UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MARCOS BENINI MAGARIO

Validação do modelo PREDICT em uma coorte de casos de câncer de mama no Brasil

Ribeirão Preto
2022

MARCOS BENINI MAGARIO

Validação do modelo PREDICT em uma coorte de casos de câncer de mama no Brasil

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Candido dos Reis

Ribeirão Preto
2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Magario, Marcos Benini
Validação do modelo PREDICT em uma coorte de casos de câncer de mama no Brasil. Ribeirão Preto, 2022.
70p.: il. ; 30cm

Tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.
Orientador: Reis, Francisco José Candido dos.

Câncer de Mama; Modelo de Prognóstico; Sobrevida.

MAGARIO, M. B. Validação do modelo PREDICT em uma coorte de casos de câncer de mama no Brasil. Ribeirão Preto, 2022. 70 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2022.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a ciência pelos amigos, familiares, mestres, colegas de profissão, alunos e pacientes que sobreviveram a pandemia de COVID-19 sem precedentes em minha existência.

Agradeço a minha família especialmente aos meus pais Francisco e Elenice que sempre me apoiam e aos meus irmãos Fernando, Camila e Patrícia que apesar da distância são prontos e presentes em minha vida.

Agradeço aos meus avós Catalina, Toninho, Paulo e Odete, vivos e falecidos, os quais deram a origem a nossa família e o apoio a todas as gerações que conviveram. Sua família é fruto do seu amor e trabalho árduo. A tia Carmem, excelente médica pediatra, que é nossa segunda mãe.

A todos os mestres, professores e funcionários que tiveram papel fundamental em minha formação desde a minha introdução aos estudos. Aos amigos da vida, em suas diferenças sociais, intelectuais e pessoais, que me fizeram enxergar a importância da amizade verdadeira.

A minha esposa Luiza, minha companheira, que nas diferenças e no amor me ensina a melhorar a cada dia como pai e pessoa. Seu apoio é fundamental e a minha filha Antonella, a qual me inspira diariamente a enxergar a vida pelos olhos de criança, e assim valorizar os pequenos atos essenciais a nossa felicidade.

Agradeço ao meu orientador e professor, Doutor Francisco José Candido dos Reis, o qual me apresentou a vida da pesquisa, me tornou mestre em ciências e agora com título de doutor em ciências da saúde. Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo fornecimento dos dados dos nossos pacientes.

Agradeço a minha amiga e colega oncologista Lorena a qual me apoiou e ajudou na coleta de dados e a acadêmica Raquel, a qual através da iniciação científica, nos ajudou na elaboração de dados.

Agradeço ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo o qual me proporcionou a pós-graduação.

Agradeço a residência de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo na qual me formei oncologista e ao departamento de

Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo o qual me ensinou a Medicina Interna.

Agradeço a Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto a qual, de fato, me tornou médico.

Agradeço aos pacientes que são a fonte de inspiração para nossa luta na esperança de uma vida melhor.

Dedico e agradeço especialmente a vida que, independente do seu significado e mistério, nos mostra que é um bom passeio como uma viagem da qual guardamos sempre a melhor parte.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) por meio do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX) e com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo 2020/00042-9).

RESUMO

MAGARIO, M. B. Validação do modelo *PREDICT* em uma coorte de casos de câncer de mama no Brasil. Ribeirão Preto, 2022. 70 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Introdução: Para que haja uma prática médica mais precisa em relação a qual tratamento adjuvante seria mais efetivo para os casos de câncer de mama em estágio inicial, modelos para predizer sobrevida e resposta ao tratamento têm sido produzidos levando em conta fatores prognósticos. Para que sejam aplicáveis em populações distintas da original, é necessário que sejam validados. **Objetivo:** Validar o modelo *PREDICT*, desenvolvido no Reino Unido, em uma coorte de tumores de mama no Brasil. **Métodos:** Foram incluídas todas as pacientes diagnosticadas e tratadas por câncer de mama no Setor de Oncologia Ginecológica e Mastologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo a partir de 1999 e até 2016 para garantir o mínimo de 5 anos de seguimento. Para análise final, um total de 891 pacientes, foram coletadas as seguintes variáveis: idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, número de linfonodos axilares comprometidos, grau histológico do tumor, expressão dos receptores de estrogênio, expressão do marcador HER2, expressão do marcador KI-67, tipo de tratamento recebido, condição atual (viva ou óbito), tempo de sobrevida em dias, causa do óbito. Essas variáveis foram armazenadas na plataforma *REDCAP*. Os dados obtidos foram utilizados para gerar curvas de predição baseadas no modelo *PREDICT*. Estas curvas foram avaliadas quanto à capacidade de discriminação e calibração. **Resultados:** após seguimento de 5 anos, demonstrou boa calibração com valores de plotagem adequadas e discriminação com valores da curva ROC em receptores estrogênico negativo e positivo de 0,73 e 0,72 respectivamente em nossa coorte. **Conclusão:** O modelo *PREDICT* pode ser uma ferramenta útil na predição de sobrevida e resposta ao tratamento adjuvante das pacientes brasileiras com câncer de mama

Palavras chaves

Câncer de Mama; Modelo de Prognóstico; Sobrevida.

ABSTRACT

MAGARIO, M. B. Validation of the PREDICT model in a cohort of breast cancer cases in Brazil. Ribeirão Preto, 2022. 70 p. Thesis (Doctorate) - Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Introduction: In order to have a more precise medical practice regarding which adjuvant treatment would be most effective for early-stage breast cancer, models to predict survival and treatment response have been produced taking into account prognostic factors. In order for them to be applicable in other groups, they must be validated. **Objective:** to validate the PREDICT model, developed in the United Kingdom, in a cohort of breast tumors in Brazil. **Methods:** All patients diagnosed and treated for breast cancer in the Department of Gynecological Oncology and Mastology at Hospital das Clínicas from 1999 to 2016 were included, so that there would be a minimum of 5 years of follow-up. To the final analysis, a total of 891 patients, the following variables were collected: age at diagnosis, tumor size, number of affected axillary lymph nodes, histological tumor grade, estrogen receptor expression, HER2 marker expression, KI-67 marker expression, type of treatment received, current condition (living or dead), survival time in days, cause of death. These variables were stored in the REDCAP platform. The data obtained were used to generate prediction curves based on the PREDICT model. These curves were evaluated for their ability to discriminate and calibrate. **Results**: after 5 years of follow up, demonstrated good calibration with adequate plotting values and discrimination with ROC curve values in negative and positive estrogen receptors of 0,73 and 0,72 respectively in our cohort. **Conclusion:** the PREDICT method can be a useful tool to be used in predicting survival and response to adjuvant treatment in Brazilian patients with breast cancer

Keywords

Breast cancer; Prognosis Model; Survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Casos de Câncer de Mama diagnosticados entre 1999 e 2016----------33

Figura 2. Gráfico de sobrevida relacionada a receptor estrogênico---------- 39

Figura 3. Gráfico de sobrevida relacionada a receptor estrogênico em 5 anos ---------- 40

Figura 4. Gráfico de sobrevida relacionada a receptor estrogênico em 10 anos---------- 40

Figura 5. Curvas ROC para pacientes com RE+ e RE- com 5 anos de seguimento---------- 42

Figura 6. Curvas ROC para pacientes com RE+ e RE- com 10 anos de seguimento ---------- 42

Figura 7. Sobrevida predita e observada ---------- 43

Figura 8. Sobrevida predita e observada em 5 anos de seguimento ---------- 44

Figura 9. Sobrevida predita e observada em 10 anos de seguimento ---------- 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Coeficientes de risco para mortalidade por câncer de mama em RE positivo -------28

Tabela 2. Coeficientes de risco para mortalidade por câncer de mama em RE negativo-------29

Tabela 3. Coeficientes de benefício para tratamentos específicos ----------29

Tabela 4. Casos não elegíveis para avaliação----------34

Tabela 5. Distribuição conforme histologia, tamanho e status linfonodal ----------35

Tabela 6. Forma de detecção----------36

Tabela 7. Perfil molecular ----------36

Tabela 8. Tratamento cirúrgico realizado----------37

Tabela 9. Tratamento adjuvante realizado----------37

Tabela 10. Status de seguimento e causa da morte----------38

Tabela 11. Risco de morte segundo as variáveis----------41

Tabela 12. Discriminação (AUCs) da primeira e segunda versão do *PREDICT* segundo RE-52

LISTA DE SIGLAS

AUC	*Area Under the Curve*
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AJCC	*American Joint Committee on Cancer*
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
NPI	*Nottingham Prognostic Index*
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
ROC	*Receiver Operating Characteristic*
SAME	Serviço de Arquivo Médico
SEER	*Surveillance Epidemiology and End Results*
SUS	Sistema Único de Saúde
TCGA	*The Cancer Genome Atlas*
UK	*United Kingdom*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13

1.1 Variáveis preditivas e prognósticas 16

1.2 Métodos de predição e prognóstico 20

2 OBJETIVOS 23

2.1 Objetivo Geral 24

2.2 Objetivos Específicos 24

3 MATERIAL E MÉTODOS 25

3.1 Desenho do estudo 26

3.2 Pacientes e elaboração de banco de dados 26

3.3 Tamanho amostral 26

3.4 Características clínicas e seguimento 27

3.5 Fatores de risco para morte relacionado ao câncer de mama 27

3.6 Análise estatística 27

3.7 Cálculo dos riscos absolutos individuais 28

3.8 Discriminação 30

3.9 Calibração 31

4 RESULTADOS 32

4.1 Características das pacientes 34

4.2 Características das pacientes incluídas segundo receptor de estrogênio 34

4.3 Análise da sobrevida 38

4.4 Discriminação do modelo 41

4.5 Calibração do modelo 43

5 DISCUSSÃO 46

6 CONCLUSÕES 55

7 REFERÊNCIAS 57

8 ANEXOS 67

1 INTRODUÇÃO

A avaliação e decisão sobre o melhor tratamento adjuvante no câncer de mama em estágios iniciais é tema de controvérsias e por isso de ampla discussão (HARRIS et al., 2016). Após o tratamento cirúrgico, a predição de sobrevida é essencial e de extrema importância, principalmente quando considerado o câncer de mama precoce. A estimativa de sobrevida e a resposta aos tratamentos visa selecionar a quais pacientes deve-se oferecer quimioterapia (WISHART et al., 2010). Prever o benefício absoluto da terapia adjuvante para um paciente com câncer de mama em estágio inicial é complexo e envolve integração de diversas variáveis como o prognóstico do subtipo histológico, eficácia das opções de tratamento e estimativas de risco competitivo. Mortalidade competitiva é também um importante fator quando analisamos modelos de sobrevida em câncer. O risco de mortalidade competitiva em pacientes com câncer de mama aumenta com a idade e a presença de comorbidades (MELL et al., 2010; YANCIK, 2001) o que consequentemente pode modificar o risco por mortalidade específica. Estudos diversos usaram tabelas de coorte para derivar estimativas de probabilidade de morte por câncer de mama, bem como mortalidade por outras causas. Alguns fatores de risco associados ao câncer de mama mostraram afetar o risco de morte e, portanto, riscos e benefícios concorrentes podem influenciar as decisões de políticas de saúde pública. Assim a incidência do câncer de mama e a mortalidade por causas não relacionadas ao câncer são fatores de risco competitivos e ambos devem ser analisados concomitantemente (MELL et al., 2010).

O tratamento adjuvante para pacientes em estágio I ou II em geral é definido com base nas estimativas dos prováveis riscos de recidiva e morte, além do provável benefício das terapias como quimioterapia, hormonioterapia e anticorpo monoclonal. A estimativa do benefício do tratamento pode ser expressa como reduções de risco relativo ou como números absolutos de pacientes com probabilidade de se beneficiar a cada100 tratados (OLIVOTTO et al., 2005).

Na prática médica alguns fatores são primordiais para a tomada de decisão e escolha terapêutica como o subtipo de câncer de mama, presença de receptores hormonais, HER2 (hiperexpressão do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) (WOLFF et al., 2013), número e localização de linfonodos acometidos, tamanho do tumor, grau e índice de proliferação das células tumorais da amostra (Ki-67). Além disso, é de extrema importância levar em consideração as características de cada paciente, como a presença de comorbidades, idade e *performance status.*

É conhecida a heterogeneidade intratumoral, com diferentes perfis histopatológicos (ANDRADE WP, 2018; WEISS et al., 2018) e isso levou a nova classificação com o sistema

de estadiamento da *AJCC (American Joint Committee on Cancer*) em sua oitava edição a qual divide os tumores em estadiamento anatômico e prognóstico (clínico e patológico) aliando os dados anatômicos patológicos e morfológicos com análise gênica (*Oncotype DX, Prosigna, Endopredict, Mammaprint*). Com essa mudança mais de 1400 combinações são possíveis no estadiamento do câncer de mama (KALLI et al., 2018).

Na atualidade ainda nossas opções de tratamento sistêmico adjuvante geram toxicidades graves, sequelas irreversíveis e até mesmo fatais em alguns casos. Assim, a seleção das pacientes que se beneficiam de tais tratamentos deve ser estudada minuciosamente pesando sempre o risco e benefício. As toxicidades podem ser agudas ou tardias. Essas toxicidades impactam negativamente na qualidade de vida das pacientes pois muitas vezes são permanentes.

No que se refere às toxicidades agudas podemos citar principalmente a mucosite, diarreia, neutropenia febril, distúrbios hidroeletrolíticos, toxicidade hepática, insuficiência renal e náuseas/vômitos como as mais frequentes. Não menos importante as inúmeras toxicidades tardias são uma realidade e tema de grande preocupação. Para isso existem frentes de estudiosos que avaliam o manejo das toxicidades tardias (AZIM et al., 2011).

Falência ovariana com infertilidade é evento comum e recorrente em mulheres na pré-menopausa e pode gerar amenorreia temporária ou permanente induzida por terapia citotóxica e hormonioterapia. Os sintomas decorrentes da queda hormonal com fogachos, queda de libido, dispareunia e dificuldades com orgasmo, atrofia da mucosa vaginal, disúria e infecções urinárias recorrentes são frequentes (RUDDY; PARTRIDGE, 2012). Associada à menopausa induzida pelo tratamento oncológico, a perda de densidade óssea é uma ocorrência comum e demanda tratamento durante e após a exposição aos antineoplásicos (LUSTBERG; REINBOLT; SHAPIRO, 2012).

De forma permanente ou temporária a neuropatia periférica, sensorial ou motora com paresia, parestesias, hipoestesia e dor, pode ocorrer após exposição a agentes antimicrotúbulos (taxanos). Essa toxicidade tende a afetar de forma significativa a qualidade de vida da paciente (BANDOS et al., 2018).

