
Negative	95.2	4.0	<0.0001		NS	
HER2 status						
Positive	97.5	Referent		Referent		0
Negative	98.0	0.8	0.5	2.2	0.04	1
Factor	0 points			1 point		
Grade	Grade 1/2			Grade 3		
ER status	ER positive			ER negative		
HER2 status	HER2 positive			HER2 negative		
Stage	Risk profile	N	Five-year DSS (%)	95% CI	Five-year OS (%)	95% CI
I (IA and IB)	0	36	100		97	80.4-99.6
	1	1173	99.4	98.7-99.7	96.7	95.4-97
	2	274	98.8	96.4-99.6	94.6	91-96.8
	3	119	96.6	91.1-98.7	93.8	87.5-97
IIA	0	31	100		96.8	79.2-99.5
	1	634	99.4	97.5-99.8	97.1	94.7-98.4
	2	236	97.5	93.2-99.1	94.1	88.7-97
	3	98	91	81.8-95.7	88.2	78.5-93.8
IIB	0	11	100		100	
	1	309	96.9	92.6-98.8	94.6	89.6-97.2
	2	107	92.9	83.6-97.1	89.3	80.1-94.4
	3	40	91.5	75.6-97.2	91.5	75.6-97.2
IIIA	0	3	100		100	
	1	134	98.3	88.2-99.8	91.5	82.6-96
	2	50	92.2	77.2-97.5	90.3	75.7-96.3
	3	7	68.6	21.3-91.2	68.6	21.3-91.2
IIIC	0	0				
	1	39	92.2	72.1-98.0	84.4	63.7-93.9
	2	16	80.8	51.4-93.4	80.8	51.4-93.4
	3	10	33.3	6.3-64.6	33.3	6.3-64.6

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer.

Fonte: UP TO DATE, 2025

1.4 Tratamento

O tratamento da neoplasia de mama compreende a quimioterapia, bloqueador hormonal, drogas bloqueadoras do HER 2, imunoterapia, radioterapia e cirurgia. A seqüência a ser realizada e qual as medicações a serem ofertadas dependem do

estadiamento, tipo de cirurgia realizada (setorectomia x mastectomia) e subtipo molecular.

Nos pacientes Luminais, não metastáticos, a cirurgia up front tende a ser o tratamento de escolha. O uso da quimioterapia adjuvante (após a cirurgia) irá depender do tamanho do tumor (normalmente quando acima de 2 cm), do acometimento linfonodal, do KI67 (geralmente quando acima de 20%), da presença e intensidade dos receptores de estrogênio e progesterona e o grau tumoral. Nos casos dos tumores luminais que há dúvidas quanto a necessidade do uso de quimioterapia podemos recorrer a assinatura genética: mammaprint se alto risco clínico ou oncoType se baixo risco clínico. A quimioterapia neoadjuvante fica reservada para pacientes com acometimento axilar maciço, quando há marcada desproporção mama-tumor ocasionando dificuldade cirúrgica e/ou subtipos triplo negativo ou HER 2 positivo quando tumores acima de 2 cm e/ou acometimento axilar. O uso da radioterapia fica reservado para pacientes com acometimento linfonodal e/ou cirurgia com retirada parcial da mama (setorectomia). O uso do bloqueador hormonal é indicado para todas as pacientes que apresentam receptores hormonais positivos sendo os mais indicados o tamoxifeno, anastrozol letrozol e exemestano. No caso das pacientes em pré-menopausa, apenas o tamoxifeno deve ser utilizado (EBCTCG, 2005; GRADISHAR et al., 2024; KORDE et al., 2021; LOIBL et al., 2024; PICCART et al., 2021; SPARANO et al., 2018b; SWAIN; SHASTRY; HAMILTON, 2023).

Pacientes com tumores triplo negativos devem ser submetidos preferencialmente à neoadjuvância especialmente em tumores a partir do estágio II. Em tumores menores que 1 cm, pode-se abrir mão do uso de antraciclina (LEON-FERRE; GOETZ, 2023). Nos pacientes com tumores acima de 2 cm e/ou linfonodos acometidos, além do uso de quimioterapia, é mandatório o uso de pembrolizumabe (anti-PD1), baseado no estudo KEYNOTE 522 (CONNORS et al., 2025; SCHMID et al., 2020). O pembrolizumabe, assim como outras imunoterapias, fazem com que o próprio sistema imune do paciente combata às células tumorais. Esse estudo mostrou que a adição do pembrolizumabe além de maiores taxas de resposta patológica completa trouxe o aumento da SG (sobrevida global), em sua última atualização.

Pacientes com tumores HER2 positivo em estágio II a III (ausência de doença à distância, com tumores maiores que 2 cm e/ ou acometimento linfonodal), preferencialmente devem ser submetidos ao tratamento neoadjuvante (tratamento quimioterápico antes da realização da cirurgia) que inclui bloqueio anti-HER2 (trastuzumabe e pertuzumabe) (GIANNI et al., 2010, 2016a). A paciente submetida à terapia neoadjuvante que apresenta resposta patológica completa (ausência de doença residual na peça cirúrgica após o tratamento sistêmico) apresenta maior sobrevida livre de recorrência (SLR), segundo o estudo I-SPY 1 TRIAL (ESSERMAN et al., 2012).

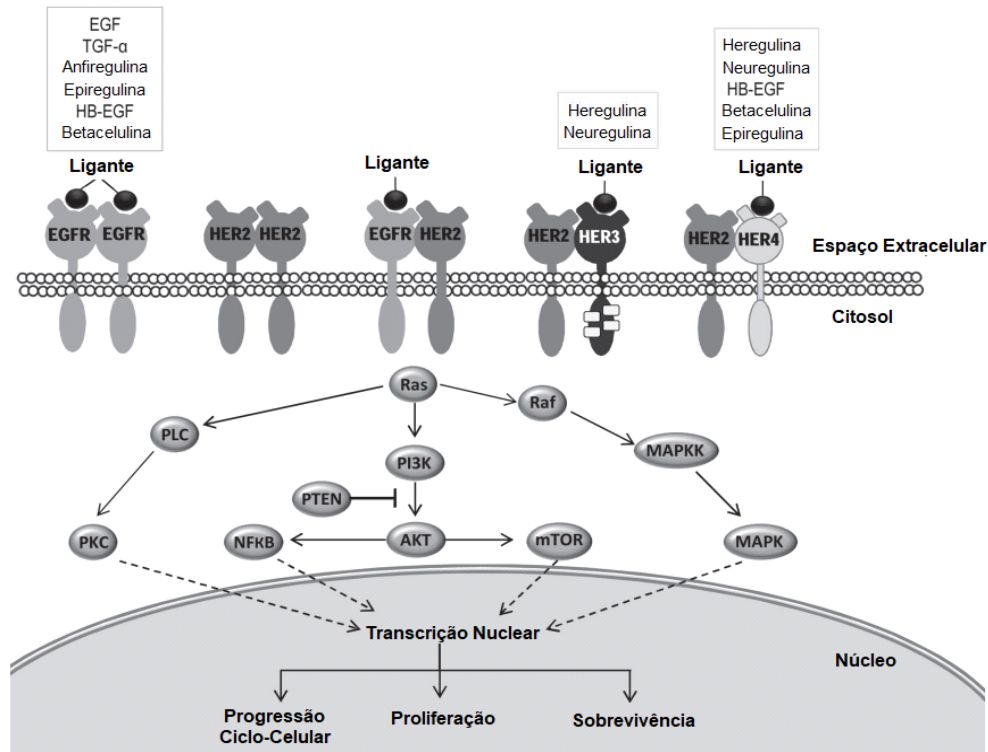
A realização da neoadjuvância é importante sobre três aspectos principais: avaliação da quimiossensibilidade do tumor; redução tumoral proporcionando uma cirurgia de menor morbidade e possibilidade de poupar a paciente do esvaziamento axilar (ASSELAIN et al., 2018; DERKS; VAN DE VELDE, 2018). Há ainda a possibilidade de intensificação do tratamento na adjuvância após cirurgia, nos caso de presença de doença residual, com uso do TDM-1(Ado-trastuzumabe-Emtansina) baseado no estudo KATHERINE (VON MINCKWITZ et al., 2019).

2 TRASTUZUMABE E PERTUZUMABE

2.1 Estruturas e mecanismos de ação

Em 1998, o FDA aprovou o uso do anticorpo monoclonal trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2 positivo. Sua ação se dá através de interação física entre trastuzumabe e a proteína transmembrana HER2, levando ao bloqueio da homodimerização da proteína HER2 levando a parada do ciclo celular e inibição de mecanismos adaptativos de sobrevivência das células malignas. Apesar de não ser um tratamento totalmente eficaz, pois pode não apresentar resposta adequada em alguns pacientes ou evoluir para progressão de doença após ou durante seu tratamento, esse medicamento revolucionou o prognóstico das pacientes portadoras do carcinoma mamário HER2 positivo (ESCRIVÁ-DE-ROMANÍ et al., 2018b; HUGO A. ARMELIN, 2009).

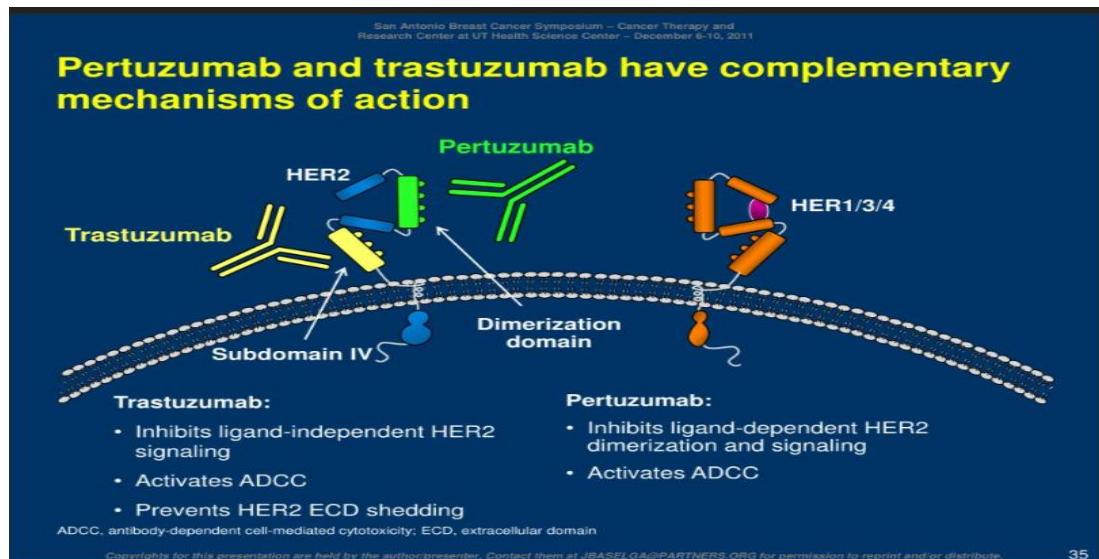
Figura 6 - Estrogênio, sinalização HER2 e a via PI3K/Akt no câncer de mama resistente a medicamentos



Fonte: Adaptado de MARTIN; SMITH; TOMLINSON, 2014.

Há também a medicação chamada Pertuzumabe que também atua realizando o bloqueio da proteína transmembrana HER 2 porém sua ação é complementar ao Trastuzumabe pois ela se liga a um epítipo diferente do trastuzumabe no HER2, bloqueando a formação de heterodímeros HER2 com HER3 (ROBERT et al., 2020). Por terem ações complementares, atualmente, a maioria dos pacientes com hiperexpressão da proteína HER2 recebe o chamado duplo bloqueio em seu tratamento (Pertuzumabe + Trastuzumabe).

Figura 7 - Mecanismo e ações de agentes direcionados ao HER2 no câncer de mama



Fonte: San Antonio Cancer Symposium, 2011

2.2 Eficácia e Efetividade

Na neoadjuvância, a associação do Pertuzumabe, trastuzumabe e quimioterapia foi baseada no estudo Neosphere. Nesse estudo a associação do duplo bloqueio anti-her-2 associado a docetaxel, mostrou maior benefício com relação a resposta patológica completa (pCR) (GIANNI et al., 2016b).

Tradicionalmente os esquemas empregados no tratamento neoadjuvante incluem quimioterapia (platina, taxanos e ocasionalmente as antraciclíνας) associados ao trastuzumabe e Pertuzumabe. Atualmente, há uma tendência em substituir a antraciclina por Carboplatina, por maior tolerabilidade e menor toxicidade, incluindo a cardíaca, e com semelhantes respostas patológicas completas, baseado no estudo TRAIN 2 (VAN RAMSHORST et al., 2018). Mas, independentemente do esquema quimioterápico escolhido, a adição do trastuzumabe ao tratamento é imperativa, como se pode constatar no estudo NOAH e Neosphere, que mostrou sobrevida livre de recorrência significativamente melhor quando comparados àqueles que não o utilizaram (HR 0,29, 0,11-0,78) (GIANNI et al., 2014, 2016b).

Após tratamento neoadjuvante com terapia anti-HER2, se não houver doença residual, deve-se manter o trastuzumabe com ou sem pertuzumabe por 1 (um) ano a contar da

data do início do tratamento. Se houver doença residual, é indicado o tratamento adjuvante com Ado-trastuzumab-Emtansina (TDM-1), um conjugado anticorpo-droga que associa o trastuzumabe ao agente citotóxico Emtansina (DM1), um derivado da maitansina que atua como inibidor de microtúbulos, com base no estudo KATHERINE (VON MINCKWITZ et al., 2019). Esse estudo trata-se de um estudo randomizado nas quais as pacientes submetidas a neoadjuvância e que não apresentavam resposta patológica completa, eram randomizados para continuar recebendo trastuzumabe X TDM-1 e aqueles que utilizaram TDM-1, tiveram maior benefício em sobrevida livre de doença (88 x 77%, HR 0,5) e menor risco de doença à distância (HR 0,6) (VON MINCKWITZ et al., 2019).

Nas pacientes sem indicação de neoadjuvância, geralmente nos casos de tumores em estágio inicial (<2 cm e ausência de acometimento linfonodal), o recomendado é cirurgia *upfront* seguido de tratamento sistêmico adjuvante (após tratamento cirúrgico) com quimioterapia com paclitaxel por 3 (três) meses associado ao uso de trastuzumabe por 01(um) ano baseado no estudo APT trial (TOLANEY et al., 2023). Uma metanálise de 2012, envolvendo 12.000 pacientes, constatou que essa estratégia de tratamento melhorou a sobrevida livre de doença (HR 0,6) e a sobrevida global (HR 0,66) em favor das pacientes que fizeram o uso do trastuzumabe adjuvante (MOJA et al., 2012).

O uso do duplo bloqueio anti-HER2 na adjuvância, com a associação do Pertuzumab ao trastuzumabe, baseia-se no estudo Aphinity que mostrou que os pacientes que derivam maior benefício são aqueles com acometimento linfonodal (88 x 83%; HR 0,72) e receptores hormonais negativos. Eventos adversos de grau 3 ou maiores foram mais frequentes no grupo que usou a associação (64 x 57%), sendo os mais comuns a diarreia, anemia e neutropenia. Os efeitos colaterais cardíacos primários foram infrequentes em ambos os grupos (VON MINCKWITZ G et al., 2017).

