

**PERFIL IMUNOHISTOQUÍMICO E APRESENTAÇÃO
CLÍNICO-PATOLÓGICA DE CÂNCER DE MAMA EM
CENTRO ONCOLÓGICO DE REFERÊNCIA NA
REGIÃO DO MÉDIO VALE DO SÃO FRANCISCO**

ALAN DE SOUSA RIBEIRO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (MINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com a Universidade do Vale do São Francisco (UNIVASF), para obtenção do título de Mestre em Oncologia

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Soares

Co-Orientadora: Dr^a. Lidiane Régia Pereira Braga de Britto

**São Paulo
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Ribeiro, Alan de Sousa

**Perfil imunohistoquímico e apresentação clínico-patológica de
câncer de mama em Centro Oncológico de referência na Região do
Médio Vale do São Francisco** / Alan de Sousa Ribeiro - São Paulo, 2017.
86p.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação
Interinstitucional (MINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente
em Parceria com Universidade Federal do Vale do São Francisco

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Fernando Augusto Soares

Descritores: 1. Neoplasias da Mama/Breast Neoplasms.
2. Imuno-histoquímica/Immunohistochemistry. 3. Neoplasias por Tipo
Histológico/Neoplasms by Histologic Type. 4. Estudos
Retrospectivos/Retrospective Studies

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra **Àquele** em quem a ciência e sabedoria acham abrigo, ao **Verbo** das profundas riquezas, ao **Insondável** cujos juízos e caminhos são inescrutáveis.

À minha **Isabela**, mais que esposa, amiga e companheira de uma longa e sublime estrada. A meus filhos **Levi** e **Rafael**, pequenos que fazem minha vida feliz.

Ao meu **pai** (*in memoriam*) e minha **mãe**, cujos traços carrego por toda vida. Traços de amor, cuidado, conselho, educação... Sem seus sonhos, dificilmente estaria aqui.

À minha **família** pelo constante zelo e elo fraternal, em todo tempo presentes.

A todos os amigos e irmãos, que de forma direta ou indireta, animam minha jornada.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Soares por acreditar na realização deste projeto quando parecia impossível. A sua maturidade e confiança foram fundamentais para este momento.

À Prof^a. Dr^a. Lidiane Régia Pereira Braga de Britto pela destreza de sua companhia. Em todo tempo disposta a solucionar problemas. Não hesitou, em nenhum momento, viabilizar e dar dinâmica a este trabalho.

Ao Dr. Gray Portela por sua gentileza e apoio constante. Tenho grande estima e satisfação por fazer parte de sua equipe.

Ao estatístico Prof. Dr. Vinicius Calsavara pelo toque de qualidade nas análises dos dados.

Às Sras. Suely e Ana Maria por todo apoio, paciência e presteza.

À instituição APAMI - Hospital Dom Tomás, na pessoa de Dr Augusto Coelho, por prestar todo aparato hospitalar e social a população desta região do país, sem distinção de nenhuma espécie.

Às instituições UNIVASF e A.C.Camargo Cancer Center, representados nas pessoas de Prof. Dr. Ricardo e Prof. Dr. Fernando, pela realização e conclusão do MINTER.

Meus sinceros agradecimentos a todos!

RESUMO

Ribeiro AS. **Perfil imunohistoquímico e apresentação clínico-patológica de câncer de mama em Centro Oncológico de referência na Região do Médio Vale do São Francisco.** São Paulo; 2017. [Dissertação de Mestrado-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (MINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Universidade Federal do Vale do São Francisco]

Introdução: A estimativa da incidência de câncer de mama, biênio 2016-2017, na região Nordeste do Brasil é de 11.190 novos casos. O impacto do tratamento na evolução desta doença depende diretamente de fatores de risco clínicos, patológicos e moleculares. Estas variáveis são amplamente estudadas em várias partes do mundo e comprovadas como tendo valores preditivos e prognósticos. **Objetivos:** O presente estudo tem como objetivo primário traçar as taxas de frequência dos fatores de risco clínicos, patológicos e moleculares dos pacientes com câncer de mama atendidos no Centro Oncológico de referência na Região do Médio Vale do São Francisco, Brasil. O objetivo secundário é fazer uma análise descritivo-analítica das taxas de recidiva e progressão de doença, e da sobrevida livre de doença e sobrevida livre de progressão para cada fator de risco em função do tempo. **Material e métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo em que foi levantada uma amostra de 437 prontuários, que preenchiam os critérios de inclusão, de pacientes atendidos no Centro de Oncologia referência em Petrolina-PE entre setembro de 2011 e setembro de 2016. Foram determinadas as frequências absolutas e relativas de cada fator de risco de interesse, e analisadas as taxas e o tempo para ocorrência dos eventos de recidiva e de progressão de doença. **Resultados:** O perfil predominante foi do sexo feminino com 99,5% dos casos com média de idade de 58,5 anos. O estadiamento clínico IIA predominou com 25,8% dos casos. Linfonodos regionais comprometidos esteve presente em 49% dos

casos reportados. O tipo histológico ductal e molecular Luminal B foram os mais frequentes com 90,2% e 39,7% dos casos, respectivamente. Ademais, o grau histológico 2 com 59,2% dos casos, e a ausência de invasões angio-linfáticas e perineural completam o perfil predominante destes pacientes. As taxas de sobrevida livre de doença e de progressão foram de 87,2% e 41,7%, respectivamente, em 05 anos. Apenas o estadiamento clínico e o *status* linfonodal como fatores prognósticos, e o tipo Luminal A como fator de proteção apresentaram significância estatística na análise de sobrevida.

Conclusão: Este estudo assume relevância por ser precursor de uma análise aprofundada do perfil das pacientes com câncer de mama desta região do país, contribuindo, assim, para o desenvolvimento científico e boas práticas de políticas de saúde nos pacientes oncológicos.

SUMMARY

Ribeiro AS. **[Immunohistochemical profile and clinical-pathological presentation of breast cancer at the reference Center of Cancer in the Region of the Middle São Francisco Valley]**. São Paulo; 2017. [Dissertação de Mestrado-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (MINTER) em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com Universidade Federal do Vale do São Francisco]

Introduction: The estimated incidence of breast cancer, biennium 2016-2017, in the Northeast region of Brazil is 11,190 new cases. The impact of treatment on the evolution of this disease depends directly on clinical, pathological and molecular risk factors. These variables are widely studied in various parts of the world and proven to have predictive and prognostic values. OBJECTIVES: The main objective of this study was to determine the frequency rates of clinical, pathological and molecular risk factors of patients with breast cancer treated at the Center of Reference Cancer in the Region of the Middle Valley of São Francisco, Brazil. The secondary objective is to make a descriptive-analytical analysis of relapse and disease progression rates, and disease free survival and progression free survival for each risk factor over time. MATERIAL AND METHODS: This was a retrospective study in which a sample of 437 medical records that met the inclusion criteria of patients attended at the Center of Oncology reference in Petrolina-PE between September 2011 and September 2016 were collected. The absolute and relative frequencies of each risk factor of interest were determined, and analyzed the rates and time for occurrence of recurrence and disease progression events. Results: The predominant profile was female with 99.5% of the cases and a mean age of 58.5 years. The IIA clinical staging predominated with 25.8% of the cases. Regional lymph node involvement was present in 49% of the reported cases. The histological ductal and

molecular type Luminal B were the most frequent with 90.2% and 39.7% of the cases, respectively. In addition, histological grade 2 with 59.2% of the cases, and the absence of angio-lymphatic and perineural invasions complete the predominant profile of these patients. The disease-free and progression-free survival rates were 87.2% and 41.7%, respectively, in 5 years. Only the clinical staging and lymph node status as prognostic factors, and the Luminal A type as protection factor presented statistical significance in the survival analysis. Conclusion: This study is relevant because it is the precursor of an in-depth analysis of the profile of breast cancer patients in this region of the country, thus contributing to the scientific development and good practices of health policies in cancer patients.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curva de sobrevida livre de recidiva em função do tempo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	30
Figura 2	Curva de sobrevida livre de recidiva por categorias histológicas em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	32
Figura 3	Curva de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal A versus Não-Luminal A em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	35
Figura 4	Curva de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal B versus Não-Luminal B em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	37
Figura 5	Curva de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal Híbrido versus Não-Luminal Híbrido em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	39

Figura 6	Curva de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Grupo HER2 versus Não-Grupo HER2 em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	41
Figura 7	Curva de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Triplo Negativo versus Não-Triplo Negativo em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	43
Figura 8	Curva de sobrevida livre de recidiva por Linfonodo comprometido versus não-comprometido em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	45
Figura 9	Curva de sobrevida livre de recidiva por Estadiamento clínico em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	47
Figura 10	Curva de sobrevida livre de recidiva por estadiamento clínico recategorizado em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	49
Figura 11	Curva de sobrevida livre de recidiva por estadiamento clínico recategorizado-2 em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	51

Figura 12	Curva de sobrevida livre de recidiva por grau histológico em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	53
Figura 13	Curva de sobrevida livre de recidiva com IVL versus sem IVL em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	55
Figura 14	Curva de sobrevida livre de recidiva com IPN versus sem IPN em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	57
Figura 15	Nomograma da estimativa de sobrevida livre de recidiva em 1, 2, 5 e 10 anos para as variáveis significativas do modelo de regressão de Cox múltiplo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação molecular de câncer de mama por exame imunohistoquímico.....	7
Tabela 2	Sistema TNM do câncer de mama.....	10
Tabela 3	Estadiamento clínico do câncer de mama.....	11
Tabela 4	Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por sexo em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	21
Tabela 5	Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por tipo histológico em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	22
Tabela 6	Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por tipo molecular em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	23
Tabela 7	Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama com linfonodos regionais comprometidos em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016	23
Tabela 8	Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por estadiamento clínico em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	24

Tabela 9	Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por grau histológico em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	25
Tabela 10	Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por invasão vâsculo-linfática em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	25
Tabela 11	Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por invasão perineural em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	26
Tabela 12	Taxas de recidiva absoluta e relativa em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	27
Tabela 13	Status recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	27
Tabela 14	Taxas de 1ª progressão de doença absoluta e relativa em pacientes com câncer de mama avançada em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	28
Tabela 15	Status de 1ª progressão de doença absoluta e relativa em pacientes com câncer de mama avançada em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	28

Tabela 16	Estimativa o tempo de sobrevida livre de recidiva e de primeira progressão em pacientes com câncer de mama inicial e avançada, respectivamente, em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	30
Tabela 17	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	30
Tabela 18	Taxa de recidiva por categoria histológica em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	31
Tabela 19	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por categorias histológicas em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	32
Tabela 20	Taxa de recidiva por tipo molecular Luminal A versus não-Luminal A em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	34
Tabela 21	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal A versus Não-Luminal A em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	34

Tabela 22	Taxa de recidiva por tipo molecular Luminal B versus não-Luminal B em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	36
Tabela 23	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal B versus Não-Luminal B em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	36
Tabela 24	Taxa de recidiva por tipo molecular Luminal Híbrido versus não-Luminal Híbrido em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	38
Tabela 25	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal Híbrido versus Não-Luminal Híbrido em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	38
Tabela 26	Taxa de recidiva por tipo molecular Grupo HER2 versus não-Grupo HER2 em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	40
Tabela 27	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Grupo HER2 versus Não-Grupo HER2 em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	39

Tabela 28	Taxa de recidiva por tipo molecular Triplo Negativo versus Não-Triplo Negativo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	42
Tabela 29	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Triplo Negativo versus Não-Triplo Negativo em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	42
Tabela 30	Taxa de recidiva por Linfonodo comprometido versus não-comprometido em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	44
Tabela 31	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por Linfonodo comprometido versus não-comprometido em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	44
Tabela 32	Taxa de recidiva por estadiamento clínico em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	46
Tabela 33	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por estadiamento clínico em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	47

Tabela 34	Taxa de recidiva por estadiamento clínico recategorizado em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	48
Tabela 35	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por estadiamento clínico recategorizado em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	49
Tabela 36	Taxa de recidiva por estadiamento clínico recategorizado-2 em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	50
Tabela 37	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por estadiamento clínico recategorizado-2 em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	50
Tabela 38	Taxa de recidiva por grau histológico em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	52
Tabela 39	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por grau histológico em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	52

Tabela 40	Taxa de recidiva com IVL versus sem IVL em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	54
Tabela 41	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva com IVL versus sem IVL em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	54
Tabela 42	Taxa de recidiva com IPN versus sem IPN em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	56
Tabela 43	Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva com IPN versus sem IPN em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	56
Tabela 44	Estimativas do risco de recidiva (RR) por variáveis de interesse segundo modelo de Cox simples em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	60
Tabela 45	Estimativas do risco de recidiva (RR) por variáveis de interesse segundo modelo de regressão de Cox múltiplo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	61

Tabela 46	Pontos atribuídos para cada variável analisada no nomograma da estimativa de sobrevida livre de recidiva em 1, 2, 5 e 10 anos para as variáveis significativas do modelo de regressão de Cox múltiplo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	63
Tabela 47	Estimativa da sobrevida livre de recidiva em 1, 2, 5 e 10 anos segundo pontuação das variáveis significativas do modelo de regressão de Cox múltiplo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.....	64

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CDI	Carcinoma Ductal Invasivo
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CLI	Carcinoma Lobular Invasivo
DP	Desvio Padrão
EC	Estadiamento Clínico
EP	Erro Padrão
HER2	Human Epidermal Receptor type 2
IPN	Invasão Perineural
IVL	Invasão Vásculo-Linfática
NI	Não informado
RE	Receptor de estrogênio
RP	Receptor de progesterona
RR	Razão dos Riscos
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SLP-1^a	Sobrevida Livre de Primeira Progressão
TNM	Tumor, Node and Metastasis

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia	1
1.2	Tratamento	2
1.3	Fatores preditivos e prognósticos	5
1.4	Tipos moleculares	5
1.5	Estadiamento clínico	8
1.6	Tipos histológicos	11
1.7	Grau histológico.....	12
2	JUSTIFICATIVA.....	14
3	OBJETIVOS	15
3.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	15
3.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	15
4	MATERIAIS E MÉTODOS	16
4.1	Delineamento	16
4.2	População de estudo	16
4.3	Amostra do estudo	16
4.4	Coleta e tabulação de dados	17
4.5	CrITÉrios de inclusão e exclusão	18
4.6	Desfecho	18
4.7	Análise estatística.....	19
4.8	Aspectos ¢ticos	19
5	RESULTADOS.....	21
5.1	Descrio da amostra.....	21
5.2	Desfecho	26
5.3	Análise de sobrevidas	28

5.3.1	Tipo histológico.....	31
5.3.2	Tipos moleculares	33
5.3.3	Status clínico	43
5.3.4	Modelo de regressão de Cox simples	57
5.3.5	Modelo de regressão de Cox múltiplo	60
5.3.6	Nomograma.....	61
6	DISCUSSÃO	65
7	CONCLUSÃO	74
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	76

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

APÊNDICE

Apêndice 1 Amostra da planilha Excel do banco de dados

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Em todo o mundo, a Neoplasia Maligna de Mama é o tipo de câncer mais comum em mulheres. Além disso, é a segunda maior causa de morte relacionada a este diagnóstico, atrás apenas de câncer de pulmão, no sexo feminino (KRISTEN e CONSTANTINE 2014). Para o ano de 2016, a Sociedade Americana de Câncer estimou que 249.260 americanas foram diagnosticadas com a forma invasiva da doença e que 40.890 morreram nos Estados Unidos (SIEGEL et al. 2016). Entre os anos de 1980 e 2010, houve uma taxa de crescimento da incidência anual da ordem de 3,1% no cenário mundial (MOHAMMAD et al. 2011). A estimativa mundial realizada em 2012 pelo projeto Globocan/larc apontou que, dos 14 milhões de casos novos de câncer estimados, 1,7 milhão deveu-se a câncer de mama (FERLAY et al. 2015). A estimativa para o Brasil, biênio 2016-2017, prevê a ocorrência de cerca de 600 mil novos casos de câncer, sendo 57.960 por câncer de mama. Destes, 11.190 ocorrerão na região nordeste do país (Ministério da Saúde 2016). Não há dados relativos a esta incidência na cidade de Petrolina e região.

Contraditoriamente ao crescimento da incidência, a mortalidade tem declinado especialmente em países desenvolvidos (MAHSHID et al. 2015; SIEGEL et al. 2015). Há um inequívoco impacto na redução da mortalidade

por câncer de mama da ordem de 24% entre 1990 e 2000. Isto aponta para o benefício da combinação de diagnóstico mais precoce por rastreamento da população de maior risco e avanços na terapia sistêmica (EBCTCG 2005).

1.2 TRATAMENTO

O tratamento do câncer de mama inclui a combinação, de forma individualizada, da cirurgia e/ou radioterapia como duas modalidades indicadas para doença loco-regional, combinada ou não a terapia sistêmica, adjuvante ou neoadjuvante. Em se tratando de doença irresssecável sem resposta à terapia neoadjuvante, doença metastática, ou paciente inoperável por condições clínicas, a indicação de terapia sistêmica isolada paliativa deverá ser a opção (National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2017). O uso de quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes promovem uma redução estimada do risco de morte anual entre 8% e 28%, a depender do tipo e duração da terapia, da idade da paciente, e das características do tumor (EBCTCG 1998a, 1998b, 2002, 2012; BERRY 2005). A necessidade e a seleção das várias terapias locais e sistêmicas são baseadas, além das preferências do paciente, em vários fatores preditivos e prognósticos.

O objetivo primordial do tratamento sistêmico adjuvante (pós-operatório) é a citotoxicidade de micrometástases com intuito curativo ou, pelo menos, de aumento de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Em se tratando de neoadjuvância (pré-operatório), os objetivos são redução do volume tumoral para tornar uma lesão inoperável em operável e facilitar

cirurgia, evitar cirurgias mutiladoras, poder evitar esvaziamento linfonodal axilar quando houver resposta ao tratamento, avaliar a sensibilidade tumoral aos medicamentos *in vivo* provendo importante informação prognóstica, permitir tempo para testes genéticos, permitir mudar medicamentos quando da não resposta tumoral ao protocolo vigente, fornecer excelente plataforma de pesquisa para testar novas terapias e biomarcadores preditivos, além de tratar micrometástases com intuito curativo e de aumento das sobrevidas global e livre de doença. Já o tratamento sistêmico paliativo isolado busca aumento de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, controle de doença e sintomas, e qualidade de vida. As modalidades de terapia sistêmica incluem quimioterapia, endocrinoterapia (ou hormonioterapia) e terapia biológica com alvos moleculares (ou terapia alvo molecular) (National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2017).