Um dos efeitos tóxicos mais temidos e graves é a insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia e anticorpos monoclonais. A toxicidade cardíaca pode ser causada por antracíclicos de forma aguda (após uma dose ou com manifestações dentro de 2 semanas após o final do tratamento) ou crônica (diagnosticada dentro de 1 ano do término do tratamento ou após 1 ano do término). Se não for precocemente diagnosticada, tende a ser irreversível (CARDINALE et al., 2010). Já a insuficiência cardíaca secundária a trastuzumabe costuma

ocorrer quando da administração do medicamento e geralmente é reversível após sua suspensão (ROMOND et al., 2012).

Declínio na função cognitiva como atenção, memória e concentração prejudicadas nos 2 primeiros anos após o tratamento quimioterápico é estimado em até 75% das mulheres. A etiologia é multifatorial e está relacionada à terapia citotóxica associada a cirurgia, radioterapia e hormonioterapia (JANELSINS et al., 2017).

É possível também a ocorrência de neoplasias hematológicas como mielodisplasia e leucemia mieloide aguda apesar de raras (<1%). São relacionadas a antracíclicos e ciclofosfamida (WOLFF et al., 2015).

O ganho ponderal é comum e pode ser explicado pelos desequilíbrios de energia provocados pela quimioterapia, alterações hormonais e mudanças na adiposidade com resistência à insulina (GADÉA et al., 2012; VANCE et al., 2011).

Queixa de fadiga é comum durante a quimioterapia adjuvante e é causada por diversos fatores como os efeitos colaterais do tratamento, anemia e sintomas vasomotores que levam a distúrbios do sono e depressão (BERGER, 1998; BOWER et al., 2000).

Nos últimos anos o emprego da quimioterapia sistêmica reduziu a mortalidade por câncer de mama, porém muitos pacientes são tratados excessivamente pois poderiam ser curados apenas com a terapia local (cirurgia e radioterapia) associada a terapia hormonal adjuvante. Em contrapartida outros são subtratados pois não recebem a quimioterapia sistêmica adjuvante adequada. Dessa forma, fatores prognósticos que ajudem a selecionar as pacientes com maior risco de recorrência associado a fatores preditivos que orientem a melhor terapia adjuvante e o provável benefício, poupando-as da exposição desnecessária a terapias potencialmente tóxicas e caras, são fundamentais. Com isso é possível, em muitos casos, o descalonamento e desintensificação das terapias citotóxicas sem comprometer o benefício e desfecho positivo.

1.1 Variáveis Preditivas e prognósticas

Dentre as variáveis de importância podemos classificá-las em preditivas e/ou prognósticas. Alguns conceitos são fundamentais para o entendimento e aplicação clínica das variáveis com a definição de fator prognóstico e preditivo. Fator prognóstico fornece informações sobre a evolução provável da doença ao diagnóstico como indicadores de crescimento, invasão e potencial metastático, independente da terapia. Um bom fator prognóstico deve ter determinação factível e ser disponível com fácil interpretação. Já o fator preditivo fornece informações sobre a resposta provável a terapêutica. Apesar de serem

classificados separadamente, vários fatores são tanto prognósticos quanto preditivos (por exemplo: HER2). Marcadores preditivos no câncer de mama inicial bem estabelecidos incluem receptor estrogênico (RE) para terapia endócrina e o HER2 para terapia com anticorpo monoclonal (GASPARINI; POZZA; HARRIS, 1993).

A expressão de RE é prognóstico e preditivo independente para terapia endócrina. No entanto é observado que tumores positivos para o receptor de progesterona (RP) têm melhores desfechos associado a expressão de RE quando tratados com terapia endócrina. Portanto o RP demonstra seu caráter preditivo dependente. Independentemente da expressão de RP, idade, status nodal ou uso de quimioterapia adjuvante, o tratamento com tamoxifeno reduziu significativamente o risco de recorrência em 39 % e morte em 30 % ao longo de 15 anos de acompanhamento (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), 2012).

A sobrevida global e sobrevida livre de doença são relacionados positivamente aos níveis de receptores hormonais de estrógeno e progesterona (BARTLETT et al., 2011). Cânceres com expressão de receptores hormonais isolados (isto é, RE positivo e RP negativo, ou RP positivo e RE negativo) parecem ter um prognóstico pior do que aqueles que são RE positivo (RE+) e RP positivo (RP+) (LI et al., 2020). Apesar de menor recorrência em câncer com expressão de RE nos primeiros cinco anos, os estudos sugerem que pode ser maior a longo prazo quando comparados aos negativos para expressão de receptor de estrógeno (COLLEONI et al., 2016). Após cinco anos, os pacientes com RE+ têm maior risco anual de recorrência (5 a 10 anos: 5,4 versus 3,3 %; 10 a 15 anos: 2,9 versus 1,3 %; 15 a 20 anos: 2,8 versus 1,2 %) (COLLEONI et al., 2016) e assim continuam a ocorrer de forma constante por pelo menos 20 anos, com o risco de recorrências fortemente correlacionado com o estágio inicial do câncer (PAN et al., 2017). Além disso o status de RE+ é associado a sítios específicos de metástases tendo predileção por ossos, trato genital e reprodutivo e partes moles, enquanto aqueles negativos para RE têm como principais sítios de metástase o fígado, pulmão e cérebro (INSA et al., 1999).

A hiperexpressão de HER2 é observada em 15-25% dos cânceres de mama invasivos e a maioria dos pacientes são considerados de alto risco para recidiva e, portanto, quase todos os pacientes são alocados para receber anticorpo monoclonal (ex: trastuzumabe) adjuvante e quimioterapia (KNAUER et al., 2010). Hiperexpressão de HER2 é um marcador preditivo para resposta a terapias direcionadas ao receptor HER2 bem conhecido, porém algumas evidências sugerem suas limitações diante de certos contextos. Quando classificado o subtipo intrínseco podemos identificar tumores HER2-positivos que são menos prováveis de

responder à terapia e em um estudo, aqueles com subtipo intrínseco semelhante a histologia basal não apresentaram melhora na sobrevida livre de recorrência com a adição de trastuzumabe (HR- 1,06, IC 95% 0,53-2,13) (PEREZ et al., 2017). Apesar dessas diferenças, podemos concluir que a hiperexpressão de HER2, apesar de ser fator de mau prognóstico os resultados são fortemente influenciados pela terapia. Assim o principal benefício do teste de HER2 é seu valor preditivo para agentes dirigidos como anticorpos monoclonais (HARRIS et al., 2007).

Os cânceres de mama detectados por rastreamento costumam ter melhor prognóstico quando comparados aos detectados por exame clínico (SHEN et al., 2005). A literatura mostra que a vantagem e ganho em sobrevida pode ser explicada pelo diagnóstico em estágio mais precoce além de fatores prognósticos mais favoráveis nesse grupo. Porém cerca de 25% da vantagem conferida em sobrevida é ainda inexplicada. Levantamento concluiu que detecção por rastreio foi associada a uma redução de 26% na mortalidade por todas as causas e de 38% na mortalidade específica por câncer de mama, portanto a forma de diagnóstico deve ser considerada ao estimar o prognóstico individual (WISHART et al., 2010). Mulheres com câncer de mama podem morrer devido a outras causas diversas e os fatores concorrentes devem ser levados em consideração na avaliação da eficácia e custo-efetividade das intervenções de rastreamento, tanto no nível populacional quanto individual (regimes de rastreamento personalizados) (MELL et al., 2010).

Quando considerada a etnia, em mulheres afro-americanas um estudo retrospectivo de 280.000 mulheres com câncer de mama não metastático mostrou que tendem a ter menor resposta patológica completa (RCp) para triplo-negativo e HER2-positivos (KILLELEA et al., 2015).

O tabagismo foi associado ao aumento da mortalidade por câncer de mama e em avaliação com 21.000 mulheres não metastáticas, no período médio de 12 anos, aproximadamente 2.900 pacientes morreram de câncer de mama (PASSARELLI et al., 2016). Esses dados denotam a maior recorrência nesse grupo além da predisposição para a ocorrência de novos cânceres de mama.

O estadiamento patológico proposto pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC) eighth edition*, prognostica a sobrevida livre de doença em cinco anos (SLD) sendo de 98 a 100 % para estágio I, 85 a 98 % estágio II e aproximadamente 70 a 95 % para estágio III (GIULIANO et al., 2017). O tamanho do tumor se correlaciona com acometimento linfonodal, porém em cânceres triplo-negativos, essa correlação é muito mais fraca (FOULKES et al., 2009). O envolvimento linfonodal é um fator prognóstico independente

sendo que a sobrevida em cinco anos de doença restrita a mama comparada a envolvimento patológico de linfonodo é de 99 e 85 % respectivamente, mesmo quando tamanho tumoral pequeno com acometimento linfonodal (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017).

Quanto aos cânceres multifocais (no mesmo quadrante da mama) ou multicêntricos (quadrantes separados da mama) algumas evidências associam a um pior prognóstico, enquanto outras inferem que não afetam o prognóstico (WEISSENBACHER et al., 2010).

Quanto ao subtipo histológico verifica-se que as histologias consideradas especiais como o carcinoma tubular, papilar, mucinoso, medular e adenóide cístico têm sido associados a um bom prognóstico. Em uma análise conjunta de mais de 9.000 pacientes verificou-se um risco 16 % menor de recorrência para CLI (carcinoma lobular invasivo) em comparação com CDI (carcinoma ductal invasivo) em seis anos de acompanhamento. Curiosamente após seis anos o CLI conferiu um risco 54 % maior de recorrência (PESTALOZZI et al., 2008). Além do subtipo histológico há correlação entre o grau histológico e pior sobrevida global: de grau 2 versus 1 - HR 1,6 (IC 95% 1,1-2,5) e grau 3 versus grau 1 - HR 3,9 (IC 95% 2,6-5,8) (RAKHA et al., 2008). A presença de invasão angiolinfática parece ser um indicador de mau prognóstico, particularmente em tumores de alto grau e é um fator de risco independente para recorrência local e morte (PINDER et al., 1994). Em relação ao índice de proliferação – Ki-67, a meta-análise que incluiu 46 estudos concluiu que valores maiores foram associados a maior risco de recidiva e menor sobrevida (LUPORSI et al., 2012).

Alguns potenciais marcadores prognósticos demandam validação e marcadores de invasão e metástase são estudados como por exemplo, anormalidades de *p53* (mutações germinativas em *TP53*), medição do domínio extracelular solúvel de HER2 no soro, *nm23*, E-caderina, as cateninas, inibidores de tecido de metaloproteinases, antígeno específico da próstata, fator de tecido e osteopontina. Perda alélica, instabilidade de microssatélites ou silenciamento de metilação de genes supressores de tumor também podem fornecer informações prognósticas (HARRIS et al., 2007). Além disso células tumorais circulantes parecem exercer importante papel no desenvolvimento de metástases pois quando identificadas em amostras sanguíneas e/ou medula óssea, representam um indicador precoce adverso de disseminação (GERBER et al., 2001).

Apesar dos extremos de idade (mais nova e mais avançada) no momento do diagnóstico serem associadas a um pior prognóstico, estudos atuais demonstram que as recorrências são menos frequentes entre mulheres jovens ao longo do tempo (AALDERS et al., 2016; ADAMI et al., 1986). Nem sempre a idade impacta no prognóstico uma vez que em

pacientes com câncer de mama HER2-positivo não é associada a recorrência precoce ou sobrevida, com ou sem tratamento com trastuzumabe (PARTRIDGE et al., 2013).

Idade inferior a 35 anos geralmente apresenta menor sobrevida absoluta em cinco anos (75 versus 84 a 88 % para mulheres de 35 a 69 anos respectivamente) pois essas pacientes geralmente apresentam doença com receptores hormonais negativos e estágio mais avançado ao diagnóstico. Dada a biologia tumoral mais agressiva nesses pacientes, há o aumento relativo na mortalidade por câncer de mama de pelo menos 70 % (FREDHOLM et al., 2009).

Quando nos referimos a câncer luminal, a idade geralmente apresenta significado prognóstico em relação outros tipos moleculares de câncer de mama. Estudos demonstram que pacientes em estágio I a III, com menos de 40 anos de idade no momento do diagnóstico tiveram maior mortalidade por câncer de mama em relação às pacientes mais velhas (HR- 1,4, IC 95% 1,2-1,7). Não houve diferença observada em pacientes com subtipos HER2 (PARTRIDGE et al., 2016). Já em pacientes idosos (> 65 anos), diferentes estudos demonstram aumento da mortalidade por câncer de mama e isso é atribuído a um estágio avançado no diagnóstico e a maior prevalência de comorbidades (BASTIAANNET et al., 2010).

Quando expostas a quimioterapia adjuvante as pacientes na pré-menopausa podem evoluir com amenorréia induzida, e essa condição está associada à melhora da sobrevida, particularmente para câncer com expressão de receptor hormonal (SWAIN et al., 2010).

1.2 Métodos de predição e prognóstico

A predição do benefício do tratamento pode ser calculada quando aplicado a redução do risco relativo de uma terapia adjuvante à mortalidade específica pelo câncer de mama para um paciente de forma individual e assim predizer o benefício de sobrevida percentual absoluto (WISHART et al., 2010). Assim, nos últimos anos, surgiram ferramentas que nos auxiliam de forma prática e eficaz na estratificação do risco de recorrência assim como ganho de sobrevida quando realizado ou não o tratamento adjuvante, seja com hormonioterapia ou terapia citotóxica. Essas ferramentas nos fornecem a estratificação das pacientes em alto, intermediário e baixo risco de recorrência ou óbito. Alguns modelos estatísticos preditores como o *Adjuvant!*(disponível anteriormente), *Nottingham Prognostic Index (NPI) e PREDICT* são disponíveis para ajudar a estimar a sobrevida e em comum, todos esses basearam-se em fatores prognósticos patológicos conhecidos como o tamanho do tumor, acometimento linfonodal e grau tumoral (WISHART et al., 2012).

PREDICT é uma ferramenta disponível em plataforma *online* capaz de estimar o prognóstico e benefício do tratamento adjuvante após cirurgia do câncer de mama. Foi desenvolvida no Reino Unido e se baseou em 5.694 mulheres diagnosticadas em *East Anglia* de 1999 a 2003 (WISHART et al., 2010). Os coeficientes calculados e utilizados na coorte incluíram idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, número de linfonodos acometidos, grau do tumor, forma de detecção do tumor e avaliação de receptor hormonal na amostra tumoral. O modelo fornece estimativas de sobrevida em 5, 10 e 15 anos, bem como estimativa do benefício de tratamento adjuvante (WISHART et al., 2012). Como esse recurso tem a intenção de orientar o melhor tratamento disponível, coeficientes associados a efeitos da quimioterapia e hormonioterapia foram obtidos de revisões sistemáticas publicadas (DAVIES et al., 2012).