Diversos estudos clínicos mostraram ganho de sobrevida global (SG) de forma expressiva com o uso do Trastuzumabe. No cenário metastático os primeiros estudos realizados compararam o uso do Trastuzumabe associado a quimioterapia com quimioterapia isolada e o grupo que recebeu o Trastuzumabe teve ganho em SLP (sobrevida livre de progressão), SG (Sobrevida global), taxa de resposta objetiva e

maior duração de resposta (SLAMON et al., 2001), com os pacientes que receberam Trastuzumabe vivendo mais de dois anos. Os estudos mostraram SG média de 21 meses para o grupo que não recebeu Trastuzumabe X 36 meses para o grupo que recebeu. Com adição do Pertuzumabe ao Trastuzumabe, a SG ficou ainda maior com o estudo Cleopatra, o mais importante do cenário metastático, mostrando aumento expressivo em SG no cenário metastático com ganho em SG em mais de 15 meses (56,5 meses X 40,8 meses) quando comparado ao grupo que usou apenas Trastuzumabe, resultado nunca visto no câncer de mama metastático até então (SWAIN et al., 2020).

A sobrevida global (SG) do câncer de mama está diretamente ligada ao estadiamento inicial, subtipo molecular, grau tumoral e terapêutica recebida (ABDUL RAHMAN et al., 2024; RAKHA et al., 2010; SOERJOMATARAM et al., 2008). Em pacientes estádios I, em 5 anos, a SG está acima de 95% podendo chegar a 99%. Nos pacientes estádios II e III, a SG está em torno de 80%. No estágio IV essa proporção encontra-se entre 20 a 30 % em 5 anos (BETHESDA: NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2022; INCA, 2023). Esses números vêm subindo ao longo do tempo principalmente devido a um diagnóstico mais precoce e uma terapêutica mais efetiva e personalizada.

2.3 Trastuzumabe e sua incorporação no SUS

Mais de 70% da população brasileira é atendida exclusivamente pelo SUS (ANTONINI et al., 2025). É necessário que medicações eficazes e efetivas sejam, portanto, integradas ao SUS o mais rápido possível, ainda que tenham um custo mais elevado, como é o caso do Trastuzumabe. O trastuzumabe teve a sua recomendação para incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) após o parecer da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), em 2012, para tratamento do câncer de mama inicial ou localmente avançado e em 2017 no cenário metastático para tratamento em primeira linha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a, 2012b).

3 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

Estudos de mundo real (RWE) são cruciais para avaliar se a eficácia demonstrada em ensaios clínicos se traduz em efetividade na prática clínica rotineira, especialmente em sistemas de saúde públicos com desafios logísticos e disparidades regionais como o

SUS. No Brasil, já existem estudos de RWE avaliando a efetividade de biossimilares de Trastuzumabe e estimando o impacto de novas incorporações no cenário metastático (DEBIASI et al., 2017; GAGLIATO et al., 2024).

Recentemente, a efetividade do Trastuzumabe na coorte geral de pacientes com câncer de mama tratadas no SUS foi demonstrada, confirmando ganhos de sobrevida significativos na prática clínica brasileira (ALVES et al., 2025). Contudo, uma lacuna crítica de conhecimento persiste: qual é o prognóstico e a efetividade do Trastuzumabe em subpopulações específicas de alto risco?

Pacientes com diagnóstico inicial não metastático (Estágios I-III) que evoluem com metástase óssea representam uma população com prognóstico distinto e morbidade significativa. Atualmente, faltam dados de mundo real sobre o impacto do Trastuzumabe especificamente *após* a ocorrência deste evento de progressão no contexto do SUS.

Nesse contexto, esse é o primeiro estudo retrospectivo, de coorte, que tem por objetivo avaliar os fatores prognósticos e a efetividade do uso de Trastuzumabe em mulheres brasileiras com câncer de mama HER2 positivo, não metastáticas ao diagnóstico (estágios I-III) tratadas exclusivamente no sistema público de saúde e que progrediram com metástase óssea durante o seguimento dessa coorte.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a sobrevida global em mulheres diagnosticadas com câncer de mama e que desenvolveram metástase óssea, no mínimo, após o terceiro mês da primeira terapia medicamentosa, e que receberam tratamento oncológico no SUS no período de 01/01/2008 a 31/12/2014.

4.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil demográfico e clínico das mulheres com câncer de mama que apresentaram metástase óssea;
- Calcular a sobrevida global dessas mulheres;

- Identificar fatores clínicos e demográficos associados à sobrevida global nessas mulheres;
- Comparar a sobrevida global das mulheres com câncer de mama e que apresentaram metástase óssea como primeiro sítio de metástase e que foram tratados com trastuzumabe em relação aos demais esquemas terapêuticos.

5 MÉTODOS

5.1 Origem dos dados

Para a obtenção dos dados da coorte, será utilizada a base de dados nacional de saúde centrada no indivíduo, descrita por Guerra Junior e colaboradores (2018) [61]. Esta base foi construída a partir da vinculação de registros administrativos e epidemiológicos provenientes de diferentes fontes, abrangendo o período de 2000 a 2015. O projeto teve como objetivo integrar informações dos principais sistemas de informação do Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) que abrange o relatório individual de produção ambulatorial (BPAI) e a autorização de procedimentos ambulatoriais de alta complexidade (APAC); o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) na qual tem-se acesso aos procedimentos realizados durante internação e seus custos; o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e os dados de doenças e agravos de notificação compulsória (SINAN) este o único que teve a base de dados integradas de 2008 a 2015.

Para criação da Base Nacional de Dados em Saúde centrada no indivíduo, os bancos de dados foram separados em 2 tabelas: uma com dados pessoais (a qual os pesquisadores tiveram acesso) e; outra com dados relacionados a eventos de saúde (os pesquisadores não tiveram acesso) e elas foram vinculadas por um código único. O processo incluiu 6 etapas: 1-Pré- processamento; 2-Desduplicação determinística intra-sistema; 3-Desduplicação determinística inter-sistema; 4-Desduplicação probabilística ;5- Análise da qualidade de ligação e classificação; e 6- Agrupamento. Com isso os dados que antes estavam fragmentados, conseguiram ser vinculados e geraram um banco de dados que permitirá aos pesquisadores realizarem estudos clínicos, epidemiológicos, econômicos além de permitir melhores tomadas de decisões com relação ao SUS.

A base de dados permite a individualização dos registros de saúde e possibilita análises mais detalhadas e precisas dos dados relativos à saúde da população brasileira atendida pelo SUS. A vinculação entre os diferentes sistemas de informação permite o acompanhamento contínuo dos pacientes, integrando dados sobre diagnósticos, tratamentos e desfechos. Dessa maneira, a base de dados se apresenta como uma fonte adequada para a realização do estudo de coorte, pois oferece as condições necessárias para a análise de pacientes com câncer de mama HER2 positivo e a avaliação da sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

5.2 Aprovação ética

A utilização da Base Nacional de Dados foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE- 16334413.9.0000.5149).

5.3 População elegível

Os pacientes elegíveis desta esta coorte são mulheres diagnosticados com câncer de mama nos estágios I, II ou III, que progrediram com metástase óssea, pelo menos, após o terceiro mês de início da primeira quimioterapia. Além disso, as mulheres devem ser maiores de 18 anos no momento do início do tratamento oncológico sistêmico e possuir registro de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC) que caracteriza o tratamento oncológico no SUS.

Foram excluídas as pacientes que apresentaram metástase óssea antes ou até três meses após a primeira quimioterapia, ou com registros de primeira quimioterapia fora do período estabelecido.

A data de inclusão na coorte será determinada pela data do primeiro registro de tratamento oncológico sistêmico. O seguimento da coorte será de 8 anos, abrangendo o período de janeiro de 2008 a dezembro de 2015. Para garantir a inclusão de novos participantes, foi estabelecido que a data limite para o primeiro registro de tratamento seja dezembro de 2014, de forma que todos os participantes possam ser acompanhados por um período mínimo de um ano. O acompanhamento dos participantes ocorrerá até o registro de óbito ou até dezembro de 2015.

Os pacientes serão pareados com base na disponibilidade de indivíduos tratados com trastuzumabe. Inicialmente, serão identificados os pacientes que receberam tratamento com trastuzumabe, e, em seguida, será realizado um pareamento com pacientes que receberam alternativas terapêuticas, exceto o trastuzumabe. O objetivo do pareamento é garantir que os grupos sejam comparáveis, considerando características clínicas e sociodemográficas semelhantes, de modo que a única diferença entre eles seja o tipo de tratamento administrado. Esse processo visa proporcionar um acompanhamento terapêutico adequado para cada grupo, permitindo a comparação dos desfechos clínicos entre os pacientes tratados com trastuzumabe e os tratados com outras terapias.

5.4 Critérios de inclusão

- Mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estágios I, II e III;
- Mulheres que apresentaram metástase óssea após o terceiro mês de início da primeira quimioterapia;
- Idade superior a 18 anos no momento da primeira quimioterapia;
- Mulheres com registro APAC, que foram tratadas com quimioterapia no SUS e possuem registro do primeiro tratamento oncológico sistêmico entre 01/01/2008 e 31/12/2014

5.5 Critérios de exclusão

- Mulheres que apresentaram metástase óssea previamente à primeira quimioterapia;
- Mulheres que apresentaram metástase óssea em até 3 meses após primeira quimioterapia;
- Idade inferior a 18 anos no momento da primeira quimioterapia;
- Mulheres que possuem registro do primeiro tratamento oncológico sistêmico antes de 01/01/2008 ou depois de 31/12/2014.

5.6 Variáveis do estudo

A variável resposta do estudo é a taxa de sobrevida global dos participantes da coorte, a qual será estratificada em dois grupos: o grupo tratado com trastuzumabe e o grupo

tratado com outras quimioterapias. A taxa de sobrevida será calculada a partir do início do tratamento quimioterápico até o evento de óbito ou o término do estudo.

As variáveis explicativas, que poderão influenciar a taxa de sobrevida, serão selecionadas com base em sua relevância clínica, sociodemográfica e pela disponibilidade base de dados nacional de saúde centrada no indivíduo. As principais variáveis explicativas a serem consideradas neste estudo são:

- Idade: A idade dos pacientes no momento do diagnóstico e no início do tratamento quimioterápico;
- Cor e etnia: branca, negra, parda, asiática.;
- Região geográfica de residência: Norte, Sul, Leste, Oeste ou Centro-Oeste;
- Estágio clínico do câncer de mama no momento do diagnóstico: (estágios I, II, III);
- Estratégias terapêuticas: (quimioterapia isolada, bloqueador hormonal isolado, associação de quimioterapia com bloqueador hormonal sequencial, uso do Trastuzumabe);
- Sequência do tratamento (neoadjuvância x adjuvância);
- Desfecho de metástase óssea: Sobrevida livre de progressão óssea após o início do tratamento quimioterápico.

5.7 Análise descritiva

Foi realizada uma distribuição de frequências para as variáveis categóricas, além do cálculo de medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis numéricas e quantitativas.

5.8 Análise de sobrevida

A análise da sobrevida dos pacientes com câncer de mama foi conduzida utilizando o método de Kaplan-Meier, a fim de estimar a probabilidade acumulada de sobrevivência, considerando as variáveis explicativas do estudo. Para comparar as curvas de sobrevivência entre os subgrupos, foi empregado o teste de Log-Rank, que também será utilizado para testar a hipótese de igualdade entre essas curvas. O evento de falha

do tratamento foi caracterizado por óbito ou alteração do regime quimioterápico, enquanto a censura foi definida quando o acompanhamento do paciente for encerrado.

O efeito das variáveis explicativas sobre a sobrevida será examinado por meio de análises univariada e multivariada. O modelo semiparamétrico de Cox, baseado em riscos proporcionais, será utilizado para calcular os *Hazard Ratios* e os Intervalos de Confiança de 95% das variáveis que demonstraram significância estatística ($p < 0,05$) no teste de Log-Rank, desde que não infrinjam o pressuposto de proporcionalidade das curvas de Kaplan-Meier. Variáveis com $p < 0,2$ na análise univariada, assim como aquelas com relevância clínica, serão consideradas no modelo multivariado final.

As análises estatísticas serão realizadas no software “R”, desenvolvido pela *R Foundation for Statistical Computing*.

6 RESULTADOS

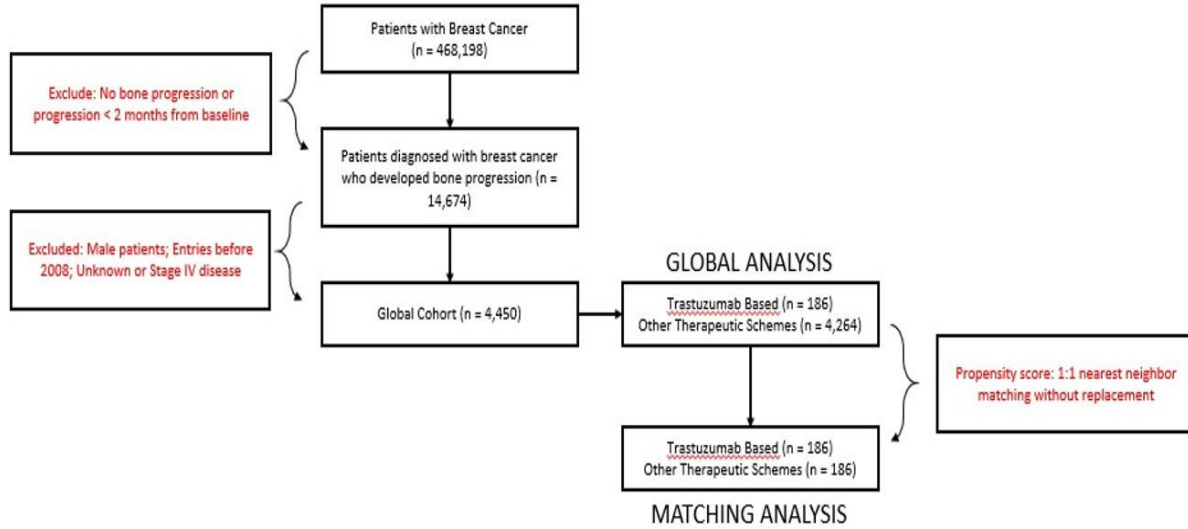
6.1 Análise da coorte global

Características da população

De um total de 468,198 pacientes com câncer de mama tratados em 8 anos nos sistema público de saúde brasileiro, um total de 4450 mulheres preencheram os critérios de elegibilidade e foram avaliadas no estudo na coorte global. Das 4450 pacientes avaliadas 186 (4,2%) pacientes fizeram uso de trastuzumabe em algum momento de seu tratamento. A maioria das pacientes da coorte global se autodeclararam branca, eram precedentes das regiões sul e sudeste, apresentavam estágio III ao diagnóstico e receberam quimioterapia adjuvante em seu tratamento conforme demonstrado na tabela 04. Esta análise inicial apresentou desequilíbrios basais estatisticamente significativos entre os grupos. A coorte exposta ao Trastuzumabe apresentou mediana de idade ligeiramente menor (49 vs. 51 anos, $p = 0,007$) e diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) na distribuição por cor/etnia, região de residência, sequência de tratamento (50% neoadjuvante na coorte exposta vs. 36% na comparadora) e tipo de terapia (96% de uso de quimioterapia na coorte exposta vs. 77% na comparadora). A entrada na coorte também foi diferente

($p < 0,001$), com 62% da coorte exposta iniciando o tratamento no período de 2012-2015, em contraste com 25% da coorte comparadora no mesmo período.

