SOLANGE MARIA TORCHIA CARVALHO

**Avaliação de fatores prognósticos em tumores de mama nos
estádios IIA e IIIB e sua correlação com sobrevida**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências

Programa de: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Soares

São Paulo

2010

SOLANGE MARIA TORCHIA CARVALHO

**Avaliação de fatores prognósticos em tumores de mama nos
estádios IIA e IIIB e sua correlação com sobrevida**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências

Programa de: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Soares

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Solange Maria Torchia

Avaliação dos fatores prognósticos em tumores de mama nos estádios IIA e IIIB e sua correlação com sobrevida / Solange Maria Torchia Carvalho. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oncologia.

Orientador: Fernando Augusto Soares.

Descritores: 1.Neoplasias da mama 2.Carcinoma ductal 3.Estadiamento de neoplasias 4.Imunoistoquímica 5.Marcadores biológicos de tumor 6.Sobrevida

USP/FM/DBD-262/10

Dedico este trabalho

*Aos meus pais, Antônio e Norma,
a quem simplesmente devo tudo o que sou.*

*Ao meu marido, Rodrigo,
companheiro nesta e em todas as minhas empreitadas.*

Aos meus filhos, Rafaela, Clara e Rodrigo, por existirem.

*À minha irmã Nélia,
sempre presente em minha vida.*

*Aos meus sogros, D. Cidinha (in memoriam) e Sr. Marco,
cujas histórias médicas ainda me fazem parecer uma caloura e continuam me inspirando.*

*Ao Dr. Mário Mourão Netto, meu mestre e amigo, principal incentivador da minha
carreira como mastologista e a quem devo a finalização de mais esta etapa da minha vida.*

*Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Augusto Soares,
por me guiar neste caminho com tanta paciência e dedicação.*

Agradecimentos

Agradeço a todos que de alguma forma ajudaram na realização deste trabalho, em especial:

Às pacientes do Hospital do Câncer, sem as quais este trabalho não poderia ter sido realizado.

À Dra. Mitzi Brentani, por ser incansável no seu esforço de ensinar e por ser um exemplo de dedicação e fidelidade às boas idéias.

Aos médicos do Departamento de Mastologia, do Hospital do Câncer, Dr. André Perina, Dr. Carlos Eduardo M. Fontes, Dr. Juan B. Donoso Collins, Dra. Fabiana Baroni A. Makdissi, Dr. Hirofumi Iyeyasu, Dra. Maria do Socorro Maciel e Dr. Wesley Pereira de Andrade, pela participação direta ou indireta na realização deste trabalho.

Ao colega Dr. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani, pelo empenho na análise dos resultados e paciência para passá-los a mim.

Aos membros da banca de qualificação, Prof. Dr. Ademar Lopes, Prof. Dr. André Lopes de Carvalho e Dra. Maria Dirlei F. S. Begnami, pelas críticas e sugestões que muito contribuíram para o aprimoramento deste trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Anatomia Patológica, em particular ao Sr. Rômulo Akira Miyamura, Sra. Suely Nonogaki, Sr. Severino da Silva Ferreira e à Sra. Liliane C. Afonso, cujo empenho e dedicação tornaram este trabalho viável.

Ao Dr. Rafael Malagoli Rocha, pela ajuda fundamental.

Aos funcionários do SAME, em especial, D. Hirde Contesine e Sr. Luciano Feitosa da Silva.

À Sra. Suely Francisco, chefe da Biblioteca do Hospital do Câncer, pela atenção e colaboração, fundamentais para o bom êxito deste trabalho.

Às secretárias da pós-graduação da Disciplina de Oncologia da Universidade de São Paulo, Sra. Elizângela Dias, Sra. Maria José Gonçalves Benevides e Sra. Rose Arruda, pelo auxílio inestimável.

Esta tese está de acordo com as normas em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	iv
Lista de abreviaturas e siglas.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Resumo.....	xi
Summary.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Classificação molecular do carcinoma de mama.....	6
1.1.1 Luminal (A e B).....	6
1.1.2 Super-expressores de HER-2.....	7
1.1.3 Basal.....	7
1.1.4 Triplo-negativo.....	10
1.1.5 Normal-like ou perfil similar à mama normal.....	10
1.2 Marcadores moleculares da transição epitélio-mesênquima.....	12
1.2.1 E-caderina.....	13
1.2.2 N-caderina.....	14
1.2.3 P-caderina.....	15
1.2.4 Vimentina.....	16
1.2.5 Twist.....	16
1.2.6 Slug.....	17
1.2.7 Snai 1.....	17
2. OBJETIVOS.....	19
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	20
3.1 Pacientes.....	20
3.1.1 Critérios de inclusão.....	20
3.1.2 Critérios de exclusão.....	20

3.1.3 Tempo de seguimento.....	21
3.1.4 Definição dos estádios IIA e IIIB.....	21
3.1.5 Coleta de dados e critérios de revisão das lâminas.....	21
3.2 Método.....	23
3.2.1 Confeção dos blocos e lâminas dos TMA.....	23
3.2.2 Estudo imunoistoquímico.....	24
3.3 Definição dos subgrupos moleculares.....	29
3.4 Análise estatística dos dados e resultados.....	30
4. RESULTADOS.....	31
5. DISCUSSÃO.....	56
6. CONCLUSÃO.....	62
7. ANEXOS.....	63
8. REFERÊNCIAS.....	69

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRCA-1	<i>Breast Cancer Associated Gene -1</i>
CGA	campos de grandes aumentos
CDIS	carcinomas ductais <i>in situ</i>
CDI	carcinomas ductais invasivos
CDI SOE	carcinoma ductal invasivo sem outra especificação
cDNA	Ácido desoxirribonucléico codificado
CISH	hibridação <i>in situ</i> cromogênica
CK	citoceratinas
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
et al.	e outros
FISH	hibridação <i>in situ</i> fluorescente
GH	grau histológico
GN	grau nuclear
HE	hematoxilina/eosina
IIQ	imunoistoquímica
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IM	índice mitótico
LPS	lipopolissacarídeos
NOS-2	<i>nitric oxide synthase-2</i>
HER-2	proteína c-erbB-2
p53	proteína p53
RE	receptores de estrógeno
RP	receptor de progesterona
EMT	<i>epithelial-mesenchymal transition</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
TMA	<i>tissue microarray</i> (“array de tecido”)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis clínico-demográficas.....	31
Tabela 2 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis histopatológicas.....	32
Tabela 3 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis relacionadas com os tratamentos adjuvante e neoadjuvante.....	33
Tabela 4 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis biomoleculares.....	34
Tabela 5 –	Distribuição dos casos de acordo com o perfil fenotípico biomolecular.....	36
Tabela 6 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis clínico-demográficas e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIA (n=82).....	37
Tabela 7 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis relacionadas ao tratamento e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIA (n=82).....	38
Tabela 8 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis histopatológicas e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIA (n=82).....	39
Tabela 9 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis biomoleculares e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIA (n=82).....	40
Tabela 10 –	Distribuição dos casos de acordo com o perfil biomolecular fenotípico e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIA (n=82).....	41
Tabela 11 –	Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Luminal A em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvante (número de óbitos considerados no modelo = 21).....	42
Tabela 12 –	Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Luminal B em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvante (número de óbitos considerados no modelo = 21).....	43
Tabela 13 –	Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico super-expressor de HER-2 em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvante (número de óbitos considerados no modelo = 21)....	43
Tabela 14 –	Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico triplo-negativo em análise multivariada (regressão logística). Modelo B, ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvante (número de óbitos considerados no modelo = 21)....	44
Tabela 15 –	Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Basal em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvante (número de óbitos considerados no modelo = 20).....	45

Tabela 16 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis clínico-demográficas e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIIB (n=180).....	46
Tabela 17 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis histopatológicas e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIIB (n=180).....	47
Tabela 18 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis relacionadas ao tratamento e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIIB (n=180).....	48
Tabela 19 –	Distribuição dos casos de acordo com as variáveis biomoleculares e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIIB (n=180).....	49
Tabela 20 –	Distribuição dos casos de acordo com o perfil biomolecular fenotípico e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIIB (n=180).....	50
Tabela 21 –	Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Luminal A em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante e status linfonodal (número de óbitos considerados no modelo = 96).....	51
Tabela 22 –	Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Luminal B em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante e status linfonodal (número de óbitos considerados no modelo = 96).....	52
Tabela 23 –	Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico super-expressão de HER-2 em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante e status linfonodal (nº de óbitos considerados no modelo = 96).....	53
Tabela 24 –	Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Triplo-negativo em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante e status linfonodal (número de óbitos considerados no modelo = 96).....	54
Tabela 25 –	Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Basal em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante e status linfonodal (número de óbitos considerados no modelo = 86).....	55

RESUMO

Carvalho, SMT. *Avaliação de fatores prognósticos em tumores de mama nos estádios IIA e IIIB e sua correlação com sobrevida* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010. 76p.

Introdução: Os tumores de mama apresentam uma grande heterogeneidade molecular e clínica. Uma das classificações mais utilizadas no carcinoma de mama, baseia-se em seus aspectos moleculares e subdivide o câncer de mama em cinco grandes grupos baseados na expressão de alguns genes: luminais (A e B), super-expressor de HER-2, tipo basal e aqueles semelhantes à mama normal. Para melhor definirmos estes subgrupos de carcinomas mamários, analisamos diferentes marcadores imunoistoquímicos em dois estádios de pacientes: IIA e IIIB. **Objetivo:** O objetivo de nosso estudo foi avaliar quais fatores seriam importantes na determinação do prognóstico, tanto nas pacientes estadiadas como IIA quanto nas IIIB, com um período de seguimento de 120 meses, levando em conta dados clínicos e demográficos, características tumorais, tipos de tratamento, diferentes marcadores moleculares da transição epitélio-mesênquima (e-caderina, p-caderina, n-caderina, vimentina, twist, snai 1, slug), o EGFR, a NOS-2 e os diferentes fenótipos (Luminal A, Luminal B, super-expressor de HER-2, basal e triplo-negativo) em câncer de mama. **Pacientes e Métodos:** A casuística deste estudo é constituída por 268 pacientes portadoras de tumor de mama operadas no Hospital A C Camargo, no período de 1980 a 1999. Foi realizado estudo imunoistoquímico para análise de nove marcadores moleculares e cada tumor foi classificado de acordo com a expressão do receptor de estrogênio, progesterona e expressão do HER-2 em uma das categorias luminais, basal, triplo-negativo e super-expressor de HER-2. **Resultados:** Observamos que a maioria dos tumores media de 2,1 a 5,0 cm (57,8%), pertenciam ao grau histológico 2 (57,1%), eram grau nuclear 3 (61,6%), possuíam de 0 a 9 mitoses por campo de grande aumento (CGA) e 59% apresentavam metástase linfonodal. As pacientes analisadas pertenciam a dois subgrupos de estadiamento, sendo que 86 casos pertenciam ao EC IIA (32,1%) e 182 ao EC IIIB (67,9%). Na análise multivariada, observamos em nosso estudo que a presença de diversos fatores clínicos e demográficos, de variáveis histopatológicas, formas de tratamento, os diversos marcadores moleculares não parecem conferir um pior prognóstico às pacientes do grupo IIA. Neste grupo, os fatores que mostraram estar associados a um pior prognóstico foram o fato destas pacientes pertencerem ao padrão fenotípico triplo negativo ou ao padrão basal. Quando realizamos a análise multivariada para avaliação do risco de óbito em 120 meses, observamos que no estágio IIIB, o padrão fenotípico luminal A, luminal B, super-expressor de HER-2 e triplo-negativo, não esteve relacionado com óbito. O risco de óbito esteve associado com a presença de metástase linfonodal e a não realização de quimioterapia adjuvante. **Conclusão:** Com estes achados podemos concluir que os padrões fenotípicos basal e triplo-negativo estão relacionados com uma pior sobrevida nas pacientes IIA. Entretanto, os subtipos de câncer de mama não estão relacionados com o prognóstico no grupo de mulheres do estágio IIIB. A presença de metástase nos linfonodos e a não realização de quimioterapia adjuvante são fatores de risco para estas mulheres.

Descritores: 1. Neoplasias da mama; 2. Carcinoma ductal; 3. Estadiamento de neoplasias; 4. Imunoistoquímica; 5. Marcadores biológicos de tumor; 6. Sobrevida.

SUMMARY

Carvalho, SMT. *Prognostic evaluation of clinical stage IIA and IIIB breast cancers and the relationship with survive* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”; 2010. 76p.

Introduction: The breast cancer is a great molecular and clinical heterogeneous disease. One of the most used breast cancer classification involves molecular events and classify breast cancer into distinct groups based on gene expression patterns: luminal (A and B), overexpression of HER-2, basal and and normal breast like. Once the breast subgroups have been identified, we used a large panel of different tumour markers, to differentiated to groups of patients: IIA and IIIB. **Objectives:** The aim of our study was to identify which factors could be necessary to determine the prognosis, in both patients group (IIA and IIIB), until 10 years of follow-up, when we consider clinical and demographics aspects, histopathologic characteristics of the tumour, treatment, molecular markers of the epithelial-mesenchymal transition (e-cadherin, p-cadherin, n-cadherin, vimentin, twist, snai 1, slug), EGFR and NOS 2 and molecular subgroups (luminal A, luminal B, basal, triple-negative and overexpressor of HER-2), in breast cancer. **Patients and Methods:** Cases for this study were selected from Hospital A C Camargo, and included 268 patients with diagnosis of breast cancer submitted to surgery between 1980 and 1999. We applied immunohistochemical to analyse nine different molecular markers and each tumour was classified according to estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2 expression in one of the molecular categories. **Results:** We observed that the size of most tumours varied 2.1 to 5.0 cm (57.8%), that they had histologic grade 2 (57.1%), nuclear grade 3 (61.6%), they showed 0 to 9 m mitoses and 59% had dissemination to lymph nodes. Eighty six patients were staged as IIA (32.1%) and 182 were staged as IIIB (67.9%). The multivarieted analysis showed that different clinical and demographics factors, histopathologic characteristics of the tumour, different treatment and some molecular markers didn't confer a worse prognostic to patients staged as IIA. The factors that showed an association with a worse prognosis were: tumor belongs to triple-negative or basal phenotype. When we realize the multivarieted analysis in stage IIIB, to look for the death risk in ten years, we observed that luminal A or B, over expression of HER-2 and triple-negative phenotype, didn't had any relation with death. The death risk was associated with dissemination to lymph nodes and with no adjuvant chemotherapy. **Conclusion:** We concluded that in stage IIA, the factors that showed an association with a worse prognosis were triple-negative or basal phenotype. And that the phenotype subgroups were not related to prognoses in stage IIIB and that the presence of lymph node dissemination and no adjuvant chemotherapy were risk factors for these patients.

Descriptors: 1. Breast cancer; 2. Ductal carcinoma; 3. Staging; 4. Immunohistochemistry; 5. Biological cancer markers; 6. Survival.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres no Brasil, ficando atrás apenas dos tumores de pele do tipo não melanoma (Ministério da Saúde, 2009). Segundo dados do INCA, estima-se no Brasil, a ocorrência de 49.240 casos, para o ano de 2010 (Ministério da Saúde, 2009). Apesar do aumento da incidência no Brasil e em outros países, os grandes estudos internacionais mostram que a maior eficiência nos programas de rastreamento, a melhor definição das imagens ao diagnóstico e o uso adequado de terapias medicamentosas adjuvantes, melhoraram a sobrevida das pacientes nas últimas décadas (EBCTCG, 2005; Smigal et al., 2006).

Define-se como paciente com longa sobrevida, aquela que ainda continua viva, cinco anos depois do diagnóstico de câncer (ACS, 2005). A sobrevida das pacientes com câncer de mama aos 5 e 10 anos é de respectivamente 88% e 77%, ambas bastante elevadas quando comparadas à sobrevida em cinco anos de todos os outros tipos de câncer juntos (ACS, 2005; Soerjomataram et al., 2008). Com estes dados em mão, nos parece lógico que a procura por fatores prognósticos que possam predizer quais pacientes terão uma sobrevida livre de doença longa, após 10 anos de diagnóstico, seja considerada.

Dentre os fatores clássicos determinantes de sobrevida, em câncer de mama, destacamos:

Idade ao diagnóstico, aonde se observa que as pacientes com idades que variam de 30 a 35 anos, apresentam uma pior sobrevida quando comparadas àquelas com 70 anos ou mais (Soerjomataram et al., 2008).

Tamanho do tumor: é um dos fatores prognósticos mais importantes, principalmente, por se reconhecer que tumores maiores costumam estar associados à maior presença de linfonodos comprometidos (Warwick et al., 2004). Independente desta associação, observamos que tumores medindo de 2 a 5 cm apresentam uma sobrevida global de 66% contra os 79% dos tumores que medem até 1,0 cm (Chia et al., 2004).

Tipo histológico: De forma geral, pode ser classificado em quatro grupos: excelente prognóstico (cribiforme invasivo, tubular, túbulo-alveolar e mucinoso) com uma sobrevida em 10 anos maior de 80% (Fisher et al., 2001; Greene, 2002), bom prognóstico (medular atípico e carcinoma lóbulo-alveolar) com uma sobrevida em 10 anos entre 60 a 80% (Fisher et al., 2001), prognóstico ruim (papilar invasivo, lobular clássico e medular) com uma sobrevida em 10 anos entre 50 a 60% (Fisher et al., 2001) e os de prognóstico muito ruim com uma sobrevida em 10 anos inferior a 50% (carcinoma ductal e lobular, ductal e lobular sólido) (Soerjomataram et al., 2008). Porém vale lembrar que o valor prognóstico desta informação, hoje está em questionamento, pois encontramos tumores historicamente de bom prognóstico, com comportamentos agressivos.

Grau histológico e grau nuclear: o sistema de graduação histológica mais utilizado é a classificação de Scarff- Bloom-Richardson, que leva em consideração o grau nuclear, a arquitetura tumoral e o número de mitoses. Observamos que os tumores graduados como de alto grau apresentam pior sobrevida (Soerjomataram et al., 2008).

Atividade mitótica: é um indicador de atividade proliferativa da neoplasia em uma determinada área do tumor. Combinado com outros fatores prognósticos, pode ser uma ferramenta bastante precisa para determinar a sobrevida a longo prazo. Pacientes com tumores medindo até 5 cm, axila negativa e índice mitótico exibindo mais de 10 mitoses por campo de grande aumento (CGA), apresentam uma sobrevida em 10 anos de 80%,

comparada com 90% de sobrevida em 10 anos, nas pacientes com menos de 10 CGA (Louwman et al., 2006).

Envolvimento linfonodal axilar: é o fator prognóstico mais importante. Os pacientes com linfonodos comprometidos por tumor apresentam uma taxa de mortalidade de 4 a 8 vezes maior do que aqueles sem envolvimento linfonodal (Fisher et al., 2001; Arriagada et al., 2006).

Outros fatores importantes na determinação do prognóstico em câncer de mama são: os receptores hormonais e a expressão de HER-2. Entre as décadas de 1960 e 1970, foi feita a primeira distinção molecular no câncer de mama, ao se identificar e caracterizar a expressão dos receptores de estrógeno (RE) e de progesterona (RP) nas células tumorais. Esta descoberta logo levou ao desenvolvimento de terapias antiestrogênicas (Fisher et al., 1983). A seguir observou-se que 25 a 30% dos tumores de mama apresentavam ampliação do oncogene HER-2/neu e que esta alteração genômica cursava com um pior prognóstico. Este achado acabou por levar ao desenvolvimento de terapias alvo e mostrou um impacto significativo na sobrevida das mulheres que expressavam HER-2 em seus tumores (Slamon et al., 1987; Romond et al., 2005).

O estadiamento do câncer de mama também é uma maneira muito objetiva de se analisar a sobrevida. Ele se baseia no sistema TNM (Tumor, Linfonodo, Metástase) e vem sendo utilizado desde 1942. É composto por três informações: tamanho do tumor, doença com disseminação para os linfonodos regionais e presença de metástase à distância (Singletary, Connolly, 2006). Os tumores de mama pertencentes ao estágio IIA são, por definição, considerados iniciais e incluem os tumores T0N1M0, T1N1M0 e T2N0M0. Neste estágio, os pacientes apresentam uma sobrevida livre de doença em cinco anos, em torno de 85% (Gloeckler Ries et al., 2003). Os tumores de mama pertencentes ao estágio

IIIB são, por definição, considerados localmente avançados e incluem os tumores T4N0M0, T4N1M0 e T4N2M0. Neste grupo coexistem grandes tumores considerados operáveis e tumores considerados inoperáveis, porém sem a detecção de metástases para órgãos distantes. Os pacientes deste estágio apresentam uma taxa de 58% de sobrevida livre de doença em cinco anos (Gloeckler Ries et al., 2003).

Devemos levar em conta não só os fatores reconhecidos como de valor prognóstico no câncer de mama, como também novos marcadores moleculares que mostrem ter seu valor na determinação prognóstica do câncer de mama. Com a evolução das técnicas genômicas e consequentemente dos marcadores moleculares, a informação prognóstica pode ser cada vez mais refinada. Porém, estes achados ainda não foram suficientes para o mastologista e o oncologista clínico, frente a um laudo padrão de anatomopatológico, determinarem a melhor conduta em alguns casos específicos. Há uma necessidade crescente, por exemplo, em identificar-se pacientes com câncer de mama e axila negativa, que apresentarão uma baixa probabilidade de recorrer, para quem o tratamento quimioterápico poderia ser evitado, juntamente com seus possíveis efeitos deletérios. Ou então, identificar quais pacientes com câncer de mama e axila negativa teriam alta probabilidade de recorrer, e para as quais o tratamento quimioterápico seria necessário, senão fundamental.

Dados da literatura mostram que pacientes classificadas no estágio IIA, definido como tumores apresentando doença local ou disseminada para linfonodos axilares homolaterais apresentarão 80% de sobrevida livre de doença em cinco anos e 20% irão falecer no mesmo intervalo, a despeito do bom prognóstico associado a estes casos (Gloeckler Ries et al. 2003). Da mesma maneira, aproximadamente 60% das pacientes no estágio IIIB, definido como doença localmente extensa ou disseminada para linfonodos

axilares, morrerão nos primeiros 10 anos após o diagnóstico (Singletary, Connolly, 2006), havendo um pequeno grupo de pacientes que não morrerão doença conforme esperado.