Há vários protocolos de quimioterapia compartilhados para adjuvância e neoadjuvância, e utilizados de acordo com as preferências e práticas do médico oncologista e da instituição de saúde. Estes protocolos combinam duas ou três drogas, mais comumente, de forma variada lançando mão dos seguintes principais medicamentos: Doxorrubicina, Epirrubicina, Ciclofosfamida, Paclitaxel, Docetaxel, 5-Fluoruracil, Metotrexate e Carboplatina. Para o tratamento paliativo, a monodroga é preferida e engloba, além das já descritas neste parágrafo, várias outras classes de quimioterápicos tais como: Cisplatina, Doxorrubicina Lipossomal Peguilada, Gencitabina, Vinorelbina, Eribulina, Capecitabina, e Ixabepilone (National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2017).

A hormonioterapia pode ser indicada na neoadjuvância se a paciente tiver contraindicação à quimioterapia, pois sua resposta é mais lenta que a última. O tempo de uso indicada na adjuvância é, geralmente, de cinco a dez anos a depender dos fatores de risco. As classes consagradas são os antiestrogênicos (Tamoxifeno, Toremifeno e Raloxifeno) para pré-menopausadas, e os inibidores de aromatase não-esteroidais (Anastrozol e Letrozol) e esteroidais (Exemestano) para pós-menopausadas. Quando se trata de paliativo, estas mesmas medicações podem ser utilizadas com ou sem a associação com um inibidor de mTOR (Everolimus) ou inibidores da CDK 4/6 (Ribociclib ou Palbociclib). De uma maneira geral, não há uma sequência pré-determinada para o uso destas medicações. As mesmas vão sendo utilizadas na medida em que as demais vão apresentando falha ou toxicidade limitante (National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2017).

No caso do tumor apresentar superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 2 (HER2, de "*Human Epidermal Receptor - 2*") pela imunohistoquímica ou amplificação pelo teste FISH, a instituição de bloqueio desta molécula está indicada em todos os cenários desde neoadjuvância até a paliativo. Este tratamento é conhecido como terapia alvo molecular anti-HER2. As drogas convencionais são os anticorpos monoclonais (Trastuzumabe, T-DM1 e Pertuzumabe) e o inibidor de Tirosinoquinase (Lapatinibe). O Trastuzumabe e o Pertuzumabe são utilizados tanto nos cenários curativos quanto no paliativo, enquanto que o T-DM1 e o Lapatinibe são usados apenas no paliativo (BASELGA et al.

2012; DATKO et al. 2012; National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2017).

1.3 FATORES PREDITIVOS E PROGNÓSTICOS

Os fatores preditivos e prognósticos incluem histologia tumoral, características clínicas e patológicas do tumor primário, *status* linfonodal regional, expressão dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP), superexpressão do HER2, testes multigênicos, presença ou ausência de doença metastática detectável, presença de comorbidades, idade do paciente, e *status* menopausal. Portanto, é crucial o conhecimento da extensão da doença e de suas características biológicas com intuito de elucidar o estágio da doença, riscos de recorrência e sobrevidas, e prover informações que predigam respostas às terapias disponíveis (National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2016).

1.4 TIPOS MOLECULARES

No contexto atual, a imunohistoquímica do tecido tumoral é o mais prático e simples método para definir e caracterizar o perfil molecular do câncer mamário pela expressão de receptores hormonais e do *status* HER2 (NIELSEN et al. 2004; UMEMURA e OSAMURA 2004; PAYNE et al. 2008; DE ABREU et al. 2014; HAIYAN et al. 2014). Estas informações, juntamente com o Ki67, têm levado a classificação do câncer de mama em vários tipos

moleculares. Porém, atualmente, os que apresentam importância na prática clínica são: Luminal A, subtipos Luminal B (incluindo o Luminal Híbrido), Grupo HER2 enriquecido, e Triplo negativo (incluindo o subtipo *Basal-like*) (PEROU et al. 1999, 2000; SORLIE et al. 2001, 2003; SOTIRIOU et al. 2003; BRENTON et al. 2005; WIRAPATI et al. 2008; BARGHAHA et al. 2009; BLOWS et al. 2010; PRAT et al. 2013; RAICA et al. 2014; CIRQUEIRA et al. 2015; KUMAR et al. 2015). Vários estudos têm demonstrado forte correlação destes tipos moleculares com sobrevidas, respostas aos tratamentos sistêmicos, apresentação clínica, evolução e predileção por sítios metastáticos (PARKER et al. 2009; BARTLETT et al. 2011; GOLDHIRSCH et al. 2013; CHEN et al. 2015; KOORNSTRA et al. 2015; RAHAL et al. 2015; REGAN et al. 2015). Portanto, esta variável apresenta tanto valor prognóstico quanto preditivo.

Para determinar a classificação molecular de um câncer de mama pela imunohistoquímica, é necessário conhecer a positividade percentual dos receptores de estrogênio e progesterona, e do Ki67. Além disso, a superexpressão do HER2 por imunohistoquímica ou amplificação por FISH é imprescindível (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação molecular de câncer de mama por exame imunohistoquímico.

	<i>Receptor estrogênio progesterona</i>	<i>de e/ou HER2 superexpresso ou amplificado</i>	<i>Ki67</i>
Luminal A	Positivo	Ausente	<15%
Luminal B	Positivo	Ausente	≥15%
Luminal Híbrido	Positivo	Presente	Sem efeito
Grupo HER2	Negativo	Presente	Sem efeito
Triplo Negativo	Negativo	Ausente	Sem efeito

O Luminal A é o tipo mais comum em vários estudos realizados, chegando a taxas de 55% (BARGHAVA et al. 2009). Apresenta uma tendência à evolução mais insidiosa com doença geralmente localizada, com taxa de crescimento tumoral baixa, preferindo o esqueleto como sítio principal de metástase, alta responsividade ao tratamento hormonioterápico, baixa resposta à quimioterapia, mais comum em idosas e melhor prognóstico. O Luminal B tem um comportamento um tanto mais agressivo que o anterior, com taxas de proliferação celular neoplásica maior, mais rápido crescimento tumoral, maiores taxas de refratariedade à hormonioterapia, e maior tendência à metástase visceral. O Luminal Híbrido apresenta prognóstico semelhante ao Luminal B, sendo um subtipo deste. A diferença está na superexpressão do HER2, o que torna necessário a inclusão de terapia anti-HER2. O Grupo HER2 na era pré-Trastuzumab apresentava-se como de prognóstico reservado, com alta incidência de metástases viscerais, incluindo o sistema nervoso central, alta proliferação celular, e evolução rápida da doença. Este contexto mudou após o advento do Trastuzumabe, e mais recentemente, com o Pertuzumabe. O seu

prognóstico tem adquirido evolução semelhante aos luminais B, apenas com a ressalva de que as taxas de metástases em sistema nervoso central permanecem elevadas em decorrência da barreira hemato-encefálica aos medicamentos. E, por fim, o Triplo Negativo que tem uma prevalência de 20% permanece como o de pior prognóstico e com o menor arsenal terapêutico possível. Neste tipo, não há indicação de hormonioterapia e terapia anti-HER2, restando apenas a quimioterapia para combate a esta doença. É mais comum em pacientes jovens, tem maior correlação com mutação do BRCA 1 e 2, predomínio de metástases viscerais, maiores taxas de recidiva local e sistêmica, apesar de maior responsividade à quimioterapia (CAREY et al. 2006; JEMAL et al. 2009; LUND et al. 2009).

1.5 ESTADIAMENTO CLÍNICO

Todo paciente com câncer de mama deve ser estadiado pelo sistema do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e, se indicado tratamento cirúrgico, deverá ser realizado também o estadiamento patológico da doença. Este sistema foi desenvolvido em 1959 e continua a ser atualizado refletindo informações não anatômicas baseados no entendimento da biologia tumoral com vistas a manter sua relevância clínica (EDGE et al. 2009; VERONESI et al. 2009). Em 2007, o AJCC implementou a revisão da 7ª edição do Manual de Estadiamento de Câncer contendo importantes mudanças e adições ao sistema TNM para câncer de mama (EDGE et al. 2010). Este sistema leva em consideração o tamanho tumoral e invasão

direta de estruturas vizinhas (“T”), o comprometimento de linfonodos regionais (“N”), e a presença ou não de metástases à distância. Posteriormente, estas variáveis são agrupadas em grupos prognósticos que vão de I a IV (Tabelas 2 e 3). Esta conduta permite identificar, com eficiência, as melhores opções de tratamento local e sistêmico, fazer comparações de resultados e sobrevidas entre diversos estudos e instituições, e prover informações prognósticas (EBCTCG 2012). Sua utilidade como indicador prognóstico, mais do que como fator preditivo para guiar terapias específicas, permanece com importante valor na prática clínica atual. Porém, sua eficácia em definir grupos prognósticos varia de acordo com os tipos moleculares. Um importante estudo, por exemplo, demonstrou que este sistema não tem tanto valor no tipo Triplo Negativo com nos outros tipos moleculares. Pois, numa avaliação de estádios I a IIIA, foi observado sobreposição das curvas de Kaplan-Meier na sobrevida livre de recidiva neste tipo molecular (PARK et al. 2011).

Tabela 2 - Sistema TNM do câncer de mama.

Tumor primário	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
Tis(Paget)	Doença de Paget não associado a Carcinoma in situ ou invasivo
T1	Tumor ≤20mm no maior diâmetro
T1mi	Tumor ≤1mm no maior diâmetro
T1a	Tumor >1mm e ≤5mm no maior diâmetro
T1b	Tumor >5mm e ≤10mm no maior diâmetro
T1c	Tumor >10mm e ≤20mm no maior diâmetro
T2	Tumor >20mm e ≤50mm no maior diâmetro
T3	Tumor >50mm no maior diâmetro
T4	Tumor de qualquer dimensão com extensão direta para parede torácica e/ou pele
T4a	Extensão p/ parede torácica não incluindo invasão de músculo peitoral
T4b	Ulceração e/ou nódulos satélites cutâneos e/ou edema pele em mama ipsilateral, s/ critérios p/ carcinoma inflamatório
T4c	Ambos T4a e T4b
T4d	Carcinoma inflamatório
Linfonodos regionais	
NX	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Sem comprometimento
N1	Linfonodos axilares móveis em níveis I e/ou II comprometidos
N2	Linfonodos axilares em níveis I e/ou II comprometidos fixos entre si ou a estruturas; ou linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral clinicamente detectados s/ comprometimento da axila ipsilateral
N2a	Linfonodos axilares em níveis I e/ou II comprometidos fixos entre si ou a estruturas
N2b	Linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral clinicamente detectados s/ comprometimento da axila ipsilateral
N3	Linfonodo infraclavicular ipsilateral; ou em cadeia mamária interna e axilar nível I e/ou II ipsilaterais; ou supraclavicular ipsilateral
N3a	Linfonodo infraclavicular ipsilateral
N3b	Linfonodos cadeia mamária interna e axilar nível I e/ou II ipsilaterais
N3c	Linfonodo supraclavicular ipsilateral
Metástase à distância	
M0	Ausência de evidência clínico-radiológico
M1	Evidência clássica clínico-radiológica de metástase

Fonte: EDGE et al. (2010)

Tabela 3 - Estadiamento clínico do câncer de mama.

<i>Estadiamento Clínico</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
EC 0	Tis	N0	M0
EC IA	T1	N0	M0
EC IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
EC IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EC IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EC IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
EC IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
EC IIIC	Tqualquer	N3	M0
EC IV	Tqualquer	Nqualquer	M1

Fonte: EDGE et al. (2010)

1.6 TIPOS HISTOLÓGICOS

A definição do tipo histológico do carcinoma invasivo da mama tem importância prognóstica já demonstrada (YERUSHALMI et al. 2009). Em 2012, a Organização Mundial de Saúde lançou a 4ª edição desta classificação, reconhecendo nove tipos especiais e suas variantes, e 11 tipos muito raros de tumores mamários, além do Carcinoma Ductal Invasivo Sem Outra Especificação. Entre os subtipos especiais, foram incluídos os Carcinomas Lobulares Invasivos, Tubular e Cribriforme, Carcinomas com características Medulares, Carcinoma Metaplásico, Carcinoma com diferenciação Apócrina, Tumores tipo Glândula salivar/anexos cutâneos, Carcinoma Adenóide Cístico, Carcinoma Mucoepidermóide, Carcinoma Polimorfo, Carcinomas Mucinosos e com diferenciação em Células em Anel

de Sinete, Carcinoma com elementos Neuroendócrinos, Carcinoma Papilar Invasivo, e os tipos excepcionalmente raros e suas variantes. Além destes, dois padrões clínicos, Carcinoma Inflamatório e Carcinomas mamários bilaterais sincrônicos e não sincrônicos, também foram incluídos na abordagem dos subtipos especiais (GOBBI, 2012). Os tipos mais comuns são o ductal, com estimativas em torno de 75%, seguido pelo lobular, tendo os demais uma frequência rara (YERUSHALMI et al. 2009). Estes tipos são bastante heterogêneos em seu comportamento biológico e são, em geral, agrupados de acordo com sua diferença prognóstica em relação ao tipo ductal. Os tipos raros não permitem grandes estudos randomizados que definam os melhores recursos terapêuticos.

1.7 GRAU HISTOLÓGICO

No intuito de padronizar a classificação morfológica do câncer de mama e torná-la reproduzível entre patologistas, foi proposta a classificação de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) que, posteriormente, foi modificada pelo grupo de Nottingham. Em 1991, seu valor prognóstico foi demonstrado pela primeira vez utilizando o grau de diferenciação do tecido tumoral por meio de uma avaliação semiquantitativa das características morfológicas, tais quais: Grau tubular, que avalia o arranjo estrutural por meio da formação tubular; grau nuclear, que avalia o nível de atipia celular em função do nível de pleomorfismo observado; e o grau mitótico, que quantifica o número de mitoses por campo de grande aumento (ELSTON et al. 1991). Desde então,

diversos estudos corroboraram seus achados, sendo recomendado seu uso mundialmente. Numa escala de escores de pontuação, estas variáveis são somadas e classificadas em grau histológico 1 (bem diferenciado), 2 (moderadamente diferenciado), e 3 (pouco diferenciado). Quanto mais indiferenciado o tumor, maior sua agressividade.

2 JUSTIFICATIVA

Não há, até o presente momento, estudos que englobem estas informações nesta região do país, apesar de estudos semelhantes já terem sido realizados em várias partes do mundo com objetivos semelhantes. Diferencia-se, portanto, por elucidar o câncer de mama e suas nuances na população do semiárido brasileiro de forma qualitativa e quantitativa. E, assim, assume relevância de caráter não somente científico, mas também de políticas públicas de saúde.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- 1 Avaliar a frequência dos tipos moleculares e histológicos, do estadiamento clínico na apresentação inicial, e das invasões angiolinfática e perineural da Neoplasia Maligna de Mama na população da Região do Médio Vale do São Francisco, Brasil.
- 2 Avaliar as taxas de recidiva nos estádios iniciais e de progressão nos casos metastáticos, e o tempo de sobrevida livre de doença (SLD) para os estádios iniciais e de sobrevida livre de primeira progressão (SLP-1ª) para os casos metastáticos.

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Traçar um elo entre as variáveis apresentadas e a evolução, medida por presença ou ausência de recidiva ou progressão, e tempo para ocorrência destes eventos. Tendo-se em vista atribuir as variáveis como fatores de melhor ou pior prognóstico.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Estudo observacional de coorte, retrospectivo, quantitativo, e descritivo-analítico.

4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foi realizado um levantamento de pacientes com diagnóstico de Neoplasia Maligna de Mama atendidos no Centro de Oncologia Dr. Muccini, referência em tratamento de doenças oncológicas na Região do Médio Vale do São Francisco, situado na cidade de Petrolina-PE, Brasil. A fonte de pesquisa foi o prontuário eletrônico de paciente desta instituição. O período designado foi entre os dias 01 de setembro de 2011 e 01 de setembro de 2016. Assim, foi encontrado um número total de 1.078 pacientes com este diagnóstico e atendidos neste período.

4.3 AMOSTRA DO ESTUDO

A amostra do estudo foi de 481 casos. Foi seguido critério de seleção por ordem alfabética dos nomes dos pacientes da população de estudo.

Destes, 44 foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão e exclusão.

4.4 COLETA E TABULAÇÃO DE DADOS

Foi confeccionado um banco de dados, com planilha Excel, contendo idade, sexo, tipo histológico, tipos moleculares, presença ou ausência de comprometimento de linfonodos, estadiamento clínico, grau histológico, invasão angiolinfática, invasão perineural, presença ou ausência de recidiva, sobrevida livre de doença, presença ou ausência de progressão de doença, sobrevida livre de primeira progressão, e data do diagnóstico. A alimentação deste banco foi feita pela revisão do prontuário eletrônico de pacientes. Os dados foram compilados segundo a disponibilidade destas informações. Desta forma, foram detectados prontuários que continham todos os dados, enquanto outros se apresentavam de forma incompleta.

Tomando-se por base o dia da liberação do laudo da biópsia como data do diagnóstico, foi realizada uma contagem de dias até a detecção clínica e/ou radiológica de recidiva para determinar sobrevida livre de recidiva nos estádios clínicos de I a IIIC. De forma semelhante, foi feito com o estágio clínico IV para determinar a sobrevida livre de primeira progressão (SLP-1ª).

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- O critério de inclusão foi:
 - o Diagnóstico de Neoplasia Maligna de Mama, obtido pelo CID.10=C50 no filtro de busca do prontuário eletrônico da instituição e que foram atendidos, pelo menos uma vez, no período determinado entre os dias 01 de setembro de 2011 e 01 de setembro de 2016.
- Critérios de exclusão:
 - o Tumores de linhagem não-epitelial, as lesões pré-invasivas, e aqueles sem nenhuma informação do tipo histológico.