De uma forma geral os pacientes enquadrados em risco baixo não seriam candidatos à terapia citotóxica enquanto aqueles de alto risco teriam o benefício da adjuvância com terapia citotóxica. No caso de risco intermediário predito é sugerido individualizar cada caso para definição de tratamento. Na prática, em relação ao *PREDICT*, os valores de corte para risco são definidos a critério do oncologista, porém em alguns serviços, a exemplo da unidade de oncologia de Cambridge, adotou-se o valor de 5% com sendo indicativo de tratamento citotóxico e valor menor que 3% como não indicativo. Entre 3 e 5% a decisão sobre a quimioterapia fica a critério do oncologista nesse mesmo serviço.

Além das ferramentas preditoras citadas, recentemente surgiram os métodos preditivos por expressão gênica os quais compreendem análise de vários grupos de genes relacionados à expressão do receptor de estrogênio (o cluster luminal), expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e um único agrupamento de genes denominado agrupamento basal. Podem identificar vários subtipos tumorais os quais possuem diferentes prognósticos. A lista de genes que diferencia esses subtipos é chamada de lista intrínseca (CHANG et al., 2013). É possível realizar a expressão gênica na predição de resposta à quimioterapia em cânceres com receptor hormonal positivo / HER2 negativo. Em contraste quando maior que 1cm e/ou linfonodos positivos e receptores hormonais e expressão de HER2 são negativos, em geral devem receber quimioterapia adjuvante. O *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* observa que, vários métodos por expressão gênica são disponíveis para estimar o risco de recorrência (*Oncotype DX RS, Predictor Analysis of Microarray 50 [PAM50], EndoPredict, Amsterdam 70-gene profile [MammaPrint] e o Breast*

Cancer Index), para prever o benefício da quimioterapia adjuvante na redução da recorrência (HARRIS et al., 2016).

O *ONCOTYPE DX* tem como indicação a avaliação daqueles pacientes com tumores receptor hormonal positivos, HER2 negativo e linfonodos negativos. Quando a paciente se encontra em pós menopausa sendo receptor hormonal positivo e HER2 negativo, sua utilização é aceita quando até 3 linfonodos são acometidos. Seu método inclui a análise de recorrência através da avaliação de 21 genes por PCR (16 deles relacionados ao tumor e 5 relacionados a genes referência)(SPARANO et al., 2015, 2018). O *MAMMAPRINT* consiste na avaliação gênica de 70 genes tendo como vantagem a sua aplicação em pacientes com receptores hormonais positivos e negativos e também foi incorporado em *guidelines* de grande impacto (CARDOSO et al., 2016). Estudos de fase III comparam a análise dos métodos clínicos (*ADJUVANT*) com a avaliação gênica (*MAMMAPRINT*) (CARDOSO et al., 2007).

Os métodos de avaliação gênica são inovadores, porém de difícil aplicação no contexto público de saúde quando consideramos seu alto custo além de sua logística atual para a realização no Brasil. Assim, métodos acurados e já consagrados tornam-se altamente atraentes devido a sua aplicabilidade e facilidade de realização. Frente a essa realidade o método com acurácia comprovada e reprodutível em nosso contexto seria o *PREDICT*.

Diante desse contexto, dentre as ferramentas preditoras, citamos dois métodos consagrados, principalmente o *ADJUVANT*! o qual não é mais disponível (OLIVOTTO et al., 2005) e o *PREDICT PLUS* (WISHART et al., 2012) que é disponível em plataforma *on line*. O *PREDICT PLUS* tem como vantagem a incorporação do status HER2 quando comparado ao *ADJUVANT*.

O estudo atual visa a análise da coorte de pacientes com câncer de mama tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), nos moldes do estudo original *PREDICT*.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Validar o modelo *PREDICT* em uma coorte de casos de câncer de mama no Brasil.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a discriminação do modelo *PREDICT* em uma coorte de casos de câncer de mama no Brasil.
- Avaliar a calibração do modelo *PREDICT* em uma coorte de casos de câncer de mama no Brasil.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva para análise da sobrevida e impacto do tratamento adjuvante nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama inicial tratadas cirurgicamente com intenção curativa no Serviço de Mastologia do HCFMRP-USP. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo sob o número CAAE: 58753616.1.0000.5440 com Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo) e está em conformidade com a resolução 196/96 (CAAE: 66233317.5.0000.5440).

3.2 Pacientes e elaboração do banco de dados

Como critérios de inclusão elegemos as pacientes diagnosticadas com tumores invasivos iniciais da mama e submetidas à cirurgia primária como abordagem inicial, a partir de 1999 até 2016 para completar pelo menos 5 anos de seguimento e a presença de informações pertinentes em relação as seguintes variáveis descritas a seguir: idade ao diagnóstico, tamanho do tumor em milímetros, número de linfonodos axilares totais ressecados e comprometidos, grau histológico do tumor, expressão dos receptores de estrogênio, expressão do marcador HER2, expressão do marcador KI-67 (considerado positivo se valor maior que 10%), tipo de tratamento recebido (cirurgia, quimioterapia, terapia hormonal, trastuzumabe e radioterapia), condição atual no último seguimento (viva ou óbito), tempo de sobrevida em dias, causa do óbito (por câncer de mama ou outras causas). Tamanho tumoral quando não estabelecido no laudo anatomopatológico, foi imputado de acordo com as medidas observadas em exames de imagem, como ultrassonografia, mamografia e ressonância magnética. Em relação ao KI67 caso não presente no anatomopatológico, era descrito como desconhecido, o que foi permitido no estudo original. A descrição do receptor estrogênico é fundamental para a análise e assim todos os casos analisados continham seu resultado. Após a coleta dos dados, criamos tabelas com a variáveis devidamente coletadas as quais posteriormente foram armazenadas em um formulário criado na plataforma REDCAP para melhor organização e acesso dos dados.

3.3 Tamanho amostral

A literatura é escassa sobre quais requisitos de tamanho da amostra são necessários para conduzir uma validação externa de um modelo de prognóstico. Sugere-se que requeira um mínimo de 100 eventos e idealmente 200 (ou mais) eventos. Vergouwe e colegas sugeriram que um mínimo de 100 eventos e 100 não eventos são necessários para validação

externa de modelos de predição desenvolvidos usando regressão logística (VERGOUWE et al., 2005). Em revisão sistemática recente na qual avaliou-se a metodologia de estudos de validação externa concluiu que menos da metade dos estudos avaliaram seus modelos em menos de 100 eventos (COLLINS et al., 2014). Recomenda que os modelos desenvolvidos usando regressão logística sejam avaliados com um mínimo de 100 eventos (RAMSPEK et al., 2021). Nossa análise preliminar demonstrava esse número mínimo proposto.

3.4 Características clínicas e seguimento

Os dados de anamnese, exame físico, descrição cirúrgica, resultado de anátomo patológico, tratamento adjuvante pós-operatório e seguimento clínico e radiológico bem como condição atual (viva ou óbito) foram obtidos através de revisão de prontuários no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HCFMRP-USP. Os resultados de exames laboratoriais e anatomopatológicos foram obtidos através do sistema informatizado do hospital. Outras informações foram obtidas através do Registro Hospitalar de Câncer do HCFMRP-USP bem como do Serviço de Verificação de Óbitos da cidade de Ribeirão Preto.

O tempo de seguimento foi determinado pelo intervalo em dias entre a data da cirurgia e a data do último retorno ou do óbito.

3.5 Fatores de risco para morte relacionada ao câncer de mama

As variáveis examinadas para inclusão nos modelos de predição foram idade, tamanho do tumor, número de linfonodos positivos, grau do tumor, método de detecção, tratamento sistêmico utilizado e a expressão de receptor estrogênico, HER2 e KI 67. A idade foi computada quando realizado o diagnóstico do câncer, o tamanho foi informado em milímetros; o número de linfonodos acometidos também foi descrito; o grau do tumor foi registrado em duas variáveis qualitativas (grau a: grau 1 vs graus 2 e 3; grau b: graus 1 e 2 vs grau 3); o modo de detecção foi qualitativo (tumor detectado por método de rastreamento : sim ou não); também foi registrado se recebeu quimioterapia (sim ou não); se recebeu hormonioterapia (sim ou não); descrito presença de receptor estrogênico (positivo ou negativo).

3.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com auxílio do software R versão 4.0.2 (22-06-2020). As diversas transformações dos dados para análise foram realizadas com o pacote *dplyr*. Para a comparação das diversas variáveis segundo a expressão de receptor de

estrogênio foram utilizados os testes exatos de Fisher, Qui-quadrado, Wilcoxon-Mann-Whitney e Teste t na dependência da distribuição das variáveis e do número de subgrupos analisados.

Os dados faltantes (16 para tamanho e 1 para grau) foram imputados utilizando a técnica de imputação múltipla para dados faltantes aleatórios, utilizando-se o pacote *Amelia*.

Para análise de sobrevida, utilizamos o estimador de Kaplan Meier e a regressão de Cox com os pacotes *survival*, *survminer* e *ggplot2*.

Para o cálculo do índice de prognóstico utilizamos os coeficientes publicados na última versão do modelo *PREDICT* (HARRIS et al., 2016).

3.7 Cálculo dos riscos absolutos individuais

Os valores dos coeficientes para o cálculo dos riscos para mortalidade pelo câncer de mama segundo a expressão tumoral dos receptores de estrogênio estão apresentados nas Tabelas 1 e 2. Os coeficientes para os benefícios do tratamento estão representados na Tabela 3.

Tabela 1. Coeficientes de risco para mortalidade por câncer de mama em RE positivo

Fator de risco	Logaritmo multiplicador de risco basal
Idade na cirurgia (anos)	$34{,}5((idade/10) - 2 - 0.02888) - 34{,}2((idade/10) - 2In(idade/10) - 0{,}051)$
Tamanho do tumor (mm)	$+ 0{,}75(In\ (tamanho/100) + 1{,}55)$
Número de linfonodos	$+ 0{,}71\ (In\ ((linfonodos + 1)/10) + 1{,}39$
Grau (1,2,3)	$+ 0{,}75\ grau$
Detecção por screening	$- 0{,}228$
HER2 (0,1)	$- 0{,}076\ se\ HER2 = 0$
	$+ 0{,}241\ se\ HER2 = 1$
Ki67 (0,1)	$- 0{,}113\ se\ ki67 = 0$
	$+ 0{,}149\ se\ ki67 = 1$

Fonte: Adaptado de CANDIDO DOS REIS et al., 2017

Tabela 2. Coeficientes de risco para mortalidade por câncer de mama em RE negativo

Fator de risco	**Logaritmo multiplicador de risco basal**
Idade na cirurgia (anos)	$0{,}0089\ (idade - 56.3)$
Tamanho do tumor (mm)	$+ 2{,}09(\ \sqrt{(tamanho/100)} - 0{,}509)$
Número de linfonodos	$+ 0{,}626\ (In((linfonodos + 1)/10)\ +\ 1{,}09$
Grau (1,2,3)	$+ 1{,}13\ se\ grau\ = 2\ ou\ 3$
HER2 (0,1)	$- 0{,}076\ se\ HER2\ =\ 0$
	$+ 0{,}241\ se\ HER2\ =\ 1$

Fonte: Adaptado de CANDIDO DOS REIS et al., 2017

Tabela 3. Coeficientes de benefício para tratamentos específicos

Tratamento	**Log (RR)**	**EP log(RR)**	**HR RR**	**Referência**
Hormonioterapia por até 10 anos (RE+)	-0.386	0.08	0.68	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (2011) p777
Terapia estendida com tamoxifeno (RE+)	-0.296	0.07	0.74	Meta-analysis of ATLAS and aTTom trials
Trastuzumabe (HER2+)	-0.357	0.08	0.70	Meta-análise de 4 ensaios clínicos randomizados não publicada
Bifosfonado (Menopausada)	-0.198	0.06	0.82	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (2015)
Quimioterapia de 2ª geração	-0.248	0.12	0.78	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (2012)
Quimioterapia de 3ª geração	-0.446	0.13	0.64	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (2012)

Fonte: Adaptado de CANDIDO DOS REIS et al., 2017

Para as curvas basais de mortalidade por câncer de mama utilizou-se as fórmulas:

$$-RE+:\ Hc(t) = exp[0.7424402 - 7.527762/\sqrt{t} - 1.812513 * log(t)/\sqrt{t}]$$
$$-RE-: Hc(t) = exp[1.156036 + 0.4707332/t2 - 3.51355 */t]$$

O índice de prognóstico (IP) e a curva de risco basal (bs) foram utilizados para estimar o risco absoluto de morte associado ao câncer de mama. O risco absoluto de morte por câncer de mama (R) em um intervalo de tempo (t) foi estimado pela fórmula:

$$R = 1 - exp(-exp(PI) * bs(t))$$

3.8 Discriminação

A discriminação é uma medida relativa de quão bem um modelo pode discriminar entre pacientes com e sem o evento de interesse. Como exemplo podemos citar um modelo de predição de mortalidade, no qual avaliamos a habilidade do método em predizer se um paciente com menor risco calculado estará vivo ou se quando maior risco estará morto após um período de seguimento determinado. Quando os modelos são desenvolvidos, é importante que o tempo de previsão seja especificado, por exemplo, um risco de 5 ou 10 anos pois se tivéssemos que prever a mortalidade, por exemplo em 150 anos de acompanhamento, o risco de todos seria de 100% (RAMSPEK et al., 2021). Uma boa discriminação é importante, pois permite que o modelo classifique corretamente os pacientes em grupos de risco.

Para avaliar a capacidade de discriminação do modelo, ou seja, qual a sensibilidade e especificidade do modelo para predizer óbito em um determinado intervalo, utilizamos curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). O modelo foi avaliado quanto à capacidade de discriminar mulheres que tiveram o óbito por câncer de mama em 10 anos de seguimento utilizando se a curva ROC considerando as mortes no período por câncer de mama e o índice de prognóstico (IP).

O índice de concordância (índice C) pode ser calculado e avalia se os pacientes que experimentam o resultado têm um risco previsto maior do que os pacientes que não, e para a discriminação, não importa se o risco absoluto previsto é de 8% ou 80%, desde que o paciente com o desfecho tenha maior risco.

Como o desfecho é binário (óbito: sim/não), a área sob a curva ROC é igual ao índice de concordância (c). Neste modelo a variável contínua de predição é o risco de óbito. Para a geração das curvas ROC utilizamos o pacote *pROC*.