Alguns grupos no início deste século estudaram a assinatura molecular dos carcinomas ductais invasivos (CDI) (Perou et al., 2000; Sorlie et al., 2001). Perou et al., (2000) analisaram 65 amostras de 42 pacientes, utilizando a técnica de expressão gênica de microarrays de DNA complementar (cDNA), representando 8.102 genes humanos. Eles demonstraram que a diversidade fenotípica dos tumores de mama estava associada a uma diversidade na expressão gênica. Em complemento a este trabalho, Sorlie et al. (2001) analisaram 85 experimentos com 78 carcinomas, três fibroadenomas e quatro tecidos mamários normais, com a mesma estratégia para validar os primeiros achados. Estes experimentos definiram o que hoje reconhecemos como a classificação molecular do carcinoma de mama, dividindo os tipos em cinco grandes grupos baseados na expressão de poucos genes. Mais importante do que isto foi que esta classificação se mostrou de valor prognóstico e validava comportamentos clínicos bem conhecidos demonstrados pela literatura pertinente. Estes tipos foram chamados de luminais (A e B), super-expressor de HER-2, basal e aqueles semelhantes à mama normal. Desde então, diversos estudos tentaram caracterizar melhor estes subgrupos, em especial o subtipo basal, que apresenta expressão negativa do RE, RP e HER-2. Inicialmente, ele foi identificado como sendo triplo-negativo, porém com a melhor caracterização dos subtipos, observou-se que apesar da negatividade da expressão dos receptores, os termos basal e triplo-negativo não eram equivalentes, conforme veremos a seguir.

1.1 Classificação molecular do carcinoma de mama

1.1.1 Luminal (A e B)

Os tumores luminais representam 45% dos tumores de mama e menos de 20% deles apresentam *TP53* mutado (Sorlie et al., 2001; Sotiriou et al., 2003). Os luminais A são aqueles carcinomas que, além da expressão de RE, podem ou não apresentar positividade do RP, expressam as citoceratinas (CK) 7/8 e 18/19 e têm expressão negativa de HER-2 (Nielsen et al., 2004). São tumores que costumam apresentar baixa expressão de ki67 e um baixo índice mitótico. Além disso, expressam genes que são ativados pela ligação hormonal, tais como o gene *BCL-2*, que regula negativamente a apoptose, e o fator de transcrição *GATA-3*. São tumores usualmente de baixo grau histológico, bem diferenciados e com poucas mitoses. O grupo luminal B tem também o mesmo padrão de expressão de RE e do RP, de CK, mas co-expressam os genes ligados à proliferação celular, podendo apresentar alta expressão de ki67 e alto índice mitótico. Podem apresentar a expressão de HER-2, embora ocorram casos com expressão negativa (Brenton et al., 2005). São tumores histologicamente menos diferenciados, com maior índice proliferativo e que respondem pior ao tratamento com anti-estrogênios. Em geral os subtipos luminais apresentam um bom prognóstico, entretanto há uma clara diferença na sobrevida, sendo que o luminal B carrega significativamente um pior prognóstico, quando comparado ao luminal A. Em parte estas diferenças na sobrevida ocorrem devido à variação na resposta ao tratamento. Os tumores tipo luminal A, em geral, são adequadamente tratados com hormonioterapia enquanto o subtipo luminal B, por ter maior expressão de genes proliferativos, parece se beneficiar mais do que o subtipo luminal A, de quimioterapia associada com hormonioterapia (Sorlie et al., 2003).

1.1.2 Super-expressores de HER-2

Os tumores super-expressores de HER-2 são aqueles que invariavelmente têm a expressão imunoistoquímica (IIQ) positiva para HER-2 e que, ao ter seu estado gênico avaliado por testes de hibridação *in situ* fluorescente (FISH) ou cromogênica (CISH) apresentam amplificação do número de cópias deste gene. Apresentam expressão negativa do RE e do RP (Brenton et al., 2005). Correspondem a cerca de 20-25% dos carcinomas de mama. Não há associação entre este subtipo com idade, raça ou outros fatores de risco (Carey et al., 2006).

Há uma grande proporção de tumores com mutação do *TP53* (40 a 80%) (Sorlie et al., 2001). O estudo de Calza et al. (2006), mostrou que a média de tamanho tumoral variou entre os subtipos, com exceção do grupo HER-2, aonde o tamanho do tumor tendia a ser maior. Este subtipo apresenta sensibilidade às antraciclina e taxanos neoadjuvantes, com uma significativa resposta clínica quando comparada à resposta do subtipo Luminal A (Rouzier et al., 2005). Os carcinomas mamários que super-expressam HER-2 têm um comportamento biológico agressivo, o que resulta em uma taxa de recorrência após o tratamento inicial, uma sobrevida livre de doença curta e um pior prognóstico (Brenton et al., 2005). Outro dado importante é o de que este grupo de tumores costuma apresentar maior probabilidade de metástase cerebral (Brenton et al., 2005).

1.1.3 Basal

O subtipo basal representa 15% dos tumores de mama. Não expressa ou tem baixa expressão de receptores hormonais (RE/RP) e HER-2 e expressa proteínas comumente presentes nas células progenitoras ou células basais/luminais. Esta negatividade fez com que estes tumores fossem conhecidos coloquialmente como “triplo-negativos”. Embora

seja verdade que estes tumores sejam realmente negativos para os três marcadores (RE/RP/HER-2), a premissa inversa não é verdadeira. Há tipos histológicos que são triplo-negativos, mas não são basais (Haupt et al., 2010). São exceções, é verdade, mas cerca de 5-9% dos tumores triplo-negativos não são do tipo basal. Nem todos os tumores basais são de alto grau histológico ou agressivos. Existem tipos histológicos especiais que são raros e são de baixo grau histológico como o carcinoma secretório e adenóide-cístico.

Deixando claras as exceções acima, podemos definir alguns padrões de reconhecimento dos carcinomas do tipo basal. São tumores que apresentam massa tumoral bem delimitada, de bordas expansivas, com necrose e/ou fibrose central, alto grau histológico, alto índice mitótico e frequentes elementos metaplásicos. A grande maioria são carcinomas ductais invasivos sem outra especificação (CDI SOE), mas dentre os tipos especiais, os carcinomas medulares, medulares atípicos e metaplásicos são quase que invariavelmente do tipo basal (Reis-Filho et al., 2006). Os carcinomas lobulares invasores podem apresentar este fenótipo em cerca de 5% dos casos e mesmo cerca de 20% dos carcinomas mucinosos podem ser de padrão imunofenotípico basal. Demonstrou-se a associação destes tumores com a expressão de proteína p53 (Ferrini et al., 2001).

São tumores que apresentam maior disseminação para órgãos sólidos, como fígado e pulmão, e em séries mais recentes observa-se maior incidência de metástases cerebrais (Ibrahim et al., 2008).

Os carcinomas basais expressam um padrão característico de CK, as CK5 e CK14 (De Brot et al., 2009). Utilizando este tipo de marcador somente, podemos identificar cerca de 40% dos casos, o que nos obriga a acrescentar outros marcadores. Matos et al. (2005) recomendaram o uso de p63, p-caderina e CK5, o que realmente aumenta bastante a chance de identificarmos estes tumores. O maior problema é que, em nosso meio, a p-caderina é

pouco específica e é extremamente frequente a sua expressão em tumores não-basais. Aparentemente, o uso de marcação para o receptor do fator de crescimento epidérmico, (EGFR, do inglês *epidermal growth factor receptor*) traz grande especificidade para o painel e Vialle e Bottiglieri (2009) sugerem a avaliação IIQ do EGFR, de rotina.

O EGFR é uma glicoproteína da membrana plasmática e funciona como um receptor do tipo tirosina-quinase. Está envolvido na regulação do crescimento e diferenciação celular e é específico para o fator de crescimento epidérmico (EGF, do inglês, *epidermal growth factor*). Os quatro membros da família destes receptores são o EGFR (HER1/c-erbB-1), HER2/neu (c-erbB-2), HER3 (c-erbB-3) e HER4 (c-erbB-4), caracterizados por um sítio de ligação extracelular, uma região transmembrana e um domínio tirosino-quinase citoplasmático (Hynes, Lane, 2005).

A ativação do EGFR cria sítios de ligação para proteínas adaptadoras e enzimas ligadas à proliferação celular, angiogênese, invasão, metástases e inibição da apoptose (Hutcheson et al., 2006). A amplificação do gene *EGFR* tem sido descrita em vários tumores, inclusive no câncer de mama (Reis-Filho et al., 2005).

A sinalização aberrante do EGFR tem sido considerada uma das principais causas da progressão tumoral e da formação de metástases, porém a mecanismo desta sinalização ainda não está bem esclarecido, inclusive acredita-se que ele favoreça a transição epitélio-mesênquima, via EGF/EGFR (Lo et al., 2007). O fenótipo basal se caracteriza entre outros, pela positividade da expressão IIQ do EGFR (Nielsen et al., 2004).

O uso de um painel de RE, HER-2, CK5/CK14 e EGFR, teria uma especificidade de 100% e uma sensibilidade em torno de 75% (Vialle e Bottiglieri, 2009).

1.1.4 Triplo-negativo

O câncer de mama triplo-negativo apresenta características patológicas e moleculares únicas. Este termo refere-se à classificação IIQ dos tumores de mama aonde não se observa a expressão de RE, RP e HER-2 (Nielsen et al., 2004). A maioria dos estudos publicados mostra, além dos dados acima, que este grupo de tumores apresenta expressão negativa de p-caderina e de p63, expressão positiva de HER 1 (EGFR), expressão positiva das CK 5/6, expressão positiva de c-kit e da vimentina (Nielsen et al., 2004; Rakha et al., 2009). Carey et al. (2006) mostraram que os tumores triplo-negativos se associam a um perfil tumoral mais agressivo. Quando comparado aos outros tipos moleculares apresenta uma elevada taxa de mutação do gene *TP53*, maior índice mitótico, um acentuado pleomorfismo nuclear e maior grau histológico. Em um grande estudo realizado, aonde se avaliaram 1.600 pacientes diagnosticadas e tratadas com câncer de mama em Toronto, no período de 1987 a 1997, observou-se que os tumores que não eram triplo-negativos apresentavam menor probabilidade de metástase à distância e morte nos primeiros cinco anos após o diagnóstico (Dent et al., 2007).

Os tumores triplo-negativos constituem um dos grupos de câncer de mama que mais apresentam resposta às antraciclinas associadas aos taxanos neoadjuvantes, muito embora se observe, que as pacientes que não apresentaram resposta patológica total ainda mostrem significativamente um pior prognóstico (Carey et al., 2007; Reis-Filho, Tutt, 2008) .

1.1.5 Normal-like ou perfil similar à mama normal

O último grupo identificado pela assinatura gênica de Perou et al. (2000) foi o que chamamos “normal-like”, ou seja, aquele de perfil similar à mama normal. Este é o grupo que mais carece de definição precisa. Eles expressam genes dos tecidos mesenquimais da

mama e são frequentemente triplo-negativos. São raros os trabalhos individualizando este grupo e sobre o seu comportamento biológico. Este grupo precisa ainda ser melhor definido, para que saibamos se realmente se trata de um grupo especial.

A pesquisa sobre o câncer de mama se tornou uma das áreas mais importantes de pesquisa no Brasil e em todo o mundo. Em decorrência disto, observamos um crescente interesse na busca de novos marcadores moleculares que sejam específicos para os tumores de mama. Atualmente, diversos marcadores moleculares são úteis na prática clínica, principalmente, direcionando o uso de drogas alvo-específicas. Espera-se cada vez mais que novos marcadores sejam descobertos e com eles um arsenal terapêutico mais específico, e que possam servir também como marcadores prognósticos. Entretanto, ainda existem muitos obstáculos ao desenvolvimento de novos testes biomoleculares para a prática clínica. Isto se deve em parte à falta de especificidade de alguns marcadores tumorais e pouca sensibilidade dos testes, limitando seu uso clínico. A identificação de marcadores moleculares através da técnica de IIQ se apresenta como uma alternativa factível e viável. Apresentaremos aqui alguns marcadores imunoistoquímicos com potencial para melhorar a definição dos diferentes subtipos moleculares de câncer de mama. Foram escolhidos alguns marcadores moleculares da transição epitélio-mesênquima (TEM) para correlacionarmos com a sobrevida, pois sabemos sua expressão parece estar associada a um fenótipo mais agressivo e mais invasivo com maior diferenciação mesenquimal, piorando a sobrevida (Thiery, 2002).

1.2 Marcadores moleculares da transição epitélio-mesênquima

A transição epitélio-mesênquima (TEM) é um fenômeno onde as células epiteliais desdiferenciam e passam a expressar marcadores mesenquimais e pode estar relacionada com o processo de transformação tumoral (mama normal, carcinoma ductal *in situ*, carcinoma invasor) e capacidade de metastatização. Nele, um epitélio primitivo, origina células mesenquimais com uma morfologia apropriada para a migração para linfonodos. Um dos melhores marcadores moleculares do processo de TEM no carcinoma de mama é a perda da expressão de e-caderina, relacionada com a adesão célula-célula nos tecidos epiteliais. Outras moléculas de adesão também participam deste processo como a n-caderina e a p-caderina (Thiery, 2002). Na mama, assim como no modelo embrionário, o critério para a definição de TEM envolve a perda da polaridade celular, a separação em células individuais, aquisição da mobilidade e posterior dispersão. Depois da perda da polaridade celular, o citoesqueleto é remodelado, ocorrendo uma mudança do filamento intermediário de citoqueratina para vimentina que passa a ser um importante marcador. Ocorre a aquisição de morfologia similar aos fibroblastos com reorganização do citoesqueleto, aumento da motilidade, invasão e maior capacidade de se metastatizar (Thompson et al., 2005; Thiery, Sleeman, 2006).

A TEM gera células com características de células-tronco (Mani et al., 2008). Estes aspectos são bem documentados no CDI da mama (Prasad et al., 2009) e são geralmente associados com o fenótipo basal, incluindo os carcinomas metaplásicos (Sarrió et al., 2008).

As mudanças genéticas necessárias para completar as mudanças fenotípicas associadas à TEM são em menor parte mediadas por um número específico de fatores transcricionais ou indutores do TEM. Estes fatores transcricionais incluem Snai 1, Slug

(Snail2), Twist (Cano et al., 2000; Yang et al., 2004), entre outros. Este processo de transição tem sido reconhecido como um potente mecanismo para a progressão de carcinomas, já que diversas vias de sinalização da TEM também são comuns à progressão tumoral (Thiery, 2002).

Também observamos que estudos com os marcadores de adesão celular são bastante frequentes na mensuração do prognóstico no carcinoma de mama. A adesão entre as células epiteliais normais (e as tumorais) se fez por sistemas moleculares distintos, incluindo a adesão célula a célula ou a adesão célula à matriz extracelular.

As caderinas são glicoproteínas e são as principais moléculas de adesão celular, sendo responsáveis pela adesão célula-célula nos tecidos dos vertebrados, aonde elas irão mediar o contato homofílico entre células vizinhas e por manterem as células unidas nos tecidos embrionários iniciais (Takeichi et al., 1988).

As três primeiras caderinas descobertas foram denominadas de acordo com os principais tecidos aonde foram encontradas: a e-caderina está presente em muitos tipos de células epiteliais, a n-caderina, no nervo, no músculo e nas células do cristalino e a p-caderina, nas células da placenta e da epiderme (Cavallaro, Christofori, 2004) e são também encontradas em outros tecidos.

De maneira sintética, relacionaremos os marcadores citados: e-caderina, n-caderina, p-caderina, vimentina, Snail, Slug e Twist.

1.2.1 E-caderina

É a caderina mais bem caracterizada e é abundante nas junções aderentes de células epiteliais maduras. Sua importância no desenvolvimento e na função normal do tecido é

bem demonstrada pela letalidade no camundongo sem o gene da e-caderina nos estágios iniciais da embriogênese (Larue et al., 1994).

Uma característica básica da célula tumoral é a perda da adesão entre as células (Nelson, 2008), o que ocorre durante a progressão do câncer, e é um evento importante desde o seu início até a formação da metástase (Baranwal, Alahari, 2009). A e-caderina é uma proteína supressora de tumor e um potente inibidor da invasão (Heimann, Hellman, 2000). Sua expressão anormal foi descrita em diferentes tumores humanos, inclusive no câncer de mama e está associada à progressão tumoral (Shiozaki et al., 1996).

Em geral a expressão de e-caderina se correlaciona com características não invasivas e bem diferenciadas (Berx, Van Roy, 2001). Porém, a expressão de e-caderina está mantida no carcinoma inflamatório de mama (Charafe-Jauffret et al., 2004). Também metástases costumam mostrar uma forte expressão de e-caderina (Kowalski et al., 2003).

Os fatores de transcrição Snai 1, Slug e Twist, se ligam à e-caderina, cuja perda da expressão induz o processo da transformação do epitélio-mesênquima em diversos tipos de tumor (Hajra et al., 2002; Yang et al., 2004).

1.2.2 N-caderina

A célula epitelial normal expressa e-caderina. Entretanto, as células tumorais que sofreram uma EMT começam a expressar de maneira inapropriada a n-caderina (Cavallaro et al., 2002). Um evento importante na progressão do câncer é a transformação da e-caderina em n-caderina (Hazan et al., 2000). Através de vários mecanismos a n-caderina promove um comportamento mais agressivo às células tumorais, por exemplo, através da interação com o receptor de tirosina-quinase na superfície da célula (Wheelock et al., 2008).

A n-caderina está super-expressa em várias linhagens de tumores de mama (Agiostatidou et al., 2007). Ela induz a formação de metástase devido à sua habilidade em se ligar e por potencializar a sinalização para o receptor FGF (Nieman et al., 1999).

1.2.3 P-caderina

Esta foi a terceira caderina a ser identificada. Ao contrário da e-caderina que apresenta uma ampla distribuição nos tecidos epiteliais, a p-caderina apresenta uma distribuição singular, localizando-se parcialmente com a e-caderina e ficando restrita à camada basal proliferativa na maioria dos epitélios estratificados, o que poderia estar correlacionado com indiferenciação celular e proliferação neste tecido (Paredes et al., 2007).

Os ductos mamários e os alvéolos terminais são formados por duas camadas de ectoderma derivados do epitélio. A IIQ mostra uma abundante expressão de e-caderina na membrana lateral no alvéolo terminal e nas células ductais luminais, porém não mostram expressão de p-caderina. Já as células basais que representam o ponto de crescimento para o desenvolvimento ductal da glândula mamária e para seus descendentes, exibem uma forte expressão de p-caderina (Radice et al., 2003). Fêmeas de camundongos que não expressavam p-caderina exibiram uma diferenciação precoce da glândula mamária e desenvolveram hiperplasia e displasia conforme foram envelhecendo. Isto mostra que a adesão mediada pela p-caderina ou os sinais derivados das interações celulares, ainda são importantes determinantes do crescimento celular mamário e na manutenção de um estado indiferenciado durante um período de tempo específico (Radice et al., 1997).

Na glândula mamária normal, a expressão espacial seletiva tanto da p-caderina, quanto da e-caderina parece ser importante para a diferenciação glandular (Palacios et al., 1995). A p-caderina se encontra alterada em diversos tipos de tumor, porém seu

significado ainda permanece incerto. No câncer de mama, ela promove a invasão celular, uma maior agressividade tumoral, indicando um pior prognóstico para o paciente (Paredes et al., 2007), além de estar mais expressa no subtipo basal (Perou et al., 2000).

1.2.4 Vimentina

A vimentina é uma proteína que forma o filamento intermediário do citoesqueleto. Sua expressão foi descrita em tumores de mama (Kokkinos et al., 2007) e é expressa de maneira seletiva em linhagens de células cancerosas mamárias agressivas (Gilles et al., 2003). A expressão elevada de vimentina se correlaciona com maior migração e invasão de células cancerosas (Korsching et al., 2005). Outros dados mostram que linhagens de células de câncer de mama mais agressivas, expressam vimentina, sugerindo a sua utilidade na identificação de casos de pior prognóstico (Zajchowski et al., 2001). Observou-se que nos carcinomas de mama de padrão basal há uma maior expressão da vimentina (Van De Rijn et al., 2002).

1.2.5 Twist

O fator transcricional Twist apresenta funções bem definidas no crescimento celular e diferenciação tanto em vertebrados quanto invertebrados (Desprez et al., 2003). Ele funciona como regulador fundamental no processo de formação das metástases, aonde ele tem um papel crucial através da inibição da regulação da e-caderina e β -catenina, promovendo a TEM, além de mediar a motilidade celular e a favorecer a invasão (Yang et al., 2004; Kwok et al., 2005). A expressão elevada de Twist leva a uma maior expressão do fator de crescimento endotelial vascular, VEGF (do inglês, *vascular endothelial growth factor*), promove a angiogênese e se correlaciona com a instabilidade cromossômica no

câncer de mama (Mironchik et al., 2005). Encontramos a expressão de twist aumentada nos câncer de mama (Watanabe et al., 2004). Esta expressão aumentada se correlaciona positivamente com maior agressividade do tumor e pior taxa de sobrevida em pacientes com câncer de mama (Yang et al., 2004; Kwok et al., 2005).

1.2.6 Slug

Esta proteína pertence à super-família dos reguladores transcricionais, implicados na formação do mesoderma e da crista neural, bem como na progressão patológica dos tumores epiteliais (Nieto, 2002). A super-expressão desta proteína nas células epiteliais promove a perda da expressão da adesão molecular entre as células (Cano et al., 2000). O gene *SLUG* pertence à família *SNAI*, sendo bastante efetivo em induzir a inibição da regulação de marcadores como a e-caderina e permitir a aquisição de um fenótipo migratório em uma variedade de células tumorais (Nieto, 2002). Trabalhos recentes mostram que a expressão do gene *SLUG* estava associada a um comportamento biológico mais agressivo do melanoma, do câncer de pulmão, cólon e ovário (Elloul et al., 2005; Shih et al., 2005; Shioiri et al., 2006).

No câncer de mama, a expressão do gene *SLUG* se correlaciona com o número de linfonodos comprometidos por tumor ou com doença metastática (Côme et al., 2006). Segundo Storci et al. (2008) a expressão do gene *SLUG* confere ao câncer de mama um fenótipo mais agressivo, do tipo padrão basal.