Figura 8 - Fluxograma de seleção da coorte



Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 2 - Tabela perfil demográfico-clínico de toda coorte (2008-2015)

Variável	Global N = 4,450 ¹	Outros N = 4,264 ¹	Trastuzumabe- Based N = 186 ¹	p-valor ²
Idade na linha de base	51 (43, 60)	51 (43, 60)	49 (40, 57)	0.007
Faixa etária na linha de base				0.2
18 - 35 anos	381 (8.6%)	364 (8.5%)	17 (9.1%)	
36 - 45 anos	1,039 (23%)	988 (23%)	51 (27%)	
46 - 55 anos	1,374 (31%)	1,309 (31%)	65 (35%)	
56 - 65 anos	985 (22%)	955 (22%)	30 (16%)	
> 65 anos	671 (15%)	648 (15%)	23 (12%)	
Cor de pele autodeclarada				<0.001
Amarelo	31 (0.7%)	30 (0.7%)	1 (0.5%)	
Preto	198 (4.4%)	196 (4.6%)	2 (1.1%)	
Pardo	1,074 (24%)	1,004 (24%)	70 (38%)	
Desconhecido	895 (20%)	865 (20%)	30 (16%)	
Branco	2,252 (51%)	2,169 (51%)	83 (45%)	
Região de residência na linha de base				<0.001
Centro-oeste	257 (5.8%)	246 (5.8%)	11 (5.9%)	
Norte	251 (5.6%)	229 (5.4%)	22 (12%)	
Nordeste	736 (17%)	690 (16%)	46 (25%)	
Sul	1,018 (23%)	974 (23%)	44 (24%)	
Sudeste	2,188 (49%)	2,125 (50%)	63 (34%)	
Estadiamento na linha de base				0.5
1	347 (7.8%)	334 (7.8%)	13 (7.0%)	
2	1,416 (32%)	1,363 (32%)	53 (28%)	
3	2,687 (60%)	2,567 (60%)	120 (65%)	
Modalidade de tratamento				<0.001
Adjuvante	2,405 (54%)	2,320 (54%)	85 (46%)	
Neoadjuvante	1,635 (37%)	1,542 (36%)	93 (50%)	
Desconhecido	410 (9.2%)	402 (9.4%)	8 (4.3%)	
Período de entrada na coorte				<0.001
2008 a 2011	3,247 (73%)	3,177 (75%)	70 (38%)	
2012 a 2015	1,203 (27%)	1,087 (25%)	116 (62%)	
Tipo de terapia				<0.001
Quimioterapia	3,473 (78%)	3,295 (77%)	178 (96%)	
Quimioterapia + Hormonioterapia	64 (1.4%)	63 (1.5%)	1 (0.5%)	
Hormonioterapia	913 (21%)	906 (21%)	7 (3.8%)	
Progressão em 17 meses				<0.001
Menor ou igual a 17 meses	1,875 (42%)	1,773 (42%)	102 (55%)	
Maior que 17 meses	2,575 (58%)	2,491 (58%)	84 (45%)	
Tempo de doença antes da	-1 (-3, 0)	-1 (-3, 0)	-1 (-2, 0)	0.5

baseline				
Tempo na coorte	38 (23, 55)	38 (23, 56)	34 (22, 44)	<0.001
Evento				<0.001
<i>Censura</i>	2,886 (65%)	2,729 (64%)	157 (84%)	
<i>Falha terapêutica - óbito</i>	1,564 (35%)	1,535 (36%)	29 (16%)	

¹Mediana (Q1, Q3); n (%)

²Teste de soma de postos de Wilcoxon; Teste do qui-quadrado de Pearson; Teste exato de Fisher; NA

Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 3 - Tabela univariada de toda coorte (2008-2015)

Variáveis - Global	N	HR	95% CI	p-valor
Idade na linha de base	4,450	1.00	1.00, 1.01	0.4
Faixa etária na linha de base	4,450			
<i>18 - 35 anos</i>		—	—	
<i>36 - 45 anos</i>		0.89	0.73, 1.08	0.3
<i>46 - 55 anos</i>		0.86	0.71, 1.04	0.12
<i>56 - 65 anos</i>		0.93	0.77, 1.13	0.5
<i>> 65 anos</i>		0.98	0.80, 1.21	0.9
Cor de pele autodeclarada	4,450			
<i>Branco</i>		—	—	
<i>Asiático</i>		1.05	0.60, 1.86	0.9
<i>Preto</i>		0.94	0.73, 1.21	0.6
<i>Pardo</i>		0.88	0.77, 1.00	0.049
<i>Desconhecido</i>		0.91	0.80, 1.03	0.14
Região de residência na linha de base	4,450			
<i>Sul</i>		—	—	
<i>Norte</i>		0.97	0.76, 1.23	0.8
<i>Centro-oeste</i>		0.95	0.76, 1.19	0.7
<i>Sudeste</i>		0.95	0.84, 1.07	0.4
<i>Nordeste</i>		0.99	0.84, 1.16	0.9
Estadiamento na linha de base	4,450			
<i>3</i>		—	—	
<i>2</i>		0.63	0.56, 0.70	<0.001
<i>1</i>		0.61	0.49, 0.75	<0.001
Modalidade de tratamento	4,450			

<i>Adjuvante</i>		—	—	
<i>Neoadjuvante</i>		1.78	1.60, 1.97	<0.001
<i>Desconhecido</i>		1.27	1.05, 1.52	0.012
Esquema terapêutico	4,450			
<i>Outros</i>		—	—	
<i>Trastuzumabe-Based</i>		0.53	0.36, 0.76	<0.001
Período de entrada na coorte	4,450			
<i>2008 a 2011</i>		—	—	
<i>2012 a 2015</i>		1.05	0.91, 1.21	0.5
Tipo de terapia	4,450			
<i>Hormonioterapia</i>		—	—	
<i>Quimioterapia</i>		1.68	1.46, 1.92	<0.001
<i>Quimioterapia + Hormonioterapia</i>		1.18	0.73, 1.90	0.5
Progressão em 17 meses	4,450			
<i>Menor ou igual a 17 meses</i>		—	—	
<i>Maior que 17 meses</i>		0.40	0.36, 0.44	<0.001
Tempo até o evento metastático ósseo	4,450	0.97	0.96, 0.97	<0.001
Tempo de doença antes da baseline	4,450	1.00	1.00, 1.01	0.13
Tempo na coorte	4,450	0.83	0.83, 0.84	<0.001

Notes: 1. Modelo de regressão de Cox univariado. 2. p-valores calculados pelo teste de Wald. 3. HR = Hazard Ratio; CI = Intervalo de Confiança de 95%.

Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 4 - Tabela de análise multivariada (HR-COX) dos fatores prognósticos da coorte global

Variáveis	HR	95% CI	p-valor
Idade em t0 (anos)	0.99	0.97, 1.01	0.3
Estadiamento (t0)			
1	—	—	
2	1.70	0.38, 7.57	0.5
3	2.39	0.57, 9.97	0.2
Adjuvância			
<i>Adjuvante</i>	—	—	
<i>Neoadjuvante</i>	1.92	1.02, 3.61	0.042
<i>Desconhecido/Cuidados paliativos</i>	0.34	0.04, 2.64	0.3
Esquema Terapêutico			
<i>Outros</i>	—	—	
<i>Trastuzumabe-Based</i>	0.50	0.31, 0.80	0.004
Tempo de Câncer de Mama antes de t0 (meses)	1.00	0.98, 1.02	0.9

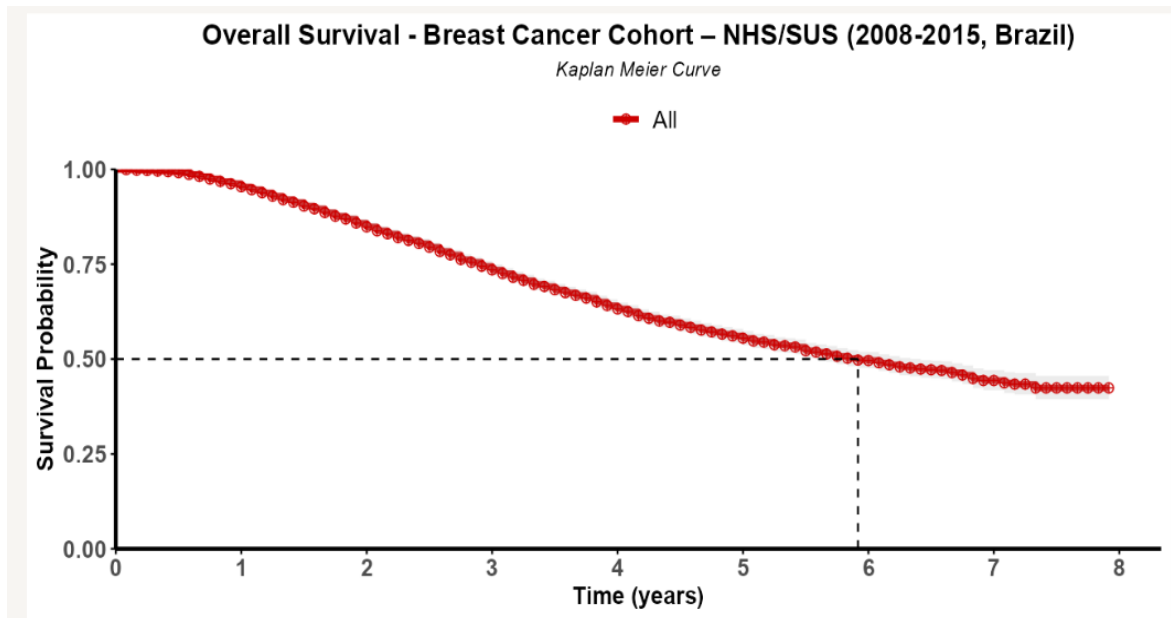
Notas: 1. Modelo de regressão de Cox Multivariado. 2. *p*-valores calculados com teste de Wald. 3. HR = Hazard Ratio (Razão de Riscos); IC = Intervalo de Confiança 95%.

Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida Global média e período de entrada na coorte

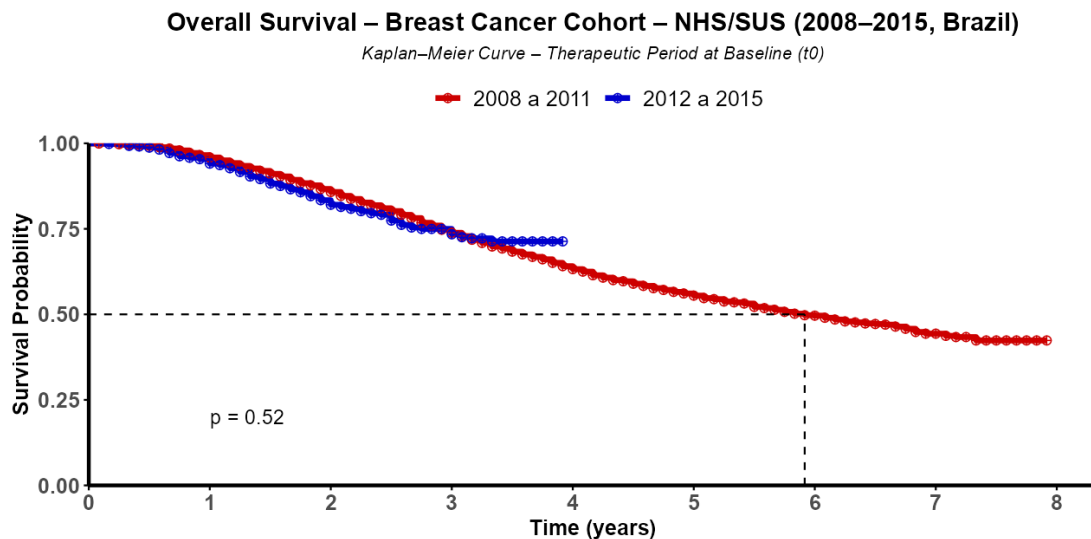
A SG média da coorte avaliada foi de quase 6 anos (Figura 9). Não foram identificadas diferenças na sobrevida global das mulheres que iniciaram o tratamento entre 2008 a 2011 em comparação com as que entraram entre 2012 e 2015, com as curvas se sobrepondo (Figura 10).

Figura 9 - Sobrevida Global da coorte global



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 10 - Análise comparativa da Sobrevida global por período de entrada na coorte global



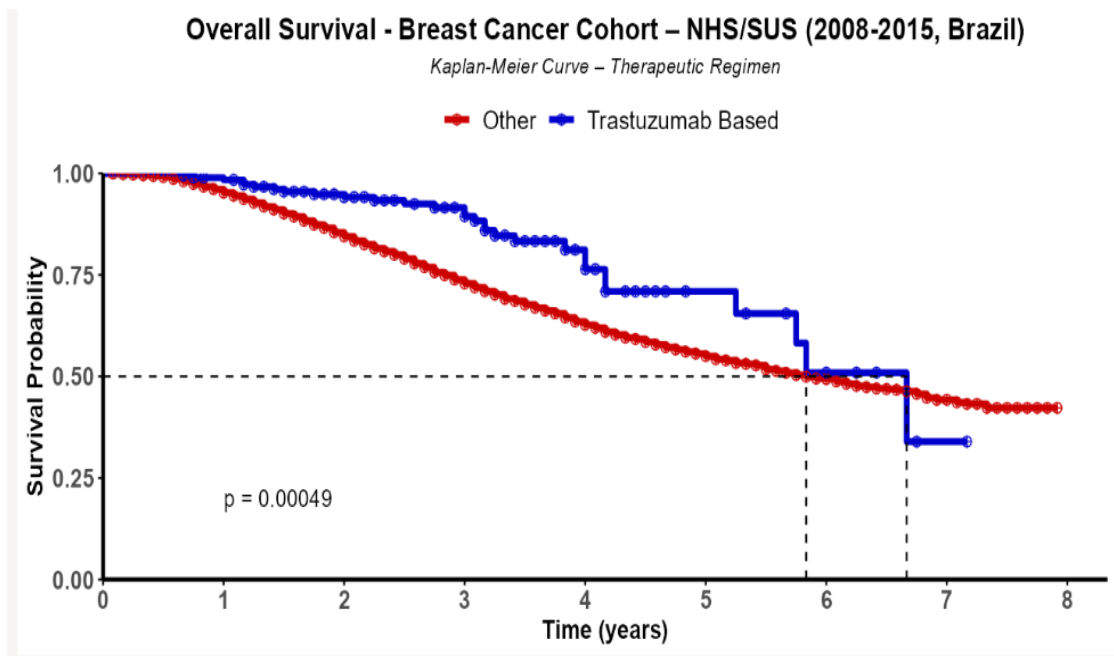
Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida global Trastuzumabe x outros esquemas

O tempo de seguimento foi de 34 meses para as mulheres que receberam outros esquemas de quimioterapia e 38 meses para pacientes que receberam Trastuzumabe.

Quando comparado com a população global, na análise não ajustada dessa coorte, as 186 mulheres que fizeram uso do Trastuzumabe apresentaram aumento da sobrevida global, com uma redução de 50% do risco de morte (HR 0,50; IC95% 0,31-0,80; $p=0,004$) conforme demonstrando pela Tabela 3, com p estatisticamente significativo ($p = 0,00049$) (Figura 11).