3.9 Calibração

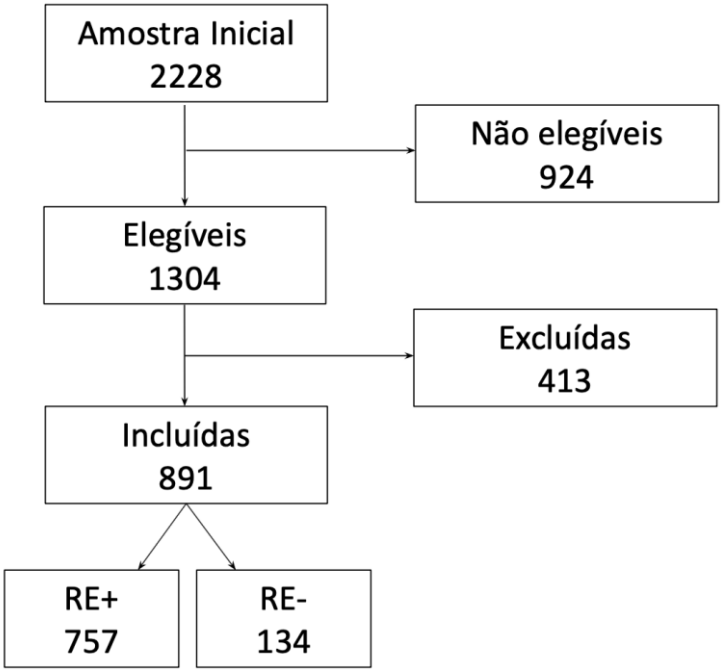
A calibração determina se os riscos absolutos previstos são semelhantes aos riscos observados. Existem diferentes medidas de calibração, incluindo calibração em grande escala, plotagem de calibração e inclinação de calibração. A calibração é importante, como o modelo deve comunicar um risco absoluto preciso para pacientes e médicos. Neste estudo, avaliamos a calibração por plotagem da sobrevida observada pela sobrevida global predita pelo modelo, divididos em cinco grupos de risco contendo números iguais de pacientes. Além disso verificamos a calibração com a morte predita e observada em 5 e 10 anos de acordo com o receptor estrogênico.

Nós utilizamos o software R Studio para todas essas análises (Rstudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. http://www.rstudio.com/).

4 RESULTADOS

No total, 2228 pacientes diagnosticados com câncer de mama foram identificados e seus dados coletados. Desse total, 924 não foram elegíveis, visto que não se encaixavam nos critérios de inclusão. Assim, foram excluídos: homens (n=11), aqueles que receberam tratamento neoadjuvante (n=879), pacientes com estágio IV (n=25), com tumor prévio (n=3), que não tinham condições de tratamento (n=3) ou que tiveram outros tumores (n=3) (Tabela 4). Desse modo, foram elegíveis 1304 pacientes, sendo que desse grupo foram excluídos 413, por dados insuficientes (n=235), ausência de qualquer tratamento adjuvante (n=61), carcinoma ductal in situ (n=116) ou perda do seguimento (n=1), restando 891 para análise, sendo que 757 eram RE+ e 134 RE-. No seguimento de nossa coorte ocorreram 217 eventos (óbitos).

Figura 1. Casos de Câncer de Mama diagnosticados entre 1999 e 2016



Fonte: próprio autor

Tabela 4. Casos não elegíveis para avaliação

Critério	Número de casos
Tratamento neoadjuvante	879
Tumor prévio	3
Estágio IV	25
CDIS	116
Sem tratamento adjuvante	61
Sexo masculino	11
Não fez seguimento	1
Sem condição de tratamento	3
Outros tumores	3

Fonte: próprio autor

4.1 Características das pacientes

As características das pacientes estão representadas nas Tabelas 5 a 10. A maioria das pacientes com RE- foi diagnosticada após apresentar sintomas (72,4%), apresentava grau 3 (51,4%), HER2 negativo (66,4%) e foi submetida à quimioterapia adjuvante (74%). A média da idade desse grupo de pacientes foi de 59,9 anos (±14,9 anos) e o tempo de seguimento médio foi de 6,0 anos (±3,9 anos).

A maioria das pacientes com RE+ foi diagnosticada após apresentar sintomas (62%), apresentava grau 2 (53,6%), HER2 negativo (84,7%) e não foi submetida à quimioterapia adjuvante (52,3%). A média da idade desse grupo de pacientes foi de 58,6 anos (±12,9 anos) e o tempo de seguimento médio foi de 6,8 anos (±3,4 anos).

4.2 Características das pacientes incluídas segundo receptor de estrogênio

A idade média das pacientes no grupo RE- foi de 59,9 anos com desvio padrão de 14,9 anos enquanto no grupo RE+ foi de 58,6 anos com desvio padrão de 12,9 anos. Essa análise mostrou-se estatisticamente não significante com p=0,279.

Constatamos que 72,4 % das pacientes nos grupo RE- e que 68,9% daquelas no grupo RE+ encontravam-se na menopausa. Essa avaliação não foi estatisticamente significante com p=0,405.

Em relação ao tempo de seguimento, no grupo RE- tivemos a média de 6 anos com desvio padrão de 3,9 anos enquanto no grupo RE+ apresentou a média de 6,8 anos e desvio padrão de 3,4 anos. Essa análise mostrou-se estatisticamente significante com p= 0,007. Esse

tempo médio de 6 a 6,8 anos em ambos os grupos possibilitou a avaliação adequada do método.

Observamos o predomínio da histologia ductal invasiva em ambos os grupos de acordo com o receptor de estrogênio além de tamanho tumoral médio próximo em ambos os grupos. A avaliação histológica e tamanho tumoral mostrou-se estatisticamente significativa. Na avaliação linfonodal verificamos a mediana e intervalo interquartil. Em ambos os grupos a predominância foi de tumores grau 2.

Tabela 5. Distribuição conforme histologia, tamanho e status linfonodal

Variável	**RE negativo**	**RE positivo**	**p**
Histologia (%)			<0,001
Ductal invasivo	124 (92,5%)	657 (86,8%)	
Lobular invasivo	1 (0,7%)	42 (5,5%)	
Misto	0	2 (0,3%)	
Carcinoma não classificado	2 (1,5%)	0	
Carcinoma subtipo especial	7 (5,2%)	56 (7,4%)	
Tamanho tumoral (mm)	26,4 (14,0)	21,1 (12,8)	<0,001
Grau (%)			<0,001
1	3 (3,9%)	250 (32,4%)	
2	80 (44,2%)	413 (53,6%)	
3	93 (51,4%)	107 (13,9%)	
Desconhecido	1 (0,6%)	1 (0,1%)	
Linfonodos positivos (mediana)	0,0 (2,0)	0,0 (1,0)	0,082

Fonte: próprio autor

Tabela 6. Forma de detecção

Variável	RE negativo	RE positivo	p
Detecção (%)			0,069
Rastreamento	36 (26,5%)	280 (37%)	
Sintomas	97 (72,4%)	469 (62%)	
Desconhecido	1 (0,7%)	8 (1,1%)	

Fonte: próprio autor

Quando analisamos a forma de detecção e diagnóstico, constatamos que a maioria apresentou sintomas.

Tabela 7. Perfil molecular

Variável	RE negativo	RE positivo	p
HER2 (%)			<0,001
Negativo	89 (66,4%)	641 (84,7%)	
Positivo	44 (32,8%)	114 (15,1%)	
Desconhecido	1 (0,7%)	2 (0,3%)	
Ki67 (%)			0,621
Negativo	4 (3,0%)	23 (3,0%)	
Positivo (>10%)	3 (2,2%)	30 (4%)	
Desconhecido	127 (94,8%)	704 (93,0%)	

Fonte: próprio autor

A avaliação imunohistoquímica mostrou que a maior parte apresentava HER negativo em ambos os grupos e uma proporção considerável de KI67 desconhecido.

Tabela 8. Tratamento cirúrgico realizado

Variável	RE negativo	RE positivo	p
Cirurgia (%)			0,706
Cirurgia conservadora	88 (65,7%)	513 (67,8%)	
Mastectomia	46 (34,3%)	244 (32,2%)	
Cirurgia axilar (%)			0,077
Dissecção axilar	76 (56,7%)	353 (46,6%)	
Biópsia do linfonodo sentinela	58 (43,3%)	400 (52,8%)	
Nenhuma	0	4 (0,5%)	

Fonte: próprio autor

A cirurgia conservadora foi predominante em ambos os grupos, fato que reforça a conduta para casos de estágios iniciais. Além disso praticamente todos as pacientes foram submetidas a avaliação linfonodal, seja por biópsia do linfonodo sentinela, seja por esvaziamento axilar.

Tabela 9. Tratamento adjuvante realizado

Variável	RE negativo	RE positivo	p
Quimioterapia (%)			<,001
2ª geração	101 (55,8)	287 (37,2)	
3ª geração	33 (18,2)	81 (10,5)	
Nenhuma	47 (26)	403 (52,3)	
Terapia hormonal (%)			<,001
Não	181 (100)	33 (4,3)	
Sim	0 (0)	738 (95,7)	
Trastuzumabe (%)			<,001
Não	152 (84)	721 (93,5)	
Sim	29 (16)	50 (6,5)	
Radioterapia (%)			0,108
Não	56 (30,9)	191 (24,8)	
Sim	125 (69,1)	580 (75,2)	

Fonte: próprio autor

A maior parte das pacientes recebeu quimioterapia adjuvante no grupo RE- enquanto no grupo RE+ pouco menos da metade recebeu. Em contraste, o grupo RE+ teve tratamento com terapia hormonal em quase todas as pacientes (95,7%). Além disso, em face do grande número de pacientes submetidas a cirurgia conservadora, observamos a maioria com tratamento radioterápico.

Tabela 10. Status de seguimento e causa da morte

Variável	RE negativo	RE positivo	p
Status (%)			0,005
Viva	125 (69,1)	610 (79,1)	
Óbito	56 (30,9)	161 (20,9)	
Causa da morte (%)			0,044
Câncer de mama	41 (22,7)	87 (11,3)	
Outros	15(8,3)	74 (9,6)	

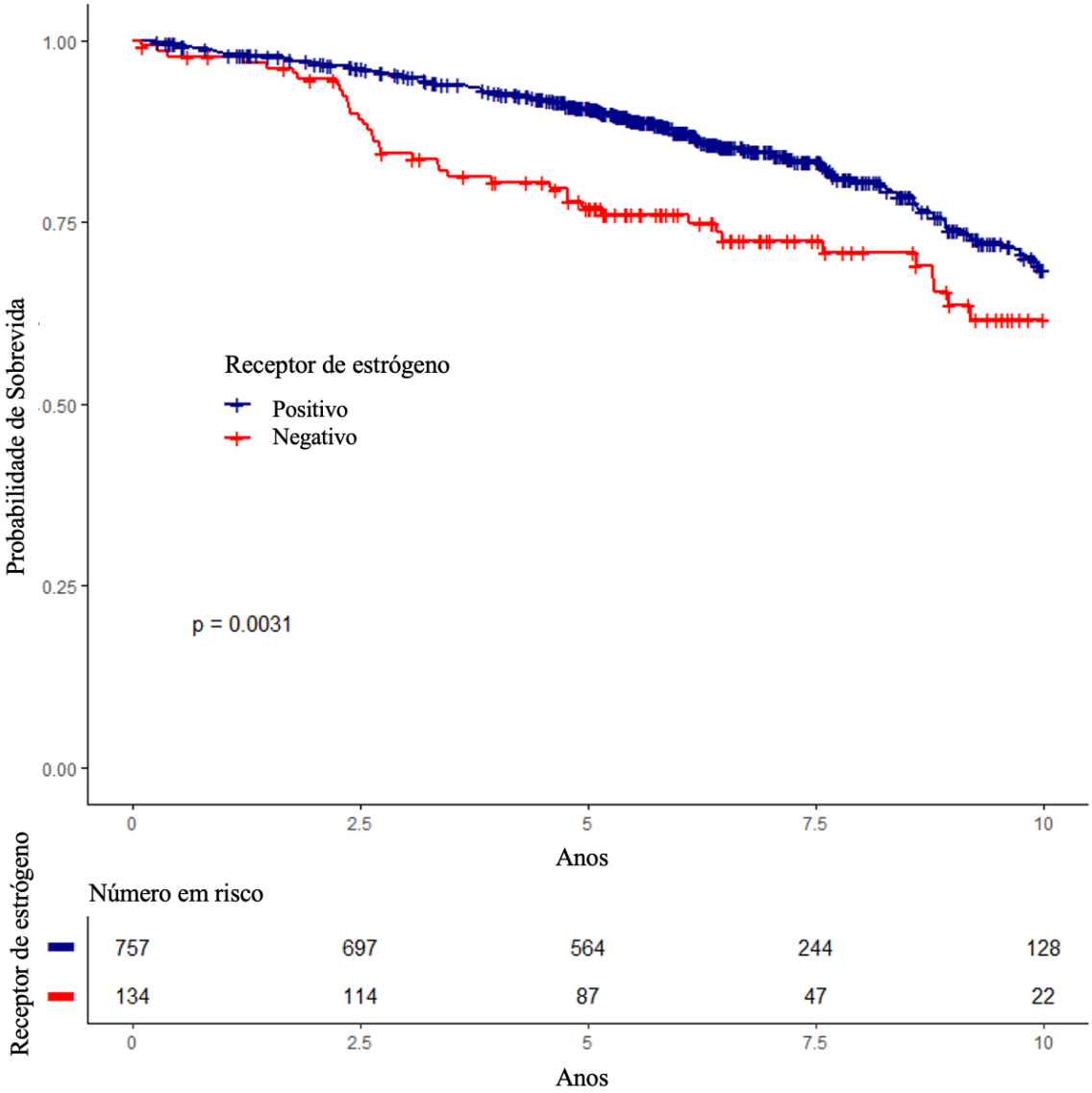
Fonte: próprio autor

Ao final do seguimento a maior parte das pacientes estavam vivas, 125 no grupo RE- (69,1%) e 610 no grupo RE+ (79,1%). Em nossa análise verificamos a maior mortalidade por câncer de mama no grupo RE- sendo 41 (22,7%) do total de 56 pacientes, enquanto no grupo RE+ observamos 87 (11,3%) do total de 161. As análises mostraram-se estatisticamente significantes com p= 0,005 para o status do seguimento (vivo ou morto) e para causa da morte com p=0,044.