1.2.7 Snai 1

A família *Snai* de fatores transcricionais faz a mediação de eventos no mesoderma, neuroectoderma e outros órgãos em desenvolvimento no embrião (Hemavathy et al., 2000). Há relatos de que a super-expressão do gene *SNAIL* é um indutor da EMT, repressor da

e-caderina, além de ser um forte indicador de fenótipo tumoral mais agressivo (Cano et al., 2000). No câncer de mama observa-se que o aumento da expressão de Snai 1 está associado com a repressão da e-caderina, envolvimento linfonodal, maior potencial de invasão e de metastatização, além de um decréscimo na sobrevida livre de doença (Blanco et al., 2002). Kurrey et al. (2005), publicaram um estudo aonde mostrava que a expressão ectópica de Snai 1 ou de Slug resultava em indução da EMT em uma linhagem de células de carcinoma de ovário, com aumento da motilidade e da invasibilidade, perda da expressão de marcadores epiteliais e aumento da expressão de vimentina. Outros trabalhos com diversas linhagens celulares transformadas mostraram uma correlação negativa entre Snai 1 e Slug com a expressão de e-caderina (Cano et al., 2000). Além disso, em uma série de amostras de câncer de mama, a expressão de Snai 1 foi observada em todos aqueles associados à presença de linfonodos acometidos, sugerindo que este poderia ser um marcador de potencial metastático (Blanco et al., 2002).

Ainda estudamos, a NOS-2 (do inglês *nitric oxide synthase-2*) ou sintase do óxido nítrico 2, que é uma das isoformas das sintases do óxido nítrico e foi isolada a partir de macrófagos de ratos (Hevel et al., 1991). Sua localização é citoplasmática, e não se encontra normalmente presente nas células, sendo sua expressão induzida por estímulos inflamatórios ou por lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos. Diferentes tipos celulares produzem a NOS-2, além das células epiteliais do tecido mamário normal (Tschugguel et al., 1999).

Estudos mostram a expressão das isoformas da NOS em vários tumores humanos, incluindo mama (Thomsen et al., 1994). Carvalho et al. (2010), mostraram que o tecido tumoral apresenta maior expressão de NOS-2 quando comparado ao tecido mamário normal. O estudo sugere que as células neoplásicas adquiriram a capacidade de expressar a NOS-2, sugerindo ser este um fenômeno precoce na progressão tumoral e que quanto mais indiferenciado o tumor, menor a capacidade de expressar NOS-2.

2. OBJETIVOS

O objetivo de nosso estudo foi avaliar quais fatores seriam importantes na determinação do prognóstico, tanto nas pacientes estadiadas como IIA quanto nas IIIB, com um período de seguimento de 120 meses, levando em conta dados clínicos e demográficos, características tumorais, tipos de tratamento, diferentes marcadores moleculares da transição epitélio-mesênquima e moléculas de adesão (e-caderina, p-caderina, n-caderina, vimentina, twist, snai 1, slug), o EGFR, a NOS-2 e os diferentes fenótipos tumorais (Luminal A, Luminal B, super-expressor de HER-2, basal e triplo-negativo) em câncer de mama.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

A casuística deste estudo é constituída por 268 pacientes portadoras de tumor de mama operadas no Hospital A. C. Camargo, no período de 1980 a 1999, previamente identificadas a partir de levantamento no arquivo do departamento de Anatomia Patológica deste hospital. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer – A. C. Camargo (Processo nº 949/07) e da Comissão de Ética da Universidade de São Paulo (Processo nº 0763/07) (Anexos 1 e 2).

3.1.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram pacientes do sexo feminino, independente da raça ou do status hormonal, com o diagnóstico de CDI de mama operado, pertencentes ao estágio clínico IIA ou IIIB e com material representativo do tumor suficiente para o estudo.

3.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão incluem tratamentos quimioterápico ou radioterápico prévios, outros estádios clínicos que não IIA e IIIB, outros tipos de neoplasias associadas e pacientes com material representativo do tumor insuficientes para o estudo.

3.1.3 Tempo de seguimento

Para o nosso estudo, selecionamos pacientes com um tempo de seguimento mínimo de cinco anos (60 meses), ou seja, todas as pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise. O tempo de seguimento máximo foi de até 10 anos ou 120 meses, sendo considerado o óbito durante qualquer momento do seguimento.

O seguimento clínico teve início considerando-se como a data inicial, a data da primeira consulta no Departamento de Mastologia do Hospital do Câncer – A. C. Camargo e a data final registrada, a data da última consulta ou do óbito. Foram considerados como perda de seguimento clínico aqueles casos de pacientes que não retornaram em consulta, e que após tentativa de contato telefônico ou por telegrama, não obtivemos resposta.

3.1.4 Definição dos estádios IIA e IIIB

O estadiamento utilizado se baseou na classificação TNM do sistema da UICC (Sobin, Wittenkind, 2006) (Anexo 3). Todos os casos do presente estudo estão agrupados em dois estádios, a saber:

- EC IIA: que incluem os casos T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0, num total de 86 pacientes;
- EC IIIB: que incluem os casos T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0, num total de 182 pacientes

3.1.5 Coleta de dados e critérios de revisão das lâminas

Os prontuários clínicos foram revistos, anotando-se em ficha de dados (Anexo 3) as informações clínico-patológicas relevantes (dados clínico-demográficos, estadiamento

anatomopatológico, terapêutica adjuvante, seguimento, recidiva, sobrevida), e a seguir repassadas para uma planilha Excel (Anexo 4).

De todos os casos selecionados, resgatamos as lâminas originais coradas por hematoxilina/eosina (HE) e os blocos correspondentes de material incluído em parafina, dos quais foram feitos novos cortes histológicos. Os dados referentes ao tipo histológico, grau histológico, grau nuclear, índice mitótico, foram obtidos a partir do banco de dados do Departamento de Anatomia Patológica. O tamanho tumoral foi obtido segundo os laudos originais dos exames anatomopatológicos, uma vez que esta informação é colhida durante o exame.

Com relação à graduação histológica, adotamos em nosso trabalho a graduação de Nottingham (Ellis, Elston, 1998), que leva em consideração a extensão da formação de túbulos, o grau de pleomorfismo nuclear e a contagem mitótica. A cada uma dessas variáveis é atribuído um escore de 1, 2 ou 3, e os escores são somados para a obtenção de uma graduação final (Anexo 5). O escore mitótico é determinado pelo número de mitoses encontradas em 10 campos de grandes aumentos (CGA) nas áreas com maior atividade mitótica do tumor. Os tumores foram agrupados em tumores com índice mitótico de 1 a 9 mitoses/CGA (escore = 1), 10 a 19 mitoses/CGA (escore = 2) e mais que 19 mitoses/CGA (escore = 3).

3.2 Método

3.2.1 Confeção dos blocos e lâminas dos TMA

Nas lâminas convencionais foram marcadas áreas representativas do componente invasor para orientar as perfurações e obtenção dos cilindros para a confecção dos TMA. A partir de cada bloco original de tumor, foi obtido um cilindro, utilizando-se um instrumento de precisão especial para confecção dos TMA (Beecher Instruments[®], Silver Spring, Maryland), conforme descrito em protocolos da literatura (Kononen et al., 1998).

O diâmetro de cada cilindro dos blocos de TMA confeccionados para este estudo foi de 1,0 mm; a distância entre os cilindros no bloco receptor foi de 0,2 mm. Cada bloco possui um total de 320 cilindros de tecido, dispostos em coordenadas correspondentes a 16 colunas e 20 linhas (designações das linhas de 1 a 20; designações das colunas de A a P). Do total de 320 cilindros, um corresponde a um fragmento de tecido hepático usado como marcador das coordenadas “A-1” dos TMA, utilizados para a orientação da leitura de lâminas e identificação dos casos.

Os cortes histológicos obtidos dos blocos de TMA, com espessura média de 4 μ , foram dispostos em lâminas especiais eletricamente carregadas (Instrumedics Inc.[®]) para facilitar sua orientação após a microtomia.

Os blocos de TMA foram submetidos a cortes seriados, com uma média de 100 cortadas para cada um, numeradas sequencialmente de acordo com nível de corte (de 1 a 100), restando ainda material suficiente para novas secções histológicas nos blocos de arrays. Aquelas lâminas que não foram utilizadas para as reações deste estudo IIQ tiveram suas superfícies parafinizadas e foram mantidas em freezer a -70°C para melhor preservação da antigenicidade dos marcadores. Foi realizada coloração pela

hematoxilina/eosina de uma lâmina a cada 20 níveis de cada um dos blocos para controle histológico da representação do tumor de cada caso nas diferentes áreas do tumor nos cilindros (níveis 1, 20, 40, 60, 80 e 100).

3.2.2 Estudo imunoistoquímico (IIQ)

O estudo IIQ foi realizado com anticorpos que reconhecem os diferentes marcadores utilizados. As reações para cada marcador foram realizadas em duplicata, simultaneamente, utilizando-se níveis distantes da amostra dos blocos, dispostos em duas lâminas separadas (62 ou 63 níveis de diferença entre as secções utilizadas nas reações que, com a espessura média de 4 μ , resultam numa distância de cerca de 250 μ), para que houvesse representação de diferentes células ou áreas de cada tumor/amostra. As reações de IIQ seguiram os protocolos padronizados específicos preconizados pelos fabricantes, conforme descrito em literatura para cada marcador. Todas as reações tiveram controles positivos e negativos corridos paralelamente às lâminas do estudo. O quadro 1, mostra a lista completa dos nove anticorpos utilizados com os respectivos clones, diluições e fabricantes. Os controles positivos das reações foram realizados nas mesmas condições, com um corte de tecido que sabidamente expressava o antígeno pesquisado. Os controles negativos incluíram a simples retirada do anticorpo primário que foi substituído por BSA.

Quadro 1 – Anticorpos e protocolos de reações utilizados

Anticorpos	Clones	Diluições	Fabricantes
Receptor de estrógeno	Monoclonal em coelho SP1	1:400	Neomarkers, CA, EUA
Receptor de progesterona	PgR636	1:300	Dako, Carpinteria, CA, EUA
HER2	Policlonal em coelho	RTU*	Dako
NOS-2	16	1:100	BD Transduction
EGFR	EGFR-25	1:100	Novocastra, UK
TWIST 2	3C8	1:250	Novus Biologicals
SLUG	Policlonal	1:100	Abcam
SNAI-1	E18	1:500	Santa Cruz
Vimentina	Vim3B4	1:400	DAKO
E caderina	36	1:600	BD Transduction, San Jose, CA, EUA
N Caderina	6G-11	1:50	Dako
P Caderina	56C1	1:100	NeoMarkers

*RTU – *ready to use* (anticorpo pronto para uso)

A leitura de todas as lâminas de cada anticorpo foi realizada num só dia para diminuir a variabilidade de interpretação intraobservador. Nos casos onde ocorreu descolamento do tecido em uma das lâminas durante o processamento ou onde não mais houvesse representação de células neoplásicas, considerou-se apenas o resultado do disco presente (ou adequado) para a análise. Quando não havia amostragem celular adequada em nenhum dos cortes dos dois cilindros, o caso foi excluído da análise para o respectivo marcador. O fato das reações terem sido feitas simultaneamente para cada anticorpo uniformizou eventuais variações da intensidade de marcação.

A avaliação das reações IIQ levou em conta apenas o número percentual de células marcadas e classificadas em relação ao padrão específico de expressão para cada anticorpo e ao número de células positivas (Allred et al., 1998). Para os marcadores nucleares considerou-se positivo quando o percentual de núcleos marcados foi maior do que 1% e

negativo quando esta marcação foi menor do que 1% ou negativa. Para os marcadores citoplasmáticos considerou-se positivo aqueles casos com mais de 10% das células marcadas. A leitura das lâminas de IIQ foi realizada em microscópio óptico comum. Exemplos de casos positivos e negativos são demonstrados nas figuras 1 a 3.

Figura 1 – Padrões de expressão dos marcadores IIQ (EGFR, vimentina). Aumento 400x.

Figura 2 – Padrões de expressão dos marcadores IIQ (e-caderina, n-caderina, p-caderina). Aumento 400x.

Figura 3 – Padrões de expressão dos marcadores IIQ (snai1, slug, twist). Aumento 400x.

3.3 Definição dos subgrupos moleculares

Estes tumores foram analisados previamente com relação a diversos marcadores, e estes dados foram utilizados para definirmos os subgrupos dos tumores de mama (Stiepieh, 2007). Os dados utilizados incluíram RE, RP, HER-2, CK 8/18, ki67, índice mitótico, ck5/14, p63. De acordo com os resultados das reações IIQ, foram identificados cinco subgrupos caracterizados pela presença ou ausência de expressão de alguns dos marcadores, conforme especificado abaixo:

1. Luminal A: Receptores hormonais positivos (RE/RP +), HER-2(-); expressão das CK 8/18; positividade para expressão do Bcl-2 e Gata-3 (estes não mostrados na tese).
2. Luminal B: Receptores hormonais positivos (RE/RP +), HER-2(+); expressão das CK 8/18; alto índice de proliferação celular (ki67 e índice mitótico) .
3. Super-expressor de HER-2: Receptores hormonais negativos (RE/RP -), HER-2(+); FISH amplificado.
4. Triplo-negativo: Receptores hormonais negativos (RE/RP -), HER-2(-);
5. Padrão Basal: Receptores hormonais negativos (RE/RP -), HER-2(-); positividade de citoceratinas basais (CK 5/CK 14) ou EGFR + ou p63+ ou p-caderina+ ou caveolina-1+ ou ativação Wnt (estes não mostrados na tese).

3.4 Análise estatística dos dados e resultados

Os resultados obtidos foram analisados utilizando-se os programas de computador SPSS v13 (SPSS Inc. USA, 2004) e GraphPad Prism v.4.02 (Graphpad Software Inc. USA, 2000). Caracterizou-se a amostra por meio da estatística descritiva. Realizou-se a análise de associação entre as variáveis categóricas através do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, dependendo dos valores observados nas tabelas de contingência. A regressão logística foi empregada para a identificação dos fatores de risco independentes associados ao óbito. Para a análise dos óbitos, truncou-se o tempo de seguimento em 120 meses e optou-se por uma avaliação transversal dos dados. Em todos os testes o nível de significância considerado foi de 5%.

4. RESULTADOS

Foram analisados neste estudo 268 pacientes (86 pertencentes ao EC IIA e 182 pertencentes ao EC IIIB) com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo (CDI). Na tabela 1, observamos a distribuição dos casos de acordo com as variáveis clínico-demográficas (idade, cor de pele, número de gestações, status hormonal e história familiar).

Tabela 1 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis clínico-demográficas

VARIÁVEL	CATEGORIAS	n	%
Idade	Até 50 anos	100	37,3
	> 50 anos	165	61,6
	Inconclusivo	3	1,1
Cor de pele	Branca	208	77,6
	Não branca	39	14,6
	Inconclusivo	21	7,8
Número de gestações	Nenhuma	36	13,4
	Uma ou mais	205	76,5
	Inconclusivo	27	10,1
Status hormonal	Pré-menopausa	110	41,0
	Pós-menopausa	156	58,2
	Inconclusivo	2	0,2
História familiar	Não	192	71,6
	Sim	49	18,3
	Inconclusivo	27	10,1

Na tabela 2, observamos a distribuição dos casos de acordo com as variáveis histopatológicas (tamanho do tumor, grau histológico, grau nuclear, índice mitótico e presença de metástase linfonodal) e o estadiamento patológico. As pacientes analisadas pertenciam a dois subgrupos de estadiamento, sendo que 86 casos pertenciam ao EC IIA (32,1%) e 182 ao EC IIIB (67,9%).

Tabela 2 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis histopatológicas

VARIÁVEL	CATEGORIAS	n	%
Tamanho do tumor	Até 2,0 cm	29	10,8
	2,1 – 5,0 cm	155	57,8
	> 5,0 cm	71	26,5
	Inconclusivo	13	4,9
Scarff-Bloom-Richardson	Grau 1	41	15,3
	Grau 2	153	57,1
	Grau 3	73	27,2
	Inconclusivo	1	0,4
Grau nuclear	Grau 1	3	1,1
	Grau 2	98	36,6
	Grau 3	165	61,6
	Inconclusivo	2	0,7
Índice mitótico	0 a 9	136	50,7
	10 a 19	65	24,3
	20 ou mais	3	1,1
	Inconclusivo	64	23,9
Metástase linfonodal	Não	104	38,8
	Sim	158	59,0
	Inconclusivo	6	2,2
Estadiamento	Estádio IIA	86	32,1
	Estádio IIIB	182	67,9

A análise da distribuição dos casos de acordo com as variáveis relacionadas com os tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes, se encontra na tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis relacionadas com os tratamentos adjuvante e neoadjuvante

VARIÁVEL	CATEGORIAS	n	%
Quimioterapia neoadjuvante	Não	137	51,1
	Sim	104	38,8
	Inconclusivo	27	10,1
Radioterapia neoadjuvante	Não	230	85,8
	Sim	11	4,1
	Inconclusivo	27	10,1
Quimioterapia adjuvante	Não	94	35,1
	Sim	146	54,5
	Inconclusivo	28	10,4
Radioterapia adjuvante	Não	49	18,3
	Sim	192	71,6
	Inconclusivo	27	10,1
Hormonioterapia	Não	135	50,4
	Sim	106	39,6
	Inconclusivo	27	10,1

Na análise das reações IIQ, observamos perdas de alguns cortes de cilindros em decorrência de descolamento do tecido durante o preparo técnico. Na tabela 4 estão relacionados os resultados das reações IIQ para todos os anticorpos realizados.

Tabela 4 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis biomoleculares

VARIÁVEL	CATEGORIAS	n	%
ER	Negativo	89	33,2
	Positivo	178	66,4
	Inconclusivo	1	0,4
PR	Negativo	141	52,6
	Positivo	125	46,6
	Inconclusivo	2	0,7
HER-2	Negativo	220	82,1
	Positivo	48	17,9
	Ignorado	0	0,0
P53	Negativo	17	6,3
	Positivo	245	91,4
	Inconclusivo	6	2,2
CK 5/6	Negativo	226	84,3
	Positivo	38	14,2
	Inconclusivo	4	1,5
CK 14	Negativo	249	92,9
	Positivo	13	4,9
	Inconclusivo	6	2,2
CK 8	Negativo	3	1,1
	Positivo	254	94,8
	Inconclusivo	11	4,1
CK 18	Negativo	39	14,6
	Positivo	216	80,6
	Ignorado	13	4,9
P63 n	Negativo	236	88,1
	Positivo	17	6,3
	Inconclusivo	15	5,6
NOS-2	Negativo	88	32,8
	Positivo	159	59,3
	Inconclusivo	21	7,8

Continua...

...Conclusão

VARIÁVEL	CATEGORIAS	n	%
E caderina	Negativo	89	33,2
	Positivo	150	56,0
	Inconclusivo	29	10,8
N caderina	Negativo	214	79,9
	Positivo	11	4,1
	Inconclusivo	43	16,0
P caderina	Negativo	166	61,9
	Positivo	64	23,9
	Inconclusivo	38	14,2
Vimentina	Negativo	224	83,6
	Positivo	11	4,1
	Inconclusivo	33	12,3
Twist	Negativo	140	52,2
	Positivo	85	31,7
	Inconclusivo	43	16,0
Snai 1	Negativo	0	0,0
	Positivo	233	86,9
	Inconclusivo	35	13,1
EGFR	Negativo	232	86,6
	Positivo	1	0,4
	Inconclusivo	35	13,1
Slug	Negativo	45	16,8
	Positivo	181	67,5
	Inconclusivo	42	15,7

Na tabela 5 observamos a distribuição dos casos de acordo com o perfil fenotípico dos tumores (luminal A, luminal B, super-expressor de HER-2, triplo negativo e basal).

