



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Oncologia Médica

### **Estudo dos fatores preditivos de resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante em neoplasias da mama do tipo luminal B**

Daniela Horta Baptista



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Oncologia Médica

### **Estudo dos fatores preditivos de resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante em neoplasias da mama do tipo luminal B**

Daniela Horta Baptista

**Orientado por:**

Dra. Catarina Abreu

Professor Doutor Luís Costa

---

**05'2021**

## Resumo

**Introdução.** O cancro da mama é a doença oncológica mais frequente no sexo feminino. No seu tratamento, a quimioterapia neoadjuvante tem sido uma valiosa arma que permite aumentar a possibilidade de cirurgia conservadora e atingir uma resposta patológica completa. Esta pode significar um melhor prognóstico nos tumores luminais B/HER2-negativos face àqueles que não a atingiram. De modo a identificar os doentes que poderão beneficiar mais da utilização de quimioterapia em contexto neoadjuvante, é necessário identificar fatores preditivos de resposta à mesma, havendo atualmente alguns já utilizados na prática clínica.

**Objetivos.** Compreender a influência dos valores de: ER+, PR+, Ki67 e grau histológico, na resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante nos tumores luminais B HER negativos; compreender a influência dos mesmos na resposta (parcial + completa) à quimioterapia neoadjuvante nos tumores luminais B.

**Metodologia.** Para o cumprimento dos objetivos propostos, foi feita a análise de uma base de dados com a informação clínica de 87 doentes do sexo feminino, acompanhadas na consulta de oncologia do hospital de Santa Maria e com diagnóstico de cancro da mama do tipo luminal B entre os anos de 2014 e 2018. A base de dados foi fornecida pelo Doutor Luís Costa e a análise estatística foi realizada com recurso ao programa SPSS.

**Resultados Esperados.** Tendo em conta a pesquisa bibliográfica, espera-se observar associação entre valores mais elevados de Ki67 e melhor resposta à quimioterapia neoadjuvante.

Palavras-chave: Resposta patológica completa; Fatores preditivos de resposta; Cancro da mama precoce

## **Abstract**

**Introduction.** Breast cancer is the most common cancer in women. Regarding its treatment, neoadjuvant chemotherapy has been a valuable weapon that increases the possibility of having a conservative surgery and achieving a pathologic complete response, which may lead to a better prognosis in luminal B / HER2-negative tumors compared to those who did not reach it. In order to identify patients who may benefit most from the use of chemotherapy in a neoadjuvant setting, it is necessary to identify predictive factors of response to it. In today's clinical practice there are a few factors already being used.

**Goals.** Understand the influence of the values of: ER +, PR +, Ki67 and histological grade, in the pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in luminal B HER2-negative tumors; understand their influence on the response (partial + complete) to neoadjuvant chemotherapy in luminal B tumors.

**Methodology.** In order to fulfill the mentioned goals, a database, which had the clinical information of 87 female patients diagnosed with luminal type B breast cancer among the years 2014 and 2018 that were under the care of the oncology department at Santa Maria Hospital, was analyzed. The database was provided by Doctor Luís Costa and the statistical analysis was performed using the SPSS program.

**Expected results.** Taking into account the literature research, it is expected an association between higher Ki67 values and better response to neoadjuvant chemotherapy.

Key-words: Pathologic complete response; Predictive factors; Early-stage breast cancer

Todas as afirmações efetuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

## Índice

<b>Introdução</b> .....	6
<b>Enquadramento Teórico</b> .....	6
Epidemiologia do cancro da mama (incidência, prevalência, mortalidade).....	6
Subtipos de cancro da mama .....	7
Estratégias terapêuticas e pCR.....	8
Fatores prognósticos no cancro da mama localizado .....	10
Possíveis fatores preditivos de resposta à quimioterapia neoadjuvante .....	15
<b>Justificação do trabalho</b> .....	18
<b>Base de Dados/ Métodos</b> .....	19
<b>Resultados</b> .....	22
<b>Discussão</b> .....	33
<b>Agradecimentos</b> .....	39
<b>Bibliografia</b> .....	40
<b>Anexos</b> .....	46

## Introdução

### Enquadramento Teórico

#### Epidemiologia do cancro da mama (incidência, prevalência, mortalidade)

O cancro da mama é a doença oncológica mais frequente no sexo feminino. (Bray et al., 2018) No sexo masculino esta doença é rara, constituindo apenas 1% dos casos. (Cardoso et al., 2019)