Figura 11 - Análise de Sobrevida global com uso de Trastuzumabe x outros esquemas

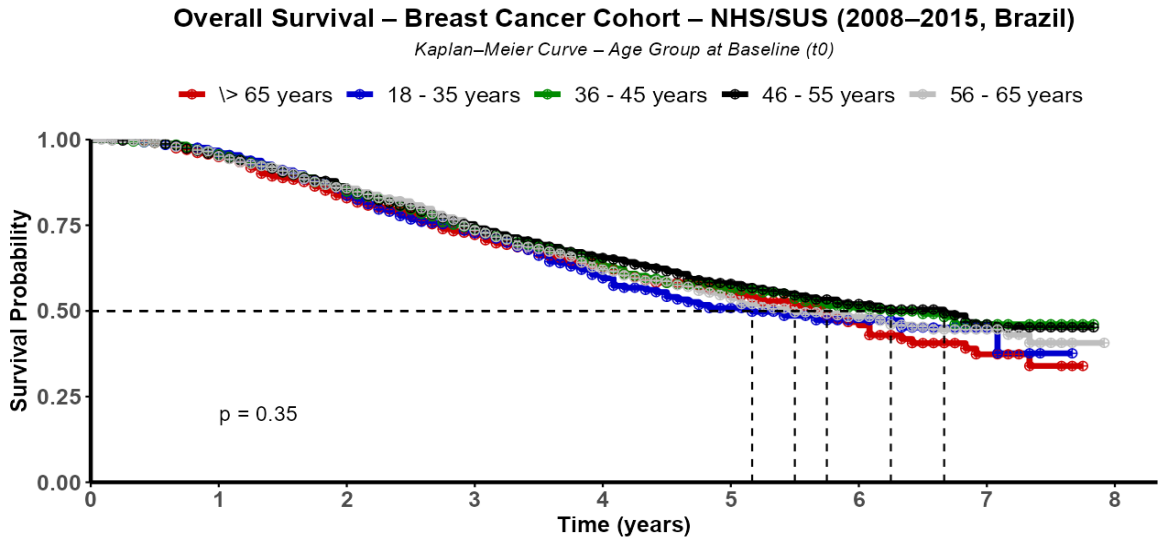


Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida global e idade

Na coorte global foi observado que as pacientes mais jovens, com idade entre 18 a 35 anos tendem a apresentar uma menor sobrevida global (SG) quando comparados com as demais faixas etárias, porém sem significância estatística (Figura 12).

Figura 12 - Análise de Sobrevida global por idade

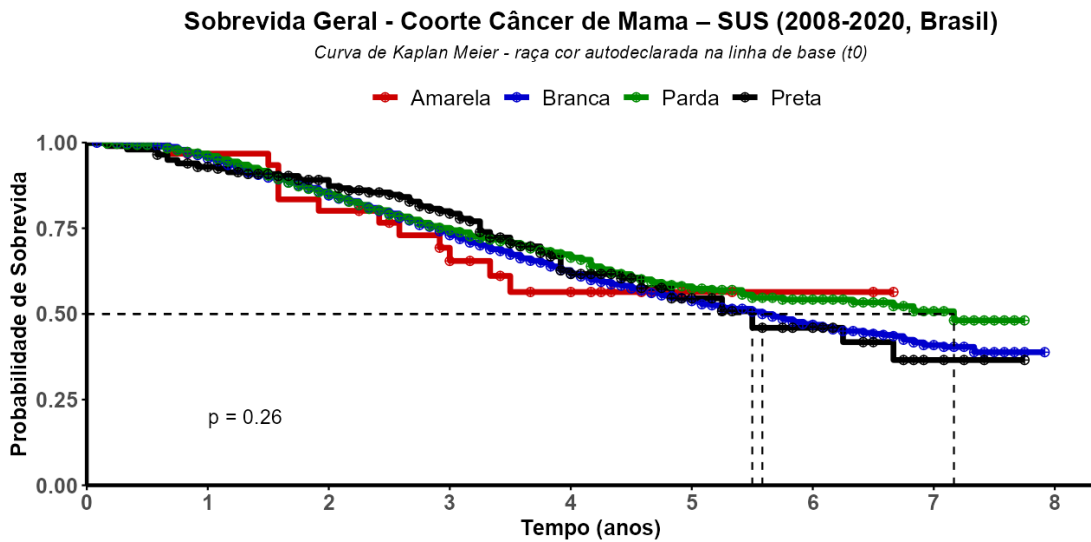


Fonte: Elaborado pela autora

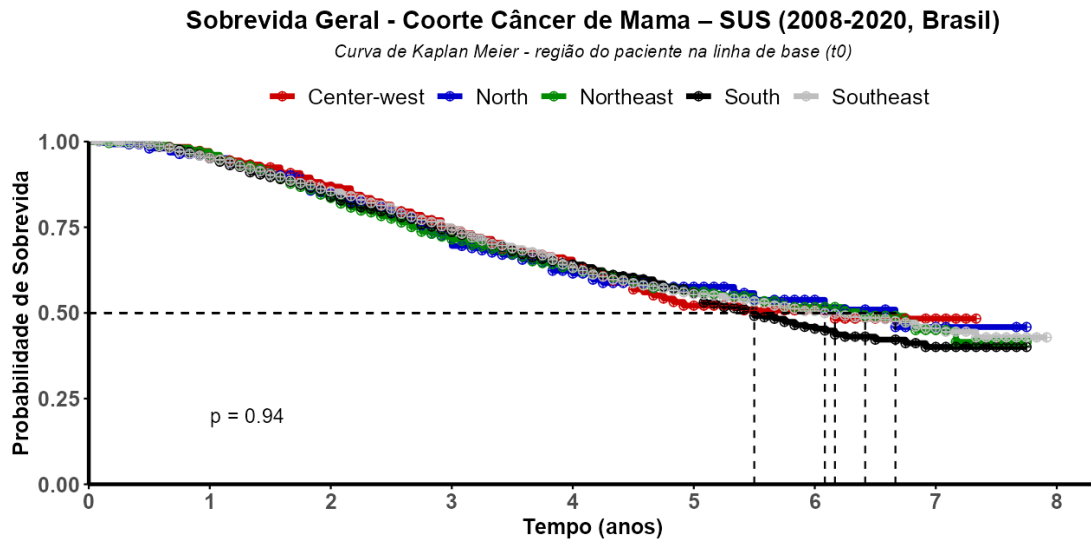
Sobrevida global e sua relação com raça e região de procedência

A raça autodeclarada e a região que a paciente era proveniente não mostraram impacto em SG nesse estudo com as curvas se sobrepondo durante os primeiros 5 anos de acompanhamento (Figura 13 e Figura 14).

Figura 13 - Análise de Sobrevida global e raça



Fonte: Elaborado pela autora

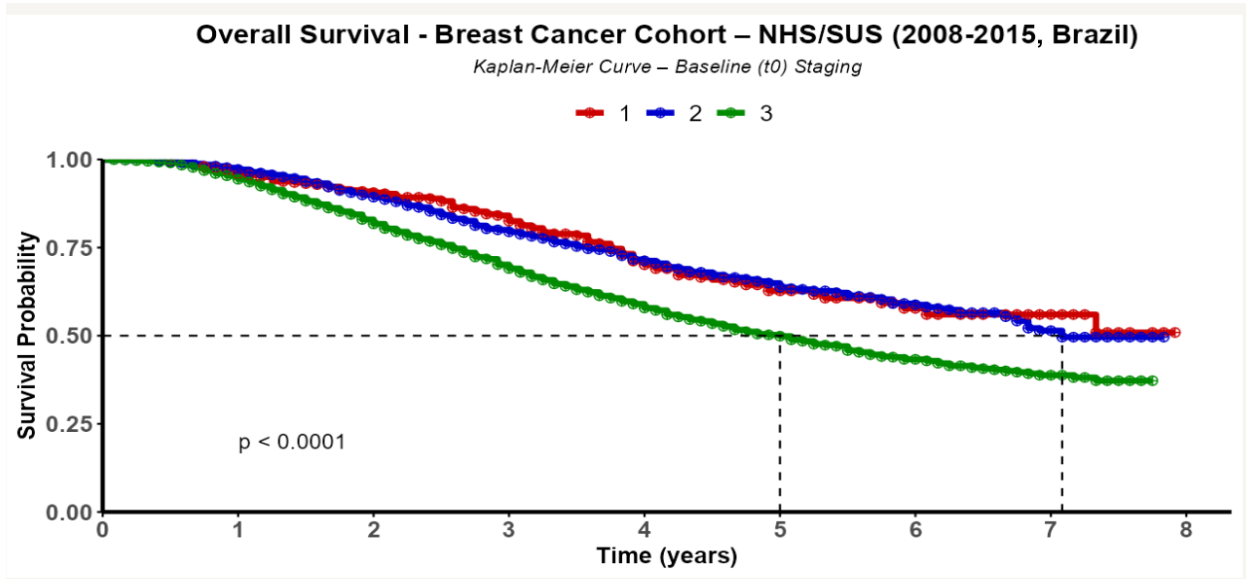
Figura 14 - Sobrevida Global e região de procedência

Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida global e estadiamento ao diagnóstico

As mulheres com diagnóstico de câncer de mama com estadiamento mais avançado apresentaram uma sobrevida global menor, com as curvas se abrindo antes mesmo do primeiro ano de segmento. Pacientes com estágio III apresentaram pior sobrevida global enquanto as com estágio I apresentaram melhor sobrevida global com significância estatística, $p < 0,0001$ (Figura 15). Pacientes com estágio III ao diagnóstico apresentaram risco de morte maior, em mais de duas vezes quando comparado com aquelas com estágio I (HR 2,39; IC95% 0,57-9,97; $p = 0 < 0001$) conforme mostrado na Tabela 3.

Figura 15 - Análise de sobrevida global em relação ao estadiamento inicial

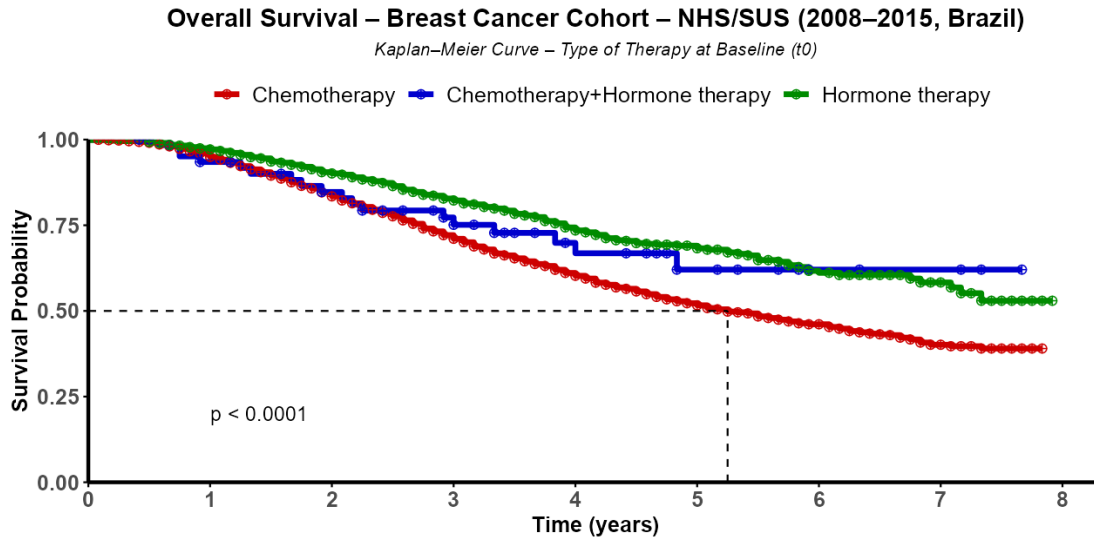


Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida global e tratamento recebido

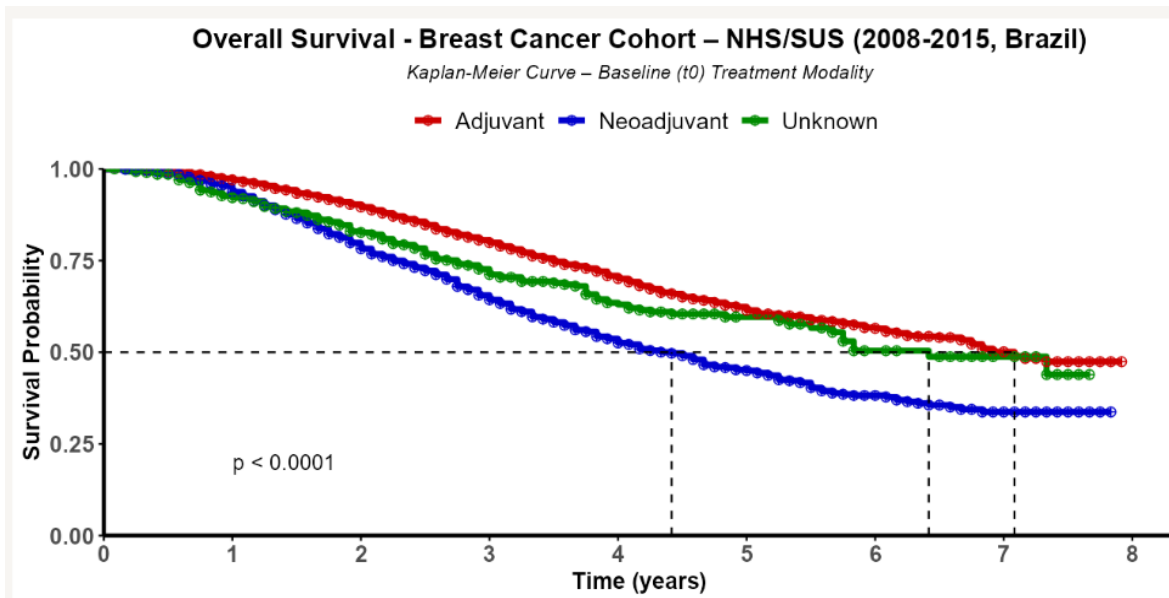
Em relação ao tratamento recebido, mulheres submetidas a quimioterapia em algum momento durante o seu tratamento, apresentaram pior sobrevida global quando comparados com aquelas que realizaram apenas bloqueador hormonal com significância estatística, $p < 0,0001$ (Figura 16). Dentre as mulheres que receberam tratamento com quimioterapia, as submetidas a neoadjuvância apresentaram pior SG que aquelas submetidas a adjuvância com as curvas se abrindo de forma precoce (Figura 17). Mulheres submetidos a neoadjuvância apresentaram risco de morte quase 2 vezes maior que aquelas submetidas a adjuvância (HR 1,92; IC95% 1,02-3,61; $p=0,042$).

Figura 16 - Análise de Sobrevida global e regime de tratamento



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 17 - Análise de sobrevida global e sequência de tratamento realizado



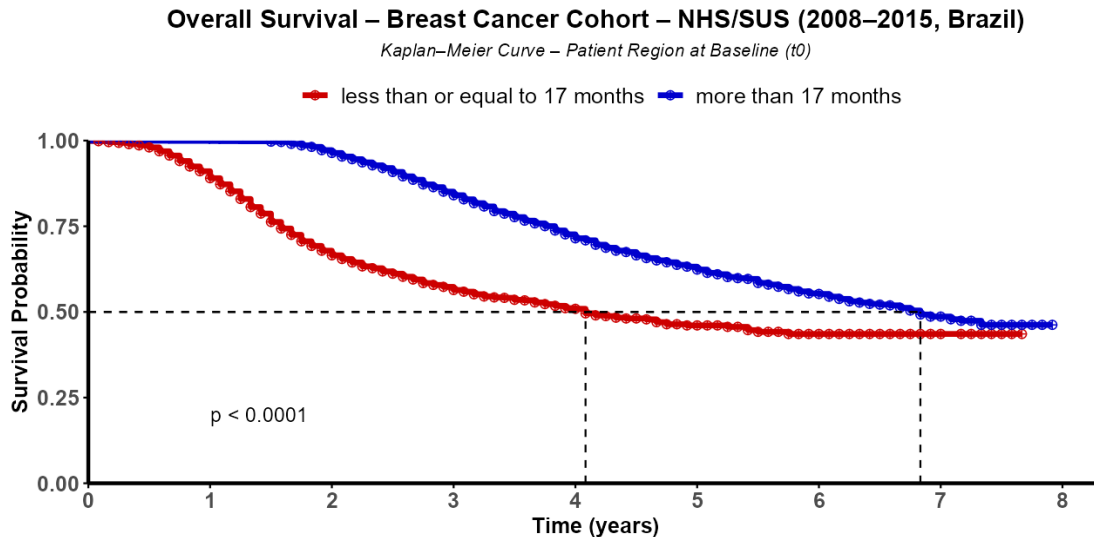
Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida global e sua relação com sobrevida livre de progressão óssea

A sobrevida livre de progressão (SLP) óssea, que é o tempo entre o diagnóstico e qualquer tipo de recidiva óssea, foi de 17 meses. As mulheres que progrediram após os 17 meses do início do tratamento, apresentaram sobrevida global (SG) maior do que aqueles que progrediram antes dos 17 meses com as curvas se abrindo de forma

precoce, com ganho de quase 3 anos em sobrevida global para o grupo de progressão mais tardia com significância estatística, $p < 0,001$ (Figura 18).