Tabela 5 – Distribuição dos casos de acordo com o perfil fenotípico biomolecular

VARIÁVEL	CATEGORIAS	n	%
Luminal A*	Não	100	37,3
	Sim	166	61,9
	Indeterminado	2	0,7
Luminal B*	Não	249	92,9
	Sim	19	7,1
	Indeterminado	0	0,0
Super-expressão HER-2*	Não	239	89,2
	Sim	29	10,8
	Indeterminado	0	0,0
Triplo-negativo*	Não	214	79,9
	Sim	52	19,4
	Indeterminado	2	0,7
Basal*	Não	228	85,1
	Sim	22	8,2
	Indeterminado	18	6,7

* Determinação dos grupos:

Luminal A: (ER+ ou PR+) e HER-2 –

Luminal B: (ER+ ou PR+) e HER-2 +

Super-expressor HER-2: ER- e PR- e HER-2+

Triplo negativo: ER- e PR- e HER-2-

Basal: Triplo-negativo e (EGFR+ ou CK5/6+ ou P63n+ ou p-caderina+ ou CK14+)

Análise comparativa no estágio IIA

Ao analisarmos as pacientes do estágio IIA, que tiveram um seguimento de 120 meses, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa, quando analisamos todas as variáveis clínico-demográficas e as relacionadas ao tratamento (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis clínico-demográficas e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIA (n=82)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	Óbito até 120 meses				p**
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Idade	Até 50 anos	24	72,7	9	27,3	0,807
	> 50 anos	33	70,2	14	29,8	
Cor de pele	Branca	44	68,8	20	31,3	0,264
	Não branca	9	90,0	1	10,0	
Número de gestações	Nenhuma	10	71,4	4	28,6	1,000
	Uma ou mais	41	70,7	17	29,3	
Status hormonal	Pré-menopausa	26	72,2	10	27,8	0,744
	Pós-menopausa	31	68,9	14	31,1	
História familiar	Não	42	71,2	17	28,8	1,000
	Sim	10	71,4	4	28,6	

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

** Teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Tabela 7 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis relacionadas ao tratamento e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIA (n=82)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	Óbito até 120 meses				p**
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Quimioterapia neoadjuvante	Não	49	73,1	18	26,9	0,345
	Sim	3	50,0	3	50,0	
Radioterapia neoadjuvante	Não	50	72,5	19	27,5	0,574
	Sim	2	50,0	2	50,0	
Quimioterapia adjuvante	Não	21	70,0	9	30,0	0,846
	Sim	31	72,1	12	27,9	
Radioterapia adjuvante	Não	15	68,2	7	31,8	0,705
	Sim	37	72,5	14	27,5	
Hormonioterapia	Não	27	79,4	7	20,6	0,149
	Sim	45	64,1	14	35,9	

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

** Teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Quando analisamos as variáveis histopatológicas, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes que morreram e as que não morreram, com exceção da variável grau nuclear, no qual observamos que a maioria das pacientes que morreram pertenciam ao grau 3 ($p=0,008$) (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis histopatológicas e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIA (n=82)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	Óbito até 120 meses				p**
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Tamanho do tumor	Até 2,0 cm	14	87,5	2	12,5	0,127
	2,1 – 5,0 cm	41	65,1	22	34,9	
Scarff-Bloom-Richardson	Graus 1 e 2	50	73,5	18	26,5	0,332
	Grau 3	8	57,1	6	42,9	
Grau nuclear	Graus 1 e 2	28	87,5	4	12,5	0,008
	Grau 3	30	60,0	20	40,0	
Índice mitótico	0 a 9	37	78,7	10	21,3	0,106
	10 ou mais	9	56,3	7	43,8	
Metástase linfonodal	Não	45	68,2	21	31,8	0,329
	Sim	12	86,7	2	14,3	

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

** Teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Já com relação às variáveis biomoleculares e a ocorrência ou não de óbito, observamos que a expressão do receptor de estrogênio foi positiva nas pacientes que não morreram e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,021$) (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis biomoleculares e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIA (n=82)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	Óbito até 120 meses				p**
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
ER	Negativo	6	42,9	8	57,1	0,021
	Positivo	52	76,5	16	23,5	
PR	Negativo	19	59,4	13	40,6	0,071
	Positivo	39	78,0	11	22,0	
HER-2	Negativo	53	72,6	20	27,4	0,437
	Positivo	5	55,6	4	44,4	
P53	Negativo	2	50,0	2	50,0	0,574
	Positivo	55	72,4	21	27,6	
CK 5/6	Negativo	49	72,1	19	27,9	0,736
	Positivo	8	66,7	4	33,3	
CK 14	Negativo	55	74,3	19	25,7	0,129
	Positivo	2	40,0	3	60,0	
CK 8	Negativo	0	0,0	1	100,0	NA
	Positivo	58	72,5	22	27,5	
CK 18	Negativo	8	72,7	3	27,3	1,000
	Positivo	48	70,6	20	29,4	
P63 n	Negativo	50	71,4	20	28,6	1,000
	Positivo	4	66,70	2	33,3	
NOS-2	Negativo	18	64,3	10	35,7	0,320
	Positivo	36	75,0	12	25,0	
E caderina	Negativo	22	62,9	13	37,1	0,146
	Positivo	32	78,0	9	22,0	
N caderina	Negativo	53	73,6	19	26,4	0,059
	Positivo	2	33,3	4	66,7	
P caderina	Negativo	30	68,2	14	31,8	0,518
	Positivo	24	75,0	8	25,0	
Vimentina	Negativo	53	72,6	20	27,4	0,199
	Positivo	1	33,3	2	66,7	
Twist	Negativo	22	64,7	12	35,3	0,370
	Positivo	29	74,4	10	25,6	
Snai 1	Negativo	0	-	0	-	NA
	Positivo	55	71,4	22	28,6	
EGFR	Negativo	55	71,4	22	28,6	NA
	Positivo	0	0,0	1	100,0	
Slug	Negativo	8	66,7	4	33,3	0,745
	Positivo	43	70,5	18	29,5	

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

** Teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

NA: Não avaliável em virtude do reduzido número de casos em uma das categorias.

Quando analisamos a distribuição dos casos de acordo com o perfil fenotípico e o risco para óbito, observamos um maior número de pacientes luminais A entre as pacientes que não morreram ($p=0,006$), e um maior número de pacientes que morreram nos subgrupos triplo negativo($p=0,016$) e no subgrupo basal ($p=0,018$) (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição dos casos de acordo com o perfil biomolecular fenotípico e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIA (n=82)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	Óbito até 120 meses				p**
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Luminal A***	Não	8	44,4	10	55,6	0,006
	Sim	50	78,1	14	21,9	
Luminal B***	Não	56	71,8	22	28,2	0,577
	Sim	2	50,0	2	50,0	
Super-expressor HER2***	Não	55	71,4	22	28,6	0,627
	Sim	3	60,0	2	40,0	
Triplo-negativo***	Não	55	75,3	18	24,7	0,016
	Sim	3	33,3	6	66,7	
Basal***	Não	56	75,7	18	24,3	0,018
	Sim	2	28,6	5	71,4	

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

** Teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

*** Determinação dos grupos:

Luminal A: (ER+ ou PR+) e HER-2 –

Luminal B: (ER+ ou PR+) e HER-2 +

Super-expressor HER- 2: ER- e PR- e HER-2+

Triplo-negativo: ER- e PR- e HER-2-

Basal: Triplo-negativo e (EGFR+ ou CK5/6+ ou P63n+ ou p-caderina+ ou CK14+)

Usando-se regressões logísticas, foram testadas individualmente as variáveis luminal A, triplo-negativo e basal, (modelos), ajustadas por idade, realização de quimioterapia e hormonioterapia. O ajuste por idade, realização de quimioterapia e hormonioterapia, foi baseado num maior potencial de interferência com o desfecho (óbito). Em todos os modelos as variáveis de controle não foram significantes. Quando avaliamos o risco de óbito em 120 meses de acordo com o padrão fenotípico luminal A, observamos que no estágio IIA, as pacientes com padrão fenotípico diferente do luminal A têm risco aumentado de morrer (OR=6.3, 95% CI= 1.7 a 22.6, P=0.005) (Tabela 11).

Tabela 11 – Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Luminal A em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvante (número de óbitos considerados no modelo = 21)

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	OR	IC95% (OR)	p
Luminal A	Não	16	6,3	1,7 – 22,6	0,005
	Sim	57	1,0	Referência	
Hormonioterapia	Não	34	0,3	0,1 – 1,2	0,085
	Sim	39	1,0	Referência	
Quimioterapia adjuvante	Não	30	0,9	0,3 – 3,3	0,908
	Sim	43	1,0	Referência	
Idade	(variável contínua)	73	1,0	0,96 – 1,06	0,683

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

Ao analisarmos o risco de óbito em 120 meses de acordo com o padrão fenotípico luminal B, super-expressor de HER-2 em análise multivariada, (modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvantes), observamos que no estágio IIA, estes padrões não tiveram relação com o risco de óbito (Tabelas 12 e 13).

Tabela 12 – Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Luminal B em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvante (número de óbitos considerados no modelo = 21)

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	OR	IC95% (OR)	p
Luminal B	Não	70	0,9	0,1 – 12,3	0,921
	Sim	3	1,0	Referência	
Hormonioterapia	Não	34	0,5	0,2 – 1,4	0,168
	Sim	39	1,0	Referência	
Quimioterapia adjuvante	Não	30	1,2	0,3 – 3,9	0,804
	Sim	43	1,0	Referência	
Idade	(variável contínua)	73	1,0	0,96 – 1,05	0,896

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

Tabela 13 – Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico super-expressor de HER-2 em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvante (número de óbitos considerados no modelo = 21)

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	OR	IC95% (OR)	p
Super-expressor HER-2	Não	68	0,4	0,1 – 2,8	0,342
	Sim	5	1,0	Referência	
Hormonioterapia	Não	34	0,4	0,1 – 1,3	0,118
	Sim	39	1,0	Referência	
Quimioterapia adjuvante	Não	30	1,3	0,4 – 4,4	0,656
	Sim	43	1,0	Referência	
Idade	(variável contínua)	73	1,0	0,96 – 1,04	0,997

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

Já ao analisarmos o risco de óbito de acordo com o padrão triplo negativo, observamos que as pacientes deste padrão têm risco aumentado de morrer em 120 meses, independentemente do efeito da hormonioterapia, da quimioterapia adjuvante e da idade (OR=11.8, 95% CI= 2.0 a 70.3, P=0.007) (Tabela 14).

Tabela 14 – Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico triplo-negativo em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvante (número de óbitos considerados no modelo = 21)

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	OR	IC95% (OR)	p
Triplo-negativo	Não	30	1,0	Referência	0,007
	Sim	43	11,8	2,0 – 70,3	
Hormonioterapia	Não	34	0,4	0,1 – 1,3	0,127
	Sim	39	1,0	Referência	
Quimioterapia adjuvante	Não	30	0,9	0,2 – 3,3	0,879
	Sim	43	1,0	Referência	
Idade	(variável contínua)	73	1,0	0,96 – 1,05	0,928

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

O mesmo observamos com relação à avaliação do risco de óbito no padrão basal, aonde as pacientes com este padrão têm risco aumentado de morrer em 120 meses, independentemente do efeito da hormonioterapia, da quimioterapia adjuvante e da idade (OR=18.4, 95% CI= 1.8 a 184,7, P=0.013) (Tabela 15).

Tabela 15 – Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Basal em análise multivariada (regressão logística). Modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvante (número de óbitos considerados no modelo = 20)

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	OR	IC95% (OR)	p
Basal	Não	66	1,0	Referência	0,013
	Sim	6	18,4	1,8 – 184,7	
Hormonioterapia	Não	33	0,4	0,1 – 1,4	0,156
	Sim	39	1,0	Referência	
Quimioterapia adjuvante	Não	29	0,8	0,2 – 2,9	0,679
	Sim	43	1,0	Referência	
Idade	(variável contínua)	73	1,0	0,96 – 1,05	0,948

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

Análise comparativa no estágio IIIB

Ao analisarmos as pacientes do estágio IIIB, com relação à ocorrência ou não de óbito, levando-se em conta as variáveis clínico-demográficas, histopatológicas e aquelas relacionadas ao tratamento, observamos que os únicos fatores diferentes entre os grupos estudados foram a presença de metástase linfonodal ($p=0,002$) e a realização de quimioterapia adjuvante ($p=0,005$) (Tabelas 16, 17 e 18).

Já com relação às variáveis biomoleculares e a ocorrência ou não de óbito, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 19).

Tabela 16 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis clínico-demográficas e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIIB (n=180)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	Óbito até 120 meses				p**
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Idade	Até 50 anos	30	46,9	34	53,1	0,141
	> 50 anos	41	35,7	74	64,3	
Cor de pele	Branca	54	38,3	87	61,7	0,512
	Não branca	13	44,8	16	55,2	
Número de gestações	Nenhuma	9	40,9	13	59,1	0,906
	Uma ou mais	57	39,6	87	60,4	
Status hormonal	Pré-menopausa	32	45,1	39	54,9	0,262
	Pós-menopausa	40	36,7	69	63,3	
História familiar	Não	53	40,8	77	59,2	0,486
	Sim	12	34,3	23	65,7	

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

** Teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Tabela 17 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis histopatológicas e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIIB (n=180)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	Óbito até 120 meses				p**
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Tamanho do tumor	Até 2,0 cm	5	45,5	6	54,5	0,641
	2,1 – 5,0 cm	36	40,4	53	59,6	
	> 5 cm	24	34,3	46	65,7	
Scarff-Bloom-Richardson	Graus 1 e 2	50	41,0	72	59,0	0,870
	Grau 3	22	38,6	35	61,4	
Grau nuclear	Graus 1 e 2	28	41,2	40	58,8	0,877
	Grau 3	44	40,0	66	60,0	
Índice mitótico	0 a 9	37	42,5	50	57,5	0,637
	10 ou mais	20	38,5	32	61,5	
Metástase linfonodal	Não	22	64,7	12	35,3	0,002
	Sim	50	35,2	92	64,8	

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

** Teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Tabela 18 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis relacionadas ao tratamento e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIIB (n=180)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	Óbito até 120 meses				p**
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Quimioterapia neoadjuvante	Não	23	34,3	44	65,7	0,271
	Sim	42	42,9	56	57,1	
Radioterapia neoadjuvante	Não	63	39,9	95	60,1	0,705
	Sim	2	28,6	5	71,4	
Quimioterapia adjuvante	Não	16	25,8	46	74,2	0,005
	Sim	49	48,0	53	52,0	
Radioterapia adjuvante	Não	8	29,6	19	70,4	0,256
	Sim	57	41,3	81	58,7	
Hormonioterapia	Não	42	42,0	58	58,0	0,395
	Sim	23	35,4	42	64,6	

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

** Teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Tabela 19 – Distribuição dos casos de acordo com as variáveis biomoleculares e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIIB (n=180)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	Óbito até 120 meses				p**
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
ER	Negativo	31	43,1	41	56,9	0,447
	Positivo	40	37,4	67	62,9	
PR	Negativo	41	38,7	65	61,3	0,830
	Positivo	29	40,3	43	59,7	
HER2	Negativo	57	40,1	85	59,9	0,941
	Positivo	15	39,5	23	60,5	
P53	Negativo	6	46,2	7	53,8	0,770
	Positivo	64	39,3	99	60,7	
CK 5/6	Negativo	61	39,9	92	60,1	0,990
	Positivo	10	40,0	15	60,0	
CK 14	Negativo	66	39,1	103	60,9	0,270
	Positivo	5	62,5	3	37,5	
CK 8	Negativo	1	100,0	0	0,0	NA
	Positivo	65	38,5	104	61,5	
CK 18	Negativo	13	46,4	15	53,6	0,447
	Positivo	55	38,7	87	61,3	
P63 n	Negativo	64	40,0	96	60,0	0,531
	Positivo	3	27,3	8	72,7	
NOS-2	Negativo	24	40,7	35	59,3	0,894
	Positivo	42	39,6	64	60,4	
E caderina	Negativo	25	49,0	26	51,0	0,090
	Positivo	37	34,9	69	65,1	
N caderina	Negativo	52	38,2	84	61,8	0,378
	Positivo	3	60,0	2	40,0	
P caderina	Negativo	46	38,7	73	61,3	0,788
	Positivo	12	41,4	12	58,6	
Vimentina	Negativo	58	39,7	88	60,3	0,442
	Positivo	4	57,1	3	42,9	
Twist	Negativo	47	44,3	59	55,7	0,033
	Positivo	10	25,0	30	75,0	
Snai 1	Negativo	0	-	0	-	NA
	Positivo	58	38,7	92	61,3	
EGFR	Negativo	58	38,9	91	61,1	NA
	Positivo	0	-	0	-	
Slug	Negativo	15	45,5	18	54,5	0,423
	Positivo	43	37,7	71	62,3	

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

** Teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

NA: Não avaliável em virtude do reduzido número de casos em uma das categorias.

Quando analisamos a distribuição dos casos de acordo com o perfil fenotípico entre as pacientes que morreram e as que não morreram no estágio IIIB, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados (Tabela 20).

Tabela 20 – Distribuição dos casos de acordo com o perfil biomolecular fenotípico e a ocorrência ou não de óbito até 120 meses de seguimento* no grupo de mulheres estadiadas como IIIB (n=180)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	Óbito até 120 meses				p**
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Luminal A***	Não	33	41,8	46	58,2	0,551
	Sim	37	37,4	62	62,6	
Luminal B***	Não	66	40,0	99	60,0	1,000
	Sim	6	40,0	9	60,0	
Super-expressor HER2***	Não	63	40,1	94	59,9	0,927
	Sim	9	39,1	14	60,9	
Triplo negativo***	Não	52	38,0	85	62,0	0,494
	Sim	18	43,9	23	56,1	
Basal***	Não	58	38,9	91	61,1	0,184
	Sim	8	57,1	6	42,9	

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

** Teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

*** Determinação dos grupos:

Luminal A: (ER+ ou PR+) e HER-2 –

Luminal B: (ER+ ou PR+) e HER-2 +

Super-expressor HER-2: ER- e PR- e HER-2+

Triplo-negativo: ER- e PR- e HER-2-

Basal: Triplo-negativo e (EGFR+ ou CK5/6+ ou P63n+ ou p-caderina+ ou CK14+)

Quando avaliamos o risco de óbito em 120 meses de acordo com o padrão fenotípico luminal A em análise multivariada, (modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvantes), observamos que no estágio IIIB, o padrão fenotípico luminal A não esteve relacionado com o óbito. O risco de óbito esteve associado com a presença de metástase nos linfonodos e à não realização de quimioterapia adjuvante-Modelo 1: Luminal A (metástase linfonodal, OR=3,3, 95% CI= 1,4-8,0, P=0,007) e (quimioterapia adjuvante, OR=2.3, 95% CI= 1.02-5,2, P=0,045), (Tabela 21).

Tabela 21 – Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Luminal A em análise multivariada (regressão logística). Modelo 1, ajustado por idade, realização de hormonioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante e status linfonodal (número de óbitos considerados no modelo = 96)

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	OR	IC95% (OR)	p
Luminal A	Não	69	1,0	0,5 – 2,0	0,970
	Sim	90	1,0	Referência	
Hormonioterapia	Não	94	0,8	0,4 – 1,6	0,477
	Sim	65	1,0	Referência	
Quimioterapia adjuvante	Não	60	2,3	1,02 – 5,2	0,045
	Sim	99	1,0	Referência	
Quimioterapia neoadjuvante	Não	62	0,9	0,4 -1,9	0,785
	Sim	97	1,0	Referência	
Metástase linfonodal	Não	29	1,0	Referência	0,007
	Sim	130	3,3	1,4 – 8,0	
Idade	(variável contínua)	159	1,0	0,98 – 1,04	0,341

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

Ao analisarmos o risco de óbito em 120 meses de acordo com o padrão fenotípico luminal B, observamos que no estágio IIIB, o padrão luminal B não esteve relacionado com o óbito. O risco de óbito esteve associado com a presença de metástase nos linfonodos e à não realização de quimioterapia adjuvante - Modelo 2: Luminal B (metástase linfonodal, OR=3,8, 95% CI= 1,6-9,1, P=0,003) e (quimioterapia adjuvante, OR=2.3, 95% CI= 1.03-5.2, P=0.042) (Tabela 22).

Tabela 22 – Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Luminal B em análise multivariada (regressão logística). Modelo 2, ajustado por idade, realização de hormonioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante e status linfonodal (número de óbitos considerados no modelo = 96)

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	OR	IC95% (OR)	p
Luminal B	Não	148	1,6	0,5 – 5,1	0,457
	Sim	13	1,0	Referência	
Hormonioterapia	Não	94	0,8	0,4 – 1,6	0,464
	Sim	65	1,0	Referência	
Quimioterapia adjuvante	Não	60	2,3	1,03 – 5,2	0,042
	Sim	101	1,0	Referência	
Quimioterapia neoadjuvante	Não	64	0,8	0,4 – 1,8	0,669
	Sim	97	1,0	Referência	
Metástase linfonodal	Não	31	1,0	Referência	0,003
	Sim	130	3,8	1,6 – 9,1	
Idade	(variável contínua)	161	1,0	0,99 – 1,04	0,281

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

Ao analisarmos o risco de óbito em 120 meses de acordo com o padrão fenotípico super-expressor de HER-2 em análise multivariada, (modelo ajustado por idade, realização de hormonioterapia e quimioterapia adjuvantes), observamos que no estágio IIIB este padrão não esteve relacionado com o óbito. O risco de óbito esteve associado com a presença de metástase nos linfonodos e à não realização de quimioterapia adjuvante, Modelo 3: super-expressor de HER-2 (metástase linfonodal, OR=3,6, 95% CI= 1,5-8,6, P=0,003) e (quimioterapia adjuvante, OR=2.4, 95% CI= 1.1-5.3, P=0.034) (Tabela 23).

Tabela 23 – Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Super-expressão de HER-2 em análise multivariada (regressão logística). Modelo 3, ajustado por idade, realização de hormonioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante e status linfonodal (número de óbitos considerados no modelo = 96)

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	OR	IC95% (OR)	p
Super-expressão de HER-2	Não	140	0,9	0,3 - 2,4	0,845
	Sim	21	1,0	Referência	
Hormonioterapia	Não	94	0,8	0,4 – 1,5	0,423
	Sim	65	1,0	Referência	
Quimioterapia adjuvante	Não	60	2,4	1,1 – 5,3	0,034
	Sim	101	1,0	Referência	
Quimioterapia neoadjuvante	Não	64	0,8	0,4 – 1,8	0,661
	Sim	97	1,0	Referência	
Metástase linfonodal	Não	31	1,0	Referência	0,003
	Sim	130	3,6	1,5 – 8,6	
Idade	(variável contínua)	161	1,0	0,99 – 1,04	0,315

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

Já ao analisarmos o risco de óbito de acordo com o padrão triplo negativo, observamos que este padrão não esteve relacionado com o óbito. O risco de óbito esteve associado com a presença de metástase nos linfonodos e à não realização de quimioterapia adjuvante, Modelo 4: triplo-negativo (metástase linfonodal, OR=3.4, 95% CI= 1.4-8.2, P=0,007) e (quimioterapia adjuvante, OR=2,3, 95% CI= 1,02-5,2, P=0,044) (Tabela 24).

Tabela 24 – Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Triplo-negativo em análise multivariada (regressão logística). Modelo 4, ajustado por idade, realização de hormonioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante e status linfonodal (número de óbitos considerados no modelo = 96)

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	OR	IC95% (OR)	p
Triplo-negativo	Não	124	1,1	0,5 – 2,7	0,738
	Sim	35	1,0	Referência	
Hormonioterapia	Não	94	0,8	0,4 – 1,5	0,458
	Sim	65	1,0	Referência	
Quimioterapia adjuvante	Não	60	2,3	1,02 – 5,2	0,044
	Sim	99	1,0	Referência	
Quimioterapia neoadjuvante	Não	62	0,9	0,4 – 2,0	0,798
	Sim	97	1,0	Referência	
Metástase linfonodal	Não	29	1,0	Referência	0,007
	Sim	130	3,4	1,4 – 8,2	
Idade	(variável contínua)	159	1,0	0,99 – 1,04	0,322

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

Com relação à avaliação do risco de óbito no padrão basal, observamos no estágio IIIB, que este padrão não esteve relacionado com o óbito. O único fator risco de óbito foi a presença de metástase nos linfonodos, Modelo 5: (OR=3,0 95% CI= 1.2-7.3, P=0,016) (Tabela 25).