4.6 DESFECHO

Além da análise descritiva do estudo, onde são abordadas as variáveis independentes (como sexo, idade, tipo histológico e molecular, comprometimento linfonodal, estadiamento clínico, grau histológico, invasão angiolinfática e perineural), também foi realizada análise de desfecho como recidiva ou progressão para avaliação de sobrevidas levando-se em conta o evento em si, o óbito, ou a censura que é definida como a data da última informação disponível ou final do período de observação como 01/09/2016.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, uma descritiva foi apresentada para as variáveis de interesse, em que frequência absoluta (n) e frequência relativa (%) são apresentadas para as variáveis do tipo qualitativa. Para variável do tipo quantitativa, as medidas-resumo de interesse são: mínimo, média, mediana, máximo e desvio padrão. Além disso, foram mostradas as curvas de sobrevivência com estimativa via o estimador de Kaplan-Meier, bem como o teste log-rank, com o objetivo de comparar as curvas de sobrevivência. Ainda, a fim de encontrar quais fatores de risco (entre as variáveis selecionadas) estão associados com a ocorrência da recidiva, um modelo de regressão de Cox simples e posteriormente o modelo de regressão de Cox múltiplo foram ajustados aos dados. Na última parte do relatório, um gráfico chamado nomograma foi introduzido com o objetivo de apresentar as estimativas da função de sobrevivência em 1, 2, 5 e 10 anos. Em todos os casos, fixamos um nível de 5% de significância. O software utilizado foi o SPSS para toda análise estatística, enquanto que o software R foi utilizado para o desenvolvimento do Nomograma.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi realizado sob a ótica retrospectiva com análise de prontuário eletrônico de pacientes. Não houve abordagem, questionário, ou experimentos que envolvessem pessoas ou animais. Não houve conflito de

interesses de quaisquer partes envolvidas. Foi obtida expressa autorização da instituição para pesquisa dos dados. Além disso, houve submissão em 17/11/2016 e aprovação em 15/12/2016 pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Vale do São Francisco sob o registro CAAE 60375816.0.0000.5196 e parecer número 1.869.589.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Na tabela abaixo, dos 437 casos analisados, 435 (99,5%) eram do sexo feminino e 02 (0,5%) do sexo masculino. Houve presença desta informação em toda amostra (Tabela 4).

Tabela 4 – Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por sexo em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	n	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
F	435	99.5	99.5	99.5
M	2	.5	.5	100.0
Total	437	100.0	100.0	

Com relação ao tipo histológico, o Carcinoma Ductal Invasivo (CDI) foi o mais frequente com 394 (90,2%) casos, seguido pelos tipos Carcinoma Lobular Invasivo (CLI) e Papilífero, ambos com 12 (2,7%) casos. Os outros tipos foram Mucinoso, Misto, e Medular com 05 (1,1%) casos cada. Ainda, em menor frequência, apareceram Cribriforme, Metaplásico, e Não-Informado (NI) com iguais 01 (0,2%) caso cada. Devido a grande diferença na frequência do tipo ductal em relação aos demais, foi possível agrupar os casos menos comuns na categoria “Outros”. Esta categoria somou 43 (9,8%) dos casos (Tabela 5).

Tabela 5 - Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por tipo histológico em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	<i>N</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Porcentagem válida</i>	<i>Porcentagem cumulativa</i>
CDI	394	90.2	90.2	90.2
CLI	12	2.7	2.7	92.9
CRIBRIFORME	1	.2	.2	93.1
MEDULAR	5	1.1	1.1	94.3
METAPLASICO	1	.2	.2	94.5
Outros	MISTO	5	1.1	95.7
	MUCINOSO	5	1.1	96.8
	NÃO- INFORMADO	1	.2	97.0
	PAPILIFERO	12	2.7	99.8
	TUBULAR	1	.2	100.0
Total	437	100.0	100.0	

Na avaliação dos tipos moleculares, dos casos em que houve esta informação, o Luminal A contabilizou 89 (25,8%) casos, o Luminal B 137 (39,7%) casos, o Luminal Híbrido 23 (6,7%) casos, o Grupo HER2 30 (8,7%) casos, e o Triplo Negativo 66 (19,1%) casos. Chamou a atenção, ainda, um total de 92 (21,1%) ausências de informação no prontuário (Tabela 6).

Tabela 6 - Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por tipo molecular em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	n	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Luminal A	89	20.4	25.8	25.8
Luminal B	137	31.4	39.7	65.5
Luminal Híbrido	23	5.3	6.7	72.2
Grupo HER2	30	6.9	8.7	80.9
Triplo Negativo	66	15.1	19.1	100.0
Total	345	78.9	100.0	
Falta de informação	92	21.1		
Total	437	100.0		

Quanto ao comprometimento clínico dos linfonodos regionais, foi demonstrado que havia comprometimento de, pelo menos, 01 linfonodo clinicamente detectável em 180 (49%) casos do total de 367 prontuários que continham esta informação. Do total da amostra, não havia este dado em 70 (16%) prontuários (Tabela 7).

Tabela 7 - Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama com linfonodos regionais comprometidos em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	N	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Não	187	42.8	51.0	51.0
Sim	180	41.2	49.0	100.0
Total	367	84.0	100.0	
Falta de informação	70	16.0		
Total	437	100.0		

A análise do estadiamento clínico (EC) só foi possível em 368 casos. O mais frequente na admissão, dos casos válidos, foi o EC IIA com 95 (25,8%) casos. Segue-se o EC I com 73 (19,8%), o EC IIB com 65 (17,7%), o EC IIIA com 50 (13,6%), o EC IIIB com 48 (13%), o EC IV com 28 (7,6%), e o EC IIIC com 09 (2,4%) casos. Houve omissão de dados em 69 (15,8%) casos (Tabela 8).

Tabela 8 - Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por estadiamento clínico em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	n	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
I	73	16.7	19.8	19.8
IIA	95	21.7	25.8	45.7
IIB	65	14.9	17.7	63.3
IIIA	50	11.4	13.6	76.9
IIIB	48	11.0	13.0	89.9
IIIC	9	2.1	2.4	92.4
IV	28	6.4	7.6	100.0
Total	368	84.2	100.0	
Falta de informação	69	15.8		
Total	437	100.0		

Com relação ao grau histológico, dos casos válidos, o mais frequente foi o grau 2 com 161 (59,2%) casos, seguido pelo grau 1 com 70 (25,7%), e pelo grau 3 com 41 (15,1%) casos. Houve 165 (37,8%) omissões de informação no sistema de prontuário (Tabela 9).

Tabela 9 - Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por grau histológico em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	n	Porcentagem	Porcentagem válida	
1	70	16.0	25.7	25.7
2	161	36.8	59.2	84.9
3	41	9.4	15.1	100.0
Total	272	62.2	100.0	
Falta de informação	165	37.8		
Total	437	100.0		

A invasão vâsculo-linfática (IVL) esteve presente em 51 (47,7%) casos elegíveis. Havia falta desta informação em 330 (75,5%) prontuários (Tabela 10).

Tabela 10 - Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por invasão vâsculo-linfática em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	N	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Não	56	12.8	52.3	52.3
Sim	51	11.7	47.7	100.0
Total	107	24.5	100.0	
Falta de informação	330	75.5		
Total	437	100.0		

A invasão perineural (IPN) foi vista em 30 (31,9%) casos elegíveis. Havia falta desta informação em 343 casos (78,5% do total) (Tabela 11).

Tabela 11 - Taxas de frequência absoluta e relativa de câncer de mama por invasão perineural em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	N	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Não	64	14.6	68.1	68.1
Sim	30	6.9	31.9	100.0
Total	94	21.5	100.0	
Falta de informação	343	78.5		
Total	437	100.0		

5.2 DESFECHO

Do total de 366 casos válidos sabidamente não-metastáticos, 47 (12,8%) apresentaram recidiva, 294 (80,3%) não recidivaram no tempo decorrido do estudo, e 25 (6,8%) foram censurados por morte não-específica ou perda de seguimento. Em 71 (16,2%) casos, não havia informação quanto à recidiva (Tabela 12).

Quanto ao status da recidiva, é possível afirmar que, dos 366 casos válidos, 319 (87,2%) não apresentaram o evento investigado no tempo de investigação do estudo seja por ausência deste desfecho, por morte não-específica ou por perda de seguimento no decorrer do estudo (Tabela 13).

Tabela 12 – Taxas de recidiva absoluta e relativa em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	n	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Não	294	67.3	80.3	80.3
Sim	47	10.8	12.8	93.2
Morte ou perda de seguimento	25	5.7	6.8	100.0
Total	366	83.8	100.0	
Falta de informação	71	16.2		
Total	437	100.0		

Tabela 13 - Status recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	n	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Censurado (Não recidiva)	319	73.0	87.2	87.2
Recidiva	47	10.8	12.8	100.0
Total	366	83.8	100.0	
Falta de informação	71	16.2		
Total	437	100.0		

Tratando-se de progressão de doença para pacientes conhecidamente metastáticos ao diagnóstico inicial, verificou-se que, dos 24 casos reportados com esta informação, 07 (29,2%) apresentaram o evento no tempo decorrido do estudo. Enquanto, 10 (41,7%) não demonstraram este desfecho. Em 07 (29,2%) casos houve censura por morte não-específica ou por perda de seguimento (Tabela 14 e 15).

Tabela 14 - Taxas de 1ª progressão de doença absoluta e relativa em pacientes com câncer de mama avançada em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	n	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Não	10	2.3	41.7	41.7
Sim	7	1.6	29.2	70.8
Morte ou perda de seguimento	7	1.6	29.2	100.0
Total	24	5.5	100.0	
Falta de informação	413	94.5		
Total	437	100.0		

Tabela 15 - Status de 1ª progressão de doença absoluta e relativa em pacientes com câncer de mama avançada em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

	n	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Censurado (Não-progressão)	17	3.9	70.8	70.8
Progressão	7	1.6	29.2	100.0
Total	24	5.5	100.0	
Falta de informação	413	94.5		
Total	437	100.0		

5.3 ANÁLISE DE SOBREVIDAS

A análise de sobrevida livre de primeira progressão (SLP-1ª) para os 24 pacientes conhecidamente metastáticos ao diagnóstico inicial e que dispunham de informação quanto à progressão, demonstrou média de 459,5 dias com mediana de 334 dias, e desvio padrão (DP) de 399,4 dias. A idade variou de 23 a 97 anos, com idade média de 58,5 ($\pm 14,8$) e mediana de 57 anos. Com relação ao tempo para recidiva nos casos não-metastáticos,

observou-se, em meses, média de 43,6 ($\pm 42,1$) e mediana de 33,8 (Tabela 16).

Ainda, está apresentado o tempo até a recidiva e a sobrevida mediana. Foi possível observar que o tempo médio até a recidiva é de 155,049 meses com um erro padrão de 7,888, com intervalo de confiança de 95% entre 139,589 a 170,509, ou seja, $IC(95\%)=[139,59; 170,51]$. Já a sobrevida mediana é de 191,743 meses ($EP=23,463$), ou seja, espera-se que 50% dos pacientes apresente o evento de interesse (recidiva) em 191,743 meses ($EP=7,888$) (Tabela 17).

Em seguida, foram avaliadas as estimativas das curvas de sobrevivência estimadas por meio do estimador de Kaplan-Meier. Inicialmente, o evento de interesse neste estudo é a recidiva. Foi possível observar, na amostra, um total de 366 pacientes com os dados completos (tempo até a recidiva ou o tempo até a última informação). Além disso, 47 (12,8%) pacientes apresentaram a recidiva, ao passo que 319 (87,2%) foram censurados (não apresentaram a recidiva). Por meio das estimativas da função de sobrevivência é possível estimar a probabilidade de um paciente não apresentar a recidiva em um determinado tempo. Por exemplo, a sobrevida estimada em 60 meses é de 0,856 com erro padrão de 0,025. Em outras palavras, a sobrevida em 5 anos é de 85,6% com erro padrão de 2,5% (Figura 1).

Tabela 16 – Estimativa o tempo de sobrevida livre de recidiva e de primeira progressão em pacientes com câncer de mama inicial e avançada, respectivamente, em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Variáveis	n	Mínimo	Média	Mediana	Máximo	Desvio Padrão
Idade	437	23.0	58.524	57.000	97.0	14.8275
Recidiva (meses)	366	.03	43.6876	33.8980	213.82	42.13915
SLP-1ª(dias)	24	33.0	459.500	334.000	1384.0	399.4917

Tabela 17 – Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Média (meses)				Mediana (meses)			
Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%	
		Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
155.049	7.888	139.589	170.509	191.743	23.463	145.756	237.731

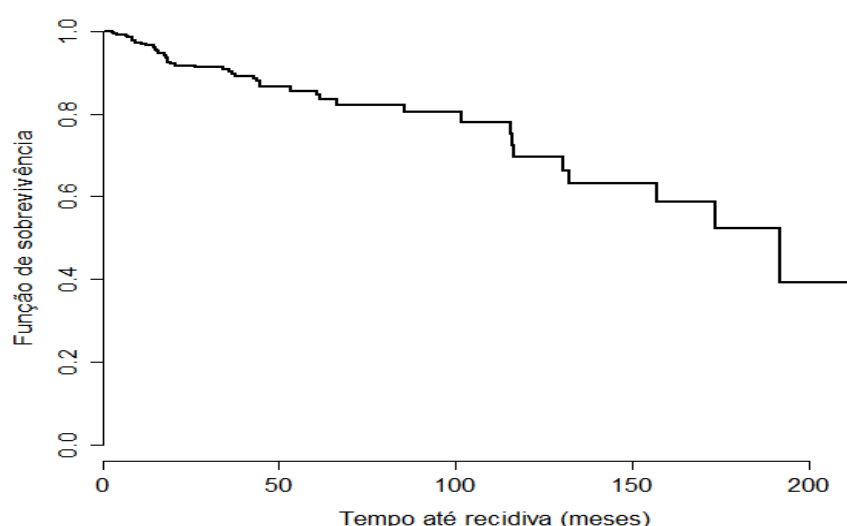


Figura 1 - Curva de sobrevida livre de recidiva em função do tempo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

5.3.1 Tipo histológico

A fim de contornar o problema de muitas categorias na variável Tipo Histológico e devido à raridade de algumas delas, a variável foi classificada em duas categorias. Foi considerada, a efeito de exemplo, a categoria “CDI” e as demais foram agrupadas na categoria “Outros”. As curvas de sobrevivência estimadas em relação às duas categorias histológicas são apresentadas logo abaixo. Observa-se que o valor p associado ao teste log-rank é superior a 0,05 (Tabela 18) (Figura 2).

Em outra tabela, tem-se as estimativas do tempo médio de vida (“tempo médio até a recidiva”) assim como a sobrevida mediana. É possível observar que a estimativa do tempo médio até a recidiva é menor para o grupo CDI com 152,1 ($\pm 8,2$) meses, IC(95%)=[136;168], em comparação a 156,8 ($\pm 15,3$) meses, IC(95%)=[126,7;186,9] do grupo Outros. No entanto, essa diferença não é significativa (observa-se que os intervalos de confiança se sobrepõem). Além disso, a sobrevida mediana para o grupo CDI é de aproximadamente de 173 meses. Já para a categoria Outros a sobrevida mediana não foi alcançada (Tabela 19).

Tabela 18 - Taxa de recidiva por categoria histológica em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Categoria histológica	Nº total	Nº de Eventos	Censurado	
			Nº	Porcentagem
Outros	41	2	39	95.1%
CDI	325	45	280	86.2%
Geral	366	47	319	87.2%

Tabela 19 – Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por categorias histológicas em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Categorias	Média				Mediana			
	Estimativa	Erro	Intervalo de		Estimativa	Erro	Intervalo de	
			Padrão confiança de 95%				Padrão confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
histológicas								
Outros	156.795	15.361	126.689	186.902				
CDI	152.152	8.222	136.036	168.267	173.322	17.383	139.252	207.393
Geral	155.049	7.888	139.589	170.509	191.743	23.463	145.756	237.731

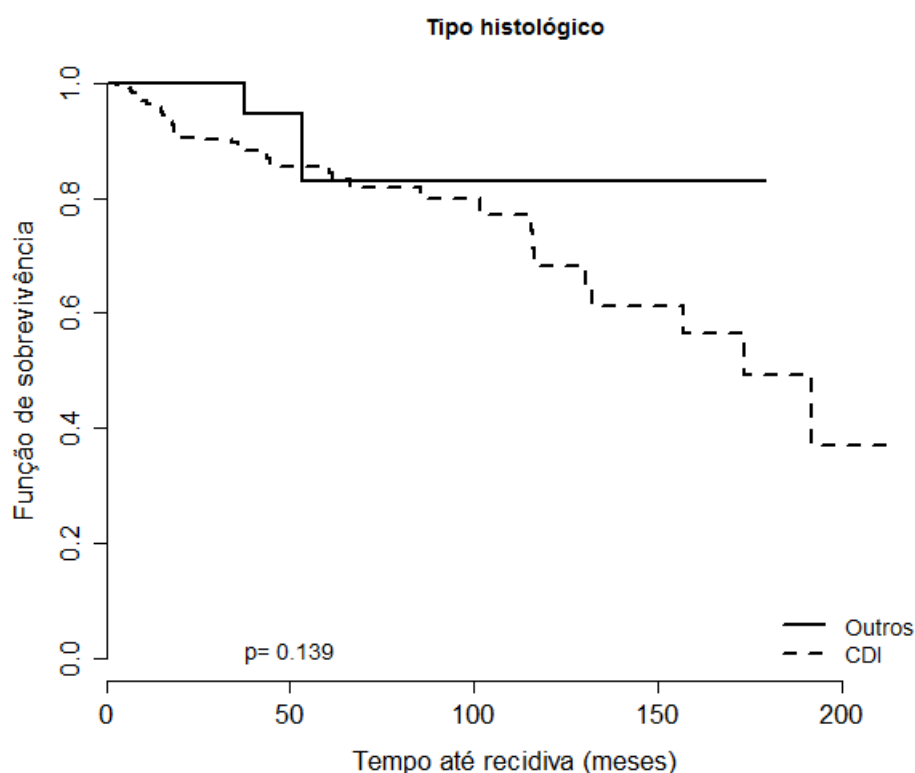


Figura 2 - Curva de sobrevida livre de recidiva por categorias histológicas em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

5.3.2 Tipos Moleculares

As curvas de sobrevivência estimada, juntamente com o valor p associado ao teste log-rank, relacionadas aos tipos moleculares também foram analisadas. As tabelas com as frequências de eventos (recidiva) e as estimativas do tempo médio até a recidiva e sobrevida mediana também foram apresentadas nas tabelas e figuras a seguir.