Figura 18 - Análise de sobrevida Global e Sobrevida Livre de progressão



Fonte: Elaborado pela autora

6.2 Análise da coorte pareada

Características da população

Para a análise de efetividade ajustada para os fatores de confusão identificados na Tabela 01, foi conduzido um pareamento por escore de propensão (PSM) 1:1, que resultou em uma coorte de 372 pacientes (186 na coorte exposta e 186 na coorte comparadora). Após o pareamento, os grupos apresentaram-se balanceados para a maioria das covariáveis, não havendo diferença estatística na mediana de idade (49 vs. 48 anos, $p=0,5$), estadiamento (66% vs. 68% Estágio III, $p=0,6$), sequência de tratamento (53% vs. 55% Neoadjuvante, $p=0,6$) e tipo de terapia (95% Quimioterapia em ambos os grupos, $p=0,9$). A variável "Cor/Etnia" foi a única que manteve desequilíbrio estatístico ($p=0,014$). A média de idade foi 49 anos, as mulheres eram predominantemente brancas, provenientes da região sul e sudeste, apresentam estágio III ao diagnóstico e receberam quimioterapia como parte do tratamento, porém a maioria foi submetida a tratamento neoadjuvante conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 5 – Tabela perfil demográfico-clínico dos pacientes da coorte pareada (2008-2015)

Variável	Global N = 372 ¹	Outros N = 186 ¹	Trastuzumabe- Based N = 186 ¹	p-valor ²
Idade na linha de base	49 (40, 57)	48 (39, 57)	49 (40, 57)	0.5
Faixa etária na linha de base				0.7
18 - 35 anos	39 (10%)	22 (12%)	17 (9.1%)	
36 - 45 anos	105 (28%)	54 (29%)	51 (27%)	
46 - 55 anos	121 (33%)	56 (30%)	65 (35%)	
56 - 65 anos	65 (17%)	35 (19%)	30 (16%)	
> 65 anos	42 (11%)	19 (10%)	23 (12%)	
Cor de pele autodeclarada				0.014
Amarelo	3 (0.8%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	
Preto	11 (3.0%)	9 (4.8%)	2 (1.1%)	
Pardo	115 (31%)	45 (24%)	70 (38%)	
Desconhecido	61 (16%)	31 (17%)	30 (16%)	
Branco	182 (49%)	99 (53%)	83 (45%)	
Região de residencia na linha de base				0.14
Centro-oeste	19 (5.1%)	8 (4.3%)	11 (5.9%)	
Norte	37 (9.9%)	15 (8.1%)	22 (12%)	
Nordeste	84 (23%)	38 (20%)	46 (25%)	
Sul	82 (22%)	38 (20%)	44 (24%)	
Sudeste	150 (40%)	87 (47%)	63 (34%)	
Estadiamento na linha de base				0.6
1	22 (5.9%)	9 (4.8%)	13 (7.0%)	
2	103 (28%)	50 (27%)	53 (28%)	
3	247 (66%)	127 (68%)	120 (65%)	
Modalidade de				0.6

tratamento				
<i>Adjuvante</i>	160 (43%)	75 (40%)	85 (46%)	
<i>Neoadjuvante</i>	196 (53%)	103 (55%)	93 (50%)	
<i>Desconhecido</i>	16 (4.3%)	8 (4.3%)	8 (4.3%)	
Período de entrada na coorte				>0.9
<i>2008 a 2011</i>	139 (37%)	69 (37%)	70 (38%)	
<i>2012 a 2015</i>	233 (63%)	117 (63%)	116 (62%)	
Tipo de terapia				0.9
<i>Quimioterapia</i>	354 (95%)	176 (95%)	178 (96%)	
<i>Quimioterapia + Hormonioterapia</i>	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	
<i>Hormonioterapia</i>	16 (4.3%)	9 (4.8%)	7 (3.8%)	
Progressão em 17 meses				0.8
<i>Menor ou igual a 17 meses</i>	201 (54%)	99 (53%)	102 (55%)	
<i>Maior que 17 meses</i>	171 (46%)	87 (47%)	84 (45%)	
Tempo até o evento metastático ósseo	17 (9, 28)	17 (9, 28)	17 (9, 29)	0.7
Tempo de doença antes da baseline	-1.0 (-2.0, 0.0)	0.0 (-3.0, 0.0)	-1.0 (-2.0, 0.0)	0.8
Tempo na coorte	31 (19, 43)	28 (18, 40)	34 (22, 44)	0.008
Evento				0.015
<i>Censura</i>	295 (79%)	138 (74%)	157 (84%)	
<i>Falha terapêutica - óbito</i>	77 (21%)	48 (26%)	29 (16%)	

¹Median (Q1, Q3); n (%)

²Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Fonte: Elaborado pela autora

Tabela 6 - Tabela análise univariada (HR-COX) coorte pareada (2008-2015)

Variáveis	Global				Trastuzumabe-Based			
	N	HR	95% CI	p-valor	N	HR	95% CI	p-valor
Idade na linha de base	372	0.99	0.97, 1.01	0.2	186	0.99	0.95, 1.02	0.4
Faixa etária na linha de base	372				186			
<i>18 - 35 anos</i>		—	—			—	—	
<i>36 - 45 anos</i>		0.53	0.26, 1.06	0.073		0.63	0.18, 2.14	0.5
<i>46 - 55 anos</i>		0.46	0.23, 0.91	0.026		0.64	0.20, 2.07	0.5
<i>56 - 65 anos</i>		0.62	0.29, 1.30	0.2		0.70	0.18, 2.68	0.6
<i>> 65 anos</i>		0.37	0.14, 0.98	0.046		0.43	0.08, 2.37	0.3
Cor de pele autodeclarada	372				186			
<i>Branco</i>		—	—			—	—	
<i>Asiático</i>		0.00	0.00, Inf	>0.9		0.00	0.00, Inf	>0.9
<i>Preto</i>		0.33	0.05, 2.44	0.3		0.00	0.00, Inf	>0.9
<i>Pardo</i>		0.74	0.43, 1.28	0.3		0.97	0.43, 2.20	>0.9
<i>Desconhecido</i>		1.38	0.78, 2.44	0.3		1.12	0.41, 3.02	0.8
Região de residência na linha de base	372				186			
<i>Sul</i>		—	—			—	—	
<i>Norte</i>		1.14	0.52, 2.48	0.7		2.16	0.51, 9.14	0.3
<i>Centro-oeste</i>		0.68	0.20, 2.33	0.5		2.58	0.43, 15.5	0.3

<i>Sudeste</i>		0.81	0.46, 1.45	0.5		2.36	0.66, 8.40	0.2
<i>Nordeste</i>		0.79	0.39, 1.58	0.5		1.89	0.49, 7.32	0.4
Estadiamento na linha de base	372				186			
3		—	—			—	—	
2		0.46	0.26, 0.83	0.010		0.44	0.17, 1.13	0.086
1		0.33	0.08, 1.35	0.12		0.00	0.00, Inf	>0.9
Modalidade de tratamento	372				186			
<i>Adjuvante</i>		—	—			—	—	
<i>Neoadjuvante</i>		2.34	1.42, 3.85	<0.001		2.44	1.07, 5.59	0.034
<i>Desconhecido</i>		0.35	0.05, 2.61	0.3		0.00	0.00, Inf	>0.9
Esquemas utilizados em qualquer tempo	372							
<i>Outros</i>		—	—					
<i>Trastuzumabe-Based</i>		0.51	0.32, 0.81	0.004				
Período de entrada na coorte	372				186			
<i>2008 a 2011</i>		—	—			—	—	
<i>2012 a 2015</i>		1.12	0.68, 1.87	0.7		1.25	0.50, 3.12	0.6
Tipo de terapia	372				186			
<i>Hormonioterapia</i>		—	—			—	—	
<i>Quimioterapia</i>		2.66	0.65, 10.9	0.2		2.11	0.28, 15.6	0.5
<i>Quimioterapia + Hormonioterapia</i>		0.00	0.00, Inf	>0.9		0.00	0.00, Inf	>0.9
Progressão em 17 meses	372				186			

<i>Menor ou igual a 17 meses</i>		—	—			—	—	
<i>Maior que 17 meses</i>		0.41	0.25, 0.67	<0.001		0.60	0.27, 1.37	0.2
Tempo até o evento metastático ósseo	372	0.96	0.94, 0.98	<0.001	186	0.97	0.95, 1.00	0.031
Tempo de doença antes da baseline	372	1.01	0.98, 1.03	0.7	186	1.26	1.00, 1.58	0.050
Tempo na coorte	372	0.57	0.50, 0.64	<0.001	186	0.74	0.66, 0.84	<0.001

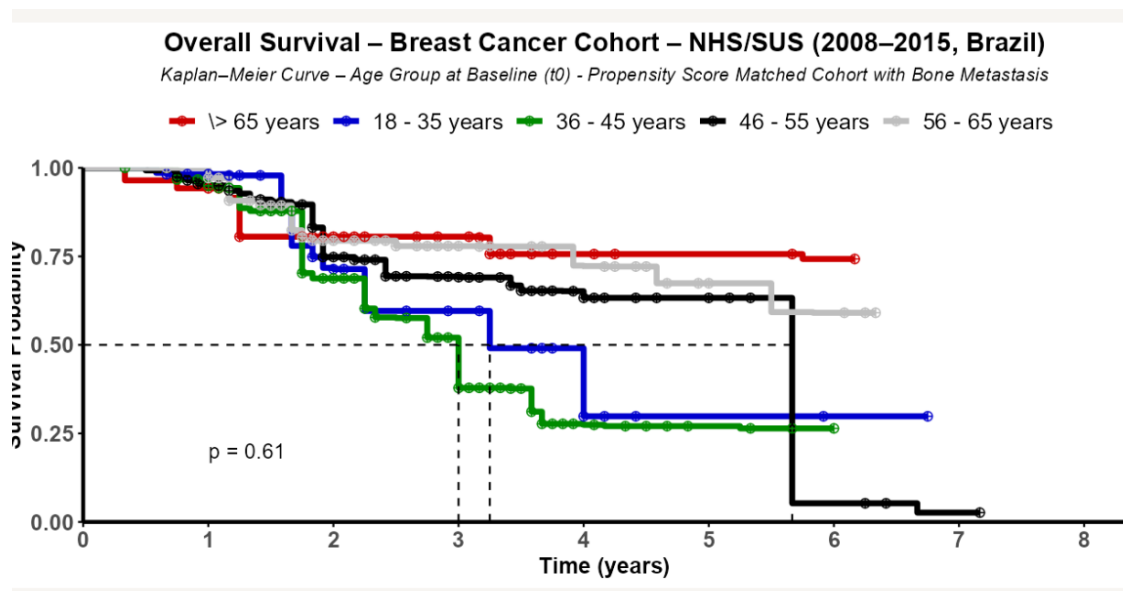
Notes: 1. Modelo de regressão de Cox univariado. 2. p-valores calculados pelo teste de Wald. 3. HR = Hazard Ratio; CI = Intervalo de Confiança de 95%.

Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida global e idade

As pacientes mais jovens, na coorte pareada, com idade abaixo de 45 anos, apresentaram menor sobrevida global e um pior prognóstico que as das demais faixas etárias, com as curvas se abrindo a partir de 2 anos de seguimento, porém sem significância estatística (Figura 19).

Figura 19 - Análise sobrevida global da coorte pareada e idade

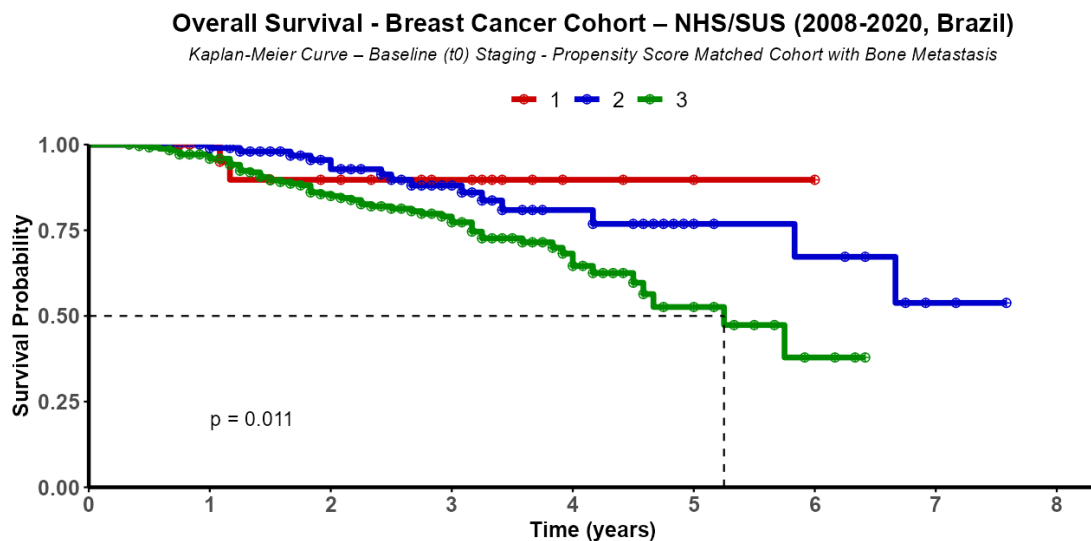


Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida global e estadiamento ao diagnóstico

O estadiamento ao diagnóstico demonstrou, também nessa análise, ser um fator com grande influência na sobrevida global (SG) das mulheres analisadas. Aquelas mulheres com estadiamento III apresentaram pior SG enquanto as com estadiamento I apresentaram uma maior sobrevida global com significância estatística (Figura 20).