4.3 Análise da sobrevida

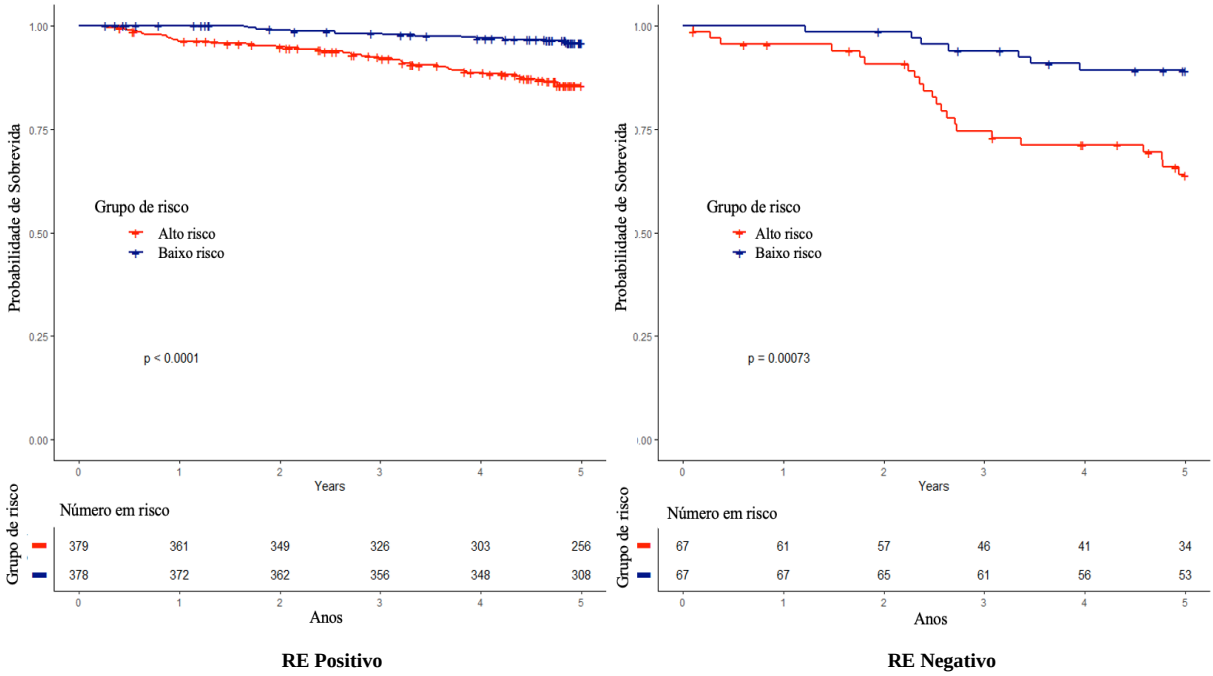
As curvas de sobrevidas foram estimadas pelo método Kaplan-Meier. As curvas de sobrevida, considerando as diferenças no receptor de estrogênio, mostraram que nas pacientes com RE+, a sobrevida em 5 anos com 564 seguimentos, foi de aproximadamente 89%. Já naquelas que possuíam RE-, a sobrevida em 5 anos com 87 mulheres em seguimento, foi de 75%. Em 10 anos, as pacientes RE + tiveram uma sobrevida estimada em 68%, sendo que 128 pacientes mantinham seguimento, já as pacientes com RE- tiveram uma sobrevida de 58% com apenas 22 seguimentos.

Figura 2. Gráfico de sobrevida relacionada a receptor estrogênico



Fonte: próprio autor

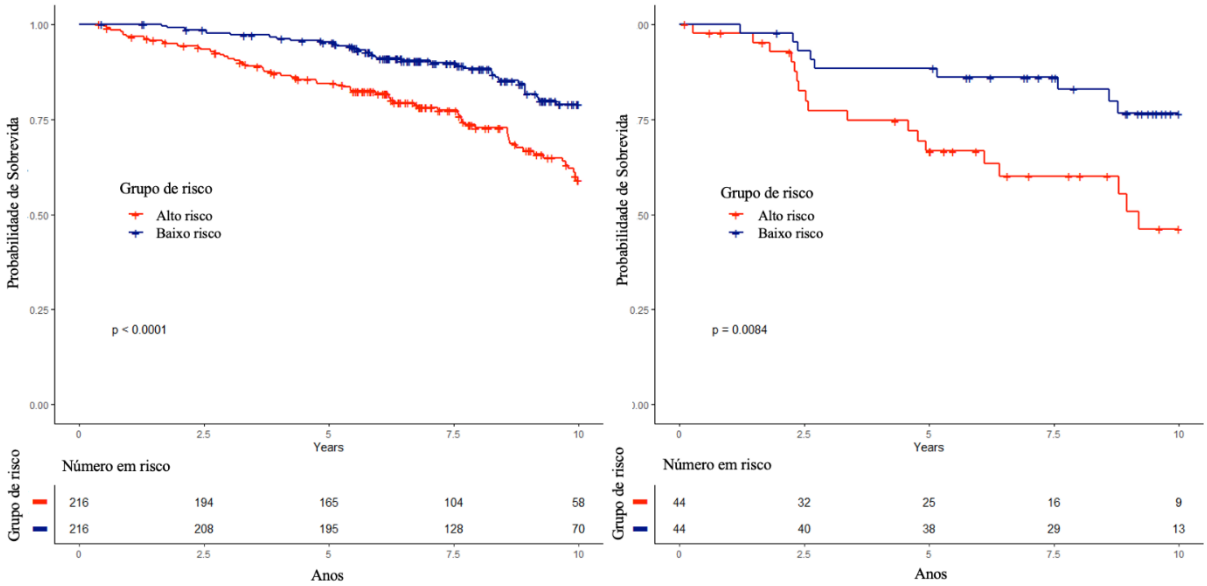
Figura 3. Gráfico de sobrevida relacionada a receptor estrogênico em 5 anos



RE Positivo **RE Negativo**

Fonte: próprio autor

Figura 4. Gráfico de sobrevida relacionada a receptor estrogênico em 10 anos



RE Positivo RE Negativo

Fonte: próprio autor

Através da regressão de Cox, foram determinados os fatores que influenciaram na sobrevida. A idade (HR= 1,03; p =0,00001), tamanho do tumor (HR= 1,01; p =0,00433), grau

do tumor (HR=1,41; p=0,00256) e a presença de linfonodos positivos (HR=1,07; p = <0,001) foram fatores que aumentaram o risco de morte significativamente. O tratamento com terapia hormonal (HR=0,49; p=0,04172) e o tratamento com trastuzumabe (HR=0,31; p=0,01223) foram fatores que diminuíram o risco de morte significativamente

Tabela 11. Risco de morte segundo as variáveis

Variável	HR	IC 95%	p
Idade	1,03	(1,02-1,05)	<0,00001
Rastreamento	0,75	(0,53-1,07)	0,112
Tamanho do tumor	1,01	(1-1,02)	0,027
Grau	1,29	(1,02-1,63)	0,034
Linfonodos positivos	1,09	(1,06-1,12)	<0,00001
RE negativo	1,30	(0,45-3,71)	0,625
Terapia hormonal	0,76	(0,27-2,10)	0,597
Quimioterapia	0,88	(0,64-1,20)	0,407
Trastuzumabe	0,33	(0,13-0,81)	0,016

HR= Hazard-Ratio; IC 95%= intervalo de confiança de 95%

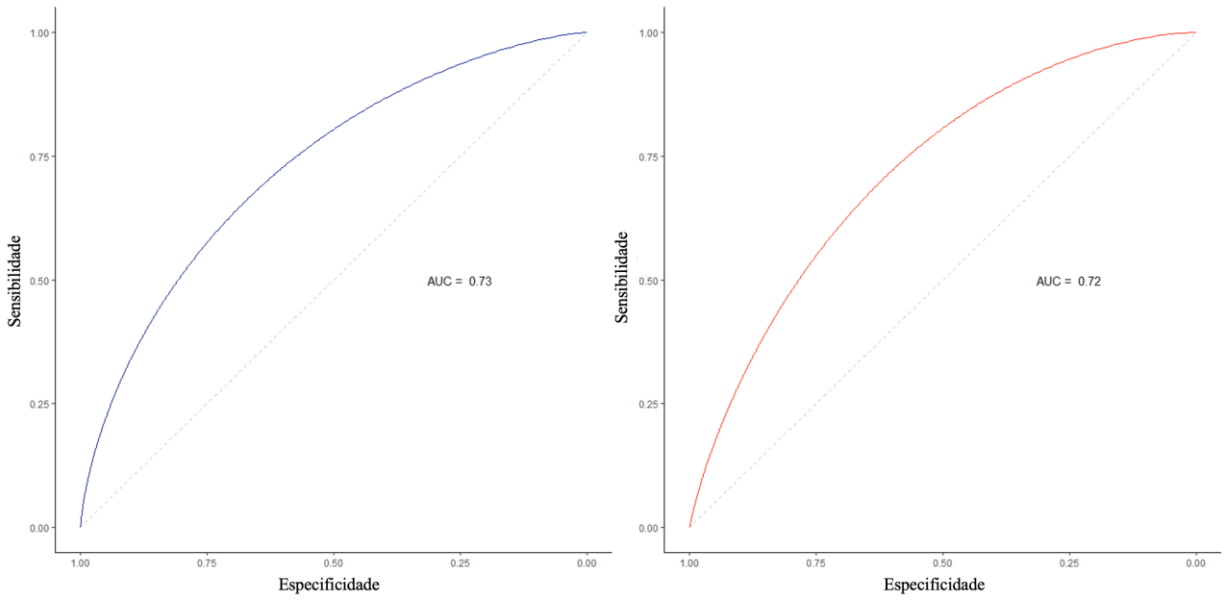
Fonte: próprio autor

4.4 Discriminação do modelo

O modelo foi avaliado quanto à capacidade de discriminar mulheres que tiveram o óbito por câncer de mama em 5 e 10 anos de seguimento, utilizando-se a curva ROC considerando as mortes no período por câncer de mama e o índice de prognóstico (IP). As Figuras 5 e 6 demonstram as curvas ROC com valor de AUC de acordo com o receptor de estrogênio aos 5 e 10 anos de seguimento respectivamente. Naqueles positivos para receptor de estrogênio o AUC foi de 0,73 (IC 95%, 0,66 – 0,78) e nos negativos para receptor de estrogênio foi de 0,72 (IC 95%, 0,62 – 0,81) aos 5 anos. Aos 10 anos de seguimento, aqueles negativos para receptor de estrogênio o AUC foi de 0,67 (IC 95%, 0,54 - 0,77) e nos positivos para receptor de estrogênio o AUC foi de 0,67 (IC 95%, 0,61 - 0,73).

Considerando a discriminação global do modelo para predizer a sobrevida global em 10 anos, o D de Royston foi 1,38 ± 0,13.

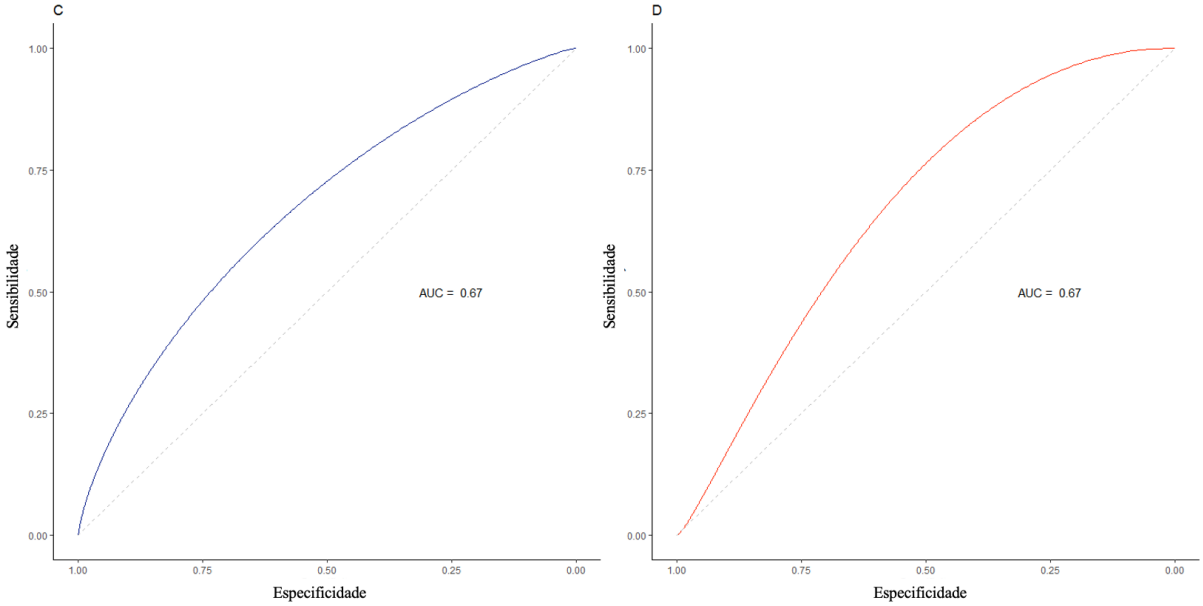
Figura 5. Curvas ROC para pacientes com RE+ e RE- com 5 anos de seguimento



RE Positivo RE Negativo

Fonte: próprio autor

Figura 6. Curvas ROC para pacientes com RE+ e RE- com 10 anos de seguimento



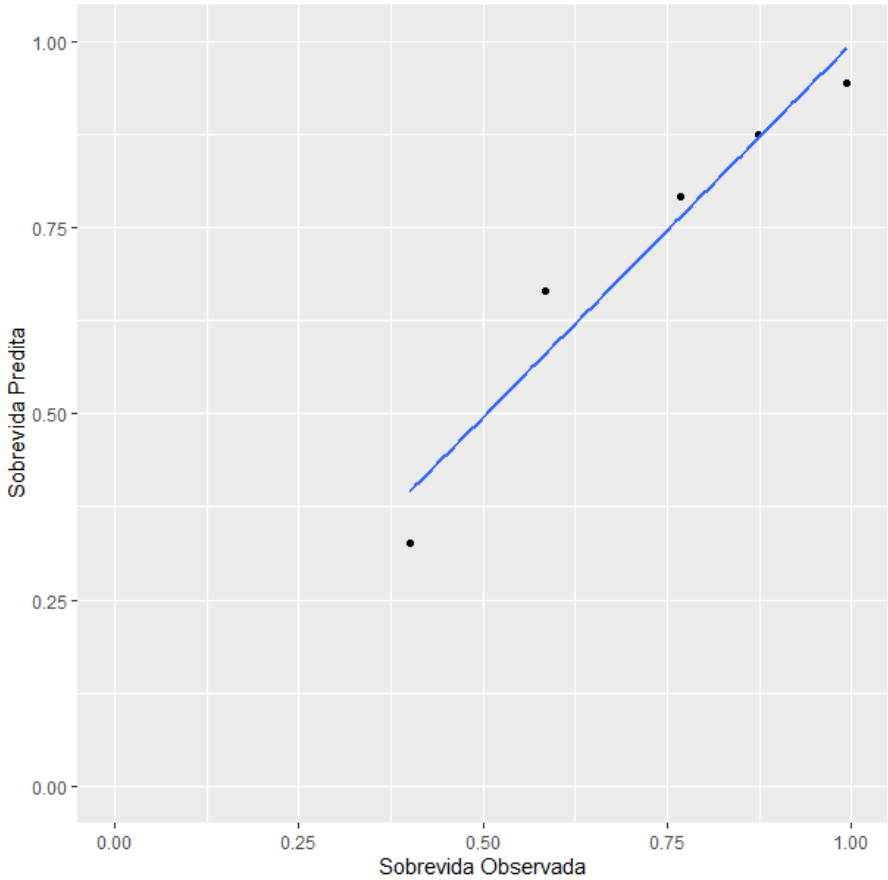
RE Positivo RE Negativo

Fonte: próprio autor

4.5 Calibração do modelo

O modelo foi avaliado quanto à calibração dividindo a sobrevida predita em quintis por índice de prognóstico. As sobrevidas foram posteriormente comparadas com a reta que coincidiria com uma calibração perfeita e que foi obtida através de regressão linear dos pontos. No grupo que foi predita uma sobrevida em torno de 28%, a sobrevida observada foi de aproximadamente 38% e estava dentro do intervalo de confiança. No grupo que foi predita uma sobrevida em torno de 67% foi observada uma sobrevida de aproximadamente 60%, também estava dentro do intervalo de confiança. No grupo em que a sobrevida predita era em torno de 79%, a sobrevida observada foi de aproximadamente 76%, estando dentro do intervalo de confiança. No grupo com sobrevida prevista de 87.5% a sobrevida observada foi coincidente sendo de 87.5%. No último grupo a sobrevida prevista foi de 94% e a observada de 99% (**Figura 7**).