Tabela 25 – Avaliação do risco de óbito em 120 meses* de acordo com o padrão fenotípico Basal em análise multivariada (regressão logística). Modelo 5, ajustado por idade, realização de hormonioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante e status linfonodal (número de óbitos considerados no modelo = 86)

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	OR	IC95% (OR)	p
Basal	Não	135	0,7	0,2 – 2,6	0,625
	Sim	12	1,0	Referência	
Hormonioterapia	Não	87	0,7	0,3 – 1,4	0,300
	Sim	60	1,0	Referência	
Quimioterapia adjuvante	Não	55	2,0	0,9 – 4,6	0,106
	Sim	92	1,0	Referência	
Quimioterapia neoadjuvante	Não	61	0,9	0,4 – 2,0	0,854
	Sim	86	1,0	Referência	
Metástase linfonodal	Não	29	1,0	Referência	0,016
	Sim	118	3,0	1,2 – 7,3	
Idade	(variável contínua)	147	1,0	0,99 – 1,05	0,248

* Pacientes vivas e com menos de 60 meses de seguimento foram excluídas da análise.

5. DISCUSSÃO

A importância do câncer de mama se torna clara na medida em que analisamos a incidência do câncer de mama no mundo e no Brasil. Segundo dados do INCA, são estimados para o ano de 2010 aproximadamente 49.240 casos de câncer de mama no Brasil (Ministério da Saúde, 2009).

Não há muitos estudos publicados que tenham analisado quais fatores prognósticos podem influenciar na sobrevida a longo prazo, nos EC IIA e IIIB, fato este que nos motivou a realizar este estudo.

Quando analisamos tanto o estágio IIA quanto o IIIB, separadamente levando-se em conta as variáveis (idade, raça, número de gestações, status hormonal e história familiar), não encontramos nenhuma correlação, estatisticamente significativa, com a ocorrência ou não de óbito até um período de 120 meses de seguimento.

Segundo a literatura, um fator importante na determinação da sobrevida a longo prazo é a idade (Arriagada et al., 2006; Carey et al., 2006). As pacientes mais jovens (30/35 anos) apresentam uma pior sobrevida quando comparamos às pacientes com idade superior a 70 anos. Em nossa análise, não encontramos nenhuma correlação estatisticamente significativa com a sobrevida em até 120 meses.

Levando-se em conta as variáveis histopatológicas, no EC IIA, observamos que a variável grau nuclear não se mostrou associada à ocorrência de óbito, na análise multivariada. Com relação às variáveis relacionadas ao tratamento e à ocorrência ou não de óbito em 120 meses, não houve nenhuma associação estatisticamente significativa.

Diversos estudos mostram a associação entre a ocorrência de alto grau histológico e uma menor sobrevida livre de doença (Fisher et al., 2001; Warwick et al., 2004, Arriagada et al., 2006; Thomas et al., 2009). O grau histológico também apresenta um impacto significativo na seleção de pacientes que serão submetidas a tratamento sistêmico adjuvante. O grau histológico leva em consideração a formação tubular, o grau nuclear e o índice mitótico (Ellis, Elston, 1998). Porém o valor prognóstico individual de cada um dos seus componentes, em especial do grau nuclear, não apresenta uma representação significativa na literatura.

Ainda analisando o EC IIA, as pacientes que possuíam RE positivo, apresentaram uma menor taxa de óbito em até 120 meses de seguimento ($p=0,021$). Porém após a regressão logística, o RE não se mostrou fator de risco neste subgrupo de mulheres. Os achados da literatura demonstram que a positividade para o RE confere um melhor prognóstico às pacientes, independente dos subgrupos, permitindo o uso de medicação anti-hormonal específica (EBCTCG, 2005; Soerjomataram et al., 2008).

Os tumores pertencentes ao fenótipo luminal A, se caracterizam por apresentarem expressão de RE +, e/ou RP + e HER-2 (Nielsen et al., 2004). De acordo com o estudo de Zaha et al. (2010), os tumores pertencentes ao subgrupo luminal A, estavam mais associados com a presença de RE +, maior porcentagem de pacientes nos estádios I e II, bem como apresentavam tumores bem e moderadamente diferenciados. No estudo de Fernandes et al. (2009), observa-se claramente que a presença de receptores hormonais define um subgrupo com características morfológicas mais favoráveis.

Em nosso estudo, após a regressão logística, observamos que os fatores que estavam associados a um pior prognóstico, no EC IIA, foram o fato destas pacientes não pertencerem ao luminal A, pertencerem ao padrão fenotípico triplo negativo ou ao padrão

basal. De maneira geral, a literatura mostra a ocorrência de um pior prognóstico nas pacientes portadoras de tumores de mama de padrão basal ou triplo-negativo (van de Rijn, 2002; Dent, et al., 2007, Reis-Filho, 2008). Haupt et al. (2010), observaram que o fato do tumor pertencer ao subgrupo basal se associou a um pior prognóstico, tanto nos estádios precoces quanto nos estádios avançados, além de se associarem mais frequentemente à disseminação visceral. Recentemente, De Brot et al. (2009), demonstraram que os tumores do subgrupo basal apresentaram uma sobrevida média, livre de doença, de 28 meses e uma sobrevida global de 36 meses, sendo que somente 50% das pacientes estavam livres de doença. São também, mais comuns no grupo de mulheres jovens, sendo que, em nossa experiência, neste grupo mais de 50% dos casos, são de fenótipo basal (Dutra et al., 2009).

Esta associação entre pior sobrevida nos tumores não luminais A, também pode ser analisada com relação à expressão dos marcadores IIQ da transição epitélio-mesênquima. A progressão do câncer de mama é o resultado, entre outros, de um processo em que ocorre a perda de características epiteliais e o ganho de propriedades mesenquimais, resultando em um fenótipo tumoral mais agressivo (Logullo et al., 2010). Sarrio et al. (2008), observaram uma correlação entre a TEM e o padrão basal. Em nosso estudo, não observamos relação entre os perfis fenotípicos e a expressão dos marcadores IIQ da TEM nos tumores IIA. Pode-se supor que a expressão destes marcadores da TEM, nos tumores de mama, dependa do grau de transformação de células epiteliais em mesenquimais e que todo este processo tenha uma via de regulação específica e complexa, aonde cada um destes fatores possa atuar de maneira distinta durante a progressão tumoral.

Ainda analisando as pacientes estadiadas como IIA, com relação ao risco de óbito, a análise multivariada mostrou que as pacientes com padrão fenotípico diferente do luminal A, tem risco aumentado (em 6,3 vezes) de morrer em até 120 meses, independentemente do

efeito da hormonioterapia, quimioterapia e da idade. Também observamos um aumento do risco de óbito, no padrão triplo-negativo (em 11,8 vezes) e no padrão basal (em 18,4 vezes). Apesar da significância estatística, é importante ressaltar que o intervalo de confiança está muito alargado, já que há poucos casos de padrão basal positivo (somente seis casos no modelo). Embora este resultado deva ser interpretado com cautela, o padrão basal representa ser um fator de risco para óbito independente.

Com relação aos tumores no EC IIIB, apesar da melhor definição das imagens ao diagnóstico e o uso adequado de terapias medicamentosas adjuvantes, observamos que ainda são diagnosticados tumores de mama localmente avançados (Morris et al., 2007; Jemal et al., 2009). A melhora da sobrevida destas pacientes nas últimas décadas se deve ao acréscimo do tratamento sistêmico (Wolmark et al., 2001; EBCTCG, 2005; Smigal et al., 2006).

Quando analisamos o estágio IIIB, levando-se em conta as variáveis (idade, raça, número de gestações, status hormonal e história familiar), estas não se mostraram fatores de risco em um período de seguimento de 10 anos.

Em relação aos marcadores de transição epitélio-mesênquima e moléculas de adesão celular analisados, não observamos um aumento do risco de óbito em 120 meses, nos dois estádios analisados. Na análise univariada EC IIIB, observamos que a variável Twist mostrou-se associada à ocorrência de óbito, mas esta associação não se manteve na análise multivariada. Isto pode ter ocorrido pelo número de casos analisados ou pela presença de outra variável explicativa não identificada neste estudo. Sabemos que o twist é um fator transcricional envolvido na TEM. Sabe-se também que a expressão aumentada deste marcador, se correlaciona positivamente com maior agressividade do tumor e pior taxa de sobrevida em pacientes com câncer de mama (Yang et al., 2004; Kwok et al., 2005). Este

dado estaria de acordo com o encontro de uma pior sobrevida nas pacientes que expressaram o marcador twist, porém este achado não se manteve na análise multivariada.

Já as variáveis metástase linfonodal, assim como a quimioterapia adjuvante, mostraram ser fatores de risco de óbito até um período de 120 meses de seguimento, independentes da idade, do fenótipo, da hormonioterapia e da quimioterapia adjuvante segundo os vários modelos estudados.

Na literatura, a presença de metástase linfonodal é um dos fatores prognósticos mais importantes descritos (Fisher et al., 2001; Weiss et al., 2003; Arriagada et al., 2006; Soerjomataram et al., 2008). Os pacientes com metástase linfonodal axilar apresentam uma taxa de mortalidade 4 a 8 vezes maior do que os pacientes sem envolvimento linfonodal (Soerjomataram et al., 2008). Segundo o trabalho de Zaha et al.(2010), observou que a presença de linfonodos positivos nos subgrupos diferentes do basal, não reduziu a taxa de sobrevida destas mulheres.

Este achado está de acordo com a literatura, na qual os grandes estudos internacionais mostram uma melhora na sobrevida das pacientes portadoras de tumores localmente avançados, submetidas ao regime quimioterápico (El Saghir et al., 2008). Os tumores IIIB quando tratados com cirurgia e radioterapia apenas, apresentam em média sobrevida em 5 anos de 32% e aos 10 anos de 20% (Yetman et al., 1995).

Muito se discute na literatura com relação à melhor indicação e quimioterapia sistêmica: se pré-operatória ou pós-operatória. O que se observa nos tumores do EC IIIB, é que há uma tendência a se oferecer o tratamento sistêmico pré-operatório. As proposições iniciais desta forma de tratamento visavam transformar pacientes inoperáveis em operáveis, pela redução da massa tumoral, beneficiando as pacientes com câncer de mama inflamatório e localmente avançados (Bonadonna et al., 1990).

Quando realizamos a avaliação do risco de óbito em 120 meses, no estágio IIIB, observamos que o padrão fenotípico luminal A, luminal B, super-expressor de HER-2, triplo-negativo e basal, não estiveram relacionados com óbito, nos modelos estudados.

Muito embora em nosso estudo, não tenhamos obtido nenhuma correlação no estágio IIIB, entre os diferentes subtipos moleculares do câncer de mama, entre os marcadores IIQ da TEM estudados, da NOS 2 e do EGFR, e a sobrevida, ainda há muito que se conhecer sobre a biologia destes tumores. Para tal, estudos populacionais robustos, com casuísticas adequadas são importantes para a definição destes fatores prognósticos.

6. CONCLUSÃO

Com nosso estudo podemos concluir que:

- 1- No estágio IIA, são fatores de risco para óbito em 120 meses, a presença do padrão fenotípico diferente do luminal A, do padrão triplo-negativo e do padrão basal.
- 2- No estágio IIIB, o risco de óbito em 120 meses esteve associado com a presença de metástase linfonodal e à não realização de quimioterapia adjuvante.
- 3- Os padrões fenotípicos não estão relacionados com o prognóstico no grupo de pacientes do estágio IIIB.
- 4- Em relação aos marcadores de transição epitélio-mesênquima analisados, não observamos um aumento do risco de óbito em 120 meses, nos dois estádios analisados.

7. ANEXOS

Anexo 1 – Carta de aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer – A. C. Camargo (Processo nº 949/07).

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 16 de Julho de 2007.

Ao
Dr. Fernando Augusto Soares

Ref.: Projeto de Pesquisa nº 949/07
“Estudo do perfil fenotípico dos carcinomas ductais de mama com evolução atípica”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital A.C. Camargo, em sua última reunião de 10/07/2007, **aprovaram** a realização do estudo e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos;
- Termo de Compromisso do pesquisador com Resoluções CNS;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Justificativa da não apresentação do orçamento financeiro;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Mastologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,

Dr. Gilles Landman
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 – Carta de aprovação da Comissão de Ética da Universidade de São Paulo (Processo nº 0763/07).

PROTOCOLO
Local: Pós-graduação FMUSP
Recebido por: [assinatura]
Data: 05/08/07

Ao
Departamento de Radiologia

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 30.08.07, tomou ciência da execução do Protocolo de Pesquisa nº **0763/07**, intitulado: **"ESTUDO DO PERFIL FENOTÍPICO DOS CARCINOMAS DUCTAIS DE MAMA COM EVOLUÇÃO ATÍPICA"**.

No que tange à sua parte empírica será desenvolvido no **Hospital do Câncer A. C. Camargo**, tendo seu Comitê de Ética aprovado o estudo em 10.07.07.

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Fernando Augusto Soares**

Pesquisador (a) Executante: **Dra. Solange Maria Torchia Carvalho**

CAPPesq, 30 de agosto de 2007.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Prof. Dr. Roger Chaimas
Coordenador da Pós-Graduação
Área de Oncologia
FMUSP

Anexo 3 – Ficha de registro de dados epidemiológicos, clínicos, histológicos e terapêuticos

Nome			RGH	
Nascimento		Atendimento em:	Idade:	
Cor		Menarca	Menopausa	
Paridade		Hist Fam Ca mama		
OBS				
N AP BX		Data	Bloco/Lam	
N AP MX		Data	Bloco/Lam	
Outros AP				
ILPC		Data	Bloco/Lam	
DX:		Tamanho	G histo	
G Nuclear		G tubular	Mitoses	
Necrose		Desmoplasia	Inflamação	
DCIS assoc		Invasão Venosa	Inv. Linfa	
Inv Perineural		Margens	LN+/T	
RE		RP	p53	
c-erbB-2		Ki-67	CK 3	
CK 5 / 6		CK 6	CK 7	
CK 8		CK 10	CK 13	
CK 14		CK 15	CK 16	
CK 17		CK 18	CK 19	
CK 20		CK HMW basic	CK LMW acidic	
CK HMW 34BE12		CAM 5.2	Vimentina	
Desmoplaquina				
QT NEOADJ		DROGAS	CICLOS	
Início		Término	Resposta	
Cirurgia			Data	
QT ADJ		DROGAS	CICLOS	
Início		Término		
HT		Droga	Tempo (anos)	
RXT Pré		Data	cGy	
RXT Pós		Data	cGy	
QT recidiva		Drogas	Ciclos	
Início		Término		
cTNM		pTNM	Estádio	
Evolução				
Data Rec Local		Data Rec Sistêmica	Sítio 1	
Sítio 2		Sítio 3	Sítio 4	
Último retorno		Data Revisão RGH	Revisor	

Anexo 4 – Estadiamento anatomopatológico

pT – Tumor primário	
pTx	Impossibilidade de avaliação do tamanho do tumor primário*
pT0	Sem evidência de tumor primário
pTis	Carcinoma <i>in situ</i> : carcinoma ductal in situ, carcinoma lobular in situ ou doença de Paget** da papila sem tumor subjacente
pT1	Tumor ≤ 2 cm em sua maior dimensão
pT1mic	Microinvasão ≤ 0.1 cm em sua maior dimensão***
pT1a	Tumor > 0.1 cm e ≤ 0.5 cm ou menos em sua maior dimensão
pT1b	Tumor > 0.5 cm e ≤ 1 cm em sua maior dimensão
pT1c	Tumor > 1 cm e ≤ 2 cm em sua maior dimensão
pT2	Tumor > 2.0 cm ≤ 5 cm em sua maior dimensão
pT3	Tumor > 5.0 cm em sua maior dimensão
pT4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para a parede do tórax ou pele [^]
pT4a	Extensão à parede do tórax, excluindo-se o músculo peitoral ^{^^}
pT4b	Edema (incluindo <i>peau d'orange</i>) ou ulceração da pele da mama ou nódulos cutâneos satélites contíguos na mesma mama
pT4c	Soma de pTa e pT4b
pT4d	Carcinoma inflamatório ^{^^^}
pN – Linfonodos regionais[#]	
pNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados (ex: remoção anterior ou não ressecados)
pN0	Ausência de metástases histológicas; pesquisa de células tumorais isoladas (ITC ^{##}) não realizada
pN0(i-)	Ausência de metástases histológicas; pesquisa de ITC negativa por técnicas histológicas – hematoxilina/eosina e imunoistoquímica.
pN0(i+)	Ausência de metástases histológicas; pesquisa de ITC positiva por técnicas histológicas – hematoxilina/eosina e imunoistoquímica; grupo de ITC $\leq 0,2$ mm
pN0(mol-)	Ausência de metástases histológicas; pesquisa de ITC negativa por técnicas moleculares (RT-PCR)
pN0(mol+)	Ausência de metástases histológicas; pesquisa de ITC positiva por técnicas moleculares
pN1	Metástases para 1 a 3 linfonodos (LN) axilares ou mamários internos com doença microscópica detectada através de dissecação de linfonodos sentinelas (DLS), mas clinicamente inaparente ^{###}
pN1mi	Micrometástases ^{####} $> 0,2$ mm e ≤ 2 mm
pN1a	Metástases para 1 a 3 LN axilares (pelo menos um grupo de células tumorais > 2.0 mm)
pN1b	Metástases em LN mamários internos detectados por DLS, mas clinicamente inaparentes
pN1c	Metástases para 1 a 3 LN axilares e mamários internos com doença microscópica detectada por DLS mas clinicamente inaparente. Se associados a mais de 3 LN axilares positivos, os LN mamários internos são classificados como pN3b para refletir a carga tumoral aumentada
pN2	Metástases em 4 a 9 LN axilares; ou LN mamários internos clinicamente aparentes na ausência de metástases em LN axilares
pN2a	Metástases para 4 a 9 LN axilares (pelo menos um grupo de células tumorais > 2.0 mm)
pN2b	Metástases para LN mamários internos clinicamente aparentes na ausência de metástases para LN axilares
pN3	Metástases 10 ou mais LN axilares, ou em LN infraclaviculares, ou em LN mamários internos ipsilaterais clinicamente aparentes na presença de 1 ou mais LN axilares positivos; ou em mais de 3 LN axilares com micrometástases clinicamente inaparentes em LN mamários internos ou LN supraclaviculares ipsilaterais
pN3a	Metástases em 10 ou mais LN axilares (pelo menos um grupo de células tumorais > 2.0 mm); ou metástases para LN infraclaviculares
pN3b	Metástases em LN mamários internos clinicamente aparentes na presença de 1 ou mais LN axilares positivos; ou em mais de 3 LN axilares e LN mamários internos com doença microscópica detectada por DLS mas clinicamente inaparente
pN3c	Metástases em LN supraclaviculares ipsilaterais
pM – Metástases à distância	
pMx	Não avaliada
pM0	Ausência de metástases
pM1	Metástases à distância, incluindo metástases em LN supraclaviculares homolaterais

OBSERVAÇÕES:

* Se houver tumor presente na margem de ressecção macroscópica, o caso é codificado como pTx por impossibilidade de acesso ao tamanho completo do tumor.

** Doença de Paget associada a tumor subjacente é classificada de acordo com o tamanho do tumor

***Microinvasão é a extensão de células neoplásicas além da membrana basal aos tecidos adjacentes, com focos não maiores que 0,1 cm em sua maior dimensão. Quando há múltiplos focos de microinvasão, o tamanho do maior foco é utilizado para classificar a microinvasão (não deve se usada a soma de todos os focos individuais). A presença de múltiplos focos deve ser quantificada e notificada, bem como a presença de múltiplos focos maiores de carcinomas invasivos.

^ Invasão dérmica isolada (sem ulceração, nódulos satélites ou carcinoma inflamatório) não altera a categoria T. Os casos são classificados como T1, T2 ou T3, dependendo de seu tamanho.

^^ Tumor no músculo peitoral deve ser medido em conjunto com o tumor mamário contíguo para a determinação do tamanho tumoral e a categoria T final.

^^^ Carcinoma inflamatório da mama é uma entidade clínico-patológica caracterizada por eritema difuso e edema envolvendo a maior parte da pele da mama, freqüentemente sem massa palpável subjacente. A apresentação clínica é devida a êmbolos tumorais em linfáticos, apesar deles poderem não ser observados numa biópsia da pele. O diagnóstico é estabelecido pela combinação dos achados clínicos com uma biópsia evidenciando o carcinoma no parênquima mamário ou nos linfáticos dérmicos. A presença de êmbolos linfáticos dérmicos sem o quadro clínico típico não é diagnóstica de carcinoma inflamatório. Num caso de carcinoma inflamatório clínico (cT4d) se a biópsia de pele da mama for negativa e não houver carcinoma localizado subjacente mensurável, a categorização patológica deve ser pTx. Retração da pele ou do mamilo, bem como outras alterações cutâneas, exceto aquelas dos estádios T4b e T4d, podem ocorrer em tumores T1, T2 ou T3 sem afetar sua classificação.

Há situações onde o patologista não pode fazer a avaliação completa dos linfonodos (LN) em decorrência do procedimento cirúrgico realizado para a sua abordagem, ou porque os dados de procedimentos prévios não estão disponíveis ou estão incompletos. Nessas situações, deve-se classificar o estadiamento nodal como "pNx" ao invés do número do TNM.

A classificação é baseada na dissecação dos LN axilares com ou sem a dissecação dos LN sentinela. Quando a classificação for baseada apenas na dissecação dos linfonodos sentinela sem dissecação axilar subsequente, deve-se acrescentar a abreviatura (sn) à classificação, por exemplo, pN0(i+)(sn).

Células tumorais isoladas (ITC) são definidas como células únicas isoladas ou em pequenos grupos não maiores que 0,2 mm. Elas podem ser detectadas através de exame histológico de rotina, por imunoistoquímica ou métodos moleculares (RT-PCR). As ITC geralmente não mostram evidências de atividade maligna (ex: proliferação ou reação estromal).

Doença clinicamente aparente é definida pela detecção de LN através de estudos de imagem (excluindo linfocintilografia) ou através de exame clínico.

Micrometástases podem mostrar evidência histológica de atividade maligna (ex: proliferação ou reação estromal).