Figura 20 - Análise de Sobrevida Global da coorte pareada e estadiamento

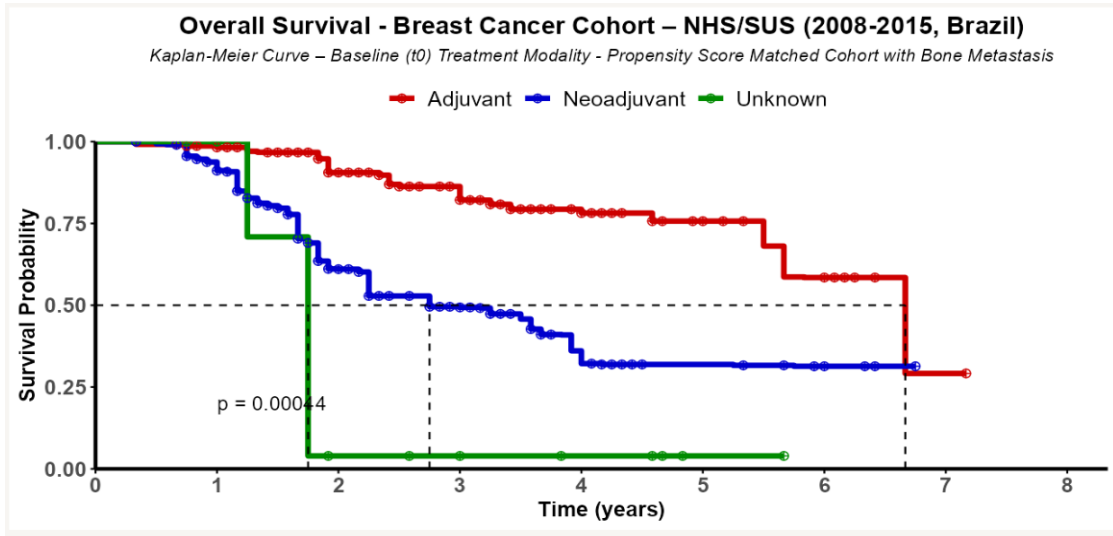


Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida global e tratamento recebido

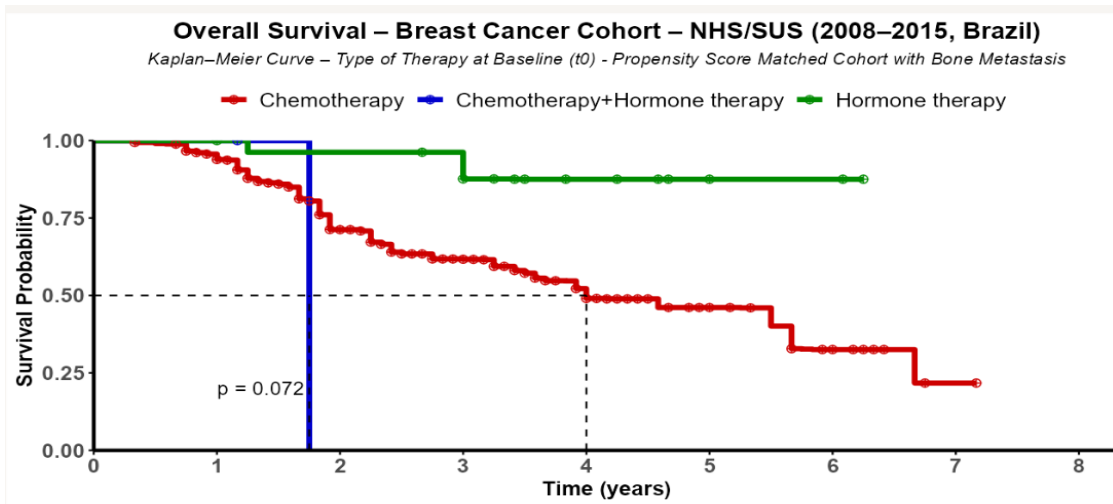
As mulheres submetidas ao tratamento neoadjuvante também apresentaram SG menor em relação às submetidas a adjuvância (Figura 21). Esse aumento foi de mais de 2 vezes em relação àquelas submetidas a adjuvância (HR 2,34; $p < 0,001$). Mulheres que receberam quimioterapia durante seu tratamento, seja na adjuvância ou neoadjuvância, apresentaram SG menor em relação àquelas que realizaram apenas o bloqueio hormonal (Figura 22).

Figura 21 - Análise de Sobrevida global da coorte pareada e sequência do tratamento realizado



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 22 - Análise de Sobrevida global da coorte pareada e regime de tratamento

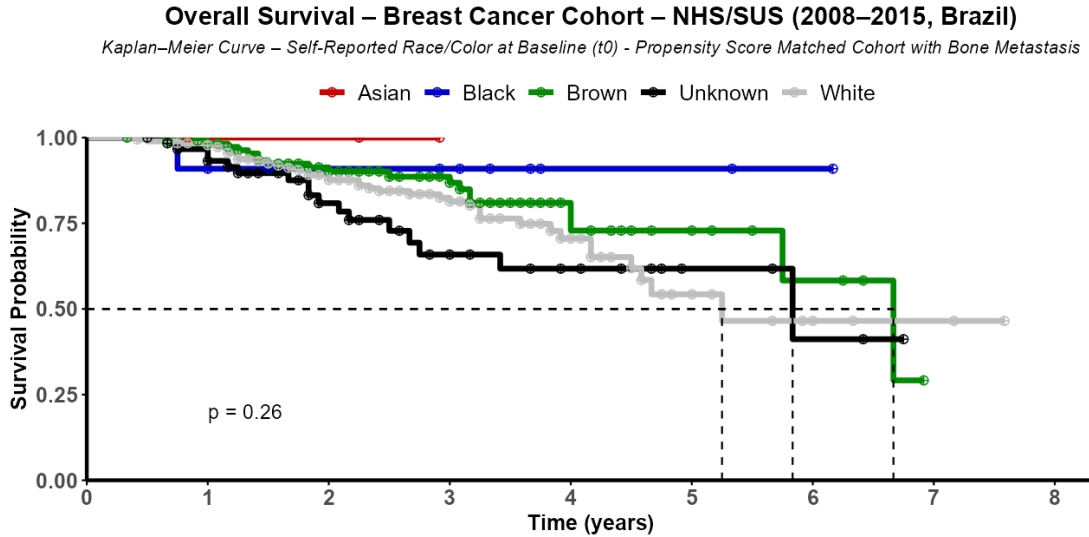


Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida global e sua relação com raça e região de procedência

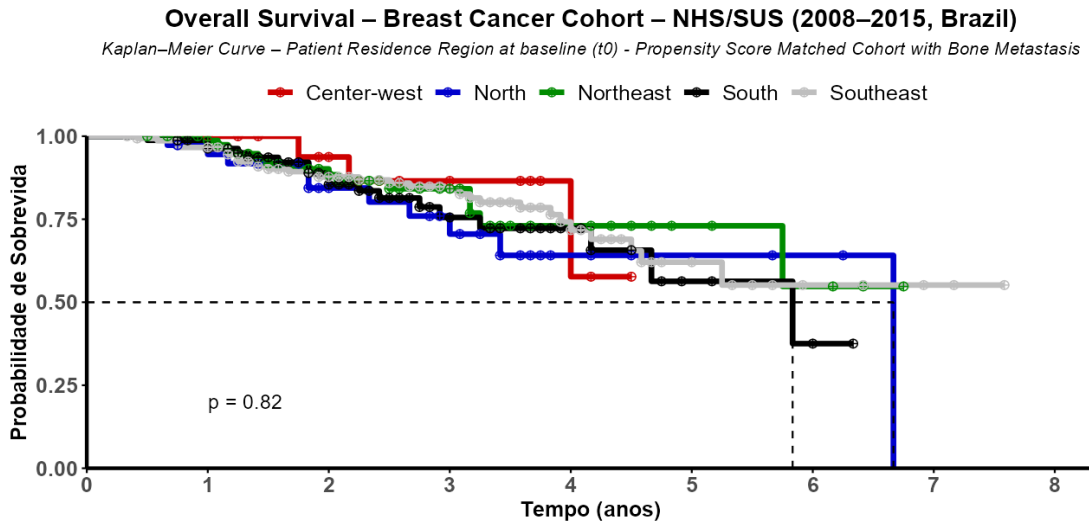
Variáveis como raça e região de procedência, não apresentaram impacto na SG dessas pacientes e em seu prognóstico (Figura 23 e Figura 24).

Figura 23 - Análise de sobrevida global e raça na coorte pareada



Fonte: Elaborado pela autora

Figura 24 - Análise de sobrevida global e região de procedência na coorte pareada

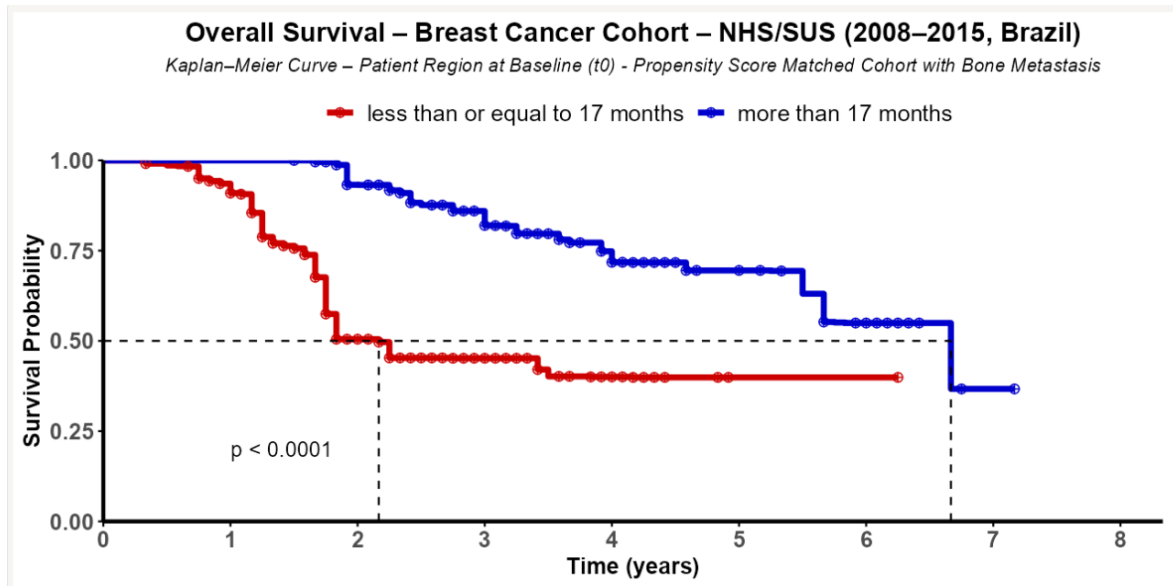


Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida global e sobrevida livre de progressão óssea

As mulheres que apresentaram progressão óssea após 17 meses, assim como na coorte global, apresentaram SG maior que aqueles que apresentaram progressão óssea antes dos 17 meses com significância estatística, $p < 0,0001$ (Figura 25). As com progressão tardia apresentaram risco de óbito 59% menor quando comparado com às mulheres que progrediram antes dos 17 meses (HR: HR 0,41; $p < 0,001$).

Figura 25 - Análise da Sobrevida Global da coorte pareada e sobrevida livre de progressão óssea



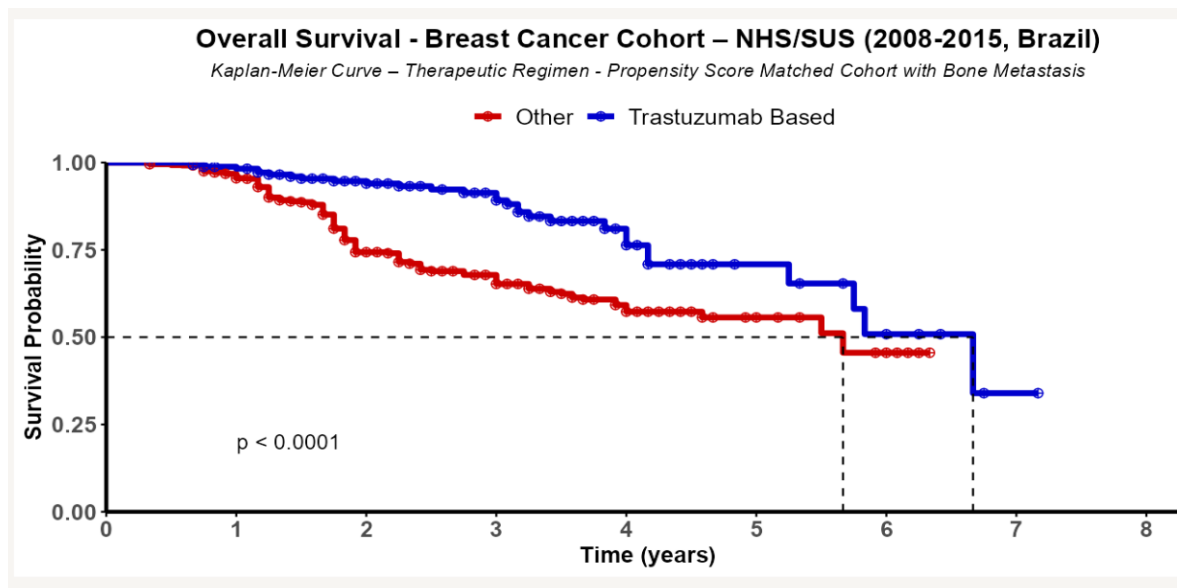
Fonte: Elaborado pela autora

Sobrevida Global na população em uso de Trastuzumabe

Na coorte pareada, a sobrevida foi superior na coorte exposta ao Trastuzumabe, conforme demonstrado na Figura 26. A taxa de sobrevida em 5 anos foi de aproximadamente 75% no grupo Trastuzumabe, em comparação com pouco mais de 50% no grupo comparador (Log-rank $p < 0,0001$). A análise univariada de Cox (

Tabela 6 - Tabela análise univariada (HR-COX) coorte pareada (2008-2015)) indicou que o uso de Trastuzumabe associou-se a um menor risco de óbito (HR 0,51; IC95% 0,32-0,81; $p=0,004$) e progressão óssea precoce (HR 0,41; $p<0,001$ para progressão tardia). A variável tipo de terapia (Quimioterapia vs. Hormônio), que foi significativa na coorte completa, também foi associado com a sobrevida ($p=0,072$) após o pareamento (Figura 21).

Figura 26 - Análise de Sobrevida Global da coorte pareada e uso de Trastuzumabe



Fonte: Elaborado pela autora

7 DISCUSSÃO

7.1 Importância do Câncer de Mama e da medicina Personalizada

O câncer de mama apresenta altas taxas de incidência e prevalência na população feminina mundial e brasileira, só perdendo para os cânceres de pele não melanoma (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA, 2023; WILKINSON; GATHANI, 2022). Existem vários fatores prognósticos diretamente ligados ao aumento ou redução SG no câncer de mama. Apesar da existência de vários fatores que afetam a sobrevida, o diagnóstico precoce e a terapêutica adequada ainda são os de maior relevância.

Durante muitos anos, antes do conhecimento dos diversos subtipos moleculares tumorais, suas peculiaridades e respostas ao tratamento, os tumores de mama recebiam quimioterapias semelhantes e apresentavam prognósticos e sobrevidas

globais diferentes. Através de uma medicina mais personalizada e com a descoberta de diferentes alvos para ação, o tratamento do câncer de mama, assim como outros cânceres, tem apresentado maiores taxas de cura às custas de menor toxicidade (CARDOSO et al., 2019a).

7.2 Características da coorte estudada

A média de idade da coorte global das mulheres diagnosticadas com câncer de mama não metastático e progressão para metástase óssea foi de 51 anos, o que está de acordo com dados de outros trabalhos que avaliaram a população brasileira (INCA, 2023; MARCELINO et al., 2021; SIMON et al., 2019). No mundo, a idade média em que os indivíduos são diagnosticados com câncer de mama ocorre entre 55 a 60 anos (WINTERS et al., 2017). A maioria das mulheres no estudo eram da raça branca, provenientes das regiões Sul e Sudeste e apresentavam estadios III ao diagnóstico. Na coorte pareada, as características foram semelhantes, embora com uma mediana de idade ligeiramente menor, de 49 anos.