Do total de 87 casos tipo Luminal A com informações sobre desfecho, 06 (6,9%) apresentaram o evento durante o tempo do estudo. Ou seja, em 81 (93,1%) casos não foi visto nenhum evento, seja por ausência deste, por morte não-específica ou por perda de seguimento. Por outro lado, dos tipos não-Luminal A, 33 (14,3%) apresentaram o desfecho (Tabela 20).

No que diz respeito ao tempo de ocorrência de evento no tipo Luminal A, foi visto a média de 176,7 ($\pm 14,5$) meses, $IC(95\%)=[148,1;205,2]$, e mediana de 173,3 ($\pm 85,1$) meses, $IC(95\%)=[6,38;340,2]$, em comparação com média de 130,8 ($\pm 10,4$) meses, $IC(95\%)=[110,4;151,2]$ e mediana de 157,0 ($\pm 44,1$), $IC(95\%)=[70,5;243,5]$ respectivamente, dos tipos não-Luminal A (Tabela 21).

Na figura a seguir, foi demonstrado que o tipo Luminal A apresentou melhores taxas de sobrevida, estatisticamente significativa ($p=0,012$), em relação aos tipos não-Luminal A (Figura 3).

Tabela 20 - Taxa de recidiva por tipo molecular Luminal A versus não-Luminal A em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

LUMINAL A	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			n	Porcentagem
Não	230	33	197	85.7%
Sim	87	6	81	93.1%
Geral	317	39	278	87.7%

Tabela 21 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal A versus Não-Luminal A em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

LUMINAL		Média				Mediana		
A	Estimativa	Erro	Intervalo de		Estimativa	Erro	Intervalo de	
			Padrão				Padrão	
			confiança de 95%				confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
Não	130.841	10.422	110.415	151.268	157.007	44.131	70.510	243.504
Sim	176.716	14.569	148.161	205.271	173.322	85.175	6.379	340.266
Geral	148.708	11.356	126.450	170.965	173.322	35.047	104.631	242.014

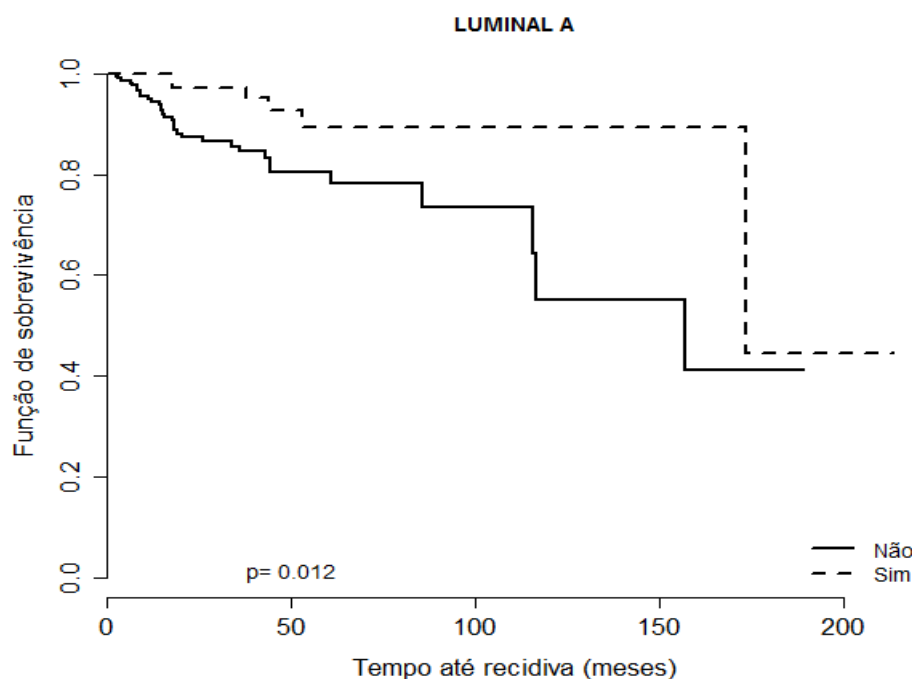


Figura 3 - Curva de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal A versus Não-Luminal A em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

O tipo Luminal B, com 126 casos válidos para esta variável, apresentou 17 (13,5%) eventos no tempo decorrido do estudo. Ao passo que 109 (86,5%) não apresentaram este desfecho. Comparativamente, os não-Luminal B apresentaram 22 (11,5%) eventos de um total de 191 casos (Tabela 22).

No tempo para ocorrência de eventos do Luminal B, foi evidenciado que a média foi de 110,8 ($\pm 10,9$) meses, IC(95%)=[89,3;132,3], em comparação com 169,7 ($\pm 10,9$) meses, IC(95%)=[148,2;191,3], do não-Luminal B. A mediana do Luminal B foi de 116,5 ($\pm 16,3$) meses,

IC(95%)=[84,6;148,4], enquanto a do grupo não-Luminal B não foi alcançada (Tabela 23).

Na figura abaixo, é visto o gráfico de sobrevida em função do tipo Luminal B e não-Luminal B. Aqui, foi evidenciado diferença estatisticamente não significativa ($p=0,225$) (Figura 4).

Tabela 22 - Taxa de recidiva por tipo molecular Luminal B versus não-Luminal B em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

LUMINAL B	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			n	Porcentagem
Não	191	22	169	88.5%
Sim	126	17	109	86.5%
Geral	317	39	278	87.7%

Tabela 23 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal B versus Não-Luminal B em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

LUMINAL B	Média				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
Não	169.738	10.987	148.202	191.273				
Sim	110.828	10.973	89.320	132.336	116.513	16.272	84.620	148.407
Geral	148.708	11.356	126.450	170.965	173.322	35.047	104.631	242.014

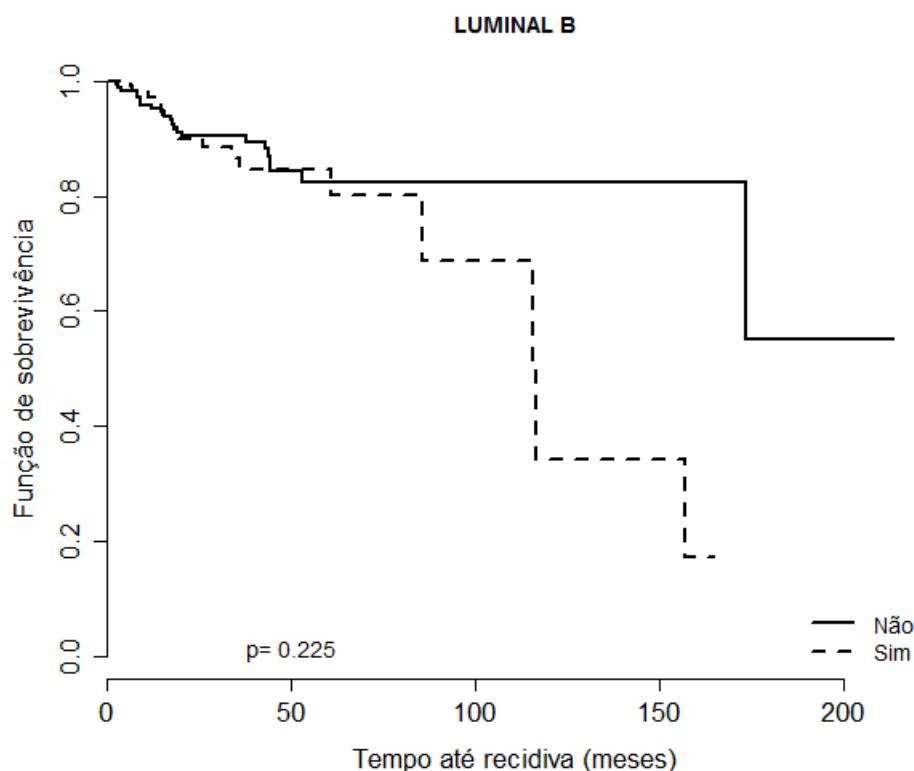


Figura 4 - Curva de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal B versus Não-Luminal B em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

O tipo Luminal Híbrido mostrou 01 (5,3%) evento em 19 casos válidos. Enquanto que os Outros somaram 38 (12,8%) eventos em 298 casos (Tabela 24). A estimativa do tempo para ocorrência de evento, em meses, teve média de 101,9 ($\pm 8,9\%$), IC(95%)=[84,5;119,3], para Luminal Híbrido, em comparação à média de 148,2 ($\pm 11,4$), IC(95%)=[125,8;170,6], para o não-Luminal Híbrido. A mediana do Luminal Híbrido não foi alcançada (Tabela 25).

A figura seguinte demonstra que não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,452$) entre as curvas de sobrevivência do Luminal Híbrido em comparação com Não-Luminal Híbrido (Figura 5).

Tabela 24 - Taxa de recidiva por tipo molecular Luminal Híbrido versus não-Luminal Híbrido em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

LUMINAL HÍBRIDO	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			n	Porcentagem
Não	298	38	260	87.2%
Sim	19	1	18	94.7%
Geral	317	39	278	87.7%

Tabela 25 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal Híbrido versus Não-Luminal Híbrido em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

LUMINAL	Média				Mediana			
HÍBRIDO	Estimativa	Erro	Intervalo de		Estimativa	Erro	Intervalo de	
		Padrão	confiança de 95%			Padrão	confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
Não	148.240	11.407	125.882	170.598	173.322	35.066	104.593	242.051
Sim	101.927	8.875	84.531	119.322				
Geral	148.708	11.356	126.450	170.965	173.322	35.047	104.631	242.014

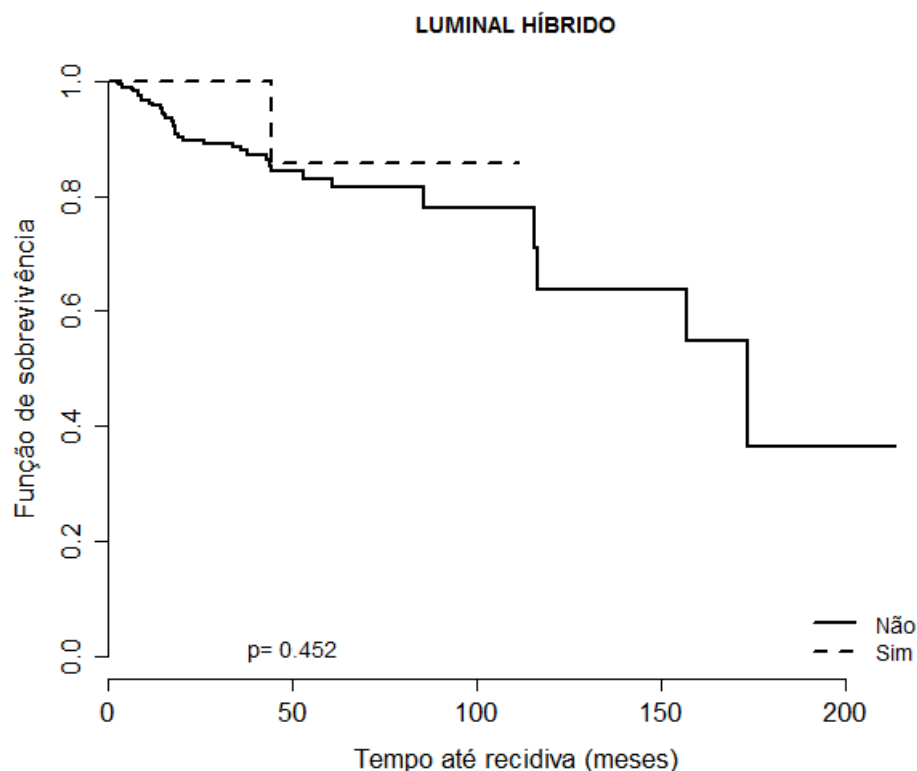


Figura 5 - Curva de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Luminal Híbrido versus Não-Luminal Híbrido em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Na análise do Grupo HER2, 05 (17,9%) eventos ocorreram num total de 28 casos em comparação a 34 (11,8%) eventos de um total de 289 casos não pertencentes ao Grupo HER2 (Tabela 26). Quanto à sobrevida livre de evento, o Grupo HER2 apresentou média estimada em 144,8 ($\pm 17,3$) meses, IC(95%)=[110,9;178,8], em comparação a 144,6 ($\pm 12,2$) meses, IC(95%)=[120,7;168,5], do não-Grupo HER2. A mediana do Grupo HER2 não foi alcançada (Tabela 27).

Na figura, pode-se perceber que a diferença do tempo para recidiva não foi estatisticamente significativo entre o Grupo HER2 e os demais somados (Figura 6).

Tabela 26 - Taxa de recidiva por tipo molecular Grupo HER2 versus não-Grupo HER2 em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

GRUPO HER2	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			n	Porcentagem
Não	289	34	255	88.2%
Sim	28	5	23	82.1%
Geral	317	39	278	87.7%

Tabela 27 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Grupo HER2 versus Não-Grupo HER2 em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

GRUPO HER2	Média				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
Não	144.619	12.189	120.728	168.510	173.322	30.431	113.678	232.967
Sim	144.834	17.310	110.906	178.762				
Geral	148.708	11.356	126.450	170.965	173.322	35.047	104.631	242.014

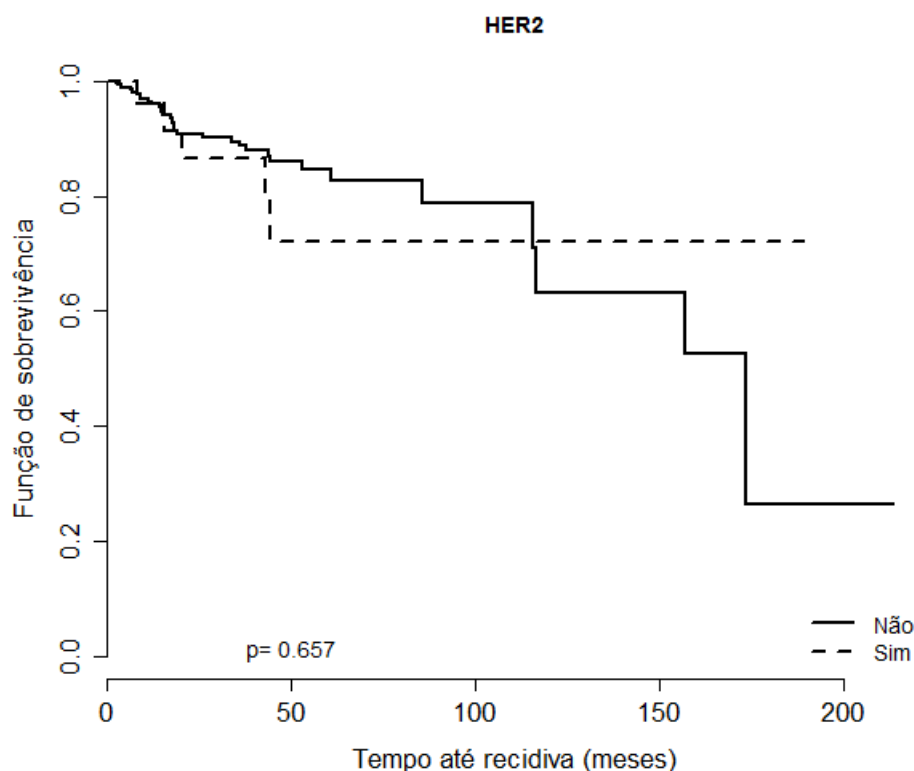


Figura 6 - Curva de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Grupo HER2 versus Não-Grupo HER2 em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Em relação ao Triplo Negativo, um total de 10 (17,5%) eventos foi constatado em 57 casos. Dos 260 não-Triplo Negativo, ocorreram 29 eventos (11,2%) (Tabela 28). A média estimada para o evento foi de 129,9 ($\pm 9,54$) meses, IC(95%)=[111,2;148,6], para Triplo Negativo em comparação a 145,5 ($\pm 12,8$) meses, IC(95%)=[120,4;170,5], para os não-Triplo Negativos (Tabela 29). Contudo, a figura da curva de sobrevida abaixo demonstra que não houve diferença estatisticamente significativa entre o Triplo Negativo e o não-Triplo Negativo ($p=0,077$) (Figura 7).

Tabela 28 - Taxa de recidiva por tipo molecular Triplo Negativo versus Não-Triplo Negativo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

TRIPLO NEGATIVO	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			n	Porcentagem
Não	260	29	231	88.8%
Sim	57	10	47	82.5%
Geral	317	39	278	87.7%

Tabela 29 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Triplo Negativo versus Não-Triplo Negativo em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

TRIPLO	Média				Mediana			
NEGATIVO	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de	
			confiança de 95%				confiança de 95%	
			Limite	Limite			Limite	Limite
			inferior	superior			inferior	superior
Não	145.465	12.780	120.415	170.514	157.007	30.096	98.019	215.994
Sim	129.924	9.548	111.211	148.637				
Geral	148.708	11.356	126.450	170.965	173.322	35.047	104.631	242.014

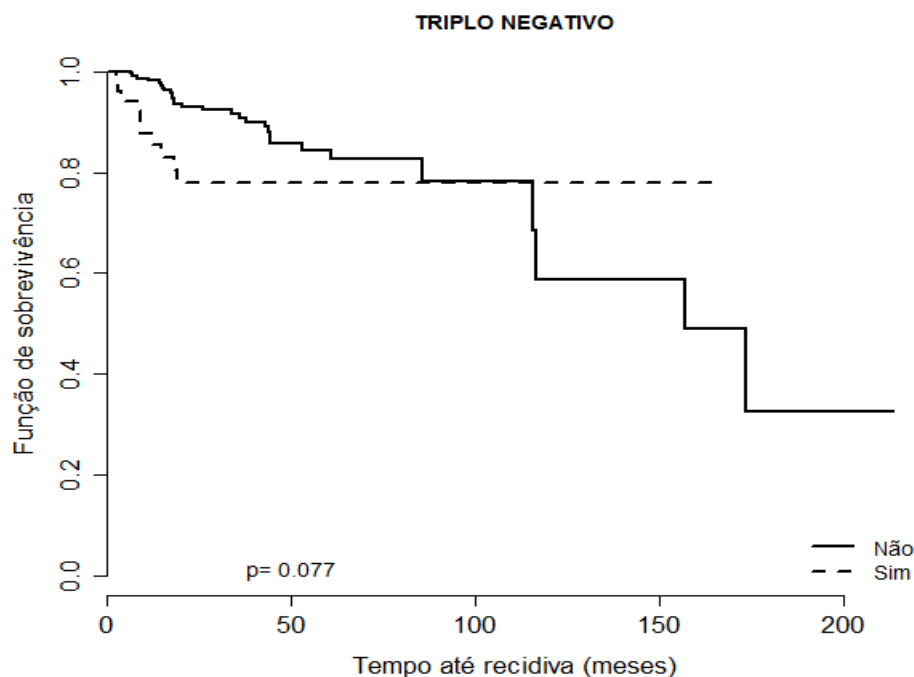


Figura 7 - Curva de sobrevida livre de recidiva por tipo molecular Triplo Negativo versus Não-Triplo Negativo em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

5.3.3 Status clínico

Quando a variável avaliada foi linfonodo comprometido, o número de eventos foi 27 (17%) de 159 casos com esta apresentação. Enquanto que 12 (6,7%) eventos foram observados em 180 casos sem este comprometimento (Tabela 30). A análise do tempo para o evento, a média estimada foi de 135,6 ($\pm 10,3$) meses, IC(95%)=[115,3;155,9], para o grupo com linfonodo comprometido, e 179,4 ($\pm 9,7$), IC(95%)=[160,2;198,6], para o grupo sem esta apresentação. A mediana não foi alcançada no grupo sem comprometimento linfonodal (Tabela 31).