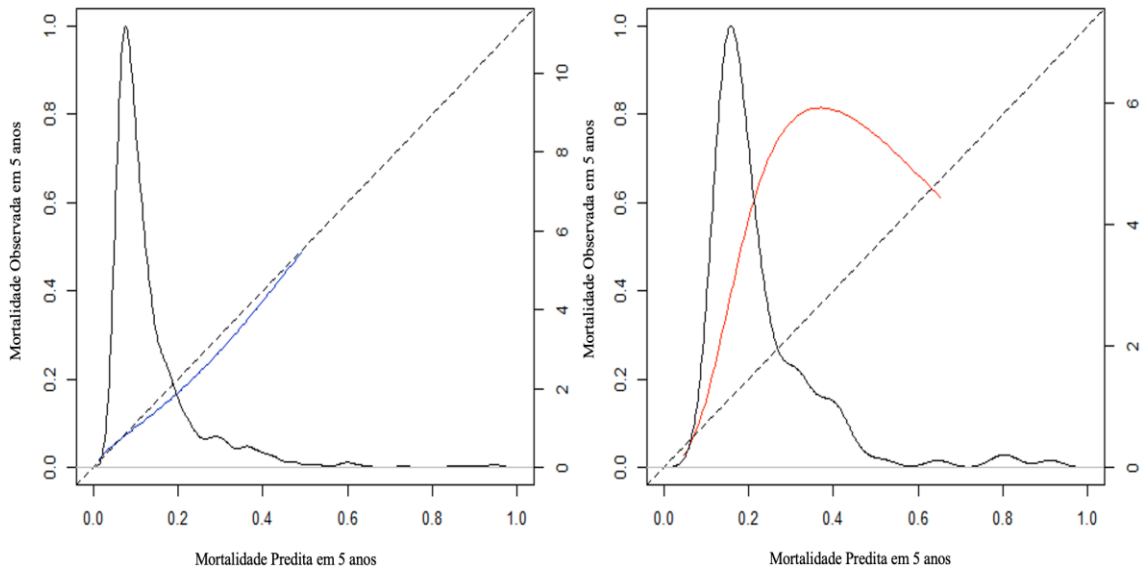
Figura 7. Sobrevida predita e observada



Fonte: próprio autor

Também avaliamos a sobrevida predita e observada aos 5 e 10 anos de seguimento de acordo com o receptor de estrogênio como podemos verificar nos gráficos a seguir.

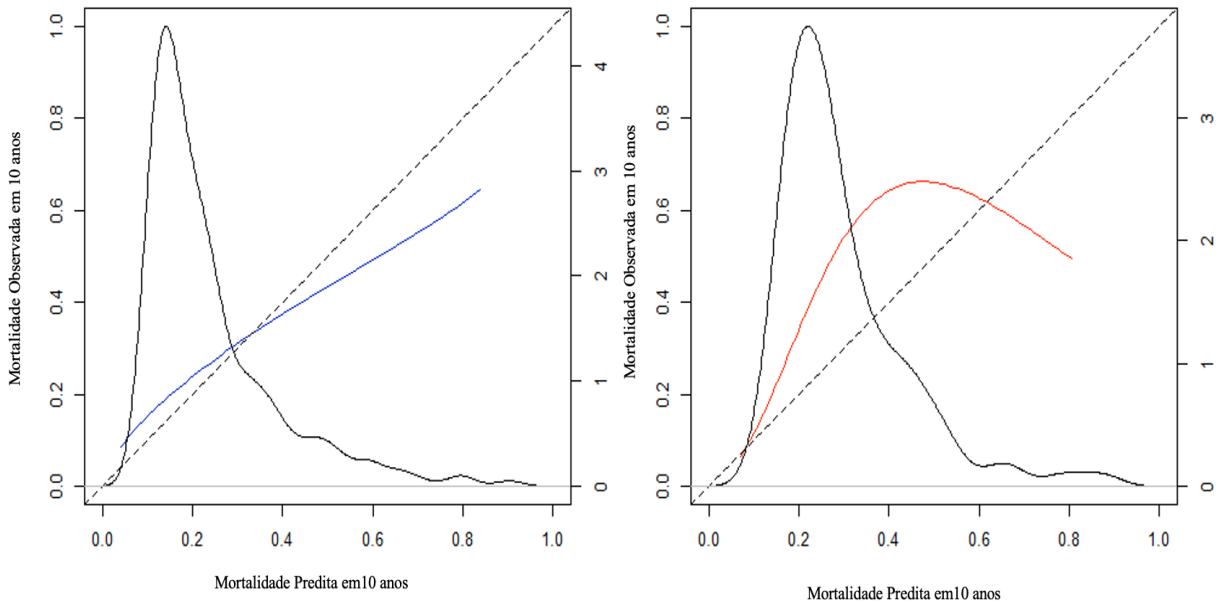
Figura 8. Sobrevida predita e observada em 5 anos de seguimento



RE Positivo RE Negativo

Fonte: próprio autor

Figura 9. Sobrevida predita e observada em 10 anos de seguimento



RE Positivo RE Negativo

Fonte: próprio autor

Em nossa análise observamos a tendência de subestimar a mortalidade no grupo RE negativo em 5 e 10 anos. No grupo RE positivo observamos excelente calibração aos 5 anos e tendência a superestimar a mortalidade aos 10 anos de seguimento.

5 DISCUSSÃO

Um modelo de predição é uma equação que calcula o risco de um indivíduo para um desfecho de acordo com suas características (variáveis preditivas). Qualquer modelo proposto para aplicação na prática clínica deve ser validado externamente. Idealmente, os estudos de validação externa são realizados em grandes coortes observacionais (retrospectivas ou prospectivas) os quais asseguram representar com precisão uma população específica de pacientes do mundo real. Populações de ensaios clínicos randomizados geralmente são inadequadas pois geralmente esses pacientes são mais saudáveis do que a maioria daqueles da prática clínica. Não menos importante uma população de validação deve incluir participantes nos quais os médicos pretendem aplicar o modelo prognóstico e o momento do cálculo da predição idealmente deve ocorrer quando das decisões clínicas ou quando determinar se o prognóstico é benéfico (RAMSPEK et al., 2021).

A validação externa remete a aplicação do método de predição original em um conjunto de novos pacientes para determinar se esse apresenta um grau satisfatório de confiança. Em outras palavras significa avaliar seu desempenho preditivo com a calibração e a discriminação através do conjunto de dados separado daquele usado para desenvolver o modelo (RAMSPEK et al., 2021).

Ramspek et al concluíram que uma única validação externa geralmente é insuficiente para generalizar a aplicação e uso de um modelo prognóstico pois a combinação de casos em uma amostra interna não reflete necessariamente a combinação de casos da população pretendida para a qual o modelo está sendo desenvolvido. Assim quanto mais estudos de validação externa demonstrarem bom desempenho, maior será a probabilidade de o modelo ser útil em populações não testadas e maior será sua aplicabilidade clínica (RAMSPEK et al., 2021).

É improvável que a amostra e dados de validação externa tenham características idênticas usadas no modelo original, e por isso é preferível utilizar uma combinação de casos minimamente diferente na validação externa e julgar a transportabilidade do modelo. Apesar disso o desempenho de um modelo prognóstico tem a característica de performance pior quando avaliado em amostras independentes da amostra usada para desenvolver o modelo (SIONTIS et al., 2015).

Quando avaliamos as características basais dos pacientes de nossa coorte, verificamos estreita semelhança com os estudos de validação do método inclusive do modelo original e sua atualização (CANDIDO DOS REIS et al., 2017). A maior prevalência de tumores com

receptores hormonais positivos e a proporção de hiperexpressão HER2 é condizente com a literatura e dados mundiais. Esses dados reforçam ainda mais a confiabilidade de nossa avaliação e aplicação do método.

Comparando com a população utilizada para validação no estudo original, esta possuía 80,0% dos tumores com expressão de receptor de estrogênio semelhante à nossa coorte (WISHART et al., 2010). Além disso a maioria das pacientes possuía tumor grau II (45,0%) e não foi detectado por rastreamento (77,0%). Em atualização do *PREDICT* (V2) verificou-se que 53% dos pacientes tinham menos de 10 anos de seguimento (CANDIDO DOS REIS et al., 2017). Em relação as causas de morte, 12,2% das pacientes tiveram como causa do óbito o câncer de mama e 5,2% por outras causas. Os fatores prognósticos significativos para RE+ foram: número de linfonodos positivos (HR=1,75; IC 95%= 1,62-1,89), tamanho do tumor (HR=1,43; IC 95%=1,30-1,58), grau do tumor (HR=1,43; IC 95%= 1,30-1,58), detecção por rastreamento (HR= 0,70; IC 95%= 0,53-0,92) e quimioterapia (HR=0,73; IC 95%=0,60-0,89). Para RE-, os fatores prognósticos significativos foram: número de linfonodos positivos (HR=1,55; IC 95%= 1,44-1,68), tamanho do tumor (HR=1,45; IC 95%=1,29-1,63), grau do tumor (HR=1,45; IC 95%= 1,29-1,63), detecção por rastreamento (HR= 0,86; IC 95%= 0,56-1,32) e terapia hormonal (HR=1,43; IC 95%=1,09-1,89). Em relação a discriminação do modelo, o estudo original teve uma boa discriminação com um melhor desempenho no grupo com RE+ (AUC= 0,81) do que no RE- (AUC=0,75) (WISHART et al., 2010).

Em nossa coorte tais dados foram assim representados: 84% das pacientes possuíam receptor de estrogênio positivo e a maioria (51,8%) das pacientes também possuía tumor com grau II. Além disso, 63,5% das pacientes não tiveram o tumor detectado por rastreamento. Em relação a causa de morte, 13,4% tiveram como causa da morte o câncer de mama e 9,34% morreram por outras causas. Os fatores prognósticos significativos não divididos por RE foram: idade, tamanho do tumor, grau do tumor, presença de linfonodos positivos e tratamento com trastuzumabe. No nosso estudo, em relação a discriminação, tumores positivos para receptor de estrogênio, a AUC foi de 0,73 e 0,67, e nos tumores com receptor negativo foi de 0,72 e 0,67 aos 5 anos e 10 anos de seguimento respectivamente.

No estudo que incluiu o KI67, a população usada para validação possuía 1726 casos de câncer de mama invasivo. Desses, 1274 eram RE+ e 452 eram RE-, com uma proporção de aproximadamente três casos RE+ para um RE-. Nas pacientes com RE+, foram observadas 221 mortes por câncer de mama em 10 anos de seguimento. A calibração da versão do *PREDICT* que inclui KI67 teve um bom desempenho, tendo todos os valores dentro do intervalo de confiança de 95%. A discriminação também teve bom desempenho com AUC

para RE+ de 0,77 (WISHART et al., 2014). Comparando com nosso estudo, a proporção entre casos RE+ e RE- foi em torno de quatro casos RE+ para um RE-. Houve 87 mortes por câncer de mama entre as pacientes com tumor RE+ em 10 anos de seguimento

No estudo que objetivou a validação do *PREDICT* em pacientes idosas (HURRIA et al., 2016) foram incluídas 2012 pacientes, a média da idade foi de 75 anos, a maioria teve o tumor detectado pelos sintomas (51,7%) e grau II (33,9%).

Na população do nosso estudo, a média da idade para as pacientes com RE+ foi de 58,6 anos (±12,9) e para pacientes RE- foi de 59,9 anos (±14,9), a maioria das pacientes também teve o tumor detectado pelos sintomas (RE+ = 62,1% e RE-= 71,3%) e a maioria das pacientes com tumor RE+ possuía tumor grau II (53,6%), já a maioria das pacientes com RE- possuía tumor grau III.