Em nosso estudo mais de 60% das pacientes apresentavam estadios III ao diagnóstico e essa taxa mais elevada é explicada por dois fatores importantes: primeiro pelo fato de pacientes tratados no sistema público de saúde brasileiro apresentarem diagnóstico mais tardio quando comparadas com as pacientes inseridas no sistema privado de saúde (66); e também por pacientes em estadios mais avançados apresentarem maior risco de recorrência a distância como mostra a metanálise publicada por Morgan et al. (MORGAN et al., 2024).

No estudo Amazona III 33,5% das mulheres tratadas no SUS apresentavam-se em estadios III quando comparados a apenas 14,5% dos pacientes tratados no sistema privado de saúde. Cabe ressaltar que esse estudo avaliou a população brasileira de forma global e não apenas as pacientes de alto risco clínico e que evoluíram para metástases ósseas com nosso estudo (ROSA et al., 2020). Mas fica claro que pacientes tratadas no sistema público de saúde tem seu diagnóstico quando a doença se encontra mais avançada que aquelas que estão inseridas no sistema privado de saúde. Esse maior número de mulheres com diagnóstico em estadios mais avançados no SUS provavelmente está ligado a um atraso entre propedêutica e início do tratamento,

seja por questões burocráticas de agendamento, número inadequado de profissionais da saúde ou até mesmo por uma falta de educação de qualidade a população brasileira de baixa renda.

A metanálise publicada por Morgan et al englobou 193 estudos e mais de 280000 pacientes com câncer de mama não metastáticos ao diagnóstico e que progrediram para metástase a distância, e mostrou que pacientes com estadio mais avançados (IIb-IIIc) apresentaram taxa de recorrência a distância de 34,5% enquanto os com estádios mais precoces (I a IIa) apresentaram índice de recorrência de apenas 5,9% (MORGAN et al., 2024). Essa metanálise traz uma população mais próxima da coorte avaliada em nosso estudo, cabendo destacar que nesse grupo de estudos avaliados, qualquer sítio de metástase a distância era permitido.

7.3 Sobrevida global e estadiamento

Pacientes diagnosticadas em estadio III apresentaram pior prognóstico nas duas coortes, o que vai de encontro com achados da literatura pois quanto mais localmente avançado a neoplasia, maiores os riscos de recidiva, menor a sobrevida global e pior o prognóstico (AMIN et al., 2017a; BALABRAM; TURRA; GOBBI, 2013; CARDOSO et al., 2019b). No grupo de pacientes que receberam Trastuzumabe, o risco de morte foi um pouco menor que nos pacientes que receberam outros tratamentos.

7.4 Sobrevida global e idade

A idade apresentou-se como fator prognóstico, principalmente na coorte pareada, com mulheres mais jovens (18-35 anos) apresentando piora da sobrevida global. Tal achado pode ser explicado por alguns fatores como o fato de pacientes jovens apresentarem subtipos mais agressivos e pelo fato do diagnóstico ser feito de forma mais tardio nessa população (ANASTASIADI et al., 2017; METELKOVÁ; SKÁLOVÁ; FÍNEK, 2017). Historicamente o ministério da Saúde (MS) brasileiro e o INCA recomendavam que o rastreamento com mamografia iniciasse a partir dos 50 anos, porém visto número crescente de casos de câncer de mama em mulheres com idade entre 40 e 50 anos, concentrando próximo de 23% dos casos de câncer de mama e, pelo fato, dos estudos mostrarem que quando mais precoce for realizado o diagnóstico, melhor o prognóstico

e taxas de cura , o rastreamento no Brasil passou, a partir de setembro de 2025, a ser realizado a partir dos 40 anos de idade (KIM et al., 2025; NAROD, 2011).

7.5 Sobrevida global e sequência de tratamento recebido

Na literatura, quando as pacientes são submetidas ao mesmo esquema terapêutico, não há diferença em SG quando se opta pela adjuvância ou pela neoadjuvância (EBCTCG, 2005). Porém nesse estudo, tanto na coorte global quanto na pareada, as mulheres submetidas à neoadjuvância apresentaram pior SG que as submetidas à adjuvância. No SUS, na época desse estudo, a neoadjuvância só era indicada em pacientes com estágio III ao diagnóstico em contraste com a adjuvância que poderia ser realizada em qualquer estadiamento. Esta confusão por indicação, onde a neoadjuvância estava ligada a pacientes com doença mais avançada, explica a pior sobrevida observada neste grupo.

7.6 Sobrevida Global e Raça

Não se observou nesse estudo uma maior mortalidade na população de raça negra como mostrado na literatura americana (GIAQUINTO et al., 2024; KABAT et al., 2017; ZAVALA et al., 2021). Este achado sugere que nessa população, a maior mortalidade não está relacionada a diferenças étnicas, e sim na desigualdade do tratamento ofertado. Mulheres negras tendem a ter um menor poder aquisitivo portanto diagnóstico mais tardio, menor acesso ao sistema privado de saúde e conseqüentemente uma desigualdade no acesso a tratamentos de mais alto custo quando comparado a população branca. Quando, nesse estudo, o tratamento ofertado foi o mesmo, baseado apenas nas características tumorais e indicação clínica, as diferentes raças apresentaram sobrevidas semelhantes.

7.7 Sobrevida Global e tratamento recebido

Mulheres que realizaram quimioterapia em algum momento do tratamento também apresentaram pior prognóstico em relação às que utilizaram apenas bloqueadores hormonais. Isso se explica pelo fato do uso da quimioterapia estar indicado em pacientes com tumores de subtipos mais agressivo (triplo-negativo, HER 2-positivo e luminal B) que, por si só, apresentam pior prognóstico e maiores taxas de recidiva local

e a distância. O bloqueador hormonal de forma isolada está indicado em um grupo mais restrito de pacientes como naquelas com neoplasias Luminal A, que são subtipos do câncer de mama que apresentam melhor prognóstico (CARDOSO et al., 2019a; PRAT et al., 2015). Esse pior prognóstico se manteve também no grupo que fez uso do Trastuzumabe.

7.8 Sobrevida global e sobrevida livre de progressão óssea

Por volta de 20-30% das pacientes diagnosticados com câncer de mama inicial apresentam progressão para doença metastática (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022; FENG et al., 2018). E dessas pacientes até 75% podem progredir com metástase óssea (COLEMAN, 2001; FANG; XU, 2015; KUCHUK et al., 2013). Por ser o local de maior prevalência de sítio de metástase no câncer de mama, a sobrevida livre de progressão óssea foi o evento escolhido para avaliação do benefício do uso do Trastuzumabe.

O tempo para progressão óssea na coorte pareada foi de 17 meses tanto no grupo de mulheres que utilizaram o trastuzumabe como naquelas que receberam outros tratamentos. Cabe ressaltar que o acesso ao Trastuzumabe até 2012 não era universal por não ser fornecida pelo SUS. O acesso ao Trastuzumabe a essas 186 pacientes foi através da judicialização ou de centros oncológicos que disponibilizavam a medicação de forma gratuita. O grupo de mulheres que progrediram antes dos 17 meses apresentaram pior sobrevida global quando comparados àquelas que progrediram após os 17 meses, com significância estatística, por apresentarem doença biologicamente mais agressiva e resistente a tratamentos propostos. O menor intervalo livre de progressão óssea está intimamente associado a fatores como estadiamento inicial mais avançado, maior acometimento linfonodal, grau nuclear 3 e tumores com receptor de estrogênio negativo (CETIN et al., 2015; COLEMAN; SMITH; RUBENS, 1998; SOLOMAYER et al., 2000).

7.9 Efetividade do Trastuzumabe

Este estudo de coorte retrospectivo analisou a efetividade do Trastuzumabe em uma subpopulação brasileira de alto risco, composta por pacientes tratadas no Sistema Único de Saúde (SUS) com câncer de mama inicial (Estágios I-III) que apresentaram

progressão para metástase óssea. Utilizando uma base de dados nacional e corrigindo os fatores de confusão através do pareamento por escore de propensão (N=372), os resultados demonstram uma associação significativa entre o uso de Trastuzumabe e a melhoria da sobrevida global. A taxa de sobrevida em 5 anos foi de aproximadamente 75% na coorte exposta ao Trastuzumabe, em comparação com 50% na coorte comparadora (Log-rank $p < 0,0001$). Adicionalmente, a análise identificou fatores de pior prognóstico nesta população, como estadiamento III ao diagnóstico, progressão precoce (antes de 17 meses) e idade mais jovem (18-35 anos).

7.10 Importância da incorporação do Trastuzumabe no SUS

Ainda que o tempo para progressão óssea tenha sido similar nos dois grupos, as mulheres que utilizaram o Trastuzumabe em seu tratamento apresentaram melhor SG em cinco anos em relação àquelas que não fizeram uso do Trastuzumabe, ($p=0,0001$). Aproximadamente 75% das pacientes que utilizaram Trastuzumabe estavam vivas em 5 anos quando comparado a pouco mais de 50% das pacientes no grupo que não utilizaram o Trastuzumabe. Esse achado reforça a mudança de paradigma que o Trastuzumabe representou para a doença HER2, fazendo com que o prognóstico desfavorável da doença HER 2 fosse revertido com o uso do Trastuzumabe.

Este estudo demonstra que os ganhos de sobrevida observados com o Trastuzumabe em ensaios clínicos pivotais são transponíveis para a prática clínica do mundo real, especificamente na população brasileira tratada no Sistema Público de saúde. O uso da medicação associou-se a um ganho de sobrevida global para as mulheres que o utilizaram, mesmo nesta coorte de alto risco que progrediu para metástase óssea. Nossos dados reforçam a importância do fornecimento contínuo e universal do Trastuzumabe para a população com câncer de mama HER2 positivo.

No Brasil, a avaliação e a recomendação de novas tecnologias em saúde no âmbito do SUS são atribuições da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Este comitê atua como instância técnico-científica responsável por analisar, de forma sistemática, a efetividade, segurança, custo-efetividade, impacto orçamentário e relevância epidemiológica das tecnologias em avaliação. Trata-se de um mecanismo essencial para assegurar que a incorporação de medicamentos ocorra de

forma transparente, embasada em evidências e sustentável para o sistema público (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023; PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA, 2011).

Entretanto, embora a CONITEC represente um avanço institucional importante, o tempo necessário para a análise e deliberação nem sempre acompanha o ritmo de surgimento das inovações terapêuticas. No caso do trastuzumabe, essa defasagem temporal é marcante: o medicamento foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1999, respaldado por evidências consolidadas de eficácia (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1999). Ainda assim, sua incorporação ao SUS ocorreu apenas em 2012 para o tratamento do câncer de mama inicial ou localmente avançado, e somente em 2017 para o cenário metastático de primeira linha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a, 2012b). Assim, mais de uma década separou a aprovação regulatória da disponibilização efetiva na rede pública.

Antes da incorporação formal, o modelo de financiamento da oncologia no SUS, que prevê certa flexibilidade na prescrição dentro de um pagamento global, permitiu que alguns serviços utilizassem o trastuzumabe. Além disso, atrasos na tomada de decisão podem amplificar conflitos entre necessidade clínica e oferta pública, contribuindo para fenômenos como a judicialização do acesso a medicamentos oncológicos. Esse cenário reforça a importância de processos avaliativos mais ágeis, sem prejuízo do rigor metodológico, de modo a reduzir disparidades e garantir acesso tempestivo a terapias que modificam de maneira significativa a sobrevida.

Em síntese, embora a CONITEC desempenhe papel central na racionalização do uso de tecnologias em saúde no SUS, o caso do trastuzumabe evidencia que atrasos na incorporação podem gerar repercussões clínicas relevantes. Aperfeiçoar mecanismos de priorização, acelerar fluxos decisórios e fortalecer o monitoramento pós-incorporação são estratégias fundamentais para assegurar que pacientes do sistema público tenham acesso oportuno a tratamentos inovadores e comprovadamente benéficos.

7.11 Limitações do Estudo

Como limitação desse estudo cabe destacar a fonte dos dados de caráter administrativo, não estando disponíveis variáveis de importância para a análise, como grau tumoral e subtipo molecular. Do mesmo modo, existe uma quantidade substancial

de dados ausentes para variáveis-chave, o que pode resultar em viés de seleção. Assim, embora a coorte utilizada seja nacionalmente representativa, pacientes com dados incompletos foram excluídos da análise. Apesar do pareamento, é possível que persista confusão residual, visto que nem todos os potenciais fatores de confusão para o desfecho puderam ser medidos ou ajustados neste estudo. Por fim, a variável de esquema quimioterápico era um campo aberto no sistema, tendo sido necessário a padronização dos campos, podendo estar sujeita a viés de informação.

8 CONCLUSÃO

O advento do Trastuzumabe revolucionou o tratamento dos pacientes HER 2 positivo trazendo ganhos em sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta nunca antes visto na oncologia mamária, porém a um custo financeiro expressivo principalmente para o sistema público de saúde. Logo se faz necessário estudos que mostrem, de fato, a efetividade do Trastuzumabe na população brasileira em seus diferentes cenários.

Nosso estudo foi o primeiro estudo a mostrar ganho em sobrevida global nas mulheres brasileiras, tratadas no serviço público de saúde, não metastáticas ao diagnóstico e que evoluíram com metástase óssea. Na coorte pareada, o uso de Trastuzumabe esteve associado a um ganho substancial na sobrevida em 5 anos (aproximadamente 75% vs. 50%) em comparação com o grupo comparador. Este benefício foi observado mesmo em uma população com múltiplos fatores de pior prognóstico.

Esse estudo é mais um estudo que demonstra como o Trastuzumabe foi capaz de reverter o prognóstico sombrio que essa doença carregava até a descoberta do Trastuzumabe. E isso é verdadeiro mesmo quando essas mulheres são de mais alto risco e evoluem para metástase óssea, demonstrando a importância do acesso universal e contínuo ao Trastuzumabe para o tratamento dos pacientes no setor público de saúde com doença HER2 positiva.

9 REFERÊNCIAS

ABDUL RAHMAN, Hanif; ZAIM, Siti Nurzaimah Nazhirah; SUHAIMEI, Ummi Salwa; JAMAIN, Al Amin. Prognostic Factors Associated with Breast Cancer-Specific Survival from 1995 to 2022: A Systematic Review and Meta-Analysis of 1,386,663 Cases from 30 Countries. *Diseases*, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 111, 2024. DOI: 10.3390/diseases12060111.

VON MINCKWITZ G; ZARDAVAS D; DE AZAMBUJA E; PROCTER M. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 377, n. 7, p. 702–702, 2017. DOI: 10.1056/NEJMx170011.

ALVES, Thaís Monteiro et al. Seven-year overall survival of trastuzumabe versus alternative systemic therapies in a Brazilian breast cancer cohort. *Scientific Reports*, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 5296, 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-88575-3.

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Breast Cancer Facts & Figures 2022-2024*. 2022.

AMIN, Mahul B. et al. The Eighth Edition Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, [S. l.], v. 67, n. 2, p. 93–99, 2017. a. DOI: 10.3322/caac.21388.

AMIN, Mahul B. et al. The Eighth Edition <sc>AJCC</sc> Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, [S. l.], v. 67, n. 2, p. 93–99, 2017. b. DOI: 10.3322/caac.21388.

ANASTASIADI, Zoi; LIANOS, Georgios D.; IGNATIADOU, Eleftheria; HARISSIS, Haralampos V.; MITSIS, Michail. Breast cancer in young women: an overview. *Updates in Surgery*, [S. l.], v. 69, n. 3, p. 313–317, 2017. DOI: 10.1007/s13304-017-0424-1.

ANDRIANTO, Andreas; SUDIANA, I. Ketut; SUPRABAWATI, Desak Gede Agung; NOTOBROTO, Hari Basuki. Immune system and tumor microenvironment in early-stage breast cancer: different mechanisms for early recurrence after mastectomy and chemotherapy on ductal and lobular types. *F1000Research*, [S. l.], v. 12, p. 841, 2023. DOI: 10.12688/f1000research.134302.2.