Na próxima figura, as curvas de sobrevivência livre de recidiva estão separadas e refletem diferença estatisticamente significativa ($p=0,001$) com evidente menor sobrevida quando presente comprometimento linfonodal (Figura 8).

Tabela 30 - Taxa de recidiva por Linfonodo comprometido versus não-comprometido em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

LINFONODO COMPROMETIDO	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			n	Porcentagem
Não	180	12	168	93.3%
Sim	159	27	132	83.0%
Geral	339	39	300	88.5%

Tabela 31 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por Linfonodo comprometido versus não-comprometido em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

LINFONODO	Média				Mediana			
COMPROMETIDO	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de	
			confiança de 95%				confiança de 95%	
			Limite	Limite			Limite	Limite
			inferior	superior			inferior	superior
Não	179.410	9.790	160.222	198.597	191.743			
Sim	135.652	10.362	115.343	155.961	173.322	27.534	119.356	227.289
Geral	162.004	7.996	146.333	177.676	191.743	18.528	155.428	228.058

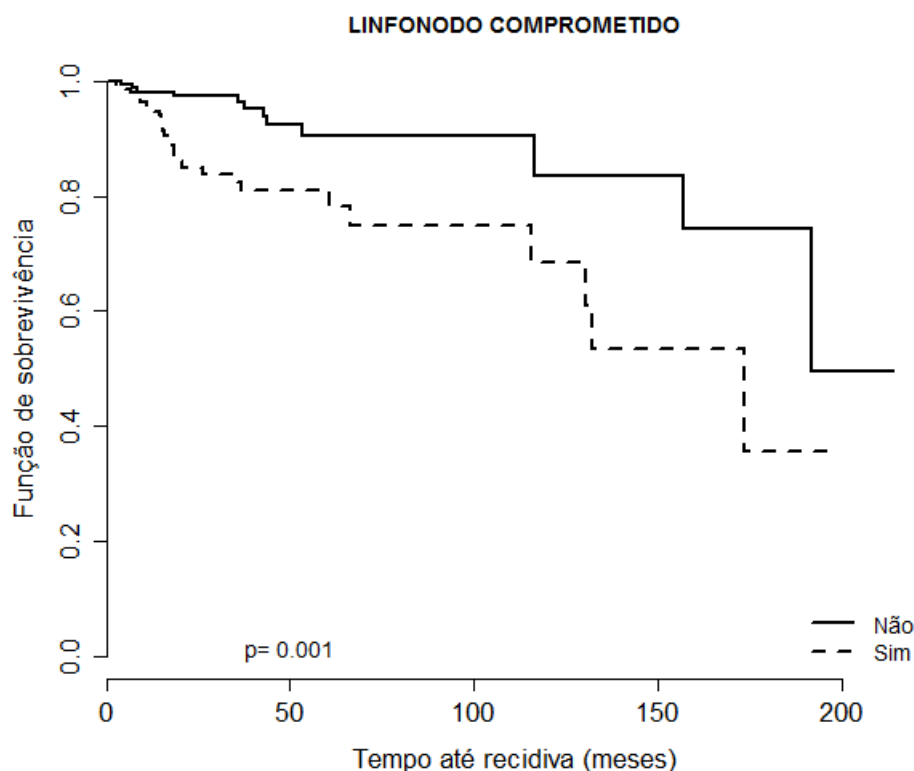


Figura 8 - Curva de sobrevida livre de recidiva por Linfonodo comprometido versus não-comprometido em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Quanto ao estadiamento clínico, o EC I não apresentou eventos em 91,7%, o EC IIA em 93,5%, o EC IIB em 92,2%, o EC IIIA em 88%, o EC IIIB em 73,9%, o EC IIIC em 71,4%, e o EC IV em 75% (Tabela 32). A média estimada do tempo para evento de recidiva no EC I a IIIC e de progressão para EC IV está demonstrado na tabela seguinte. O EC I apresentou desfecho em 157,7 (± 18) meses, IC(95%)=[122,4;193], o EC IIA em 182,5 ($\pm 11,6$) meses, IC(95%)=[159,7;205,4], o EC IIB em 152,8 ($\pm 22,0$) meses, IC(95%)=[109,7;196], o EC IIIA em 133,7 ($\pm 23,8$) meses, IC(95%)=[87;180,4], o EC IIIB em 109,4 ($\pm 16,2$), IC(95%)=[77,5;141,3], o EC

IIIC em 104,6 ($\pm 35,6$), IC(95%)=[34,8;74,5], e EC IV em 31,7 ($\pm 12,0$) meses, IC(95%)=[8,17;55,3]. As medianas não foram alcançadas nos EC IIA, IIB, IIIB, IIIC e IV (Tabela 33).

Na figura seguinte, estão destrinchadas as curvas de sobrevida em função do tempo para o desfecho analisado para cada estadiamento clínico. Houve significância estatística ($p < 0,0001$) para os diferentes estádios (Figura 9).

Tabela 32 - Taxa de recidiva por estadiamento clínico em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

ESTADIAMENTO CLÍNICO	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			n	Porcentagem
I	72	6	66	91.7%
IIA	93	6	87	93.5%
IIB	64	5	59	92.2%
IIIA	50	6	44	88.0%
IIIB	46	12	34	73.9%
IIIC	7	2	5	71.4%
IV	4	1	3	75.0%
Geral	336	38	298	88.7%

Tabela 33 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por estadiamento clínico em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

ESTADIAMENTO CLÍNICO	Média				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
I	157.714	18.000	122.434	192.995	157.007	37.860	82.800	231.213
IIA	182.568	11.665	159.705	205.431				
IIB	152.831	22.013	109.686	195.976	132.204			
IIIA	133.724	23.856	86.966	180.482	115.658	69.418	0.000	251.717
IIIB	109.447	16.280	77.538	141.356				
IIIC	104.667	35.630	34.833	174.501				
IV	31.743	12.025	8.174	55.313	14.737			
Geral	163.242	7.990	147.582	178.901	191.743	18.531	155.422	228.065

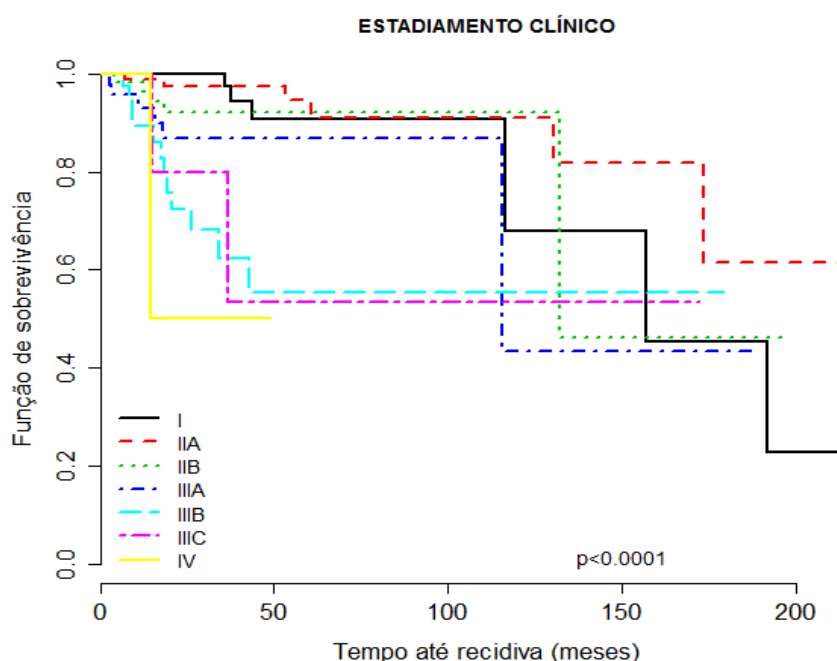


Figura 9 - Curva de sobrevida livre de recidiva por Estadiamento clínico em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Quando recategorizado o EC em I, II, III e IV, houve mais nítida separação das curvas, estatisticamente significativas ($p < 0,0001$) (Figura 10). Na tabela abaixo, o número de eventos foram também recategorizados, demonstrando que o EC IV é o que apresenta maiores taxas de eventos com 01 (15%) em 04 casos. Enquanto, dos estádios não-metastáticos, o EC III mostra as piores taxas com 20 (19,4%) eventos em 103 casos (Tabela 34). A média estimada, em meses, para ocorrência de eventos foi de 157,7 (± 18) para o EC I, IC(95%)=[122,4;193], de 178,6 ($\pm 10,4$) para EC II, IC(95%)=[158,1;199,1], de 129,5 ($\pm 12,3$) para EC III, IC(95%)=[105,2;153,7], e de 31,7 ($\pm 12,0$) para o EC IV, IC(95%)=[8,2;55,3] (Tabela 35). Na figura a seguir, as curvas de sobrevivência por estádios recategorizados, mostrando significância estatística (Figura 10).

Tabela 34 - Taxa de recidiva por estadiamento clínico recategorizado em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

EC cat	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			N	Porcentagem
I	72	6	66	91.7%
II	157	11	146	93.0%
III	103	20	83	80.6%
IV	4	1	3	75.0%
Geral	336	38	298	88.7%

Tabela 35 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por estadiamento clínico recategorizado em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

ECcat	Média				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de	
			confiança de 95%				confiança de 95%	
			Limite	Limite			Limite	Limite
			inferior	superior			inferior	superior
I	157.714	18.000	122.434	192.995	157.007	37.860	82.800	231.213
II	178.635	10.461	158.131	199.139				
III	129.499	12.369	105.256	153.742				
IV	31.743	12.025	8.174	55.313	14.737			
Geral	163.242	7.990	147.582	178.901	191.743	18.531	155.422	228.065

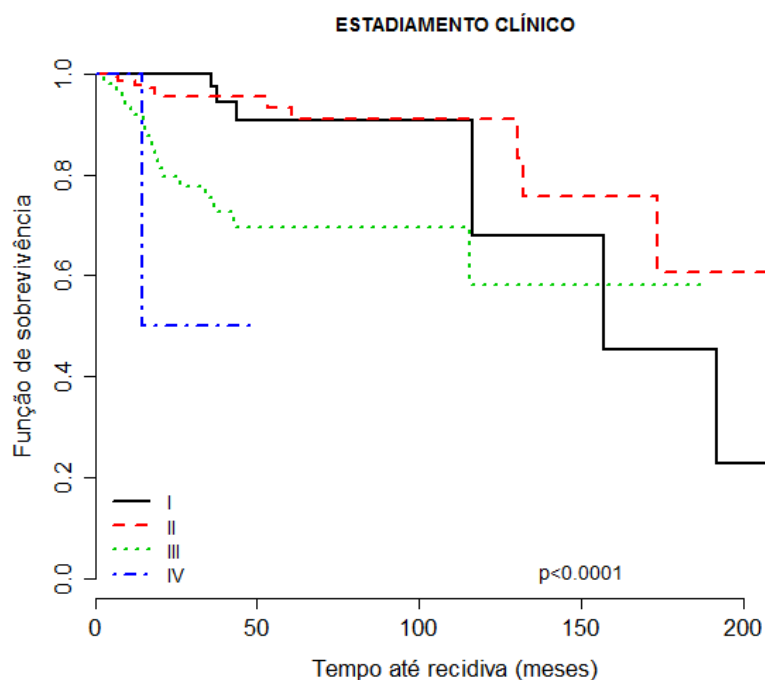


Figura 10 - Curva de sobrevida livre de recidiva por estadiamento clínico recategorizado em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Uma segunda recategorização em EC I e II comparando com EC III e IV demonstrou que 153 (92,7%) de 165 casos com EC I ou II não demonstraram eventos em relação a 145 (84,8%) de 171 casos com EC III ou IV (Tabela 36). A média estimada, em meses, para desfecho foi de 173 ($\pm 9,8$) para EC I e II, IC(95%)=[153,7;192,4], em comparação a 145,7 ($\pm 10,6$) para EC III e IV, IC(95%)=[124,8;166,5] (Tabela 37). Em seguida, a figura demonstra as curvas de sobrevivência destes estádios recategorizados, sendo demonstrado diferença estatisticamente significativa, $p < 0,0001$ (Figura 11).

Tabela 36 - Taxa de recidiva por estadiamento clínico recategorizado-2 em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

ESTADIAMENTO CLÍNICO_cat2	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			n	Porcentagem
I ou II	165	12	153	92.7%
III ou IV	171	26	145	84.8%
Geral	336	38	298	88.7%

Tabela 37 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por estadiamento clínico recategorizado-2 em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

ECcat2	Média				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de	
			confiança de 95%				confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
I ou II	173.063	9.864	153.729	192.398	191.743	17.537	157.371	226.115
III ou IV	145.699	10.658	124.808	166.589				
Geral	163.242	7.990	147.582	178.901	191.743	18.531	155.422	228.065

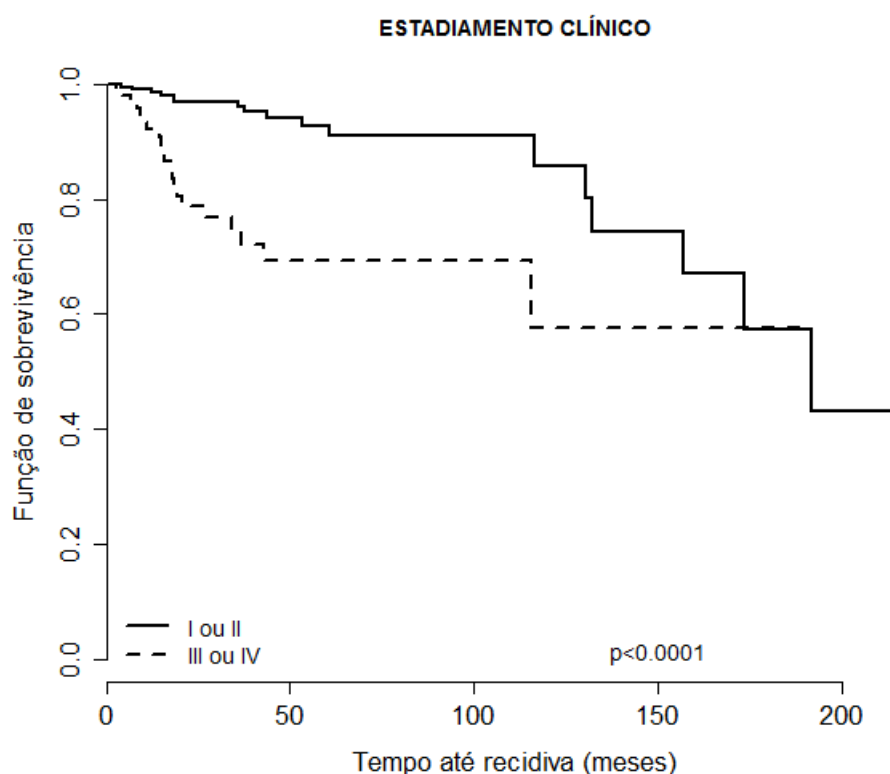


Figura 11 - Curva de sobrevida livre de recidiva por estadiamento clínico recategorizado-2 em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Quando se trata de grau histológico, o grau 3 foi o que mais apresentou eventos, conforme tabela abaixo (Tabela 38). A média estimada da sobrevida livre de eventos, em meses, para o grau 1 foi de 115,2 ($\pm 9,9$), IC(95%)=[95,8;134,6], para o grau 2 foi 151 ($\pm 11,2$), IC(95%)=[129;172,9], e para o grau 3 foi de 134,2 ($\pm 19,6$), IC(95%)=[95,8;172,6]. A mediana não foi alcançada nos graus 1 e 3 (Tabela 39). A curva de sobrevivência na figura abaixo demonstra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os graus histológicos, $p=0,645$ (Figura 12).