Apesar da diminuição de mortalidade relacionada com a doença que se tem vindo a verificar nos últimos anos devido à deteção precoce e melhores terapêuticas, continua a ser a principal causa de morte associada a cancro nas mulheres, tanto na Europa como no mundo. (Cardoso et al., 2019)

O número de casos registados de cancro da mama não se tem mantido estável. A incidência do cancro da mama aumentou após a introdução do rastreio por mamografia e, adicionalmente, com o envelhecimento da população, continua a registar-se um aumento progressivo destes valores. (Cardoso et al., 2019) A idade avançada constitui um importante fator de risco não modificável, sendo que cerca de 2 em 3 tumores invasivos são encontrados em mulheres acima dos 55 anos. (Breastcancer.org, 2020)

Além da idade, os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de cancro da mama são: predisposição genética, exposição prolongada a estrogénios (endógenos e exógenos, incluindo terapêutica hormonal de substituição), baixa paridade, radiação ionizante, densidade mamária aumentada e história de hiperplasia atípica. (Cardoso et al., 2019) Obesidade, estilo de vida sedentário e consumo de álcool moderado a alto também contribuem para o aumento da incidência da doença. (McTiernan, 2003)

Segundo os dados mais recentes de 2018, em Portugal a incidência de cancro da mama registada foi de 115.1/100 000 e a mortalidade relacionada com a doença 25.9/100 000. Na União Europeia verificaram-se cerca de 404 920 novos casos e 98 755 mortes, estimando-se que a incidência anual seja de 144.9/100 000 e a mortalidade de 32.9/100 000. (ECIS—European Cancer Information System) Globalmente, 2.1 milhões de novos casos de cancro da mama foram diagnosticados e 630 000 pessoas faleceram com a doença. (Bray et al., 2018)

### Subtipos de cancro da mama

Atualmente, os tumores da mama são divididos em quatro subgrupos consoante os dados provenientes da análise histológica e imunohistoquímica: luminais A, luminais B, com amplificação de HER2 e triplo negativos [tabela 1]. Esta classificação é útil em termos de definição de prognóstico e decisão terapêutica. (Goldhirsch et al., 2013)

*Tabela 1. Subgrupos de tumores da mama (Goldhirsch et al., 2013)*

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition	Notes
Luminal A	<b>'Luminal A-like'</b> all of: ER and PgR positive HER2 negative Ki-67 'low' <sup>a</sup> Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available) <sup>b</sup>	The cut-point between 'high' and 'low' values for Ki-67 varies between laboratories. <sup>a</sup> A level of <14% best correlated with the gene-expression definition of Luminal A based on the results in a single reference laboratory [23]. Similarly, the added value of PgR in distinguishing between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like' subtypes derives from the work of Prat et al. which used a PgR cut-point of ≥20% to best correspond to Luminal A subtype [24]. Quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.
Luminal B	<b>'Luminal B-like (HER2 negative)'</b> ER positive HER2 negative and <i>at least one of</i> : Ki-67 'high' PgR 'negative or low' Recurrence risk 'high' based on multi-gene-expression assay (if available) <sup>b</sup>  <b>'Luminal B-like (HER2 positive)'</b> ER positive HER2 over-expressed or amplified Any Ki-67 Any PgR	'Luminal B-like' disease comprises those luminal cases which lack the characteristics noted above for 'Luminal A-like' disease. Thus, either a high Ki-67 <sup>a</sup> value or a low PgR value (see above) may be used to distinguish between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like (HER2 negative)'.
Erb-B2 overexpression	<b>'HER2 positive (non-luminal)'</b> HER2 over-expressed or amplified ER and PgR absent	
'Basal-like'	<b>'Triple negative (ductal)'</b> ER and PgR absent HER2 negative	There is an 80% overlap between 'triple-negative' and intrinsic 'basal-like' subtype. Some cases with low-positive ER staining may cluster with non-luminal subtypes on gene-expression analysis. 'Triple negative' also includes some special histological types such as adenoid cystic carcinoma.