Nesse estudo que avaliou a acurácia do *PREDICT* nas mulheres do sudeste asiático (WONG et al., 2015), a população de validação possuía 1480 pacientes para 5 anos e para 10 anos apenas 472 foram incluídas. A idade média ao diagnóstico foi de 50 anos, a média do tamanho do tumor foi de 30mm, 54% das mulheres possuíam RE+ e a maioria era sintomática quando diagnosticado o tumor (96%). A calibração foi avaliada para 5 e 10 anos. De uma maneira geral, o modelo teve uma boa calibração global, sendo que em 5 anos, a sobrevivência global foi de 86,3% e a observada de 87,6% e em 10 anos, a sobrevida global predita foi de 77,5% e a observada de 74,2%. O modelo superestimou a sobrevida em pacientes com <40 anos e naqueles que receberam quimioterapia neoadjuvante. A discriminação também foi avaliada em 5 e 10 anos e teve bom desempenho tanto em 5 anos (AUC=0,78; IC 95%=0,74-0,81) quanto em 10 anos (AUC=0,73; IC 95%=0,68-0,78). Já na nossa população, a média da idade para as pacientes com RE+ foi de 58,6 anos (±12,9) e para pacientes RE- foi de 59,9 anos (±14,9), a média do tamanho do tumor foi de 27,5mm para RE- e 21,1mm para RE+. A maioria (81%) possuía RE+ e a maioria era sintomática quando diagnosticado o tumor (RE+ =62,1% e RE- =71,3%). A calibração foi avaliada em nosso estudo sem ser dividida em 5 e 10 anos e obteve bom desempenho. A discriminação foi divida por RE e nos tumores com RE+ a AUC foi de 0,69 e nos tumores com RE- foi de 0,73.

Na atualização do modelo *PREDICT*, a população utilizada para reajuste do modelo apresentava 1020 (18%) mulheres com RE- e 4718 (82%) com RE+ em 10 anos de seguimento. Das mulheres com RE-, 333 tiveram como causa de morte o câncer de mama e 107 tiveram como causa de morte outra causa. Das mulheres com RE+, 599 morreram por câncer de mama e 511 morreram por outras causas. As variáveis que foram fatores prognósticos significativos para tumores RE- foram: tamanho do tumor, grau do tumor e

número de linfonodos positivos. Para tumores RE+, idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, número de linfonodos positivos, grau do tumor e o modo de detecção foram fatores prognósticos significativos. A calibração do modelo na população da validação em 10 anos de seguimento foi feita por subgrupo de RE, idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, linfonodos positivos e grau do tumor. A calibração do *PREDICT* v2 nos casos de RE- foi melhor que a versão anterior e ambas as versões teve boa calibração nos casos RE+. A discriminação do *PREDICT* v2 no conjunto combinado de dados da validação foi melhor para tumores RE+ (AUC=0,760) do que para tumores RE- (AUC=0.750) (CANDIDO DOS REIS et al., 2017). Comparando-se com nossos dados, vemos que na nossa coorte, 81% das pacientes possuíam RE+ e 19% RE-. Das 181 pacientes com RE-, 41 morreram por câncer de mama e 15 por outras causas. Nas 771 pacientes com RE+, 87 morreram por câncer de mama e 74 por outras causas. No nosso estudo, a análise de sobrevida não foi feita dividindo-se por RE e os fatores que influenciaram significantemente a sobrevida foram: idade, tamanho do tumor, grau do tumor e a presença de linfonodos positivos. A calibração também não foi dividida por RE e demonstrou no geral um bom desempenho.

Vários trabalhos de validação mostraram discrepâncias de acordo com a análise nos subgrupos, especialmente nos RE positivos e negativos. Quando uma coorte foi avaliada sobre os benefícios da aplicação do PREDICT em pacientes HER2 positivos, verificou-se que naquelas pacientes idosas (70 anos ou mais) com doença inicial, *PREDICT* foi efetivo para evitar subtratamento e reduziu o excesso de tratamento especialmente naqueles com RE positivo. (DOWN et al., 2014)

No trabalho do POSH STEERING GROUP et al., 2015, *PREDICT* mostrou boa acurácia na predição da sobrevida em 10 anos para pacientes jovens, porém não teve boa performance na análise de sobrevida aos 5 anos pois superestimou a mortalidade em 25% (455 vs 607, P <0,001) e em 56% para pacientes com RE positivo. Além disso subestimou a sobrevida em 5 anos nas pacientes RE negativo (POSH STEERING GROUP et al., 2015). Já em análise com 2012 pacientes mostrou boa acurácia na predição de sobrevida em 5 anos especialmente nas pacientes mais velhas e aos 10 anos de avaliação superestimou a sobrevida o que poderia ser explicada pela heterogeneidade devido as comorbidades apresentadas individualmente (DE GLAS et al., 2016).

Tamanho tumoral, linfonodos positivos, grau mostraram-se como fatores prognósticos significantes tanto em RE positivos como negativos. E naqueles tumores RE positivos idade ao diagnóstico, e forma de detecção também foram significativos. Tanto na versão 1 quanto na versão 2 do PREDICT a calibração foi adequada para RE negativo (326 mortes preditas e

333 mortes observadas). Na versão 1 superestimou o número de mortes em 13% no grupo RE positivo enquanto no grupo RE negativo subestimou em mulheres jovens e superestimou em mulheres mais velhas. Na versão 2 demonstrou excelente calibração para RE positivo. No entanto em ambas as versões, no grupo RE positivo, tumores de menor tamanho tiveram a tendência a subestimou a mortalidade enquanto nos de maior tamanho superestimou a mortalidade. (CANDIDO DOS REIS et al., 2017) Wong et al concluiu em sua análise que PREDICT não é adequado para pacientes jovens (< 40 anos) e naqueles submetidos quimioterapia neoadjuvante pois superestimou a sobrevida nessa faixa etária e nesse grupo (neoadjuvante) (WONG et al., 2015).

Em análise de 2017 *PREDICT* teve a tendência a subestimar a mortalidade por todas as causas em grupo de bom prognóstico, superestimar no grupo de mau prognóstico. Além disso, a exemplo de outras análises, mostrou subestimar a sobrevida em pacientes < 35 anos (ENGELHARDT et al., 2017). Van Maaren et al avaliou 8834 pacientes e observou a diferença de -4,9% na predição de sobrevida em 5 anos e -5,3% em 10 anos no grupo RE negativo. Especialmente no grupo ≥ 75 anos encontrou a sobrevida superestimada aos 10 anos e subestimada naqueles com tumores estágio T3. Concluiu então que o grupo RE negativo deve ser cuidadosamente interpretado (VAN MAAREN et al., 2017).

A discriminação do nosso estudo comportou-se de maneira parecida aos trabalhos citados. Em ambas as curvas ROC (RE- e RE+) observamos a correspondência e valores muito próximos ao dos estudos do *PREDICT* incluindo a primeira publicação e sua atualização como podemos verificar a seguir na tabela 12 (CANDIDO DOS REIS et al., 2017).

De uma forma geral nossa análise subestimou a mortalidade no grupo RE negativo em 5 e 10 anos. No grupo RE positivo observamos boa calibração aos 5 anos e leve tendência a superestimar a mortalidade aos 10 anos.

O câncer de mama inicial tem alta probabilidade de cura com o diagnóstico precoce somado ao tratamento adjuvante bem indicado por ferramentas preditoras e prognósticas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Recentemente, resultados do efeito dos tratamentos a longo prazo do *Breast Cancer Trialists'Collaborative Group* foram atualizados. O risco de morte por câncer de mama em 10 anos foi de 0,79 para pacientes que receberam algum regime de quimioterapia contendo antraciclina em comparação com a ausência de quimioterapia (DAVIES et al., 2012). Para pacientes com tumores positivos para receptores de estrógenos, 5 anos de uso de tamoxifeno

foi associado a risco relativo de morte por câncer de mama de 0,53 durante os primeiros 5 anos e 0,68 entre 5 e 10 anos (DAVIES et al., 2013).

Tabela 12. Discriminação (AUCs) da primeira e segunda versões do *PREDICT*

Estudo	RE	Predict v1	Predict v2	P
ECRIC	Negativo	0,724	0,726	0,67
ECRIC	Positivo	0,791	0,796	0,028
ECRIC	Todos	0,801	0,805	0,014
BCOS	Negativo	0,650	0,632	0,87
BCOS	Positivo	0,737	0,741	0,52
BCOS	Todos	0,737	0,734	0,45
NTBCS	Negativo	0,671	0,680	0,32
NTBCS	Positivo	0,787	0,790	0,57
NTBCS	Todos	0,770	0,772	0,63
POSH	Negativo	0,717	0,715	0,76
POSH	Positivo	0,741	0,746	0,36
POSH	Todos	0,735	0,741	0,22
Validação combinada	Negativo	0,698	0,696	0,70
Validação combinada	Positivo	0,750	0,760	0,016
Validação combinada	Todos	0,747	0,752	0,058

Fonte: Adaptado de CANDIDO DOS REIS et al., 2017

Sabidamente a literatura e análises atuais demonstram que o excesso de tratamento, especialmente com quimioterapia, é um problema recorrente nos casos de câncer de mama inicial. Algumas análises demonstram que até metade dos pacientes que recebem quimioterapia adjuvante não deveriam recebê-la pois não derivam benefícios. Apesar da constatação do tratamento excessivo, em análise mais recente verificou-se que os oncologistas diminuíram o número de indicações de quimioterapia adjuvante. Baseado na decisão compartilhada com o desejo da paciente, ferramentas prognósticas e preditivas além de maior conhecimento através de análise gênica, a frequência de quimioterapia em cânceres com linfonodo negativo, com expressão de receptor hormonal e HER2 negativo caiu até 34,5 % (KURIAN et al., 2018).

Como já citado, a avaliação gênica é de extremo valor na decisão terapêutica, porém de custo elevado, portanto inacessível para serviços públicos e não infrequente nos privados também. Diante desse contexto, ferramentas consagradas e disponíveis gratuitamente tornam-se altamente atraentes para uso em serviços oncológicos. Dentre esses, citamos principalmente o *PREDICT TOOL*.

O modelo *Adjuvant!* também representa ferramenta prognóstica de benefício de tratamento para câncer de mama com a terapia adjuvante. As estimativas de mortalidade usadas em *Adjuvant!* foram baseadas em análise de sobrevida global observada em 10 anos, em mulheres com idades entre 36 e 69 anos que foram diagnosticadas entre 1989 e 1993. A sobrevida específica do câncer de mama sem terapia adjuvante foi calculada com base nas estimativas do número de pacientes que provavelmente receberam terapia sistêmica e as reduções de risco descritas no *Early Breast Cancer Trialists 'Collaborative Group*. *Adjuvant!* não levou em consideração o modo de detecção da doença. O estudo identificou dois subgrupos importantes de mulheres com fatores prognósticos adversos não contabilizados automaticamente no *Adjuvant!*. As previsões foram mais favoráveis do que as observadas para pacientes de 20 a 35 anos. Pacientes com idade igual ou inferior a 35 anos têm maiores riscos de recorrência locorregional e sistêmica e menor sobrevida do que pacientes mais velhas, especialmente naqueles com tumor RE positivos. Considerando essas diferenças no desfecho para pacientes jovens, algumas diretrizes usam a idade de 35 anos como uma indicação independente para terapia sistêmica nas mulheres com câncer de mama com linfonodo negativo (OLIVOTTO et al., 2005).

Quando vários modelos de predição para o mesmo resultado e população estão disponíveis, uma validação externa abrangente de vários modelos de predição na mesma coorte pode fornecer uma comparação direta do desempenho preditivo entre os modelos. *PREDICT* mostrou-se melhor calibrado para mortalidade específica por câncer de mama com mortes previstas dentro de 3,4% das mortes observadas em comparação com 6,7% do *ADJUVANT!*. *PREDICT* também foi validado em banco de dados da Colúmbia Britânica (Canadá) na qual foi comparado com o *ADJUVANT!* (WISHART et al., 2012). Essa comparação mostrou que ambos os métodos fornecem estimativas precisas e comparáveis de sobrevida global e específica. No entanto, especificamente nessa coorte canadense, as estimativas do *PREDICT* não utilizaram o modo de detecção do modelo, pois essa informação não estava disponível.

Através da avaliação da calibração e discriminação o atual estudo demonstrou um bom desempenho nessa população e, portanto, o *PREDICT* pode ser usado na nossa população, o

que no contexto atual de pandemia pelo COVID-19 se faz muito útil para a tomada de decisão. Essa pandemia tem se mostrado desafiadora para o manejo de pacientes oncológicos. No que se refere à terapia citotóxica (quimioterapia), as recomendações para o tratamento dos pacientes têm levado em conta também os riscos ou benefícios intrínsecos para a tomada de decisão sobre a postergação ou não da quimioterapia/hormonioterapia adjuvante (DAVIES et al., 2012; DE AZAMBUJA et al., 2020). Sabidamente pacientes ao realizarem a terapia citotóxica evoluirão com mielotoxicidade, consequentemente imunossupressão e assim estarão mais susceptíveis a infecções o que aumenta consideravelmente seu risco de complicações e mortalidade.

Nossa avaliação demonstrou ser totalmente factível e aplicável o *PREDICT* em nossa rotina médica. Acreditamos que tal modelo possa ser estendido para uso em caráter nacional principalmente quando consideramos a heterogeneidade de pacientes de nossa coorte, advindos de diversas regiões do país. Com isso é possível selecionar os melhores candidatos a terapia sistêmica citotóxica e assim diminuir custos no tratamento além de poupar as pacientes de graves sequelas agudas e tardias. Assim, ao se pensar em um modelo que teria possibilidade de uso em território nacional para prognóstico do câncer de mama, o *PREDICT* surge como uma confiável alternativa. Sua utilização é simples e baseia-se basicamente na informação dos dados frequentemente disponíveis nos serviços de oncologia. Após o preenchimento dessas informações em plataforma *online* virtual disponível, informa os resultados de predição de sobrevida e ganhos com o emprego de terapias específicas como quimioterapia de segunda e terceira geração e hormonioterapia em 5, 10 e 15 anos. De forma muito didática fornece esses resultados em tabelas, curvas, gráficos, texto e ícones para que o entendimento seja fácil tanto para médicos quanto para pacientes que queiram também acessar a ferramenta. Na unidade de tratamento de câncer de mama de Cambridge -UK (Addenbrooke's Hospital), a indicação da quimioterapia de acordo com os ganhos são: menor que 3% não realiza quimioterapia, entre 3 e 5% realiza quimioterapia de acordo com a decisão multidisciplinar e acima de 5% realiza quimioterapia(DOWN et al., 2014). Os resultados são baseados em estudos de coorte e foram validados em populações grandes para que os prognósticos revelados sejam os mais realísticos possíveis.

Essa ferramenta já possui uma versão em português e pode ser acessada por pacientes e médicos brasileiros no endereço eletrônico original https://breast.predict.nhs.uk. Espera-se, assim, que ela possa ser usada na modelagem do tratamento do câncer de mama durante e após a pandemia, permitindo uma melhor conduta terapêutica e consequentemente menor exposição a imunossupressão.