Anexo 5 – Sistema de graduação de Nottingham

Característica	Escore
Formação de túbulos	
Presente na maioria do tumor (> 75%)	1
Moderada: 10 a 75% do tumor	2
Mínima: < 10% do tumor	3
Pleomorfismo nuclear	
Núcleos pequenos e regulares	1
Moderada hipertrofia e irregularidade	2
Acentuada variação de tamanho, nucléolos, cromatina grosseira	3
Contagem mitótica*	
Até 12 mitoses por 10 CGA	1
Entre 13 e 24 mitoses por 10 CGA	2
Mais que 24 mitoses por 10 CGA	3
Graduação final	Soma dos escores
Grau I	3 – 5
Grau II	6 – 7
Grau III	8 – 9

* Valores ajustados para o campo microscópico utilizado neste estudo

CGA: campo de grande aumento

Fonte: Adaptado de ELSTON e ELLIS (1991)

8. REFERÊNCIAS

ACS. Cancer facts and figures 2005. Atlanta, 2005.

Agiostatidou G, Hult J, Phillips GR, Hazan RB. Differential cadherin expression: potential markers for epithelial to mesenchymal transformation during tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2007;12(2-3):127-33. Review.

Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998 Feb;11(2):155-68.

Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer*. 2006;15;106(4):743-50.

Baranwal S, Alahari SK. Molecular mechanisms controlling E-cadherin expression in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;384(1):6-11.

Berx G, Van Roy F. The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Res*. 2001;3(5):289-93.

Blanco MJ, Moreno-Bueno G, Sarrio D, Locascio A, Cano A, Palacios J, Nieto MA. Correlation of Snail expression with histological grade and lymph node status in breast carcinomas. *Oncogene*. 2002;21(20):3241-6.

Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol*. 2005 Oct 10;23(29):7350-60.

Calza S, Hall P, Auer G, Bjöhle J, Kloor S, Kronenwett U, Liu ET, Miller L, Ploner A, Smeds J, Bergh J, Pawitan Y. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res*. 2006;8(4):R34.

Cano A, Pérez-Moreno MA, Rodrigo I, Locascio A, Blanco MJ, del Barrio MG, Portillo F, Nieto MA. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat Cell Biol*. 2000;2(2):76-83.

Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329-34.

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

Carvalho SM, Soares FA, Netto MM, Nonogaki S, Castro RA. Is the Expression of Inducible (iNOS) and Endothelial (eNOS) Nitric Oxide Synthases an Early Event in Breast Carcinogenesis? *Breast J*. 2010 Jun 10. [Epub ahead of print].

Cavallaro U, Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(2):118-32.

Cavallaro U, Schaffhauser B, Christofori G. Cadherins and the tumour progression: is it all in a switch? *Cancer Lett*. 2002;176(2):123-8.

Charafe-Jauffret E, Tarpin C, Bardou VJ, Bertucci F, Ginestier C, Braud AC, Puig B, Geneix J, Hassoun J, Birnbaum D, Jacquemier J, Viens P. Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an 'inflammatory signature'. *J Pathol*. 2004;202(3):265-73.

Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1630-7.

Côme C, Magnino F, Bibeau F, De Santa Barbara P, Becker KF, Theillet C, Savagner P. Snail and slug play distinct roles during breast carcinoma progression. *Clin Cancer Res*. 2006;12(18):5395-402.

De Brot M, Soares FA, Stiepcich MM, Cúrcio VS, Gobbi H. Basal-like breast cancers: clinicopathological features and outcome. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(5):529-34.

Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.

Desprez PY, Sumida T, Coppé JP. Helix-loop-helix proteins in mammary gland development and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2003;8(2):225-39.

Dutra MC, Rezende MA, de Andrade VP, Soares FA, Ribeiro MV, de Paula EC, Gobbi H. Immunophenotype and evolution of breast carcinomas: a comparison between very young and postmenopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(2):54-60.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.

El Saghir NS, Eniu A, Carlson RW, Aziz Z, Vorobiof D, Hortobagyi GN; Breast Health Global Initiative Systemic Therapy Focus Group. Locally advanced breast cancer: treatment guideline implementation with particular attention to low- and middle-income countries. *Cancer*. 2008;113(8):2315-24.

Ellis IO, Elston CW. Tumors of the breast. In: Fletcher CDM, editor. *Diagnostic histopathology of tumors*. New York: Churchill Livingstone, 1998; p.635-89.

Elloul S, Elstrand MB, Nesland JM et al. Snail, Slug, and Smad-interacting protein 1 as novel parameters of disease aggressiveness in metastatic ovarian and breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103(8):1631-43.

Fernandes RC, Bevilacqua JL, Soares IC, Siqueira SA, Pires L, Hegg R, Carvalho FM. Coordinated expression of ER, PR and HER2 define different prognostic subtypes among poorly differentiated breast carcinomas. *Histopathology*. 2009;55(3):346-52.

Ferrini FS, Rossi MA, Neto MM, Soares FA. Schirrous invasive ductal carcinoma of the breast overexpress p53 oncoprotein. *Sao Paulo Med J*. 2001;119(1):4-6.

Fisher B, Redmond C, Brown A. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol*. (1983).

Fisher B, Slack NH, Bross IDJ et al. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer*. 1969;24:1071-80.

Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer*. 2001;91(8):1679-87.

Gilles C, Polette M, Mestdagt M, Nawrocki-Raby B, Ruggeri P, Birembaut P, Foidart JM. Transactivation of vimentin by beta-catenin in human breast cancer cells. *Cancer Res*. 2003;63(10):2658-64.

Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist*. 2003;8(6):541-52.

Greene FL. The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging. *Bull Am Coll Surg*. (2002).

Hajra KM, Chen DY, Fearon ER. The SLUG zinc-finger protein represses E-cadherin in breast cancer. *Cancer Res*. 2002;62(6):1613-8.

Haupt B, Ro JY, Schwartz MR. Basal-like breast carcinoma: a phenotypically distinct entity. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(1):130-3. Review.

Hazan RB, Phillips GR, Qiao RF, Norton L, Aaronson SA. Exogenous expression of N-cadherin in breast cancer cells induces cell migration, invasion, and metastasis. *J Cell Biol*. 2000;148(4):779-90.

Heimann R, Hellman S. Clinical progression of breast cancer malignant behavior: what to expect and when to expect it. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):591-9.

Hemavathy K, Ashraf SI, Ip YT. Snail/slugs family of repressors: slowly going into the fast lane of development and cancer. *Gene*. 2000;257(1):1-12. Review.

Hevel JM, White KA, Marletta MA. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase. Identification as a flavoprotein. *J Biol Chem*. 1991;266(34):22789-91.

Hutcheson IR, Knowlden JM, Jones HE et al. Inductive mechanisms limiting response to anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Endocr Rel Cancer*. 2006;13:S89-97.

Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(5):341-54.

Ibrahim EM, Zeeneldin AA, Sadiq BB, Ezzat AA. The present and the future of breast cancer burden in the Kingdom of Saudi Arabia. *Med Oncol*. 2008;25(4):387-93.

Klus GT, Rokaeus N, Bittner ML, Chen Y, Korz DM, Sukumar S, Schick A, Szallasi Z. Down-regulation of the desmosomal cadherin desmocollin 3 in human breast cancer. *Int J Oncol*. 2001;19(1):169-74.

Kokkinos MI, Wafai R, Wong MK, Newgreen DF, Thompson EW, Waltham M. Vimentin and epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer--observations in vitro and in vivo. *Cells Tissues Organs*. 2007;185(1-3):191-203. Review.

Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Bärklund M, Schraml P, Leighton S, Torhorst J, Mihatsch MJ, Sauter G, Kallioniemi OP. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med*. 1998;4(7):844-7.

Korsching E, Packeisen J, Liedtke C, Hungermann D, Wülfing P, van Diest PJ, Brandt B, Boecker W, Buerger H. The origin of vimentin expression in invasive breast cancer: epithelial-mesenchymal transition, myoepithelial histogenesis or histogenesis from progenitor cells with bilinear differentiation potential? *J Pathol*. 2005;206(4):451-7.

Kowalski PJ, Rubin MA, Kleer CG. E-cadherin expression in primary carcinomas of the breast and its distant metastases. *Breast Cancer Res*. 2003;5(6):R217-22.

Kurrey NK, K A, Bapat SA. Snail and Slug are major determinants of ovarian cancer invasiveness at the transcription level. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):155-65.

Kwok WK, Ling MT, Lee TW, Lau TC, Zhou C, Zhang X, et al. Up-regulation of twist in prostate cancer and its implication as a therapeutic target. *Cancer Res*. 2005;65(12):5153-62.

Larue L, Ohsugi M, Hirchenhain J, Kemler R. E-cadherin null mutant embryos fail to form a trophectoderm epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(17):8263-7.

Lo HW, Hsu SC, Xia W, Cao X, Shih JY, Wei Y, Abbruzzese JL, Hortobagyi GN, Hung MC. Epidermal growth factor receptor cooperates with signal transducer and activator of transcription 3 to induce epithelial-mesenchymal transition in cancer cells via up-regulation of TWIST gene expression. *Cancer Res*. 2007;67(19):9066-76.

Logullo AF, Nonogaki S, Pasini FS, Osório CA, Soares FA, Brentani MM. Concomitant expression of epithelial-mesenchymal transition biomarkers in breast ductal carcinoma: association with progression. *Oncol Rep*. 2010;23(2):313-20.

Louwman WJ, van Beek MW, Schapers RF, Nolthenius-Puylaert MB, van Diest PJ, Roumen RM, Coebergh JW. Long-term survival of T1 and T2 lymph node-negative breast cancer patients according to Mitotic Activity Index: a population-based study. *Int J Cancer*. 2006;118(9):2310-4.

- Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*. 2008;133(4):704-15.
- Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, Zeferino LC, Schmitt F. p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchows Arch*. 2005;447(4):688-94.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer de mama. Disponível em: <URL:<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2009/index.asp?link=mapa.asp&ID=13>>.
- Mironchik Y, Winnard PT Jr, Vesuna F, Kato Y, Wildes F, Pathak AP, Kominsky S, Artemov D, Bhujwalla Z, Van Diest P, Burger H, Glackin C, Raman V. Twist overexpression induces in vivo angiogenesis and correlates with chromosomal instability in breast cancer. *Cancer Res*. 2005;65(23):10801-9.
- Nelson WJ. Regulation of cell-cell adhesion by the cadherin-catenin complex. *Biochem Soc Trans*. 2008;36(Pt 2):149-55. Review.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367-74.
- Nieman MT, Prudoff RS, Johnson KR, Wheelock MJ. N-cadherin promotes motility in human breast cancer cells regardless of their E-cadherin expression. *J Cell Biol*. 1999;147(3):631-44.
- Nieto MA. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(3):155-66. Review.
- Palacios J, Benito N, Berraquero R, Pizarro A, Cano A, Gamallo C. Differential spatiotemporal expression of E- and P-cadherin during mouse tooth development. *Int J Dev Biol*. 1995;39(4):663-6.
- Paredes J, Correia AL, Ribeiro AS, Albergaria A, Milanezi F, Schmitt FC. P-cadherin expression in breast cancer: a review. *Breast Cancer Res*. 2007;9(5):214. Review.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
- Prasad CP, Rath G, Mathur S, Bhatnagar D, Parshad R, Ralhan R. Expression analysis of E-cadherin, Slug and GSK3beta in invasive ductal carcinoma of breast. *BMC Cancer*. 2009;9:325.

- Radice GL, Ferreira-Cornwell MC, Robinson SD, Rayburn H, Chodosh LA, Takeichi M, Hynes RO. Precocious mammary gland development in P-cadherin-deficient mice. *J Cell Biol.* 1997;139(4):1025-32.
- Radice GL, Sauer CL, Kostetskii I, Peralta Soler A, Knudsen KA. Inappropriate P-cadherin expression in the mouse mammary epithelium is compatible with normal mammary gland function. *Differentiation.* 2003;71(6):361-73.
- Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, Habashi HO, Green AR, Powe DG, El-Sayed ME, Benhasouna A, Brunet JS, Akslen LA, Evans AJ, Blamey R, Reis-Filho JS, Foulkes WD, Ellis IO. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2302-10.
- Reis-Filho JS, Milanezi F, Carvalho S, Simpson PT, Steele D, Savage K, Lambros MB, Pereira EM, Nesland JM, Lakhani SR, Schmitt FC. Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. *Breast Cancer Res.* 2005;7(6):R1028-35.
- Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM, Pereira EM, Lakhani SR, Schmitt FC. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology.* 2006;49(1):10-21.
- Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology.* 2008;52(1):108-18.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84.
- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, Hess KR, Stec J, Ayers M, Wagner P, Morandi P, Fan C, Rabiul I, Ross JS, Hortobagyi GN, Pusztai L. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5678-85.
- Sarrió D, Rodríguez-Pinilla SM, Hardisson D, Cano A, Moreno-Bueno G, Palacios J. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res.* 2008;68(4):989-97.
- Shih JY, Tsai MF, Chang TH et al. Transcription repressor slug promotes carcinoma invasion and predicts outcome of patients with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2005;11(22):8070-8.
- Shioiri M, Shida T, Koda K, Oda K, Seike K, Nishimura M, Takano S, Miyazaki M. Slug expression is an independent prognostic parameter for poor survival in colorectal carcinoma patients. *Br J Cancer.* 2006;94(12):1816-22.
- Shiozaki H, Oka H, Inoue M, Tamura S, Monden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer.* 1996;77(8):1605-13. Review.
- Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56:37-47.

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.

Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, Thun M. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(3):168-83.

Sobin LH, Wittenkind CH. TNM classificação de tumores malignos. 6th ed. Rio de Janeiro: INCA; 2006. Tumores de mama; p.137-48.

Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Feb;107(3):309-30.

Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.

Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418-23.

Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(18):10393-8.

Stiepich, MMA. Perfil das citoceratinas e sua relação com diferenciação e fatores clínico-morfológicos em carcinomas ductais SOE de mama estudados em “array de tecido” (tissue microarray – TMA). São Paulo; 2007. [Doutorado]. Fundação Antônio Prudente.

Storci G, Sansone P, Trere D et al. The basal-like breast carcinoma phenotype is regulated by SLUG gene expression. *J Pathol*. 2008;214(1):25-37.

Takeichi M, Hatta K, Nose A, Nagafuchi A. Identification of a gene family of cadherin cell adhesion molecules. *Cell Differ Dev*. 1988;25 Suppl:91-4. Review.

Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(2):131-42. Review.

Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(6):442-54. Review.

Thomas JS, Kerr GR, Jack WJ, Campbell F, McKay L, Pedersen HC, Kunkler IH, Cameron DA, Chetty U, Bartlett JM. Histological grading of invasive breast carcinoma--a simplification of existing methods in a large conservation series with long-term follow-up. *Histopathology*. 2009;55(6):724-31.

Thompson EW, Newgreen DF, Tarin D. Carcinoma invasion and metastasis: a role for epithelial-mesenchymal transition? *Cancer Res.* 2005;65(14):5991-5.

Thomsen LL, Lawton FG, Knowles RG, Beesley JE, Riveros-Moreno V, Moncada S. Nitric oxide synthase activity in human gynecological cancer. *Cancer Res.* 1994;54(5):1352-4.

Tschugguel W, Schneeberger C, Unfried G, Czerwenka K, Weninger W, Mildner M, Gruber DM, Sator MO, Waldhör T, Huber JC. Expression of inducible nitric oxide synthase in human breast cancer depends on tumor grade. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;56(2):145-51.

van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi O, Kononen J, Torhorst J, Sauter G, Zuber M, Köchli OR, Mross F, Dieterich H, Seitz R, Ross D, Botstein D, Brown P. *Am J Pathol.* 2002; 161:1991-6. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol.* 2002;161(6):1991-6.

Vialle G, Bottiglieri L. Pathological definition of triple negative breast cancer. *Eur J Cancer.* 2009;45(1):5-10.

Warwick J, Tabàr L, Vitak B, Duffy SW. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer.* 2004;100(7):1331-6.

Watanabe O, Imamura H, Shimizu T, Kinoshita J, Okabe T, Hirano A, Yoshimatsu K, Konno S, Aiba M, Ogawa K. Expression of twist and wnt in human breast cancer. *Anticancer Res.* 2004;24(6):3851-6.

Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, Holland JF, Berry DA, Falkson G, Cirrincione CT, Robbins A, Bothun S, Henderson IC, Norton L. Cancer and Leukemia Group B. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1825-35.

Wheelock MJ, Shintani Y, Maeda M, Fukumoto Y, Johnson KR. Cadherin switching. *J Cell Sci.* 2008;121(Pt 6):727-35. Review.

Yang J, Mani SA, Donaher JL, Ramaswamy S, Itzykson RA, Come C, Savagner P, Gitelman I, Richardson A, Weinberg RA. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell.* 2004;117(7):927-39.

Zaha DC, Lazăr E, Lăzureanu C. Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer. *Rom J Morphol Embryol.* 2010;51(1):85-9.

Zajchowski DA, Bartholdi MF, Gong Y, Webster L, Liu HL, Munishkin A, Beauheim C, Harvey S, Ethier SP, Johnson PH. Identification of gene expression profiles that predict the aggressive behavior of breast cancer cells. *Cancer Res.* 2001;61(13):5168-78.

Apêndice 1 – Banco de dados (Parte 1)

Sborm	Sborm_2cat	Hist_fam	hist_fam_2cat	HISTO	T	T_3cat	SBR	SBR_2cat	GNU	GNU_2cat	mitose	mitose_2cat	LN	LN_2cat	ST	ESTADIO	DataTrata	QTwoadj	QTwoadj_2cat	Quadj	QTwoj_2cat	HT	HT_2cat	RX1pre	RX1pre_2cat	RX1pos	RX1pos_2cat	Daturee	Local	QTree	FUP	REC	óbito	recorrência	sublog	subglob120	óbito120	seção	SLD	SOLANGE	ER_2CAT	PR_2CAT
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	Nulo	Nulo	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N0	0,00	3B	3	01/08/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	194	120,00	0,00	1,00	194	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	Nulo	Nulo	3	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/05/98	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00			NED	Não	0,00	0,00	116	116,00	0,00	1,00	116	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	Nulo	Nulo	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/11/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/00	Pulmão		DOD	Sim	1,00	1,00	131	120,00	0,00	1,00	89	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Irmã	1,00	CDI	Nulo	Nulo	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/06/92	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/98	SNC, Pulmão	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	104	104,00	1,00	1,00	70	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	Nulo	Nulo	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/04/99	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	105	105,00	0,00	1,00	105	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Na	0,00	CDI	Nulo	Nulo	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/05/98	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	120	120,00	0,00	1,00	120	1,00	1,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	Nulo	Nulo	3	2,00	3	2,00	3	2,00	N2	1,00	3B	3	01/07/98	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Nulo			DOD	Sim	1,00	1,00	9	9,00	1,00	1,00	6	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Irmã	1,00	CDI	Nulo	Nulo	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/03/90	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo		Sim	NED	Não	0,00	0,00	212	120,00	0,00	1,00	212	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Mãe	1,00	CDI	Nulo	Nulo	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	2A	2	01/10/00	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	83	83,00	0,00	1,00	83	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	Nulo	Nulo	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/03/96	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	78	78,00	0,00	1,00	78	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	Nulo	Nulo	3	2,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/05/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	188	120,00	0,00	1,00	188	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Tia	1,00	CDI	Nulo	Nulo	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/09/95	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/12/02	Couro Cabeludo	Sim	AWD	Sim	0,00	1,00	164	120,00	0,00	1,00	88	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00		Nulo	CDI	Nulo	Nulo	2	1,00	2	1,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	nulo!		Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo			DOD	Sim	1,00	1,00	66	66,00	1,00	1,00	66	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	0,9	1,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	2A	2	01/01/02	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			AWD	Sim	0,00	1,00	78	78,00	0,00	1,00	52	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	1,0	1,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/02/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	171	120,00	0,00	1,00	186	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	1,0	1,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	2A	2	01/03/96	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	147	120,00	0,00	1,00	147	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	1,3	1,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	2A	2	01/06/00	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	87	87,00	0,00	1,00	87	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00		Nulo	CDI	1,3	1,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	nulo!		Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo			DOD	Sim	1,00	1,00	15	15,00	0,00	1,00	12	1,00	0,00	0,00	
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	1,3	1,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N1	1,00	3B	3	01/06/95	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/10/96	Local, SNC		DOD	Sim	1,00	1,00	23	23,00	1,00	1,00	16	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	1,3	1,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	01/02/95	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/98	Osso	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	57	57,00	1,00	1,00	37	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	1,3	1,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/02/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	128	120,00	0,00	1,00	128	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	1,4	1,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N1	1,00	2A	2	01/06/00	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	90	90,00	0,00	1,00	90	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	1,5	1,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	2A	2	01/12/98	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	114	114,00	0,00	1,00	114	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00		Nulo	CDI	1,5	1,00	2	1,00	2	1,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	2A	2	nulo!		Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo			DOD	Sim	1,00	1,00	80	80,00	1,00	1,00	20	1,00	1,00	1,00	
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	1,5	1,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/06/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/02/96	FIGADO		DOD	Sim	1,00	1,00	36	36,00	1,00	1,00	56	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00		Nulo	CDI	1,6	1,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N0	0,00	3B	3	nulo!		Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo			DOD	Sim	1,00	1,00	34	34,00	1,00	1,00	29	1,00	1,00	0,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	1,6	1,00	1	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	2A	2	01/07/98	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	113	113,00	0,00	1,00	113	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	1,6	1,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N1	1,00	2A	2	01/02/98	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			AWD	Sim	0,00	1,00	125	120,00	0,00	1,00	92	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Prima	1,00	CDI	1,7	1,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/04/99	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	109	109,00	0,00	1,00	109	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	1,8	1,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	2A	2	01/04/02	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	58	58,00	0,00	0,00	58	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	1,8	1,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	2A	2	01/12/91	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/94	Osso, Pulmão		DOD	Sim	1,00	1,00	39	39,00	1,00	1,00	32	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	1,8	1,00	2	1,00	2	1,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	2A	2	01/05/95	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	101	101,00	0,00	1,00	101	1,00	1,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	1,8	1,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	2A	2	01/01/92	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	195	120,00	0,00	1,00	195	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	2,0	1,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	2A	2	01/03/96	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	129	120,00	0,00	1,00	129	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	2,0	1,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/08/95	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	155	120,00	0,00	1,00	155	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	2,0	1,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/05/93	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/11/94	LN	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	30	30,00	1,00	1,00	18	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00																																									