ANTONINI, Marcelo et al. Disparities in access to anti-HER2 therapies in neoadjuvant chemotherapy: A prognostic analysis based on real-world data comparing Brazil's public and private healthcare systems. *The Breast*, [S. l.], v. 80, p. 104417, 2025. DOI: 10.1016/j.breast.2025.104417.

ASSELAIN, Bernard et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology*, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 27–39, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5.

BALABRAM, Débora; TURRA, Cassio M.; GOBBI, Helenice. Survival of patients with operable breast cancer (Stages I-III) at a Brazilian public hospital - a closer look into cause-specific mortality. *BMC Cancer*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 434, 2013. DOI: 10.1186/1471-2407-13-434.

BETHESDA: NATIONAL CANCER INSTITUTE. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2018. 2022.

CARDOSO, F.; KYRIAKIDES, S.; OHNO, S.; PENAULT-LLORCA, F.; POORTMANS, P.; RUBIO, I. T.; ZACKRISSON, S.; SENKUS, E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, [S. l.], v. 30, n. 8, p. 1194–1220, 2019. a. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.

CARDOSO, F.; KYRIAKIDES, S.; OHNO, S.; PENAULT-LLORCA, F.; POORTMANS, P.; RUBIO, I. T.; ZACKRISSON, S.; SENKUS, E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, [S. l.], v. 30, n. 8, p. 1194–1220, 2019. b. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.

CARDOSO, Fatima et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 375, n. 8, p. 717–729, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1602253.

CETIN, Karynsa; CHRISTIANSEN, Christian Fynbo; SVÆRKE, Claus; JACOBSEN, Jacob Bonde; SØRENSEN, Henrik Toft. Survival in patients with breast cancer with bone metastasis: a Danish population-based cohort study on the prognostic impact of initial stage of disease at breast cancer diagnosis and length of the bone metastasis-free interval. *BMJ Open*, [S. l.], v. 5, n. 4, p. e007702, 2015. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007702.

COELHO, Aline Silva; SANTOS, Marielle Anália da Silva; CAETANO, Rosecleide Inácio; PIOVESAN, Camila Fátima; FIUZA, Larissa Aparecida; MACHADO, Ricardo Luiz Dantas; FURINI, Adriana Antônia da Cruz. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, [S. l.], v. 50, n. 1, 2018. DOI: 10.21877/2448-3877.201800615.

COLEMAN, R. E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treatment Reviews*, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 165–176, 2001. DOI: 10.1053/ctrv.2000.0210.

COLEMAN, RE; SMITH, P.; RUBENS, RD. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *British Journal of Cancer*, [S. l.], v. 77, n. 2, p. 336–340, 1998. DOI: 10.1038/bjc.1998.52.

CONNORS, Casey et al. Real-World Outcomes with the KEYNOTE-522 Regimen in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, [S. l.], v. 32, n. 2, p. 912–921, 2025. DOI: 10.1245/s10434-024-16390-7.

DEBIASI, Márcio; REINERT, Tomás; KALIKS, Rafael; AMORIM, Gilberto; CALEFFI, Maira; SAMPAIO, Carlos; FERNANDES, Gustavo dos Santos; BARRIOS, Carlos H. Estimation of Premature Deaths From Lack of Access to Anti-HER2 Therapy for Advanced Breast Cancer in the Brazilian Public Health System. *Journal of Global Oncology*, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 201–207, 2017. DOI: 10.1200/JGO.2016.005678.

DERKS, Marloes G. M.; VAN DE VELDE, Cornelis J. H. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: more than just downsizing. *The Lancet Oncology*, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 2–3, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30914-2.

EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, [S. l.], v. 365, n. 9472, p. 1687–1717, 2005. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0.

ELOBAID, Yusra; AAMIR, Maria; GRIVNA, Michal; SULIMAN, Abubaker; ATTOUB, Samir; MOUSA, Hussam; AHMED, Luai A.; OULHAJ, Abderrahim. Breast cancer survival and its prognostic factors in the United Arab Emirates: A retrospective study. *PLOS ONE*, [S. l.], v. 16, n. 5, p. e0251118, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0251118.

ESCRIVÁ-DE-ROMANÍ, Santiago; ARUMÍ, Miriam; BELLET, Meritxell; SAURA, Cristina. HER2-positive breast cancer: Current and new therapeutic strategies. *The Breast*, [S. l.], v. 39, p. 80–88, 2018. a. DOI: 10.1016/j.breast.2018.03.006.

ESCRIVÁ-DE-ROMANÍ, Santiago; ARUMÍ, Miriam; BELLET, Meritxell; SAURA, Cristina. HER2-positive breast cancer: Current and new therapeutic strategies. *The Breast*, [S. l.], v. 39, p. 80–88, 2018. b. DOI: 10.1016/j.breast.2018.03.006.

ESSERMAN, Laura J. et al. Pathologic Complete Response Predicts Recurrence-Free Survival More Effectively by Cancer Subset: Results From the I-SPY 1 TRIAL—CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *Journal of Clinical Oncology*, [S. l.], v. 30, n. 26, p. 3242–3249, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.2779.

FANG, J.; XU, Q. Differences of osteoblastic bone metastases and osteolytic bone metastases in clinical features and molecular characteristics. *Clinical and Translational Oncology*, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 173–179, 2015. DOI: 10.1007/s12094-014-1247-x.

FENG, Yixiao et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 77–106, 2018. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.

GAGLIATO, Debora et al. Real-World Study of Adjuvant Biosimilar Trastuzumab-dkst for HER2-Positive Breast Cancer Treatment in a Brazilian Population. *Oncology and Therapy*, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 437–449, 2024. DOI: 10.1007/s40487-024-00284-5.

GIANNI, Luca et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet*, [S. l.], v. 375, n. 9712, p. 377–384, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.

GIANNI, Luca et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet Oncology*, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 640–647, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4.

GIANNI, Luca et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*, [S. l.], v. 17, n. 6, p. 791–800, 2016. a. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.

GIANNI, Luca et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet Oncology*, [S. l.], v. 17, n. 6, p. 791–800, 2016. b. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.

GIAQUINTO, Angela N.; SUNG, Hyuna; NEWMAN, Lisa A.; FREEDMAN, Rachel A.; SMITH, Robert A.; STAR, Jessica; JEMAL, Ahmedin; SIEGEL, Rebecca L. Breast

cancer statistics 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, [S. l.], v. 74, n. 6, p. 477–495, 2024. DOI: 10.3322/caac.21863.

GRADISHAR, William J. et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 331–357, 2024. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0035.

HUGO A. ARMELIN. *Ciência e Inovação em Biomedicina. Cadernos de História da Ciência – Instituto Butantan*, 2009.

INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. *Incidência. 2023*.

KABAT, Geoffrey C.; GINSBERG, Mindy; SPARANO, Joseph A.; ROHAN, Thomas E. Risk of Recurrence and Mortality in a Multi-Ethnic Breast Cancer Population. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*, [S. l.], v. 4, n. 6, p. 1181–1188, 2017. DOI: 10.1007/s40615-016-0324-y.

KASHYAP, Dharambir; PAL, Deeksha; SHARMA, Riya; GARG, Vivek Kumar; GOEL, Neelam; KOUNDAL, Deepika; ZAGUIA, Atef; KOUNDAL, Shubham; BELAY, Assaye. [Retracted] Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *BioMed Research International*, [S. l.], v. 2022, n. 1, 2022. DOI: 10.1155/2022/9605439.

KIM, Joanne et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nature Medicine*, [S. l.], v. 31, n. 4, p. 1154–1162, 2025. DOI: 10.1038/s41591-025-03502-3.

KORDE, Larissa A. et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, [S. l.], v. 39, n. 13, p. 1485–1505, 2021. DOI: 10.1200/JCO.20.03399.

KUCHUK, I.; HUTTON, B.; MORETTO, P.; NG, T.; ADDISON, C. L.; CLEMONS, M. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients—Experience from a single cancer centre. *Journal of Bone Oncology*, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 137–144, 2013. DOI: 10.1016/j.jbo.2013.09.001.

LEON-FERRE, Roberto A.; GOETZ, Matthew P. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer. *BMJ*, [S. l.], v. 381, p. e071674, 2023. DOI: 10.1136/bmj-2022-071674.

LOIBL, S. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 159–182, 2024. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.

MARCELINO, Ana Cláudia; GOZZI, Bruno; CARDOSO-FILHO, Cássio; MACHADO, Helymar; ZEFERINO, Luiz Carlos; VALE, Diama Bhadra. Race disparities in mortality by breast cancer from 2000 to 2017 in São Paulo, Brazil: a population-based retrospective study. *BMC Cancer*, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 998, 2021. DOI: 10.1186/s12885-021-08735-2.

METELKOVÁ, Alena; SKÁLOVÁ, Alena; FÍNEK, Jindřich. Breast Cancer in Young Women – Correlation of Clinical Histomorphological, and Molecular-genetic Features of Breast Carcinoma in Women Younger than 35 Years of Age. *Klinicka Onkologie*, [S. l.], v. 30, n. 3, p. 202–209, 2017. DOI: 10.14735/amko2017202.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado. 2012a. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2012/trastuzumabe_caavancado_final.pdf. Acesso em: 27 jul. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial. 2012b. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2012/trastuzumabe_cainicial_final.pdf. Acesso em: 27 jul. 2024.

MOASSER, M. M. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*, [S. l.], v. 26, n. 45, p. 6469–6487, 2007. DOI: 10.1038/sj.onc.1210477.

MOJA, Lorenzo; TAGLIABUE, Ludovica; BALDUZZI, Sara; PARMELLI, Elena; PISTOTTI, Vanna; GUARNERI, Valentina; D'AMICO, Roberto. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, [S. l.], v. 2021, n. 2, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD006243.pub2.

MORGAN, Eileen et al. Metastatic recurrence in women diagnosed with non-metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research*, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 171, 2024. DOI: 10.1186/s13058-024-01881-y.

MYERS, R. E.; JOHNSTON, M.; PRITCHARD, K.; LEVINE, M.; OLIVER, T.; BREAST CANCER DISEASE SITE GROUP OF THE CANCER CARE ONTARIO PRACTICE GUIDELINES INITIATIVE. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, [S. l.]*, v. 164, n. 10, p. 1439–44, 2001.

NAROD, Steven A. Age of diagnosis, tumor size, and survival after breast cancer: implications for mammographic screening. *Breast Cancer Research and Treatment, [S. l.]*, v. 128, n. 1, p. 259–266, 2011. DOI: 10.1007/s10549-010-1318-9.

NOONE, Anne-Michelle; CRONIN, Kathleen A.; ALTEKRUSE, Sean F.; HOWLADER, Nadia; LEWIS, Denise R.; PETKOV, Valentina I.; PENBERTHY, Lynne. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, [S. l.]*, v. 26, n. 4, p. 632–641, 2017. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520.

PICCART, Martine et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *The Lancet Oncology, [S. l.]*, v. 22, n. 4, p. 476–488, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00007-3.

PRAT, Aleix et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast, [S. l.]*, v. 24, p. S26–S35, 2015. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.008.

RAKHA, Emad A. et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research, [S. l.]*, v. 12, n. 4, p. 207, 2010. DOI: 10.1186/bcr2607.

ROBERT, Marie; FRENEL, Jean-Sébastien; BOURBOULOUX, Emmanuelle; BERTON RIGAUD, Dominique; PATSOURIS, Anne; AUGEREAU, Paule; GOURMELON, Carole; CAMPONE, Mario. Pertuzumab for the treatment of breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 85–95, 2020. DOI: 10.1080/14737140.2019.1596805.

ROJAS, KRISTIN; STUCKEY, ASHLEY. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, [S. l.], v. 59, n. 4, p. 651–672, 2016. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000239.

ROSA, Daniela Dornelles et al. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Research and Treatment*, [S. l.], v. 183, n. 3, p. 749–757, 2020. DOI: 10.1007/s10549-020-05831-y.

SCHMID, Peter et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 382, n. 9, p. 810–821, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549.

SIMON, Sergio Daniel et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *The Breast*, [S. l.], v. 44, p. 113–119, 2019. DOI: 10.1016/j.breast.2019.01.008.

SLAMON, Dennis J. et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of*

Medicine, [S. l.], v. 344, n. 11, p. 783–792, 2001. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101.

SOERJOMATARAM, Isabelle; LOUWMAN, Marieke W. J.; RIBOT, Jacques G.; ROUKEMA, Jan A.; COEBERGH, Jan Willem W. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, [S. l.], v. 107, n. 3, p. 309–330, 2008. DOI: 10.1007/s10549-007-9556-1.

SOLOMAYER, E. F.; DIEL, I. J.; MEYBERG, G. C.; GOLLAN, Ch.; BASTERT, G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment*, [S. l.], v. 59, n. 3, p. 271–278, 2000. DOI: 10.1023/A:1006308619659.

SPARANO, Joseph A. et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 379, n. 2, p. 111–121, 2018. a. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710.

SPARANO, Joseph A. et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 379, n. 2, p. 111–121, 2018. b. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710.

SWAIN, Sandra M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 519–530, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.

SWAIN, Sandra M.; SHASTRY, Mythili; HAMILTON, Erika. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 101–126, 2023. DOI: 10.1038/s41573-022-00579-0.

TOLANEY, Sara M. et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *The Lancet Oncology*, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 273–285, 2023. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00051-7.

TRIVERS, Katrina F.; LUND, Mary Jo; PORTER, Peggy L.; LIFF, Jonathan M.; FLAGG, Elaine W.; COATES, Ralph J.; ELEY, J. William. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes & Control*, [S. l.], v. 20, n. 7, p. 1071–1082, 2009. DOI: 10.1007/s10552-009-9331-1.

URBAN, Linei Augusta Brolini Dellê et al. Breast cancer screening: updated recommendations of the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian Breast Disease Society, and Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations. *Radiologia Brasileira*, [S. l.], v. 50, n. 4, p. 244–249, 2017. DOI: 10.1590/0100-3984.2017-0069.

VAN RAMSHORST, Mette S. et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, [S. l.], v. 19, n. 12, p. 1630–1640, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9.

VAZ, Sofia C. et al. Joint EANM-SNMMI guideline on the role of 2-[18F]FDG PET/CT in no special type breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, [S. l.], v. 51, n. 9, p. 2706–2732, 2024. DOI: 10.1007/s00259-024-06696-9.

VON MINCKWITZ, Gunter et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 380, n. 7, p. 617–628, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017.

WAKS, Adrienne G.; WINER, Eric P. Breast Cancer Treatment. *JAMA*, [S. l.], v. 321, n. 3, p. 288, 2019. DOI: 10.1001/jama.2018.19323.

WILKINSON, Louise; GATHANI, Toral. Understanding breast cancer as a global health concern. *The British Journal of Radiology*, [S. l.], v. 95, n. 1130, 2022. DOI: 10.1259/bjr.20211033.

WINTERS, Stella; MARTIN, Charmaine; MURPHY, Daniel; SHOKAR, Navkiran K. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Em*: [s.l: s.n.]. p. 1–32. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.002.

WOLFF, Antonio C. et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, [S. l.], v. 36, n. 20, p. 2105–2122, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8738.

ZAVALA, Valentina A. et al. Cancer health disparities in racial/ethnic minorities in the United States. *British Journal of Cancer*, [S. l.], v. 124, n. 2, p. 315–332, 2021. DOI: 10.1038/s41416-020-01038-6.