6 CONCLUSÕES

- O mod*elo PREDICT* mostrou-se uma ferramenta de aplicação segura, eficaz e confiável na coorte analisada e provavelmente em toda a população brasileira

- Nossa validação demonstrou uma discriminação compatível com o trabalho original (versão 1 e atualização versão 2)

- Nossa validação demonstrou calibração compatível com o trabalho original (versão 1 e atualização versão 2)

REFERÊNCIAS

AALDERS, K. C. et al. Contemporary Locoregional Recurrence Rates in Young Patients With Early-Stage Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 34, n. 18, p. 2107–2114, 20 jun. 2016.

ADAMI, H. O. et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. The New England Journal of Medicine, v. 315, n. 9, p. 559–563, 28 ago. 1986.

ANDRADE WP. Breast cancer: TNM 8th Edition: major changes and implications in clinical practice. Brazilian Journal of Oncology,v.14, n.48, p.1-13, 2018.

AZIM, H. A. et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. Annals of Oncology, v. 22, n. 9, p. 1939–1947, set. 2011.

BANDOS, H. et al. Long-term Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy: NRG Oncology/NSABP B-30. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, v. 110, n. 2, 1 fev. 2018.

BARTLETT, J. M. S. et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 29, n. 12, p. 1531–1538, 20 abr. 2011.

BASTIAANNET, E. et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast Cancer Research and Treatment, v. 124, n. 3, p. 801–807, dez. 2010.

BERGER, A. M. Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. Oncology Nursing Forum, v. 25, n. 1, p. 51–62, fev. 1998.

BOWER, J. E. et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 18, n. 4, p. 743–753, fev. 2000.

CANDIDO DOS REIS, F. J. et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. Breast Cancer Research, v. 19, n. 1, p. 58, dez. 2017.

CARDINALE, D. et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology, v. 55, n. 3, p. 213–220, jan. 2010.

CARDOSO, F. et al. The MINDACT trial: The first prospective clinical validation of a genomic tool. Molecular Oncology, v. 1, n. 3, p. 246–251, dez. 2007.

CARDOSO, F. et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. New England Journal of Medicine, v. 375, n. 8, p. 717–729, 25 ago. 2016.

CHANG, K. et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. Nature Genetics, v. 45, n. 10, p. 1113–1120, 26 set. 2013.

COLLEONI, M. et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 34, n. 9, p. 927–935, 20 mar. 2016.

COLLINS, G. S. et al. External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting. BMC Medical Research Methodology, v. 14, n. 1, p. 40, dez. 2014.

DAVIES, C. et al. Abstract S1-2: ATLAS – 10 v 5 years of adjuvant tamoxifen (TAM) in ER+ disease: Effects on outcome in the first and in the second decade after diagnosis. General Session Abstracts. Anais... In: ABSTRACTS: THIRTY-FIFTH ANNUAL CTRC- AACR SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM- - DEC 4- 8, 2012; SAN ANTONIO, TX. American Association for Cancer Research, 15 dez. 2012. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.SABCS12-S1-2>. Acesso em: 19 jun. 2021

DAVIES, C. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus

stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. The Lancet, v. 381, n. 9869, p. 805–816, mar. 2013.

DE AZAMBUJA, E. et al. ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast Cancer. ESMO Open, v. 5, p. e000793, 2020.

DE GLAS, N. A. et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. British Journal of Cancer, v. 114, n. 4, p. 395–400, fev. 2016.

DOWN, S. K. et al. Effect of PREDICT on chemotherapy/trastuzumab recommendations in HER2-positive patients with early-stage breast cancer. Oncology Letters, v. 8, n. 6, p. 2757–2761, dez. 2014.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. The Lancet, v. 379, n. 9814, p. 432–444, fev. 2012.

ENGELHARDT, E. G. et al. Accuracy of the online prognostication tools PREDICT and Adjuvant! for early-stage breast cancer patients younger than 50 years. European Journal of Cancer, v. 78, p. 37–44, jun. 2017.

FOULKES, W. D. et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status. Breast Cancer Research and Treatment, v. 117, n. 1, p. 199–204, set. 2009.

FREDHOLM, H. et al. Breast Cancer in Young Women: Poor Survival Despite Intensive Treatment. PLoS ONE, v. 4, n. 11, p. e7695, 11 nov. 2009.

GADÉA, E. et al. Importance of metabolic changes induced by chemotherapy on prognosis of early-stage breast cancer patients: a review of potential mechanisms. Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity, v. 13, n. 4, p. 368–380, abr. 2012.

GASPARINI, G.; POZZA, F.; HARRIS, A. L. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. Journal of the National Cancer Institute, v. 85, n. 15, p. 1206–1219, 4 ago. 1993.

GERBER, B. et al. Simultaneous immunohistochemical detection of tumor cells in lymph nodes and bone marrow aspirates in breast cancer and its correlation with other prognostic factors. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 19, n. 4, p. 960–971, 15 fev. 2001.

GIULIANO, A. E. et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians, v. 67, n. 4, p. 290–303, 8 jul. 2017.

HARRIS, L. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 25, n. 33, p. 5287–5312, 20 nov. 2007.

HARRIS, L. N. et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology, v. 34, n. 10, p. 1134–1150, 1 abr. 2016.

HURRIA, A. et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. Journal of Clinical Oncology, v. 34, n. 20, p. 2366–2371, 10 jul. 2016.

INSA, A. et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. Breast Cancer Research and Treatment, v. 56, n. 1, p. 67–78, jul. 1999.

JANELSINS, M. C. et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. Journal of Clinical Oncology, v. 35, n. 5, p. 506–514, 10 fev. 2017.

KALLI, S. et al. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. RadioGraphics, v. 38, n. 7, p. 1921–1933, nov. 2018.

KILLELEA, B. K. et al. Racial Differences in the Use and Outcome of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Results From the National Cancer Data Base. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 33, n. 36, p. 4267–4276, 20 dez. 2015.

KNAUER, M. et al. Identification of a low-risk subgroup of HER-2-positive breast cancer by the 70-gene prognosis signature. British Journal of Cancer, v. 103, n. 12, p. 1788–1793, dez. 2010.

KURIAN, A. W. et al. Recent Trends in Chemotherapy Use and Oncologists' Treatment Recommendations for Early-Stage Breast Cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, v. 110, n. 5, p. 493–500, 1 maio 2018.

LI, Y. et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. JAMA network open, v. 3, n. 1, p. e1918160, 3 jan. 2020.

LUPORSI, E. et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. Breast Cancer Research and Treatment, v. 132, n. 3, p. 895–915, abr. 2012.

LUSTBERG, M. B.; REINBOLT, R. E.; SHAPIRO, C. L. Bone Health in Adult Cancer Survivorship. Journal of Clinical Oncology, v. 30, n. 30, p. 3665–3674, 20 out. 2012.

MELL, L. K. et al. Predictors of competing mortality in early breast cancer. Cancer, v. 116, n. 23, p. 5365–5373, 1 dez. 2010.

OLIVOTTO, I. A. et al. Population-Based Validation of the Prognostic Model ADJUVANT! for Early Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, v. 23, n. 12, p. 2716–2725, 20 abr. 2005.

PAN, H. et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. The New England Journal of Medicine, v. 377, n. 19, p. 1836–1846, 9 nov. 2017.

PARTRIDGE, A. H. et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 31, n. 21, p. 2692–2698, 20 jul. 2013.

PARTRIDGE, A. H. et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 34, n. 27, p. 3308–3314, 20 set. 2016.

PASSARELLI, M. N. et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 34, n. 12, p. 1315–1322, 20 abr. 2016.

PATRICK ROYSTON. Tools for checking calibration of a Cox model in external validation: Approach based on individual event probabilities. Tools for checking calibration of a Cox model in external validation: Approach based on individual event probabilities, [s.d.].

PEREZ, E. A. et al. Intrinsic Subtype and Therapeutic Response Among HER2-Positive Breaty st Tumors from the NCCTG (Alliance) N9831 Trial. Journal of the National Cancer Institute, v. 109, n. 2, p. djw207, fev. 2017.

PESTALOZZI, B. C. et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 26, n. 18, p. 3006–3014, 20 jun. 2008.

PINDER, S. E. et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology, v. 24, n. 1, p. 41–47, jan. 1994.

POSH STEERING GROUP et al. An evaluation of the prognostic model PREDICT using the POSH cohort of women aged ⩽40 years at breast cancer diagnosis. British Journal of Cancer, v. 112, n. 6, p. 983–991, mar. 2015.

RAKHA, E. A. et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 26, n. 19, p. 3153–3158, 1 jul. 2008.

RAMSPEK, C. L. et al. External validation of prognostic models: what, why, how, when and where? Clinical Kidney Journal, v. 14, n. 1, p. 49–58, 3 fev. 2021.

ROMOND, E. H. et al. Seven-Year Follow-Up Assessment of Cardiac Function in NSABP B-31, a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel (ACP) With ACP Plus Trastuzumab As Adjuvant Therapy for Patients With Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, v. 30, n. 31, p. 3792–3799, 1 nov. 2012.

RUDDY, K. J.; PARTRIDGE, A. H. Fertility (male and female) and Menopause. Journal of Clinical Oncology, v. 30, n. 30, p. 3705–3711, 20 out. 2012.

SHEN, Y. et al. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. Journal of the National Cancer Institute, v. 97, n. 16, p. 1195–1203, 17 ago. 2005.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2017. CA: a cancer journal for clinicians, v. 67, n. 1, p. 7–30, jan. 2017.

SIONTIS, G. C. M. et al. External validation of new risk prediction models is infrequent and reveals worse prognostic discrimination. Journal of Clinical Epidemiology, v. 68, n. 1, p. 25–34, jan. 2015.

SPARANO, J. A. et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. New England Journal of Medicine, v. 373, n. 21, p. 2005–2014, 19 nov. 2015.

SPARANO, J. A. et al. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score. Journal of Clinical Oncology, v. 36, n. 18_suppl, p. LBA1–LBA1, 20 jun. 2018.

SWAIN, S. M. et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. The New England Journal of Medicine, v. 362, n. 22, p. 2053–2065, 3 jun. 2010.

VAN MAAREN, M. C. et al. Validation of the online prediction tool PREDICT v. 2.0 in the Dutch breast cancer population. European Journal of Cancer, v. 86, p. 364–372, nov. 2017.

VANCE, V. et al. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity, v. 12, n. 4, p. 282–294, abr. 2011.

VERGOUWE, Y. et al. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. Journal of Clinical Epidemiology, v. 58, n. 5, p. 475–483, maio 2005.

WEISS, A. et al. Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. JAMA Oncology, v. 4, n. 2, p. 203, 1 fev. 2018.

WEISSENBACHER, T. M. et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? Breast Cancer Research and Treatment, v. 122, n. 1, p. 27–34, jul. 2010.

WISHART, G. C. et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. Breast Cancer Research, v. 12, n. 1, p. R1, fev. 2010.

WISHART, G. C. et al. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. British Journal of Cancer, v. 107, n. 5, p. 800–

807, ago. 2012.

WOLFF, A. C. et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, v. 31, n. 31, p. 3997–4013, 1 nov. 2013.

WOLFF, A. C. et al. Risk of Marrow Neoplasms After Adjuvant Breast Cancer Therapy: The National Comprehensive Cancer Network Experience. Journal of Clinical Oncology, v. 33, n. 4, p. 340–348, 1 fev. 2015.

WONG, H.-S. et al. The Predictive Accuracy of PREDICT: A Personalized Decision-Making Tool for Southeast Asian Women With Breast Cancer. Medicine, v. 94, n. 8, p. e593, fev. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO position paper on mammography screening. 2014.

YANCIK, R. Effect of Age and Comorbidity in Postmenopausal Breast Cancer Patients Aged 55 Years and Older. JAMA, v. 285, n. 7, p. 885, 21 fev. 2001.

ANEXOS

ANEXO 1. Aprovação do Comitê de Ética.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA USP -

USP - RIBEIRÃO assistência - ensino - pesquisa

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Validação do modelo PREDICT em uma coorte de casos de câncer de mama no Brasil

Pesquisador: Francisco José Candido dos Reis
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 58753616.1.0000.5440
Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.701.335

Apresentação do Projeto:
Trata-se de estudo observacional coorte retrospectivo em pacientes com câncer de mama acompanhadas de 1999 até 2011 no HCRP para aplicação de modelo de determinação prognóstica de sobrevida (PREDICT).
Resumo: Modelos para predizer sobrevida e resposta ao tratamento têm ganhado importância em oncologia com o surgimento de novos fatores de prognóstico. A maioria dos modelos apresentam excelente performance na população em que são derivados, no entanto apresentam limitações para aplicação em diferentes populações. Desta forma, o objetivo de nosso estudo é validar o modelo PREDICT, desenvolvido no Reino Unido, em uma coorte de tumores de mama no Brasil. Serão incluídas todas as pacientes diagnosticadas e tratadas por câncer de mama no Setor de Oncologia Ginecológica e Mastologia do Hospital das Clínicas a partir de 1999 (correspondente ao ano de início de inclusão do modelo PREDICT) até 2011 para que se tenha 5 anos de seguimento possível. Serão coletadas as seguintes variáveis: idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, número de linfonodos axilares comprometidos, grau histológico do tumor, expressão dos receptores de estrogênio, expressão do marcador HER-2, expressão do marcador KI-67, tipo de tratamento recebido, condição atual (viva ou óbito), tempo de sobrevida em dias, causa do óbito. Os dados obtidos serão utilizados para gerar curvas de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

predição baseadas no modelo PREDICT. Estas curvas serão avaliadas quanto à capacidade de discriminação e calibração.

Objetivo da Pesquisa:

Validação do modelo PREDICT em uma coorte de casos de câncer de mama no Brasil.

Objetivo Secundário:

Avaliar a discriminação do modelo PREDICT na coorte de câncer de mama do HCRP

Avaliar a calibração do modelo PREDICT na coorte de câncer de mama do HCRP

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores identificam no projeto os eventuais riscos da perda da confidencialidade e determinam o que será feito para que este risco seja minimizado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo está bem desenhado e escrito, os objetivos podem ser alcançados com tal metodologia e tem relevância clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pede dispensa de aplicação do TCLE e justifica:

i) por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico;

ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa;

iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes,

iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA USP -

Continuação do Parecer: 1.701.335

enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_710392.pdf	16/08/2016 09:28:26		Aceito
Outros	AprovacaoDGO.pdf	16/08/2016 09:27:34	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
Outros	UPC_assinada.pdf	06/07/2016 09:48:37	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	13/05/2016 12:40:24	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	13/05/2016 12:39:08	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_Consentimento.docx	13/05/2016 12:38:34	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_marcos_final.docx	13/05/2016 12:37:30	Francisco José Candido dos Reis	Aceito
Folha de Rosto	PBA.pdf	13/05/2016 12:35:30	Francisco José Candido dos Reis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br