...continuação

Sthorm	thorma_2cat	hist_fam	hist_fam_2cat	HISTO	T	_3cat	SBR	SBR_2cat	GNU	GNU_2cat	mitose	mitose_2cat	LN	LN_2cat	ST	ESTADIO	DataTrata	QTneoadi	QTneoadi_2cat	Quadj	QTadj_2cat	HT	HT_2cat	RXTPre	RXTPre_2cat	RXTPos	RXTPos_2cat	Datarec	Local	QTrec	RUP	REC	bito	recorrência	oblogog	oblogobl20	bito20	seção	SLD	SOJANCE	ER_2CAT	PR_2CAT			
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	2,5	2,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	01/04/97	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			AWD	Sim	0,00	1,00	133	120,00	0,00	1,00	102	1,00	1,00	0,00	1,00	
Pós	2,00			Nulo	CDI	2,5	2,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	nulo!	Nulo		Nulo		Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo				NED	Não	0,00	0,00	149	120,00	0,00	1,00	149	1,00	0,00	0,00	0,00	
Pré	1,00	Tias		1,00	CDI	2,5	2,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/10/95	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	150	120,00	0,00	1,00	150	1,00	0,00	0,00	0,00	
Pré	1,00			Nulo	CDI	2,5	2,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N0	0,00	2A	2	nulo!	Nulo		Nulo		Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo				NED	Não	0,00	0,00	111	111,00	0,00	1,00	111	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pré	1,00	Não		0,00	CDI	2,5	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/09/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			DOD	Sim	1,00	1,00	190	120,00	0,00	1,00	172	1,00	1,00	0,00	0,00	
Pré	1,00			Nulo	CDI	2,5	2,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N0	0,00	2A	2	nulo!	Nulo		Nulo		Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo				NED	Não	0,00	0,00	68	68,00	0,00	1,00	68	1,00	0,00	0,00	0,00	
Pré	1,00	Não		0,00	CDI	2,5	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/04/96	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	104	104,00	0,00	1,00	104	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pré	1,00	Não		0,00	CDI	2,5	2,00	1	1,00	2	1,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/01/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/09/93	Osso			DOD	Sim	1,00	1,00	80	80,00	1,00	1,00	20	1,00	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não		0,00	CDI	2,5	2,00	2	1,00	2	1,00	2	2,00	N0	0,00	2A	2	01/05/97	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/99	Osso		Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	38	38,00	1,00	1,00	24	1,00	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não		0,00	CDI	2,5	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N1	1,00	3B	3	01/04/98	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	120	120,00	0,00	1,00	181	1,00	0,00	0,00	0,00	
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	2,6	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/02/97	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/99	LN, Pele, Osso		Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	50	50,00	1,00	1,00	25	1,00	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	2,6	2,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N0	0,00	3B	3	01/06/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	136	120,00	0,00	1,00	136	1,00	1,00	0,00	0,00	
Pós	2,00	Sim		1,00	CDI	2,6	2,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	01/10/94	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/06/98			DOD	Sim	1,00	1,00	47	47,00	1,00	1,00	45	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	2,6	2,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	01/05/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/10/93	Osso			DOD	Sim	1,00	1,00	186	120,00	0,00	1,00	85	1,00	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	2,6	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/12/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/99	Osso, LNCTL		Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	94	94,00	1,00	1,00	54	1,00	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não		0,00	CDI	2,7	2,00	1	1,00	1	1,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/04/98	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	64	64,00	0,00	1,00	33	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pré	1,00			Nulo	CDI	2,7	2,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N0	0,00	2A	2	nulo!	Nulo		Nulo		Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo				NED	Não	0,00	0,00	47	47,00	0,00	0,00	47	1,00	0,00	0,00	0,00	
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	2,8	2,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	01/11/92	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Sim	0,00	1,00	144	120,00	0,00	1,00	144	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/07/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/07/95	Osso			DOD	Sim	1,00	1,00	61	61,00	1,00	1,00	49	1,00	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/02/98	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	104	104,00	0,00	1,00	104	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/07/98	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			AWD	Sim	0,00	0,00	91	91,00	0,00	1,00	75	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/10/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			DOC	Não	1,00	0,00	133	120,00	0,00	1,00	133	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/09/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	214	120,00	0,00	1,00	214	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00			Nulo	CDI	3,0	2,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	nulo!	Nulo		Nulo		Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo				DOD	Sim	1,00	1,00	96	96,00	1,00	1,00	43	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/07/90	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/11/92	Osso, Fígado		Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	76	76,00	1,00	1,00	28	1,00	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Tia		1,00	CDI	3,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/06/94	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/95	Pleura, Osso			DOD	Sim	1,00	1,00	21	21,00	1,00	1,00	14	1,00	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/04/98	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	01/11/02	Pulmão, Osso			DOD	Sim	1,00	1,00	67	67,00	1,00	1,00	56	1,00	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N0	0,00	2A	2	01/05/92	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	193	120,00	0,00	1,00	193	1,00	0,00	0,00	0,00	
Pré	1,00			Nulo	CDI	3,0	2,00	2	1,00	2	1,00	Nulo	Nulo	N0	0,00	2A	2	nulo!	Nulo		Nulo		Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo				DOD	Sim	1,00	1,00	143	120,00	0,00	1,00	89	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pré	1,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/07/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	181	120,00	0,00	1,00	14	1,00	1,00	1,00	1,00	
Na	Nulo	Na		0,00	CDI	3,0	2,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/03/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	63	63,00	0,00	1,00	63	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pré	1,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/04/91	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	206	120,00	0,00	1,00	206	1,00	0,00	0,00	0,00	
Pré	1,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/07/95	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	01/07/96	Osso, Pulmão		Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	24	24,00	1,00	1,00	12	1,00	0,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/10/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	140	120,00	0,00	1,00	140	1,00	1,00	1,00	1,00	
Pré	1,00	Não		0,00	CDI	3,0	2,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N0	0,00	2A	2	01/06/92	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/02	Fígado															

...continuação

Storm	Storm_2cat	Hist_fam	hist_fam_2cat	HISTO	T	T_2cat	SBR	SBR_2cat	GNU	GNU_2cat	mitose	mitose_2cat	LN	LN_2cat	ST	ESTADIO	DataData	QTnonadj	QTnonadj_2cat	Quadj	QTadj_2cat	HT	HT_2cat	RXtpre	RXtpre_2cat	RXtpos	RXtpos_2cat	Datarec	Local	QTrec	FUP	REC	óbito	recorrência	solglog	solglog120	óbito120	seleção	SLD	SOLANGE	ER_2CAT	PR_2CAT
Pré	1,00	Mãe	1,00	CDI	3,5	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/04/97	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	76	76,00	0,00	1,00	76	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	3,5	2,00	2	1,00	2	1,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/12/90	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	01/10/90	Pulmão, LNCTL	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	134	120,00	0,00	1,00	0	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	3,5	2,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/11/88	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	01/01/90	Mama CTL, Osso	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	54	54,00	1,00	1,00	14	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	3,5	2,00	2	1,00	3	2,00	2	2,00	N0	0,00	2A	2	01/05/90	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/11/92		Ht	DOD	Sim	1,00	1,00	48	48,00	1,00	1,00	31	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	3,5	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/08/95	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	156	120,00	0,00	1,00	156	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	3,7	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N0	0,00	3B	3	01/08/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	182	120,00	0,00	1,00	182	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	3,7	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/02/94	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	163	120,00	0,00	1,00	163	1,00	1,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	3,8	2,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	01/09/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	156	120,00	0,00	1,00	156	1,00	1,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	3,8	2,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/08/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/07/01	Pleura, Ovário, Osso	Sim	AWD	Sim	0,00	1,00	166	120,00	0,00	1,00	84	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Irmã	1,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/04/97	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/00	Fígado	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	43	43,00	1,00	1,00	41	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/10/00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			AWD	Não	0,00	1,00	79	79,00	0,00	1,00	71	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/12/93	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/95	SNC	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	22	22,00	1,00	1,00	17	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	01/03/95	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Nulo			NED	Não	0,00	1,00	154	120,00	0,00	1,00	154	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Prima	1,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/06/98	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/11/00	Osso, Pulmão	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	37	37,00	1,00	1,00	29	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/04/96	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/10/98	SNC, Osso		DOD	Sim	1,00	1,00	41	41,00	1,00	1,00	30	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Prima	1,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	2	1,00	2	2,00	N0	0,00	2A	2	01/12/93	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	102	102,00	0,00	1,00	102	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N0	0,00	2A	2	01/06/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	201	120,00	0,00	1,00	201	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	1	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/05/90	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	01/10/91	Osso	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	34	34,00	1,00	1,00	17	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Irmã	1,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/01/90	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/10/93	Osso, Couro Cab	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	82	82,00	1,00	1,00	46	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/06/95	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	01/02/99	Osso		DOD	Sim	1,00	1,00	72	72,00	1,00	1,00	45	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N1	1,00	3B	3	01/06/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/04/98	Pleura		AWD	Sim	0,00	1,00	84	84,00	0,00	1,00	71	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Prima	1,00	CDI	4,0	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N0	0,00	3B	3	01/03/99	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			DOC	Não	1,00	0,00	86	86,00	1,00	1,00	86	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/08/91	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	204	120,00	0,00	1,00	204	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	01/04/91	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/92	Fígado		DOC	Não	1,00	0,00	197	120,00	0,00	1,00	197	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/08/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/01/96	Pulmão, osso	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	51	51,00	1,00	1,00	42	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/07/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			DOD	Sim	1,00	1,00	142	120,00	0,00	1,00	142	1,00	1,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	01/06/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	193	120,00	0,00	1,00	193	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/09/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			DOC	Não	1,00	0,00	93	93,00	1,00	1,00	93	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/03/91	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/04/91	Osso, fígado	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	87	87,00	1,00	1,00	1	1,00	1,00	0,00
Pré	1,00	Nulo	1,00	CDI	4,0	2,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	nulo!	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo			DOD	Sim	1,00	1,00	36	36,00	1,00	1,00	26	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Tia	1,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/08/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	110	110,00	0,00	1,00	110	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/01/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	83	83,00	0,00	1,00	73	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/01/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/92	Osso	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	22	22,00	1,00	1,00	16	1,00	0,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	4,0	2,00	2	1,00	2	1,00	Nulo	Nulo		Nulo	2A	2	01/01/95	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	106	106,00	0,00	1,00	106	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Avó, tia	1,00	CDI	4,1	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/08/97	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/11/01	SNC, Pulmão, Osso		DOD	Sim	1,00	1,00	74	74,00	1,00	1,00	52	1,00	1,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	4,2	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N0																													

...continuação

Sthorm	thorma_2cat	flist_fam	hist_fam_2cat	HISTO	F	_2cat	SBR	SBR_2cat	GNU	GNU_2cat	mitose	mitose_2cat	LN	LN_2cat	ST	ESTADIO	DataTrata	QTneoadj	QTneoadj_2cat	Quadj	QTadj_2cat	HT	HT_2cat	RXTPre	RXTPre_2cat	RXTPos	RXTPos_2cat	Datarec	Local	QTtree	FUP	REC	bito	recorrência	obloglog	oblogbi120	bito120	seleção	SLD	SOJANCE	BR_2CAT	PR_2CAT
Pós	2,00		Nulo	CDI	4,8	2,00	1	1,00	2	1,00	Nulo	Nulo	N0	0,00	2A	2	nulo!														NED	Não	0,00	0,00	110	110,00	0,00	1,00	110	1,00	1,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	4,8	2,00	2	1,00	2	1,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	01/06/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/96	Peritoneo		DOD	Sim	1,00	1,00	36	36,00	1,00	1,00	11	1,00	1,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	4,8	2,00	3	2,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/09/97	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	01/10/01	Parede Tor		NED	Sim	0,00	1,00	138	120,00	0,00	1,00	50	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,0	2,00	2	1,00	Nulo	Nulo	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	01/09/93	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00				DOD	Sim	1,00	1,00	19	19,00	1,00	1,00	4	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00		Nulo	CDI	5,0	2,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N0	0,00	2A	2	nulo!		Nulo		Nulo		Nulo		Nulo		Nulo			DOD	Sim	1,00	1,00	76	76,00	1,00	1,00	70	1,00	1,00	0,00	
Pós	2,00	Irmã	1,00	CDI	5,0	2,00	2	1,00	2	1,00	2	2,00	N1	1,00	3B	3	01/03/91	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/01/92	Pulmão	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	21	21,00	1,00	1,00	10	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,0	2,00	Nulo	Nulo	2	1,00	Nulo	Nulo		Nulo	3B	3	01/02/95	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Nulo			DOC	Sim	1,00	1,00	114	114,00	1,00	1,00	85	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,0	2,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/09/92	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/09/94	Osso, Pulmão, Mediat		DOD	Sim	1,00	1,00	43	43,00	1,00	1,00	24	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Irmã	1,00	CDI	5,0	2,00	2	1,00	2	1,00	2	2,00	N0	0,00	3B	3	01/07/90	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/04/93	Osso, pulmão	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	26	26,00	1,00	1,00	34	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,0	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N1	1,00	3B	3	01/08/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	163	120,00	0,00	1,00	163	1,00	0,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,0	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N1	1,00	3B	3	01/10/91	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	146	120,00	0,00	1,00	146	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,0	2,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/10/84	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			DOC	Não	1,00	0,00	169	120,00	0,00	1,00	169	1,00	0,00	Nulo
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/06/92	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	01/02/94	Osso, pulmão		DOD	Sim	1,00	1,00	33	33,00	1,00	1,00	20	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00		Nulo	CDI	5,0	2,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo		Nulo	3B	3	nulo!		Nulo		Nulo		Nulo		Nulo		Nulo			DOD	Sim	1,00	1,00	24	24,00	1,00	1,00	15	1,00	0,00	0,00	
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	5,0	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N0	0,00	2A	2	01/12/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00				NED	Não	0,00	0,00	208	120,00	0,00	1,00	208	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	5,0	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N1	1,00	3B	3	01/01/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/10/93	Osso		DOD	Sim	1,00	1,00	39	39,00	1,00	1,00	21	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Prima (2)	1,00	CDI	5,0	2,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	01/08/92	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	280	120,00	0,00	1,00	280	1,00	0,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,0	2,00	3	2,00	3	2,00	1	1,00		Nulo	2A	2	01/05/96	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Nulo			DOC	Na	1,00	0,00	60	60,00	1,00	1,00	60	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Irmã	1,00	CDI	5,0	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N0	0,00	3B	3	01/01/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/01	Peritoneo		DOD	Sim	1,00	1,00	123	120,00	0,00	1,00	114	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,0	2,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	2A	2	01/02/90	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	01/03/97	Pulmão, osso	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	109	109,00	1,00	1,00	86	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Irmã	1,00	CDI	5,0	2,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/03/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/12/91	LN Cervical	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	17	17,00	1,00	1,00	9	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Tia	1,00	CDI	5,0	2,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/02/99	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/03	LN Cervical	Sim	AWD	Sim	0,00	1,00	113	113,00	0,00	1,00	50	1,00	1,00	0,00
Pre	1,00	Não	0,00	CDI	5,2	3,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/09/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/99	Pleura	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	66	66,00	1,00	1,00	60	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Mãe,irmã	1,00	CDI	5,5	3,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/05/94	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	01/12/96	Osso		DOD	Sim	1,00	1,00	37	37,00	1,00	1,00	32	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Prima	1,00	CDI	5,5	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/09/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/92	Pulmão	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	28	28,00	1,00	1,00	23	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,5	3,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/09/91	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	192	120,00	0,00	1,00	192	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,5	3,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	01/12/94	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/96	Pulmão, Osso		DOD	Sim	1,00	1,00	31	31,00	1,00	1,00	17	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Irmã	1,00	CDI	5,5	3,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/02/92	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/97	Osso		AWD	Sim	0,00	1,00	201	120,00	0,00	1,00	62	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	5,5	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/07/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	01/01/93			DOD	Sim	1,00	1,00	24	24,00	1,00	1,00	18	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	5,5	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N1	1,00	3B	3	01/12/95	Não	0,00	OO	Nulo	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/11/91	Mama CTL	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	48	48,00	1,00	1,00	23	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	5,5	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/06/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/01/91	Osso, Fígado, SNC	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	19	19,00	1,00	1,00	7	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	5,5	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/05/94	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/97	Pulmão		DOD	Sim	1,00	1,00	47	47,00	1,00	1,00	35	1,00	1,00	0,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	5,5	3,00	2	1,00	3	2,00	2	2,00	N1	1,00	3B	3	01/01/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	226	120,00	0,00	1,00	226	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Mãe	1,00	CDI	5,7	3,00	1	1,00	2	1,00	Nulo	Nulo		Nulo	3B	3	01/01/55	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Nulo			DOD	Sim	1,00	1,00	83	83,00	1,00	1,00	23	1,00	1,00	1,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	6,0	3,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	01/03/94	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	38	38,00	0,00	0,00	38	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	6,0	3,00	2	1,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	01/08/92	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			DOD	Não	1,									

...conclusão

Sthorm	thorn_2cat	thst_fam	thst_fam_2cat	HISTO	T	_3cat	SBR	SBR_2cat	GNU	GNU_2cat	mitose	mitose_2cat	LN	LN_2cat	ST	ESTÁDIO	DataTrata	QTneoadi	QTneoadi_2cat	Quadj	QTadj_2cat	HT	HT_2cat	RXTPre	RXTPre_2cat	RXTpos	RXTpos_2cat	Datarec	Local	QTtree	FUP	REC	bito	recorrência	oblog	oblogbi20	bito20	seleção	SLD	SOJANCE	ER_2CAT	PR_2CAT		
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	7,0	3,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/05/90	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/94	Pleura, LN CTL	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	153	120,00	0,00	1,00	47	1,00	1,00	1,00		
Pré	1,00	Tia	1,00	CDI	7,0	3,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/11/90	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/96	Osso,SNC,Mama,CTL	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	102	102,00	1,00	1,00	62	1,00	1,00	1,00		
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	7,0	3,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/06/96	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	01/02/98	Osso		DOD	Não	1,00	0,00	25	25,00	1,00	1,00	20	1,00	0,00	0,00		
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	7,0	3,00	1	1,00	1	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/05/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/06/94	Osso	Não	AWD	Sim	0,00	1,00	77	77,00	0,00	1,00	50	1,00	1,00	1,00		
Pré	1,00	Tia	1,00	CDI	7,0	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/04/97	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/09/00	Osso, parede		DOD	Sim	1,00	1,00	55	55,00	1,00	1,00	42	1,00	1,00	0,00		
Pré	1,00	Avó,mãe	1,00	CDI	7,0	3,00	2	1,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/09/91	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/07/93	Osso, pulmão		DOD	Sim	1,00	1,00	72	72,00	1,00	1,00	22	1,00	0,00	1,00		
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	7,2	3,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/02/97	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo			NED	Não	0,00	0,00	90	90,00	0,00	1,00	90	1,00	0,00	0,00		
Pós	2,00		Nulo	CDI	7,5	3,00	2	1,00	2	1,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3		Nulo		Nulo		Nulo		Nulo		Nulo		01/04/96	Figado			DOD	Sim	1,00	1,00	44	44,00	1,00	1,00	6	1,00	1,00	0,00	
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	7,5	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/03/95	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/01/98	Pleura			DOD	Sim	1,00	1,00	46	46,00	1,00	1,00	35	1,00	0,00	0,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	8,0	3,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/06/94	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00		Nulo			DOC	Não	1,00	0,00	70	70,00	1,00	1,00	70	1,00	1,00	0,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	8,0	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/01/90	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/04/91	Local, osso	Não		DOD	Sim	1,00	1,00	44	44,00	1,00	1,00	15	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	8,0	3,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	01/07/94	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01-jul-94	Figado			DOD	Sim	1,00	1,00	8	8,00	1,00	1,00	0	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Prima	1,00	CDI	8,0	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/11/90	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/91	Figado	Não		DOD	Sim	1,00	1,00	10	10,00	1,00	1,00	6	1,00	0,00	1,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	8,0	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/09/90	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/06/93	Osso,Figado,Pulmão	Sim		DOD	Sim	1,00	1,00	167	120,00	0,00	1,00	33	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	8,0	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/03/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	01/09/91	Local, Pulmão	Não		DOD	Sim	1,00	1,00	20	20,00	1,00	1,00	18	1,00	0,00	0,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	8,0	3,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/11/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/99	Pele, Pulmão			DOD	Sim	1,00	1,00	86	86,00	1,00	1,00	77	1,00	0,00	0,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	8,0	3,00	2	1,00	3	2,00	2	2,00	N2	1,00	3B	3	01/11/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/92	Pulmão, Figado	Não		DOD	Sim	1,00	1,00	24	24,00	1,00	1,00	18	1,00	0,00	0,00	
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	8,0	3,00	2	1,00	2	1,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	01/12/95	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo				DOD	Sim	1,00	1,00	15	15,00	1,00	1,00	10	1,00	0,00	0,00	
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	8,0	3,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/05/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/02/91	Osso,Pleura, FSC	Sim		DOD	Sim	1,00	1,00	11	11,00	1,00	1,00	9	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	8,5	3,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/07/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo				NED	Não	0,00	0,00	171	120,00	0,00	1,00	171	1,00	1,00	1,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	8,7	3,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/04/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/01/95	Figado	Sim			DOD	Sim	1,00	1,00	20	20,00	1,00	1,00	9	1,00	1,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	9,0	3,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/05/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/10/92	SNC			DOD	Sim	1,00	1,00	22	22,00	1,00	1,00	5	1,00	0,00	0,00	
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	9,0	3,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N1	1,00	3B	3	01/08/93	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/01/95	Figado	Sim			DOD	Sim	1,00	1,00	49	49,00	1,00	1,00	19	1,00	0,00	0,00
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	9,5	3,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/05/95	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/06/98	Figado	Não		DOD	Sim	1,00	1,00	42	42,00	1,00	1,00	38	1,00	0,00	0,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	10,0	3,00	3	2,00	3	2,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	01/02/95	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/07/95	Local, Osso, LN	Sim			DOD	Sim	1,00	1,00	11	11,00	1,00	1,00	5	1,00	0,00	0,00
Pré	1,00	Irmã	1,00	CDI	10,0	3,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/12/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo				NED	Não	0,00	0,00	210	120,00	0,00	1,00	210	1,00	0,00	0,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	10,0	3,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/01/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo				NED	Não	0,00	0,00	185	120,00	0,00	1,00	185	1,00	1,00	0,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	11,0	3,00	2	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/03/94	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/07/95	Osso	Sim			DOD	Sim	1,00	1,00	25	25,00	1,00	1,00	16	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	11,0	3,00	3	2,00	3	2,00	2	2,00	N0	0,00	3B	3	01/07/83	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/97	Pulmão	35489		DOD	Sim	1,00	1,00	189	120,00	0,00	1,00	166	1,00	Nulo	Nulo	
Pós	2,00	Mãe	1,00	CDI	12,0	3,00	1	1,00	2	1,00	1	1,00	N2	1,00	3B	3	01/10/90	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	01/10/90	Figado, osso	Não		DOD	Sim	1,00	1,00	10	10,00	1,00	1,00	0	1,00	0,00	0,00	
Pós	2,00	Não	0,00	CDI	13,0	3,00	3	2,00	3	2,00	1	1,00	N1	1,00	3B	3	01/05/95	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	01/06/95	Figado			DOD	Sim	1,00	1,00	93	93,00	1,00	1,00	4	1,00	0,00	0,00	
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	13,5	3,00	3	2,00	3	2,00	3	2,00	N1	1,00	3B	3	01/04/90	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/94	Pulmão	Sim			DOD	Sim	1,00	1,00	104	104,00	1,00	1,00	53	1,00	1,00	1,00
Pré	1,00	Não	0,00	CDI	14,0	3,00	2	1,00	3	2,00	1	1,00	N0	0,00	3B	3	01/03/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/04/90	Pulmão, SNC	Não		DOD	Sim	1,00	1,00	338	120,00	0,00	1,00	1	1,00	0,00	0,00	
Pós	2,00	Irmã	1,00	CDI	17,0	3,00	2	1,00	2	1,00	Nulo	Nulo	N2	1,00	3B	3	01/11/94	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Nulo				NED	Não	0,00	0,00	102	102,00	0,00	1,00	102	1,00	1,00	0,00	