Tabela 38 - Taxa de recidiva por grau histológico em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

GRAU HISTOLÓGICO	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			n	Porcentagem
1	64	8	56	87.5%
2	152	18	134	88.2%
3	38	6	32	84.2%
Geral	254	32	222	87.4%

Tabela 39 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva por grau histológico em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

GRAU HISTOLÓGICO	Média				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de	
			confiança de 95%				confiança de 95%	
			Limite	Limite			Limite	Limite
			inferior	superior			inferior	superior
1	115.265	9.908	95.846	134.685				
2	151.009	11.191	129.074	172.943	173.322	26.083	122.200	224.445
3	134.248	19.600	95.831	172.665				
Geral	144.939	10.007	125.326	164.552	173.322	28.017	118.410	228.235

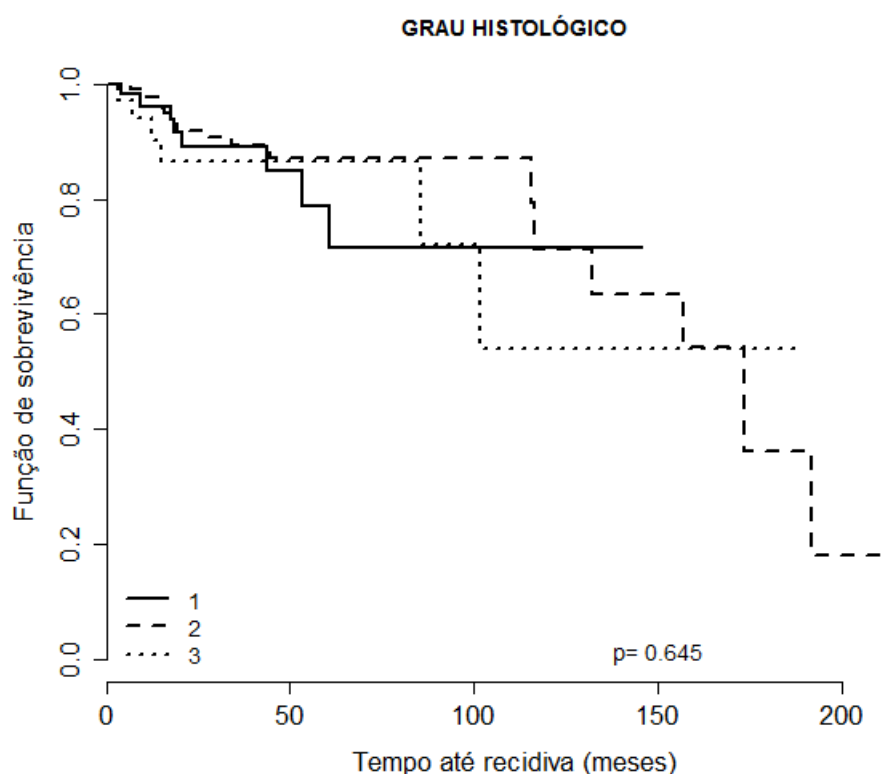


Figura 12 - Curva de sobrevida livre de recidiva por grau histológico em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

A invasão vâsculo-linfática (IVL) foi reportada em 46 casos de um total de 100 que dispunha desta informação. Destes, 38 (82,6%) não apresentaram os eventos de interesse em comparação com 48 (88,9%) dos 54 que não tinham esta invasão (Tabela 40). Já com relação à sobrevida livre de eventos, a média estimada para o grupo com IVL foi de 156,2 (± 17) meses, IC(95%)=[122,7;189,7], e de 163,6 ($\pm 15,4$), IC(95%)=[133,4;193,8], para o grupo sem IVL. A mediana estimada foi de 191,7 ($\pm 105,9$) meses, IC(95%)=[0,0;399,3], para o o grupo com IVL, e de 173,3 ($\pm 12,1$) meses, IC(95%)=[149,4;197,2], para o grupo sem IVL (Tabela 41). A curva de

sobrevida abaixo demonstrou que não houve significância estatística ($p=0,288$) para a presença ou ausência desta variável (Figura 13).

Tabela 40 - Taxa de recidiva com IVL versus sem IVL em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

IVL	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			N	Porcentagem
Não	54	6	48	88.9%
Sim	46	8	38	82.6%
Geral	100	14	86	86.0%

Tabela 41 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva com IVL versus sem IVL em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

IVL	Média				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de	
			confiança de 95%				confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
Não	163.598	15.412	133.391	193.805	173.322	12.185	149.440	197.205
Sim	156.219	17.098	122.706	189.732	191.743	105.932	0.000	399.369
Geral	159.287	11.916	135.931	182.642	191.743	18.378	155.723	227.764

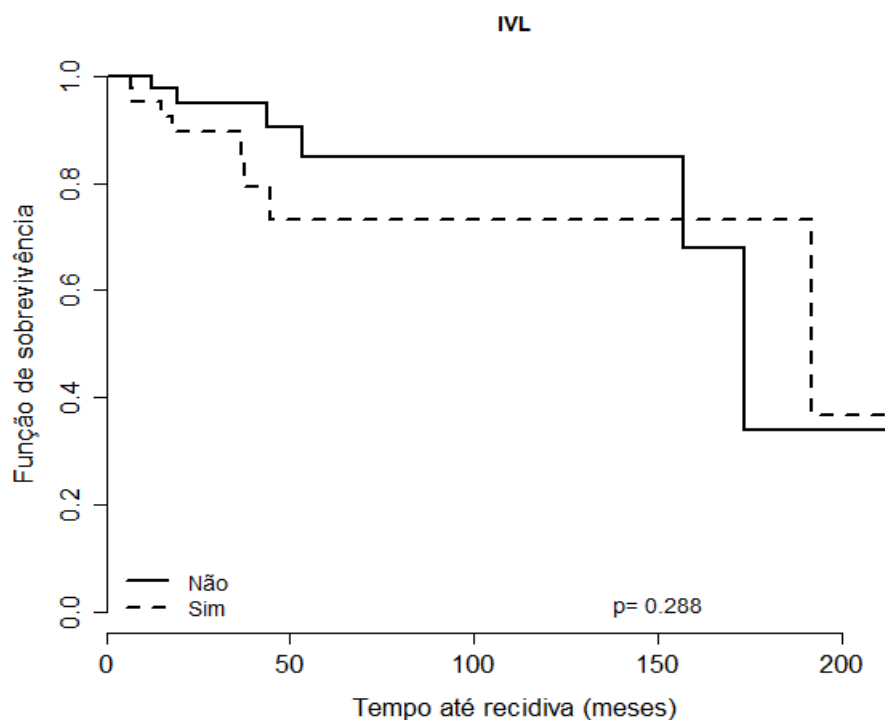


Figura 13 - Curva de sobrevida livre de recidiva com IVL versus sem IVL em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Por fim, em 89 casos havia a informação sobre o status da invasão perineural. Esta invasão esteve presente em 26 pacientes e, destes, 21 (80,8%) não apresentaram eventos durante o estudo. Comparativamente, 55 (87,3%) dos 63 pacientes sem esta invasão também não tiveram o desfecho (Tabela 42). A sobrevida média estimada, em meses, para o grupo com IPN foi de 143,8 ($\pm 24,2$), IC(95%)=[96,3;191,3], contra 162 ($\pm 15,1$), IC(95%)=[132,4;191,7], do grupo sem IPN (Tabela 43). A curva de sobrevida apresentada na figura abaixo demonstra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,306$) (Figura 14).

Tabela 42 - Taxa de recidiva com IPN versus sem IPN em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

IPN	n total	Nº de Eventos	Censurado	
			N	Porcentagem
Não	63	8	55	87.3%
Sim	26	5	21	80.8%
Geral	89	13	76	85.4%

Tabela 43 - Estimativa do tempo de sobrevida livre de recidiva com IPN versus sem IPN em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

IPN	Média				Mediana			
	Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%		Estimativa	Erro Padrão	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite inferior	Limite superior			Limite inferior	Limite superior
Não	162.054	15.131	132.398	191.711	173.322	14.948	144.024	202.620
Sim	143.854	24.222	96.378	191.330	191.743	0.000		
Geral	156.240	12.896	130.963	181.517	173.322	17.720	138.591	208.054

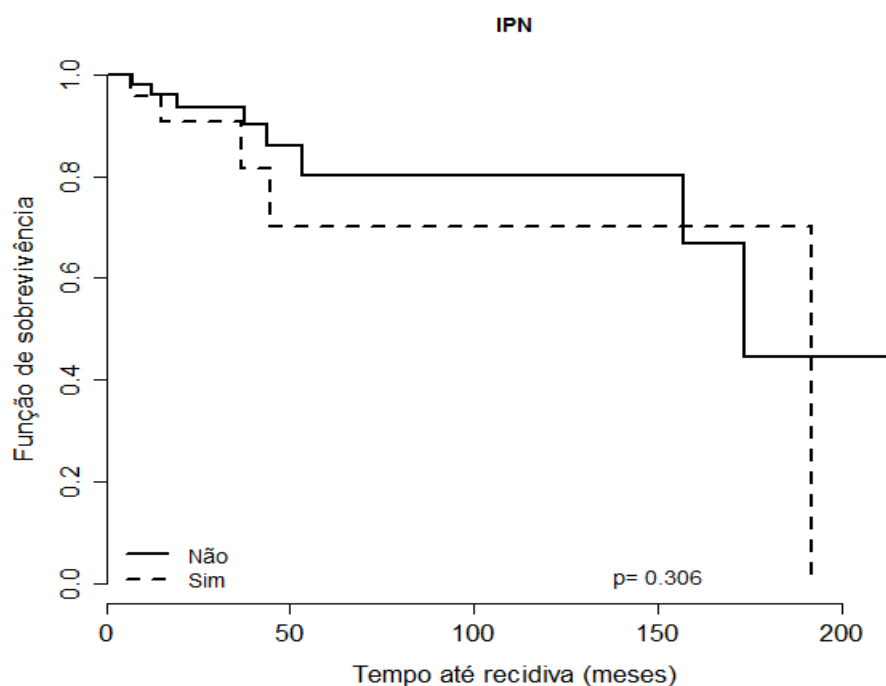


Figura 14 - Curva de sobrevida livre de recidiva com IPN versus sem IPN em função do tempo de recidiva em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

5.3.4 Modelo de regressão de Cox simples

Além de apresentar as curvas de sobrevivência, o modelo de riscos proporcionais de Cox (Cox, 1972) foi ajustado aos dados para descrever a relação entre as variáveis independentes (covariáveis) e o tempo até a recidiva. Foi avaliado a suposição de proporcionalidade por meio dos resíduos de Schoenfeld (Schoenfeld, 1982; Grambsch e Therneau, 1994). Em todos os casos, têm-se evidências de que o efeito das covariáveis foram constantes ao longo do tempo.

Tendo-se como variável de interesse o tempo até a recidiva ou progressão, e com o objetivo de avaliar a influência de cada variável

independentemente na taxa de ocorrência da recidiva ou progressão, o modelo de regressão de Cox simples foi ajustado aos dados. Na Tabela 44, têm-se as estimativas dos parâmetros do modelo de regressão de Cox simples, em que é possível observar que as variáveis independentes: Luminal A, Linfonodo comprometido, e Estadiamento clínico são significativas. Por exemplo, para a variável Luminal A, é possível observar que a razão dos riscos (RR) é 0.343, ou seja, a presença de Luminal A atua como um fator “protetor” no risco de recidiva. Assim sendo, o risco de recidiva nesse grupo (presença de Luminal A) é reduzido em 65,7% ($1 - 0.343 = 0.657$) em relação aos pacientes sem a presença de Luminal A. Em outras palavras, o risco de recidiva no grupo com a presença de Luminal A é 0.343 vezes o risco de recidiva do grupo sem a presença de Luminal A.

Já para a variável Linfonodo comprometido, é possível dizer que a presença de linfonodo comprometido aumenta em aproximadamente 3 vezes ($RR = 3.054$) o risco de recidiva em relação ao grupo com a ausência de linfonodo comprometido.

Em relação a variável Estadiamento clínico, é possível dizer que apenas a categoria IIIB é significativa para explicar o tempo até a recidiva. Neste caso, como há diversas categorias na variável (I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC e IV), foi considerado como categoria de referência a categoria I. Desse modo, por meio dos resultados é possível observar que a razão dos riscos é $RR = 4.331$, ou seja, o risco de recidiva para pacientes com Estadiamento IIIB é, aproximadamente 4 vezes maior em relação ao estadiamento I.

Para a variável Estadiamento clínico categorizado, a interpretação é semelhante, em que a categoria de referência é o estadiamento clínico I. Neste caso, pode-se observar que apenas o estadiamento III é significativo. Além disso, é possível dizer que o risco de recidiva para os pacientes com estadiamento III é aproximadamente 3 vezes maior ($RR=3.196$) em relação aos pacientes com estadiamento I.

Para a variável Estadiamento clínico categorizado-2, foi notado que o risco de recidiva e/ou progressão para os pacientes com estadiamento III ou IV é aproximadamente 4 vezes maior ($RR=3.917$) em relação aos pacientes com estadiamento I ou II.

Tabela 44 - Estimativas do risco de recidiva (RR) por variáveis de interesse segundo modelo de Cox simples em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Variável	Categoria	RR*	IC= 95%		valor p
			Inferior	Superior	
Tipo histológico	CDI	2.791	0.676	11.530	0.156
	Outros	1.000			
Luminal A	Sim	0.343	0.143	0.824	0.017
Luminal B	Sim	1.484	0.781	2.817	0.228
Luminal Híbrido	Sim	0.475	0.065	3.468	0.463
HER2	Sim	1.239	0.481	3.195	0.657
Triplo Negativo	Sim	1.906	0.922	3.940	0.082
Linf. comp.	Sim	3.054	1.543	6.044	0.001
Estadiamento clínico	I	1.000			
	IIA	0.640	0.205	2.003	0.443
	IIB	1.046	0.318	3.437	0.941
	IIIA	2.079	0.659	6.559	0.212
	IIIB	4.331	1.586	11.824	0.004
	IIIC	3.358	0.664	16.987	0.143
	IV	8.311	0.984	70.193	0.052
Estadiamento clínico_cat	I	1.000			
	II	0.777	0.286	2.116	0.622
	III	3.196	1.254	8.145	0.015
	IV	8.382	0.992	70.838	0.051
Grau histológico	1	1.000			
	2	0.697	0.295	1.649	0.412
	3	0.956	0.326	2.803	0.934
IVL	Sim	1.780	0.606	5.226	0.294
IPN	Sim	1.790	0.579	5.535	0.312

*RR: razão dos riscos

5.3.5 Modelo de regressão de Cox múltiplo

Para o ajuste do modelo de regressão de Cox múltiplo consideramos as seguintes variáveis independentes: Estadiamento clínico_cat2, Linfonodo comprometido, Triplo Negativo e Luminal A.

Na Tabela 45, têm-se as estimativas dos parâmetros do modelo de regressão de Cox múltiplo ajustado aos dados. É possível observar que entre os possíveis fatores de risco, apenas as variáveis independentes Luminal A

e estadiamento clínico são significativas. Por meio do resultados, nota-se que a presença do Luminal A reduz o risco do paciente apresentar a recidiva em 62,6% ($1-0,374=0,626$) em relação aos pacientes sem o Luminal A. Neste caso, é possível também dizer que o risco de recidiva no grupo com a presença de Luminal A é de 0,374 vezes o risco de recidiva do grupo sem a presença de Luminal A. Já para a variável Estadiamento clínico_cat2, observa-se que o risco de recidiva e/ou progressão para os pacientes com estadiamento III ou IV é aproximadamente 3,7 vezes maior ($RR=3,666$) em relação aos pacientes com estadiamento I ou II.

Tabela 45 - Estimativas do risco de recidiva (RR) por variáveis de interesse segundo modelo de regressão de Cox múltiplo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Variável	Categoria	RR*	Intervalo de confiança 95%		valor p
			Inferior	Superior	
Luminal A	Sim	0.374	0.144	0.973	0.044
Estadiamento clínico_cat2	I ou II	1			
	III ou IV	3.666	1.828	7.350	<0.0001

*RR: razão dos riscos

5.3.6 Nomograma

Por meio do modelo de regressão ajustado anteriormente foi possível observar que as variáveis estadiamento clínico e Luminal A são fatores que estão associados com o tempo até a recidiva ou progressão.

Nesta seção, a fim de dar uma outra interpretação do modelo ajustado anteriormente, um gráfico chamado Nomograma foi construído. A ideia deste gráfico é apresentar a estimativa da função de sobrevivência

levando-se em conta o “perfil” de um determinado paciente (neste caso Estadiamento clínico e Luminal A).

Na Figura 15, é possível observar que na primeira linha há uma escala de pontos variando de 0 a 100. Na segunda linha tem-se a variável Estadiamento, onde a categoria I ou II recebe o valor 0 (zero), e à categoria III ou IV é atribuído 100 pontos. Para a variável Luminal A, a categoria “Sim” recebe 0 ponto e a categoria “Não” 76 pontos. A ideia é somar os pontos dessa duas categorias. Assim, na quarta linha tem-se o total de pontos. Por exemplo, supondo que há um paciente com estadiamento III ou IV (100 pontos) e Luminal Sim (0 ponto). Desse modo, o total de pontos desse paciente é de 100 pontos. Com base no valor de 100 pontos é possível obter as estimativas de sobrevivência em 1, 2, 5 e 10 anos. Para obter tais estimativas basta ir na linha “total de pontos” 100 pontos e traçar um linha vertical até chegar na linha “sobrevivência em 1 ano”. Neste exemplo com 100 pontos, a sobrevida estimada em 1 ano é de 0,97, ou seja 97%. Para obter as outras estimativas basta traçar a “linha vertical” até a sobrevivência desejada e obter o valor correspondente.

Na Tabela 46, tem-se os pontos obtidos para cada variável. Já na Tabela 47, tem-se as estimativas da função de sobrevivência em 1, 2, 5 e 10 anos para cada total de pontos.