Apêndice 1 – Banco de dados (Parte 2)

ESTÁDIO	DataTrata	Q'tweoadj	Q'tweoadj_2cat	Q'tadaj	Q'tadaj_2cat	HT	HT_2cat	KXTPre	KXTPre_2cat	KXTPos	KXTPos_2cat	Datavac	Local	Q'Trec	FUP	REC	dbito	recorrência	soseglog	soseglogb120	dbito120	seleção	SLD	SOLANGE	ER_2CAT	PR_2CAT	HER2_2CAT	EGFR_A_2CAT	PGN_2CAT	CK56_2CAT	CK19_2CAT	CK14_2CAT	PCAD_2CAT	P53_2CAT	CK8_2CAT	NOS2_2CAT	ECAD_2CAT	NCAD_2CAT	VIMEN_2CAT	TWIST_2CAT	SNALLI_2CAT	SLUNG_2CAT	luminal_A	luminal_B	superHER2	tripleong	basal	filter_5					
3	01/08/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	Pulmão SNC, pulmão	Sim	NED	Não	0,00	0,00	194	120,00	0,00	1,00	194	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1					
2	01/05/98	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			NED	Não	0,00	0,00	116	116,00	0,00	1,00	116	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0						
3	01/11/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/00			DOD	Sim	1,00	1,00	131	120,00	0,00	1,00	89	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	--	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1						
3	01/06/92	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/98			DOD	Sim	1,00	1,00	104	104,00	1,00	1,00	70	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1				
3	01/04/99	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			NED	Não	0,00	0,00	105	105,00	0,00	1,00	105	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	--	0,00	--	1,00	1,00	--	--	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1					
3	01/05/98	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	Couro cabeludo	Sim	NED	Não	0,00	0,00	120	120,00	0,00	1,00	120	1,00	1,00	0,00	1,00	--	0,00	--	0,00	--	1,00	--	1,00	1,00	1,00	--	--	--	--	--	--	--	--	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	--	1	
3	01/07/98	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	--			DOD	Sim	1,00	1,00	9	9,00	1,00	1,00	6	1,00	0,00	0,00	0,00	--	0,00	--	0,00	0,00	0,00	--	1,00	--	1,00	1,00	--	--	--	--	--	--	0,00	0,00	0,00	1,00	--	1			
3	01/03/90	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			NED	Não	0,00	0,00	212	120,00	0,00	1,00	212	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1				
2	01/10/00	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			NED	Não	0,00	0,00	83	83,00	0,00	1,00	83	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0			
3	01/03/96	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			NED	Não	0,00	0,00	78	78,00	0,00	1,00	78	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	--	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1			
3	01/05/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	01/12/02	Sim	NED	Não	0,00	0,00	188	120,00	0,00	1,00	188	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1		
2	01/09/95	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/12/02			AWD	Sim	0,00	1,00	164	120,00	0,00	1,00	88	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0				
3	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--			DOD	Sim	1,00	1,00	66	66,00	1,00	1,00	66	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0		
2	01/01/02	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			AWD	Sim	0,00	1,00	78	78,00	0,00	1,00	52	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0		
3	01/02/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	Local, SNC Osso	Sim	NED	Não	0,00	0,00	171	120,00	0,00	1,00	186	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1	
2	01/03/96	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			NED	Não	0,00	0,00	147	120,00	0,00	1,00	147	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0				
2	01/06/00	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			NED	Não	0,00	0,00	87	87,00	0,00	1,00	87	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0		
3	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--			DOD	Sim	1,00	1,00	15	15,00	1,00	1,00	12	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	--	0,00	0,00	0,00	--	1,00	1,00	1,00	--	--	--	--	--	--	--	--	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1			
3	01/06/95	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/10/96	Osso, pulmão	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	23	23,00	1,00	1,00	16	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	--	1,00	1,00	1,00	0,00	--	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	--	1						
3	01/02/95	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/98			DOD	Sim	1,00	1,00	57	57,00	1,00	1,00	37	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	--	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	--	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1				
3	01/02/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			NED	Não	0,00	0,00	128	120,00	0,00	1,00	128	1,00	0,00	0,00	0,00	--	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	--	--	--	--	--	--	1,00	0,00	0,00	1,00	--	1					
2	01/06/00	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			NED	Não	0,00	0,00	90	90,00	0,00	1,00	90	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0				
2	01/12/98	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			NED	Não	0,00	0,00	114	114,00	0,00	1,00	114	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0				
2	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	Figado		DOD	Sim	1,00	1,00	80	80,00	1,00	1,00	20	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0
3	01/06/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/02/96			DOD	Sim	1																																				

ESTÁDIO		Data1rta	Q1rweadj	Q1rweadj_2cat	Q1r1adj	Q1r1adj_2cat	HT	HT_2cat	RX1rpre	RX1rpre_2cat	RX1rpos	RX1rpos_2cat	Datarrce	Local	Q1rree	FUP	REC	óboto	recurrência	sublog	sublogob120	óboto120	seleção	SLD	SOLANGE	ER_2CAT	PR_2CAT	HER2_2CAT	EGRA_A_2CAT	PK3N_2CAT	CK36_2CAT	CK18_2CAT	CK14_2CAT	PCAD_2CAT	PS3_2CAT	CK3_2CAT	NO32_2CAT	ECAD_2CAT	NCAD_2CAT	VIMEN_2CAT	TWIST_2CAT	SNAIL1_2CAT	SLUNG_2CAT	luminal_A	luminal_B	superHER2	triplo neg	basal	filter_3		
2		01/09/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		DOD	Sim	1,00	1,00	190	120,00	0,00	1,00	172	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0	
2		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--		NED	Não	0,00	0,00	68	68,00	0,00	1,00	68	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0	
2		01/04/96	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		NED	Não	0,00	0,00	104	104,00	0,00	1,00	104	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	
2		01/01/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/09/93	Osso		DOD	Sim	1,00	1,00	80	80,00	0,00	1,00	20	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	
2		01/05/97	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/99	Osso		DOD	Sim	1,00	1,00	38	38,00	0,00	1,00	24	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0		
2		01/04/98	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		NED	Não	0,00	0,00	120	120,00	0,00	1,00	181	1,00	0,00	0,00	1,00	--	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	--	--	--	--	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0	
2		01/02/97	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/99	LN, pele, osso		DOD	Sim	1,00	1,00	50	50,00	0,00	1,00	25	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	--	0,00	--	--	0,00	--	--	--	--	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0		
3		01/06/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		NED	Não	0,00	0,00	136	120,00	0,00	1,00	136	1,00	1,00	0,00	0,00	--	0,00	0,00	--	--	1,00	1,00	--	--	--	--	--	--	--	--	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0		
3		01/10/94	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/06/98	--		DOD	Sim	1,00	1,00	47	47,00	0,00	1,00	45	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0		
3		01/05/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/10/93	Osso		DOD	Sim	1,00	1,00	186	120,00	0,00	1,00	85	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	
3		01/12/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/99	Osso, LNC1L		DOD	Sim	1,00	1,00	94	94,00	0,00	1,00	54	1,00	1,00	1,00	0,00	--	0,00	0,00	0,00	--	1,00	1,00	--	--	--	--	--	--	--	--	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	
3		01/04/98	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		NED	Não	0,00	0,00	64	64,00	0,00	1,00	33	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0			
2		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--		NED	Não	0,00	0,00	47	47,00	0,00	0,00	47	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0			
3		01/11/92	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		NED	Sim	0,00	1,00	144	120,00	0,00	1,00	144	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	
3		01/07/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/07/95	Osso		DOD	Sim	1,00	1,00	61	61,00	0,00	1,00	49	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0		
2		01/02/98	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		NED	Não	0,00	0,00	104	104,00	0,00	1,00	104	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	--	1,00	--	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0		
2		01/07/98	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		AWD	Sim	0,00	1,00	91	91,00	0,00	1,00	75	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0			
2		01/10/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		DOC	Não	1,00	0,00	133	120,00	0,00	1,00	133	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0			
3		01/09/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		NED	Não	0,00	0,00	214	120,00	0,00	1,00	214	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0		
3		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--		DOD	Sim	1,00	1,00	96	96,00	0,00	1,00	43	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0		
3		01/07/90	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/11/92	Osso, fígado		DOD	Sim	1,00	1,00	76	76,00	0,00	1,00	28	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0		
3		01/06/94	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/95	Pleura, osso		DOD	Sim	1,00	1,00	21	21,00	0,00	1,00	14	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0		
2		01/04/98	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	01/11/02	Pulmão, osso		DOD	Sim	1,00	1,00	67	67,00	0,00	1,00	56	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0		
2		01/05/92	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		NED	Não	0,00	0,00	193	120,00	0,00	1,00	193	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0		
2		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--		DOD	Sim	1,00	1,00	143	120,00	0,00	1,00	89	1,00	1,00	1,00	0,00	--	0,00	0,00	1,00	0,00	--	1,00	0,00	--	--	1,00	0,00	--	--	--	--	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	
3		01/07/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		NED	Não	0,00	0,00	181	120,00	0,00	1,00	14	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	--	1,00	0,00	--	0,00	0,00	--	0,00	0,00	1,00	--	1,00	0,00	0,00	0,00	0	
2		01/03/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	--	--		NED	Não	0,00	0,00	63	63,00	0,00	1,00	63	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0			
3		01/04/91	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		NED	Não	0,00	0,00	206	120,00	0,00	1,00	206	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0		
3		01/07/95	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	01/07/96	Osso, pulmão		DOD	Sim	1,00	1,00	24	24,00	0,00	1,00	12	1,00	0,00	0,00	0,00	--	0,00	0,00	1,00	0,00	--	1,00	0,00	--	--	1,00	--	--	--	--	0,00	--	1,00	0,00	0,00	1,00	--	1
2		01/10/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	--		NED	Não	0,00	0,00	140	120,00</																														

Continua..

ESTÁDIO	Data1Data	Q1Tweadj	Q1Tweadj_2cat	Q1Tadj	Q1Tadj_2cat	HT	HT_2cat	RX1Pre	RX1Pre_2cat	RX1Pos	RX1Pos_2cat	Datarec	Local	Q1Tree	FUP	REC	óbito	recorrência	sublog	subglobal20	óbito120	seção	SLD	SOLANGE	ER_2CAT	PR_2CAT	HER2_2CAT	EGRA_A_2CAT	PG3N_2CAT	CK36_2CAT	CK18_2CAT	CK14_2CAT	PCAD_2CAT	PS3_2CAT	CK3_2CAT	NOS2_2CAT	ECAD_2CAT	NCAD_2CAT	VIMEN_2CAT	TWIST_2CAT	SNAIL1_2CAT	SLUNG_2CAT	luminal_A	luminal_B	superHER2	triplog	basal	filter_3	
2	01/02/94	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	--			NED	Não	0,00	0,00	163	120,00	0,00	163	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	--	--	1,00	--	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	
3	01/09/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			NED	Não	0,00	0,00	156	120,00	0,00	156	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	--	--	1,00	--	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	
3	01/08/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/07/01	Pleura, ovário, osso	Sim	AWD	Sim	0,00	1,00	166	120,00	0,00	84	1,00	0,00	0,00	0,00	--	0,00	0,00	1,00	1,00	--	1,00	1,00	--	--	--	--	--	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1		
3	01/04/97	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/00	Fígado	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	43	43,00	1,00	41	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1		
2	01/10/00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--			AOD	Não	0,00	1,00	79	79,00	0,00	71	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	--	--	--	--	--	--	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1		
2	01/12/93	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/95	SNC	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	22	22,00	1,00	17	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	--	--	--	--	--	0,00	1,00	--	--	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	--	--	0,00	0,00	1
3	01/03/95	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	--			NED	Não	0,00	0,00	154	120,00	0,00	154	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	--	0,00	0,00	--	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1	
2	01/06/98	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/11/00	Osso, pulmão	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	37	37,00	1,00	29	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	--	1,00	1,00	--	--	--	--	--	--	--	--	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	
3	01/04/96	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/10/98	SNC, osso		DOD	Sim	1,00	1,00	41	41,00	1,00	30	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1	
2	01/12/93	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00																																						

...continuação

ESTÁDIO	DataTrata	QTneoadj	QTneoadj_2cat	QTadj	QTadj_2cat	HT	HT_2cat	RX1pre	RX1pre_2cat	RX1pos	RX1pos_2cat	Datarece	Local	QTrec	FUP	REC	bitio	reorrecência	sublog	subglob120	bitio120	seleção	BLD	SOLANGE	PR_2CAT	PR_2CAT	HER2_2CAT	EGFR_A_2CAT	EGFR_N_2CAT	CK56_2CAT	CK18_2CAT	CK14_2CAT	PCAD_2CAT	PSA_2CAT	CK8_2CAT	NOSE2_2CAT	FCAD_2CAT	PCAD_2CAT	VIMEN_2CAT	TWIST_2CAT	NAAIL_2CAT	BLUNG_2CAT	luminal_A	luminal_B	superHER2	tripleoneg	basal	filter_5				
1	01/08/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	...				NED	Não	0,00	0,00	163	120,00	0,00	1,00	163	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1			
2	01/10/91	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	...				NED	Não	0,00	0,00	146	120,00	0,00	1,00	146	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1				
2	01/10/84	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	...				DOC	Não	1,00	0,00	169	120,00	0,00	1,00	169	1,00	0,00	-	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1				
2	01/06/92	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	0,00	01/02/94	Osso, pulmão			DOD	Sim	1,00	1,00	33	33,00	1,00	1,00	20	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1				
2	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...				DOD	Sim	1,00	1,00	24	24,00	1,00	1,00	15	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1		
2	01/12/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	...				NED	Não	0,00	0,00	208	120,00	0,00	1,00	208	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0			
2	01/01/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/10/93	Osso			DOD	Sim	1,00	1,00	39	39,00	1,00	1,00	21	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1			
2	01/08/92	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	...				NED	Não	0,00	0,00	280	120,00	0,00	1,00	280	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1			
2	01/05/96	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	...				DOC	Na	1,00	0,00	60	60,00	1,00	1,00	60	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0			
2	01/01/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/01				DOD	Sim	1,00	1,00	123	120,00	0,00	1,00	114	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1		
2	01/02/90	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	01/03/97	Peritoneo Pulmão, osso	Não		DOD	Sim	1,00	1,00	109	109,00	1,00	1,00	86	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0		
2	01/03/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/12/91	Pulmão	Sim		DOD	Sim	1,00	1,00	17	17,00	1,00	1,00	9	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1			
2	01/02/99	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/03	LN cervical	Sim		AWD	Sim	0,00	1,00	113	113,00	0,00	1,00	50	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1	
2	01/09/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/99	Pleura	Sim		DOD	Sim	1,00	1,00	66	66,00	1,00	1,00	60	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1			
2	01/05/94	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	01/12/96	Osso			DOD	Sim	1,00	1,00	37	37,00	1,00	1,00	32	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1			
2	01/09/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/92	Pulmão	Não		DOD	Sim	1,00	1,00	28	28,00	1,00	1,00	23	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1			
2	01/09/91	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	...				NED	Não	0,00	0,00	192	120,00	0,00	1,00	192	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1			
2	01/12/94	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/96	Pulmão, osso			DOD	Sim	1,00	1,00	31	31,00	1,00	1,00	17	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1
2	01/02/92	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/97	Osso			AWD	Sim	1,00	1,00	201	120,00	0,00	1,00	62	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1			
2	01/07/91	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	01/01/93				DOD	Sim	1,00	1,00	24	24,00	1,00	1,00	18	1,00	0,00	0,00	1,00	-	0,00	-	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1	
2	01/12/89	Não	0,00	00	-	-	Não	Não	0,00	Não	0,00	01/11/91	Mama ctl	Não		DOD	Sim	1,00	1,00	48	48,00	1,00	1,00	23	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1		
2	01/06/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/01/91	Osso, fígado, SNC	Não		DOD	Sim	1,00	1,00	19	19,00	1,00	1,00	7	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1	
3	01/05/94	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/97	Pulmão			DOD	Sim	1,00	1,00	47	47,00	1,00	1,00	35	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1		
3	01/01/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	-				NED	Não	0,00	0,00	226	120,00	0,00	1,00	226	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1		
3	01/01/55	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	-				D0D	Sim	1,00	1,00	83	83,00	1,00	1,00	23	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1			
3	01/03/94	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	-				NED	Não	0,00	0,00	38	38,00	0,00	0,00	38	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0			
3	01/08/92	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	-				DOD	Não	1,00	0,00	109	109,00	1,00	1,00	109	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1				
3	01/03/96	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	-				DOD	Sim	1,00	1,00	18	18,00	1,00	1,00	14	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1	
3	01/11/91	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/07/92	Pulmão			DOD																																				

...conclusão

ESTÁDIO		DataTata	QTneoadj	QTneoadj_2cat	QTadj	QTadj_2cat	HT	HT_2cat	KXTPre	KXTPre_2cat	KXTPos	KXTPos_2cat	Datarece	Local	QTrec	FUP	REC	obito	recorrência	oblogob	oblogob120	obito120	seleção	SLD	SOLANGE	PR_2CAT	PR_2CAT	HER2_2CAT	KGRFR_A_2CAT	PGN_2CAT	CK56_2CAT	CK148_2CAT	CK14_2CAT	PCAD_2CAT	PG3_2CAT	CK8_2CAT	NOS2_2CAT	ECAD_2CAT	PCAD_2CAT	VIMEN_2CAT	TWIST_2CAT	SNAIL1_2CAT	SLUNG_2CAT	luninal_A	luninal_B	superHER2	tripleong	basal	filter_5			
3	01/11/90	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Sim	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/91	Figado	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	167	120,00	0,00	1,00	33	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1
3	01/03/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	01/09/91	Local, pulmão	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	20	20,00	1,00	1,00	18	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	--	0,00	0,00	1,00	0,00	--	1,00	1,00	1,00	--	--	--	--	--	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	--	1			
3	01/11/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	01/03/99	Local, pulmão	DOD	DOD	Sim	1,00	86	86,00	1,00	1,00	77	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1		
3	01/11/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/05/92	Pulmão, figado	Não	DOD	Sim	1,00	1,00	24	24,00	1,00	1,00	18	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	--	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1		
3	01/12/95	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	DOD	Sim	1,00	15	15,00	1,00	1,00	10	1,00	0,00	0,00	0,00	--	0,00	0,00	1,00	0,00	--	1,00	1,00	0,00	0,00	--	0,00	--	--	0,00	0,00	0,00	1,00	--	1						
3	01/05/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/02/91	Osso, pleura, fsc	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	11	11,00	1,00	1,00	9	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1				
3	01/07/93	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	--	NED	Não	0,00	171	120,00	0,00	1,00	171	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1					
3	01/04/94	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/01/95	Figado	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	20	20,00	1,00	1,00	9	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1				
3	01/05/92	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/10/92	Snc	DOD	DOD	Sim	1,00	22	22,00	1,00	1,00	5	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1			
3	01/08/93	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/01/95	Figado	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	49	49,00	1,00	1,00	19	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1			
3	01/05/95	Não	0,00	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	01/06/98	Figado	Não	DOD	Sim	1,00	42	42,00	1,00	1,00	38	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1				
3	01/02/95	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/07/95	Local,osso, ln	Sim	DOD	Sim	1,00	1,00	11	11,00	1,00	1,00	5	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1			
3	01/12/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	NED	Não	0,00	210	120,00	0,00	1,00	210	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1				
3	01/01/90	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	Não	NED	Não	0,00	185	120,00	0,00	1,00	185	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1					
3	01/03/94	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	01/07/95	Osso	Sim	DOD	Sim	1,00	25	25,00	1,00	1,00	16	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1				
3	01/07/83	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/03/97	Pulmão	DOD	Sim	1,00	189	120,00	0,00	1,00	166	1,00	--	--	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	--	0,00	0,00	--	0,00	1				
3	01/10/78	Sim	1,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	01/10/90	Figado,osso	Não	DOD	Sim	1,00	10	10,00	1,00	1,00	0	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1				
3	01/05/95	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	Não	0,00	01/06/95	Figado	DOD	Sim	1,00	93	93,00	1,00	1,00	4	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1					
3	01/04/90	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/08/94	Pulmão	Sim	DOD	Sim	1,00	104	104,00	1,00	1,00	53	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1					
3	01/03/90	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	01/04/90	Pulmão, SNC	Não	DOD	Sim	1,00	338	120,00	0,00	1,00	1	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	--	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1					
3	01/11/94	Não	0,00	Não	0,00	Sim	1,00	Não	0,00	Sim	1,00	--	NED	Não	0,00	0,00	102	102,00	0,00	1,00	102	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1				