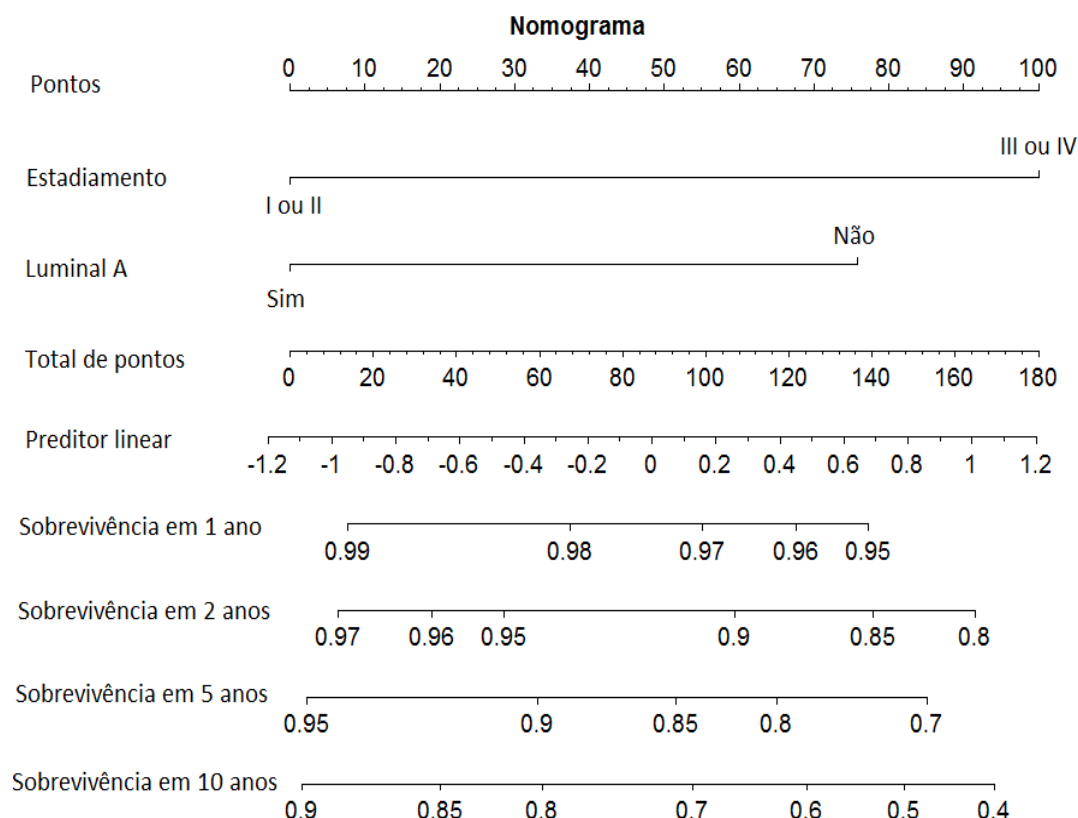


Figura 15 – Nomograma da estimativa de sobrevida livre de recidiva em 1, 2, 5 e 10 anos para as variáveis significativas do modelo de regressão de Cox múltiplo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Tabela 46 - Pontos atribuídos para cada variável analisada no nomograma da estimativa de sobrevida livre de recidiva em 1, 2, 5 e 10 anos para as variáveis significativas do modelo de regressão de Cox múltiplo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Variável	Categoria	Pontos
Estadiamento	I ou II	0
	III ou IV	100
LUMINAL A	Não	76
	Sim	0

Tabela 47 - Estimativa da sobrevida livre de recidiva em 1, 2, 5 e 10 anos segundo pontuação das variáveis significativas do modelo de regressão de Cox múltiplo em pacientes com câncer de mama inicial em amostra de Centro Oncológico referência na cidade de Petrolina-PE no período de 2011 a 2016.

Sobrevivência	Total de pontos	Estimativa
1 ano	177	0.92
	166	0.93
	154	0.94
	139	0.95
	122	0.96
	99	0.97
	67	0.98
	14	0.99
	177	0.77
	173	0.78
2 anos	169	0.79
	165	0.8
	140	0.85
	107	0.9
	98	0.91
	89	0.92
	78	0.93
	66	0.94
	52	0.95
	34	0.96
5 anos	11	0.97
	176	0.62
	168	0.65
	153	0.7
	137	0.75
	117	0.8
	103	0.83
	74	0.88
	59	0.9
	51	0.91
10 anos	41	0.92
	31	0.93
	18	0.94
	4	0.95
	176	0.37
	169	0.4
	159	0.45
	148	0.5
	136	0.55
	124	0.6
	111	0.65
	100	0.69
	97	0.7
	80	0.75
	77	0.76
	61	0.8
	36	0.85
	3	0.9

6 DISCUSSÃO

Com base nos objetivos primordiais deste trabalho, foi possível traçar um perfil clínico, patológico e molecular da Neoplasia Maligna de Mama em pacientes provenientes do Centro Oncológico referência nesta região do Brasil. Inicialmente, a amostra levantada de 481 prontuários de um total de 1.078 casos, sendo 44 desprezados pelos critérios de exclusão, foi compatível para uma análise estatística. Importante ainda salientar que, dos 437 selecionados, todos tinham o tipo histológico definido. Apesar da concentração das informações em prontuário eletrônico de paciente, o acesso às informações foi alcançado com algumas limitações a serem comentadas a seguir.

Não havia trabalhos, até o momento, com vistas a definir estas informações e com estes objetivos da população desta região do Brasil. Assim sendo, este trabalho assume papel importante para a ciência e políticas de saúde.

Conforme dados mundiais, a incidência e prevalência desta doença no sexo feminino sobrepõem do sexo oposto. Segundo importante estudo, a incidência no sexo masculino é da ordem de 1% (FENTIMAN et al. 2006). Este dado foi compatível com nossos achados, havendo apenas discreta diferença, quando 0,5% dos casos aconteceu no sexo masculino. Em todos os 437 pacientes selecionados, havia esta informação.

Quando a variável foi o tipo histológico, também houve a especificação em toda a amostra. O tipo CDI, presente em 90,2%,

apresentou-se com uma frequência muito superior aos demais. Grande estudo estatístico americano demonstra taxa de 73,4% para este tipo histológico (SEER 2017). Há outros trabalhos mostrando predomínio das taxas de CDI em torno de 75% a 83% (CHRISTINE et al. 1989; YERUSHALMI et al. 2009). Não há explicações plausíveis para esta discrepância, a menos que seja por um viés de diagnóstico histopatológico, o que parece pouco provável devido à confirmação dos resultados nos laudos imunohistoquímicos realizados quase sempre por outro laboratório de grande referência no país. Os demais tipos tiveram resultados semelhantes, com exceção do CLI que, na nossa inferência, esteve com 2,7% em comparação a 9,2% do estudo americano (SEER 2017). Destarte, é um dado de grande relevância científica para esta população, ainda que a causa não possa ser totalmente elucidado com os conhecimentos atuais. Provavelmente, estudos moleculares possam explicar melhor estas diferenças no futuro.

Olhando para os tipos moleculares, podemos observar o predomínio do Luminal B com 39,7% em nossa casuística. Levando-se em conta que em alguns estudos o Luminal B engloba o Luminal Híbrido, este número salta para 46,4%. Há trabalhos mostrando predomínio do tipo Luminal A com 55% e Luminal B bem abaixo com 17% (BARGHAVA et al. 2009). A superexpressão do HER2, presente nos tipos Luminal Híbrido e Grupo HER2, contabilizou 15,4% em nosso estudo. A literatura internacional aponta uma prevalência de 18% a 20% (WOLFF et al. 2007). O Triplo Negativo foi detectado em 19,1% em nossa pesquisa. Isto é compatível com dados de outros estudos que mostram 20% de prevalência (JEMAL et al. 2009). As

diferenças encontradas sugerem que haja variantes genéticas e, conseqüentemente, fenótipos moleculares entre populações e regiões demográficas distintas como já sugeridos em alguns trabalhos. A análise destes marcadores é importante para descrição da diversidade genética populacional, imigrações, miscigenações e formação dos povos (AZEVEDO et al. 1982; YANAGIHARA et al.1995; SHRIVER 1997; CALLEGARI-JACQUES e SALZANO 1999; CAREY et al. 2006; LUND et al. 2009).

Importante salientar que não foi possível definir o tipo molecular em 21,1%. Isto ocorreu por ausência completa ou parcial das informações do painel imunohistoquímico (RE, RP, HER2 e Ki67). Comparativamente, estatísticas americanas demonstram mais de 90% de disponibilidade destas em seus prontuários (HOWLADER et al. 2014). Nessa instituição, o cuidado do registro das informações em prontuário eletrônico é algo que tem sido mais atentado nos últimos 05 anos. Isto explica, em parte, a diferença nesta comparação.

A taxa de comprometimento linfonodal regional clinicamente detectável foi da ordem de 49%. Dados de outros centros têm demonstrado que este pode variar de 35% a 67%, de acordo com a multicentricidade, multifocalidade e diâmetro do tumor primário (CABIOGLU et al. 2009). Um estudo mostra taxa de positividade patológica para esta variável em torno de 45,5% (CHRISTINE et al. 1989). Este dado destaca-se porque é um dos principais fatores prognósticos desta doença. Seu comprometimento é inversamente relacionado à sobrevida livre de recorrência e sobrevida global (ABELOFF et al. 2008).

Analizando o estadiamento clínico, observam-se maiores taxas nos

estádios iniciais, como o EC IIA e I presentes em 25,8% e 19,8%, respectivamente, em comparação aos estádios mais avançados, como o EC IIIC e IV ambos com 2,4% e 7,6%, respectivamente. Estádio ao diagnóstico influencia fortemente a sobrevida, e estudos têm demonstrado que quanto mais baixo o nível sócio-econômico da paciente mais avançado será o estadiamento. Os estádios iniciais variam de 41% a 47%, enquanto que o EC IV varia de 6,6% a 11,2% nestas avaliações (BARBARA et al. 1992). Mais recentemente, estudo estatístico americano tem mostrado que a taxa de EC I é da ordem de 50,54%, EC IIA de 21,23%, EC IIB de 10,57%, EC IIIA de 0,27%, EC IIIB de 6,37%, EC IIIC de 2,2%, e EC IV de 5,81% (HOWLADER et al. 2014). Estes dados demonstram que apesar de esforços, como campanhas educativas, quanto ao rastreamento da população desta região do país, a taxa de diagnóstico precoce ainda encontra-se aquém de países desenvolvidos. Isto mostra que um maior trabalho de conscientização e melhorias no acesso a estes exames, sobretudo para a população de baixa renda, torna-se necessária.

O grau histológico foi registrado em 62,2% dos prontuários. Esta taxa está bem abaixo quando comparado com instituições americanas, onde ficam em torno de 84%. Apesar de amplamente presente nos laudos histopatológicos, nem sempre é transcrita para o prontuário eletrônico, o que seria um facilitador para realização de pesquisas. O grau 2 foi o mais comum em nosso estudo com 59,2%, assim como também tem sido comum em outros centros (PICO et al. 2004; HOWLADER et al. 2014).

Quando analisadas as invasões vâsculo-linfática e perineural, houve grande omissão no sistema chegando a 75,5% e 78,5%, respectivamente.

Apesar de serem critérios importantes como fatores de risco para recidiva e para definir quimioterapia adjuvante nos pacientes de alto e intermediário risco, esta informação não tem sido rotineiramente registrada. Isso não quer dizer que não tenham sido levadas em conta no momento de decisão terapêutica, mas que chama atenção o pouco registro destas informações nos prontuários.

A taxa de recidiva nos 366 pacientes sem metástase no diagnóstico inicial foi de 12,8% nos 05 anos de seguimento do estudo. Quando leva-se em consideração apenas os pacientes que recidivaram, a média de recidiva é 43,6 ($\pm 42,1$) meses. Este é um dado geral onde não se leva em consideração as variáveis prognósticas. Embora essa seja amplamente variável de acordo com os vários fatores prognósticos, dados internacionais mostram índices de recidiva de 09% a 34% em 05 anos. O tempo de sobrevida livre de doença (ou recidiva) média encontrada para todos os 366 pacientes foi de 155 meses ($\pm 7,8$) com mediana de 191,7 ($\pm 23,4$) meses. Para esta média também não foi levado em consideração as variáveis prognósticas. Há muitos estudos que avaliam eficácias de tratamentos analisando a capacidade destes de prolongar sobrevidas livre de doença e global (HENDERSON et al. 2003; IBCSG 2004; MARTIN et al. 2008; ALBAIN et al. 2009; DOWSETT et al. 2010; BEDOGNETTI et al. 2011; EBCTCG 2012). Embora não seja possível uma comparação direta entre as populações devido às diferenças de metodologia, nota-se que a taxa de sobrevida livre de doença nesta população apresenta semelhança com dados de outros centros, apontando para, além de similaridades dos fatores prognósticos, adequadas medidas terapêuticas capazes de fornecer às

pacientes desta região do Brasil benefícios condizentes com as boas práticas oncológicas internacionais.

Os tipos histológicos foram analisados levando-se em conta o tipo “CDI” e todos os demais foram colocados em conjunto sob a classificação “Outros”. Isto foi necessário devido ao enorme predomínio do primeiro (90,2%) aliado ao pequeno número de casos dos demais tipos separadamente, o que não permitiu serem estatisticamente avaliados separadamente. Foi demonstrado que não houve diferença significativa em relação à sobrevida livre de doença (ou recidiva) entre estes grupos. A raridade de muitos destes tipos é um “problema” global, não permitindo estudos grandes e randomizados que definam um tratamento ótimo. Muitas das descrições destes partem de relatos de casos e pequenas séries (SHIN e ROSEN 2002; DI SAVERIO et al. 2008; JUNG et al. 2010; VASUDEV e ONUMA 2011; COLLEONI et al. 2012; RAKHA et al. 2012). Uma importante revisão de literatura conseguiu classificar estes tipos raros em grupos de prognóstico variável em relação ao tipo CDI definindo-os como menos favorável (metaplásico, micropapilar, produtor de lípide, carcinoma de alto grau neuroendócrino de células pequenas, e lobular pleomórfico), similar aos ductais (apócrino, produtor de glicogênio ou células claras, e formas mistas), e de prognósticos controversos (medular, células acinares, neuroendócrino) (YERUSHALMI et al. 2009). Apesar disso, não foi possível delinear diferenças de sobrevida livre de doença e prognóstico consequentemente na população deste estudo. Certamente, isto se deve ao baixo recrutamento dos tipos não ductais.

Uma análise dos tipos moleculares foi capaz de afirmar que o tipo

Luminal A é um fator de melhor prognóstico em relação aos demais tipos em nossa população com redução de risco de recidiva de 65,7% segundo modelo de regressão de Cox simples, sendo o único a apresentar significância estatística ($p=0,012$). Este fato é corroborado por vários estudos mostrando que o tipo Luminal A apresenta melhor prognóstico com uma evolução mais insidiosa e com menores índices de recidiva e metástases viscerais que os demais (CHEN et al. 2010; SHIBUTA et al. 2011; VARGO et al. 2011; PRAT et al. 2013; HENNIGS et al. 2016; LIU et al. 2016). Provavelmente, nossa casuística não foi suficiente para distinguir melhor as peculiaridades prognósticas dos demais tipos moleculares. Haja vista, dados da literatura demonstrando inequívoco pior desfecho de sobrevida global e livre de doença nos tipos Grupo HER2 na era pré-Trastuzumabe (anticorpo monoclonal anti-HER2) e Triplo negativo em relação aos Luminais (SORLIE et al. 2001).

Um fator que foi determinante, de pior desfecho, nesse estudo foi o comprometimento linfonodal. Aqui, observa-se que a presença desta variável foi responsável por maior taxa de recidiva em comparação ao grupo sem este comprometimento com risco relativo três vezes maior segundo modelo de regressão de Cox simples ($p=0,001$). Isto é amplamente reconhecido na literatura internacional. Há dados mostrando piora na sobrevida livre de doença e global, inclusive quando se leva em conta o número de linfonodos positivos ao exame histopatológico (YANG 2017). Este grande estudo chinês corrobora nossos achados de 93% de sobrevida livre de doença em 05 anos para o grupo linfonodo negativo. Por outro lado, mostra ampla variação de 51,1% a 84,5% desta sobrevida de acordo com o

número de linfonodos comprometidos. Há consenso, na análise do estudo chinês e de nosso trabalho, em apontar o comprometimento linfonodal como importante fator de agravo prognóstico.

O estadiamento clínico foi outra variável de significância estatística ($p < 0,0001$) para desfecho neste trabalho. Houve clara piora na taxa de eventos (recidiva ou progressão) e tempo de sobrevida livre de eventos proporcionalmente à classificação TNM do AJCC 7ª edição. Porém, quando analisadas separadamente segundo modelo de regressão de Cox simples e tomando o EC I como referência, vimos que apenas o EC IIIB mostrou aumento do risco de recidiva da ordem de 4,3 vezes. É clássica esta classificação de risco e prognóstico, amplamente aceita e utilizada em todo mundo (EDGE et al. 2010). O Colégio Americano de Patologia já classificou o estadiamento anatômico ao lado do tipo e grau histológico, tipo molecular e índices de proliferação como categoria I na importância prognóstica e de utilidade no manejo terapêutico (FITZGIBBONS et al. 2000). Há vários estudos corroborando o fundamento prognóstico do tamanho tumoral primário, status linfonodal e presença de metástases (ADAIR et al. 1974; DALY et al. 1974; PASCUAL et al. 1983; ATKINSON et al. 1986). A grande diferença com relação ao nosso estudo, é que a maioria analisa a sobrevida global enquanto no nosso caso analisamos a sobrevida livre de eventos como objetivo primário para determinar prognóstico.

As curvas de sobrevida livre de eventos para o grau histológico, invasão angio-linfática e perineural não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em nosso estudo. Isso contrasta com o conhecimento demonstrado em outros estudos onde estas variáveis

mostram serem importantes fatores prognósticos (ROSEN et al. 1993; LITNER et al. 1995; MUSTAFA et al. 1997; FITZGIBBONS et al. 2000). Provavelmente, o pequeno número de informações sobre estes aspectos na amostra de nosso estudo foi grande responsável pela limitação da nossa avaliação. A invasão angio-linfática, por exemplo, apenas 21,5% dos casos continham esta informação.

As limitações deste estudo foram devidas, principalmente, a análise retrospectiva dos dados. Todas variáveis preditivas e prognósticas, taxas de eventos de interesse, e estimativas de tempo de sobrevidas estavam sujeitas a registros em prontuários eletrônicos sem uma padronização específica voltada para este trabalho particular. Aliado a isso, houve falta de informação de dados que prejudicaram analisar fatores como grau histológico e invasão angiolinfática e perineural. Também, é possível que um maior recrutamento pudesse corroborar outras variáveis com significância estatística conforme outros estudos.

7 CONCLUSÃO

Em suma, o perfil do câncer de mama em pacientes de Centro Oncológico referência da Região do Médio Vale do São Francisco, Brasil, foi bem definido neste trabalho. Foi possível demonstrar que o Carcinoma Ductal Invasivo foi o tipo histológico preponderante. O tipo molecular mais comum foi o Luminal B. O estágio clínico IIA destacou-se sobre os demais com 25,8%. O estágio IV foi inicialmente detectado em 7,6%. O EC I com 19,8% demonstrou que a triagem para detecção precoce precisa ser mais bem implementada nessa população. O comprometimento clínico linfonodal regional foi bem equilibrado entre positivo e negativo. E, apesar do grande número de omissão de dados, percebemos o domínio do grau histológico 2 e da ausência de invasão perineural na maioria dos casos. A avaliação da invasão angio-linfática foi muito prejudicada por falta de registro, apontando a necessidade de conscientização e padronização de nossos prontuários.

Com relação aos pacientes com EC I a IIIC na admissão, a sobrevida livre de doença foi da ordem de 85,6% em 05 anos, mostrando que a evolução e exposição aos melhores tratamentos atuais são uma realidade para esta população. Para os casos com EC IV ao diagnóstico inicial, a sobrevida livre de primeira progressão em 05 anos foi de 41,7%, denotando uma relativa boa evolução apesar do estágio avançado, e tratamentos de contenção de doença adequados, compatíveis com os melhores centros de referência desta patologia.

Por fim, pela análise dos dados conclui-se que apenas o *status*

linfonodal regional, o estadiamento clínico e o tipo molecular Luminal A apresentaram-se como fatores prognósticos estatisticamente significativos nesta população de estudo.

Destarte, este trabalho assume importância ao delinear o perfil clínico-patológico-molecular das pacientes com câncer de mama desta população do país, auxiliando no desenvolvimento científico e na definição de boas práticas públicas de saúde.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abeloff MD, Wolff AC, Weber BL, Zaks TZ, Sacchini V, McCormick B. Cancer of the breast. In: Abeloff MD, editor. **Abeloff's clinical oncology**. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008. p.1875-943.

Adair F, Berg J, Jow, Robbins G. Long-term follow-up of breast cancer patients: The 30-year report. **Cancer** 1974; 33:1145-50.

Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and tamoxifen timing in pos-menopausal, endocrine-responsive, node-positive breast cancer. **Lancet** 2009; 374:2055-63.

Atkinson EN, Brown BW, Montague ED. Tumor volume, nodal status, and metastasis in breast cancer in women. **J Natl Cancer Inst** 1986; 76:171-8.

Azevedo ES, Fortuna CM, Silva KM, et al. Spread and diversity of human populations in Bahia, Brazil. **Hum Biol** 1982; 54:329-41.

Barbara LW, John WH. Stage at diagnosis in breast cancer: race and socioeconomic factors. **Am J Public Health** 1992; 82:1383-5.

Barghava R, Striebel J, Beriwal S, et al. Prevalence, morphological features and proliferation indices of breast carcinomas molecular classes using immunohistochemical surrogates markers. **Int J Clin Exp Pathol** 2009; 2:444-55.

Bartlett JM, Broockes CL, Robson T, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospective powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational Trial. **J Clin Oncol** 2011; 29:1531-8.

Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for metastatic breast cancer. **N Engl J Med** 2012; 366:109-19.

Bedognetti D, Sertoli MR, Pronzato P, et al. Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: A multicenter randomized phase III trial. **J Natl Cancer Inst** 2011; 103:1529-39.

Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. **N Engl J Med** 2005; 353:1784-92.

Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: A collaborative analyses of data for 10.259 cases from 12 studies. **PLoS Med** 2010; 7:e1000279.

Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? **J Clin Oncol** 2005; 23:7350-60.

Cabioglu N, Ozmen V, Kaya H, et al. Increased lymph node positivity in multifocal and multicentric breast cancer. **J Am Coll Surg** 2009; 208:67-74.

Callegari-Jacques SM, Salzano FM. Brazilian Indian/non-Indian interactions and their effects. **Cienc Cult** 1999; 51:166-74.

Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. **JAMA** 2006; 295:2492-502.

Chen HL, Ding A, Wang FW. Prognostic effect analysis of molecular subtype on young breast cancer patients. **Chin Cancer J Res** 2015; 27:428-36.

Chen XS, Ma CD, Wu JY, et al. Molecular subtype approximated by quantitative estrogen receptor, progesterone receptor and HER2 can predict the prognosis of breast cancer. **Tumori** 2010; 96:103-10.

Christine LC, Carol A, Donal EH. Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival in 24,720 Breast Cancer Cases. **Cancer** 1989; 63:181-7.

Cirqueira MB, Moreira MA, Soares LR, Cysneiros MA, Vilela MH, Freitas JR. Effect of Ki67 on immunohistochemical classification of Luminal A to Luminal B subtypes of breast carcinoma. **Breast J** 2015; 21:465-72.

Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Outcome of special types of luminal breast cancer. **Ann Oncol** 2012; 23:1428-36.

Daly MB, Clark CM, McLoure WL. Breast cancer prognosis in a mixed Caucasian-Hispanic population. **J Natl Cancer Inst** 1974; 4:753-75.

Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of Pertuzumab, Trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. **Cancer Res** 2012; 72:P5-18-20. [Presented at Thirty-Sixth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013, Dec 10-14; San Antonio, TX]

de Abreu FB, Schwartz GN, Wells WA, Tsongalis GJ. Personalized therapy for breast cancer. **Clin Genet** 2014; 86:62-67.

Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. **Breast Cancer Res Treat** 2008; 111:541-7.

Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. **J Clin Oncol** 2010; 28:509-18.

[EBCTCG] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. **Lancet** 1998a; 351:1451-67.

[EBCTCG] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. **Lancet** 1998b; 352:930-42.

[EBCTCG] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. **Cochrane Database Syst Rev** 2002; 1:CD000487.

[EBCTCG] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. **Lancet** 2005; 365:1687-1717.

[EBCTCG] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analysis of long term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. **Lancet** 2012; 379:432-444.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. **AJCC cancer staging manual**. 7^a ed. New York: Springer; 2010. Breast; p.347-76.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with a long-term follow up. **Histopathology** 1991; 19:403-10.

Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. **Lancet** 2006; 367:595-604.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer** 2015; 135:E359-86.

Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Arch Pathol Lab Med** 2000; 124:966-78.

Gobbi H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial de Saúde de 2012. **J Bras Patol Med Lab** 2012; 48:463-74.

Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. **Ann Oncol** 2013; 24:2206-23.

Haiyan L. Application of immunohistochemistry in Breast Pathology. **Arch Pathol Lab Med** 2014; 138:1629-42.

Henderson IC, Berry DA, Demetri GD. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. **J Clin Oncol** 2003; 21:976-83.

Hennigs A, Riedel F, Gondos A, et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. **BMC Cancer** 2016; 16:734.

Howlader N, Chen VW, Ries LA, et al. Overview of breast cancer collaborative stage data; terms—their definitions, quality, usage, and clinical implications: a review of SEER data for 2004-2010. **Cancer** 2014; 23:3771-80.

[IBCSG] International Breast Cancer Study Group. Toremifene and Tamoxifene are equally and effective for early stage breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group Trial 12-93 and 14-93. **Ann Oncol** 2004; 15:1749-59.

Jemal A, Center MM, Ward E, Thun MJ. Cancer occurrence. **Methods Mol Biol** 2009; 471:3-29.

Jung SY, Kim HY, Nam BH, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2010; 120:627-37.

Koornstra RH, Beelen KJ, Vicente AD, van der Noort V, van Diest PJ, Linn SC. St. Gallen endocrine response classes predict recurrence rates over time. **Breast** 2015; 24:705-12.

Kristen AB, Constantine VG. Epidemiology of breast cancer. **Surg Oncol Clin** 2014; 23:409-22.

Kumar N, Patni P, Agarwal A, Khan MA, Parashar N. Prevalence of molecular subtypes of invasive breast cancer: a retrospective study. **Med J Armed Forces India** 2015; 71:254-8.

Litner SP, Swern AS, Weinberger D, et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). **Cancer** 1995; 76:2266-74.

Liu ZF, Chen C, Yao XL, Sun SR. Clinicopathological characteristics and prognosis of different molecular types of breast cancer [abstract]. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi** 2016; 96:1733-7.

Lund MJ, Trivers KF, Porter PL, et al. Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA. **Breast Cancer Res Treat** 2009; 113:357.

Mahshid G, Maryam M, Hamid S. Incidence and mortality of breast cancer and their relationship with the Human Development Index (HDI) in the world in 2012. **Asian Pacific J Cancer Prev** 2015; 16:8439-43.

Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluoruracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast câncer. **J Natl Cancer Inst** 2008; 100:805-14.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Estimativa/2016 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

Mohammad HFKJF, Allyne MD, Rafael L, Alan DL, Christopher JLM, Mohsen N. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. **Lancet** 2011; 6736:61351-2.

Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, et al. The impact of histopathology on nodal metastasis in minimal breast cancer. **Arch Surg** 1997; 132:384-91.

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. **Breast Cancer version 2.2017**. Available from: <URL:http://nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf> [2017 out 25].

Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. **Clin Cancer Res** 2004; 10:5367-74.

Park YH, Lee SJ, Cho EY, et al. Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes. **Ann Oncol** 2011; 22:1554-60.

Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. **J Clin Oncol** 2009; 27:1160-7.

Pascual MR, Rodriguez M, Zayas A, Moreno L, Lage A. Factors associated with prognosis in human breast cancer: II, Multivariate Stratification analysis. **Neoplasma** 1983; 30:485-92.

Payne SJL, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer - the present. **Histopathology** 2008; 52:82-90.

Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancer. **Proc Natl Acad Sci USA** 1999; 96:9212-17.

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. **Nature** 2000; 406:747-52.

Pico C, Martin M, Jara C, et al. Epirubicin-Cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. **Ann Oncol** 2004; 15:79-87.

Prat A, Cheang MCU, Martín M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined Luminal A breast cancer. **J Clin Oncol** 2013; 31:203-9.

Rahal S, Boher JM, Extra JM, et al. Immunohistochemical subtypes predict the clinical outcome in high risk nodal-negative breast cancer patients treated with adjuvant FEC regimen: results of a single center retrospective study. **BMC Cancer** 2015; 15:697-708.

Raica M, Cimpean AM, Ceausu RA, et al. Hormone receptors and HER2 expression in primary breast carcinoma and corresponding lymph node metastasis: do we need both? **Anticancer Res** 2014; 34:1435-40.

Rakha EA, Gandhi N, Climent F, et al. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: an invasive tumor with excellent prognosis. **Am J Surg Pathol** 2011; 35:1093-103.

Regan MM, Pagani O, Francis PA, et al. Predictive value and clinical utility of centrally assessed ER, PgR, and Ki67 to select adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor positive, HER2 negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. **Breast Cancer Res Treat** 2015; 154:275-86.

Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factor influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow up. **J Clin Oncol** 1993; 11:2090-100.

[SEER]. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. **Cancer Statistics Review 1975-2013**. Available from: <URL:http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2013> [2017 mar 21].

Shriver MD. Ethnic variation as a key to the biology of human disease. **Ann Int Med** 1997; 127(5):401-3.

Shibuta K, Ueo H, Furusawa H, et al. The relevance of intrinsic subtype to clinicopathological features and prognosis in 4,266 Japanese women with breast cancer. **Breast Cancer** 2011; 18:292-8.

Shin SJ, Rosen PP. Solid variant of mammary adenoid cystic carcinoma with basaloid features: a study of nine cases. **Am J Surg Pathol** 2002; 26:413-20.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. **CA Cancer J Clin** 2015; 65:5-29.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. **CA Cancer J Clin** 2016; 66:7-30.

Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001; 98:10869-74.

Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. **Proc Natl Acad Sci USA** 2003; 100:8418-23.

Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. **Proc Natl Acad Sci USA** 2003; 100:10393-98.

Umemura S, Osamura RY. Utility of immunohistochemistry in breast cancer practice. **Breast Cancer** 2004; 11:334.

Vargo JA, Beriwal S, Ahrendt GM, et al. Molecular class as a predictor of locoregional and distant recurrence in the neoadjuvant setting for breast cancer. **Oncology** 2011; 80:241-9.

Vasudev P, Onuma K. Secretory breast carcinoma: unique, triple-negative carcinoma with a favorable prognosis and characteristic molecular expression. **Arch Pathol Lab Med** 2011; 135:1606-10.

Veronesi U, Zurrida S, Viale G, et al. Rethinking TNM: a breast cancer classification to guide to treatment and facilitate research. **Breast** 2009; 15:291-5.

Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: Toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. **Breast Cancer Res** 2008; 10:R65.

Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. **J Clin Oncol** 2007; 25:118-45.

Yanagihara R, Saitou N, Nerurkar VR, et al. Molecular phylogeny and dissemination of human T-cell lymphotropic virus type 1 viewed within the context of primate evolution and human migration. **Cell Mol Biol** 1995; 41:145-61.

Yang ZJ, Yu Y, Hou XW, et al. The prognostic value of node status in different breast cancer subtypes. **Oncotarget** 2017; 8:4563-71.

Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma-rare types: review of the literature. **Ann Oncol** 2009; 20:1763-70.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil imunohistoquímico e apresentação clínico-patológica de câncer de mama na região do Médio Vale do São Francisco.

Pesquisador: ALAN DE SOUSA RIBEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60375816.0.0000.5196

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.869.589

Apresentação do Projeto:

1. O projeto de pesquisa está ligado a uma dissertação de mestrado e a sua equipe executora é composta por: ALAN DE SOUSA RIBEIRO; Fernando Augusto Soares e Lidiane Régia Pereira Braga de Brito.

Objetivo da Pesquisa:

2. Os objetivos estão bem delineados, são exequíveis, estão em acordo com a metodologia proposta e podem ser atingidos no prazo estipulado pelo cronograma.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

3. Conforme pendência emitida, foi realizada uma análise dos riscos pertinente na Plataforma Brasil, com previsão de estratégias para minimizá-los.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

4. O projeto foi corrigido e atende aos aspectos éticos de proteção aos participantes da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

5. A pendência gerada no termo "Folha de Rosto" foi corrigida adequadamente.

Recomendações:

6. Aprovação.

Endereço: Avenida José de Sá Maricoba, s/n

Bairro: Centro

CEP: 56.304-205

UF: PE

Município: PETROLINA

Telefone: (87)2101-8898

Fax: (87)2101-8898

E-mail: cdep@univalef.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



Continuação do Parecer: 1.069.509

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

7. O projeto foi corrigido adequadamente conforme as pendências emitidas no parecer anterior.

Considerações Finais a critério do CEP:

É com satisfação que Informamos formalmente a Vª. Srª. que o projeto "Perfil Imunohistoquímico e apresentação clínico-patológica de câncer de mama na região do Médio Vale do São Francisco." foi aprovado pelo Comitê de Ética e Deontologia em Estudos e Pesquisas – (CEDEP). A partir de agora, portanto, o vosso projeto pode dar início à fase prática ou experimental. Informamos ainda que no prazo máximo de 1 (um) ano a contar dessa data deverá ser enviado a este Comitê um relatório sucinto sobre o andamento da presente pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_799902.pdf	17/11/2016 11:11:55		Aceito
Outros	Carta_Resposta_pag2.pdf	17/11/2016 11:08:32	ALAN DE SOUSA RIBEIRO	Aceito
Outros	Carta_Resposta_pag1.pdf	17/11/2016 11:00:29	ALAN DE SOUSA RIBEIRO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_MODIFICADO.pdf	14/11/2016 19:52:37	ALAN DE SOUSA RIBEIRO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_MODIFICADO.pdf	10/11/2016 13:03:52	ALAN DE SOUSA RIBEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_DE_ANUENCIA.pdf	27/09/2016 10:36:13	ALAN DE SOUSA RIBEIRO	Aceito
Outros	Termo_de_comprometimento.pdf	27/09/2016 09:40:10	ALAN DE SOUSA RIBEIRO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	26/09/2016 20:15:50	ALAN DE SOUSA RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCS.docx	26/09/2016 19:33:05	ALAN DE SOUSA RIBEIRO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	26/09/2016 19:31:40	ALAN DE SOUSA RIBEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	26/09/2016 19:29:42	ALAN DE SOUSA RIBEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Avenida José de Sá Meneses, s/n
Bairro: Centro CEP: 56.304-205
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-8898 Fax: (87)2101-8898 E-mail: cedep@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



Continuação do Parecer: 1.005.505

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

PETROLINA, 12 de Dezembro de 2016

Assinado por:
DEUZILANE MUNIZ NUNES
(Coordenador)

Endereço: Avenida José de Sá Marçoba, s/n
Bairro: Centro CEP: 56.304-205
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-8598 Fax: (87)2101-8598 E-mail: cedep@univiesf.edu.br

Apêndice 1 - Banco de dados

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1	Idade	Sexo	TIPO HI	LUMINA	LUMINA	LUMINA	GRUPO	TRIPLO	LINFON	ESTADI	GRAU	F	IVL	IPN	RECIDI	SOBRE	PROGR	SOBRE	DATA DIAGNÓSTIC
2	51	F	MISTO	1	0	0	0	0	0	2	1				0	976			15/12/2013
3	54	F	CDI																
4	46	F	CDI	0	0	0	0	1	1	4	2				0	75			16/06/2016
5	83	F	CDI	0	0	0	0	1	1	5	1				1	567			18/10/2011
6	76	F	CLJ	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1618				03/03/2011
7	93	F	CDI	1	0	0	0	0	0	1	4				0	2520			01/07/2009
8	61	F	CDI	0	0	1	0	0				2	1	1	1	1350			15/02/2010
9	58	F	CDI	1	0	0	0	0	1	2					0	449			02/06/2015
10	56	F	CDI						0	1	2				0	30			01/08/2016
11	44	F	CDI	0	0	1	0	0	1	7			1	1			1	657	04/11/2014
12	44	F	CDI	0	1	0	0	0	0	1					0	1131			10/07/2013
13	53	F	CDI	0	0	0	1	0	1	4					2	724			24/07/2013
14	63	F	CDI	0	1	0	0	0	0	3	1				0	544			27/02/2015
15	80	F	CDI							7									
16	79	F	CDI	0	1	0	0	0	1	7	2	1	1				0	509	02/04/2015
17	49	F	CDI	0	1	0	0	0	1	3	2	1	1	0	992				29/11/2013
18	67	F	CDI						1										
19	71	F	CDI																
20	86	F	CDI						1	4		1	1	0	1456				14/08/2012
21	63	F	CDI	1	0	0	0	0	0	2	2	1	1	0	1695				16/12/2011
22	35	F	CDI	0	0	0	0	1	0	1	2	0	0	0	100				20/05/2016
23	70	F	MUCINOS	1	0	0	0	0	0	1					0	1014			07/11/2013
24	71	F	CDI	1	0	0	0	0	0	2		0	0	0	6482				01/07/1998
25	69	F	CDI	0	0	0	1	0	0	1		0	0	0	2536				15/08/2016
26	39	F	CDI	0	1	0	0	0	0	1		1	1	0	344				17/09/2015