Dentro dos vários subtipos, o subtipo luminal A e B são os mais frequentes, sendo que os tumores luminais B representam cerca de 20% de todos os diagnósticos de cancro da mama. (Foukakis & Bergh, 2021)

No cancro da mama detetado precocemente, os luminais B têm pior prognóstico, estando associados a menor sobrevivência livre de recorrência da doença aos 5 e 10 anos, independentemente de terapêutica sistémica administrada, comparado com os luminais A. (Prat et al., 2015)

A nível proteico e de RNA, os subtipos luminal A e B destacam-se pela expressão de dois processos biológicos principais: vias relacionadas com a proliferação celular e vias hormono-dependentes. Comparado com os luminais A, os tumores luminais B apresentam maior expressão de genes e proteínas de proliferação celular (exemplo: MKI67 e AURKA) e menor expressão de diversos genes e proteínas luminais como o recetor de progesterona e FOXA1. (Prat et al., 2013) A nível do DNA, os luminais B apresentam maior número de mutações no genoma, maior número de alterações cromossómicas (exemplo: maior taxa de amplificação de CCND1) e mais mutações TP53. (Prat et al., 2015)

Os tumores luminais B apresentam positividade para o recetor de estrogénio, mas os graus de expressão tanto de recetores de estrogénio como de progesterona são variáveis e geralmente são tumores com um grau histológico e índice proliferativo elevados. Clinicamente, têm um comportamento mais agressivo e pior prognóstico. (Cardoso et al., 2019; Li et al., 2016)

### Estratégias terapêuticas e pCR

O tratamento do cancro da mama numa fase precoce envolve a combinação de várias modalidades: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia e terapêuticas-alvo (ex: trastuzumab), sendo estas utilizadas em diferentes sequências. O



uso de biomarcadores como ER, PgR, HER2 e Ki67 auxilia a decisão acerca do tratamento mais adequado a cada caso.

#### - Papel da Quimioterapia Neoadjuvante

Em tumores que requerem tratamento com quimioterapia (triplos negativos, com amplificação de HER2, luminais B), esta pode ser utilizada em contexto neoadjuvante. Esta permite obter-se informação acerca da biologia do tumor pela avaliação de resposta ao tratamento, aumentar a probabilidade de uma cirurgia conservadora, e eventualmente otimizar tratamento adjuvante nos casos com fraca resposta à terapêutica. Estudos neoadjuvantes recentes demonstraram que a sensibilidade à quimioterapia depende do fenótipo intrínseco, sendo maior nos tumores com amplificação de HER2 (quando conjugado com terapêutica anti-HER2) e triplos negativos. (Cardoso et al., 2019) Verifica-se, também, resposta significativa à quimioterapia neoadjuvante em alguns tumores luminais B que, em comparação com os luminais A, têm aproximadamente trinta vezes mais probabilidade de atingir resposta patológica completa (pCR). A definição de pCR varia entre os vários estudos que avaliaram terapêuticas neste contexto, mas em grande parte dos estudos traduz-se pelo desaparecimento de doença invasiva na mama e gânglios na avaliação histológica da peça após a cirurgia. (Haque et al., 2018; Minckwitz et al., 2012)

A quimioterapia neoadjuvante tem sido uma terapêutica standard para doentes com doença localmente avançada. O uso desta estratégia terapêutica permite aumentar a possibilidade de cirurgia R0 (com margens negativas), de aumentar a possibilidade de uma cirurgia conservadora e de atingir uma resposta patológica completa. Esta, quando conseguida, pode significar um melhor prognóstico no caso dos tumores luminais B/HER2-negativos comparando com aqueles que não atingiram esta resposta. (Minckwitz et al., 2012)

No entanto, há uma grande porção de doentes que não respondem favoravelmente à quimioterapia neoadjuvante, como se pôde observar num estudo realizado com dados da população holandesa, no qual apenas 10 de 250 doentes com tumores HR+/HER2- (4%) obtiveram pCR após quimioterapia neoadjuvante. Nos

tumores HR+/HER2+ verificou-se pCR em 20,7% dos casos, nos HR-/HER2+ 36,7% atingiram pCR e a percentagem de pCR nos triplos negativos foi de 15,9%. (Van Uden et al., 2019)

Torna-se, portanto, imperativo identificar fatores preditivos de resposta que permitam identificar quais os doentes que mais provavelmente irão beneficiar desta estratégia terapêutica, de modo a ser feito um melhor planeamento terapêutico para cada doente.

#### Fatores prognósticos no cancro da mama localizado

- Infiltrado Inflamatório Denso (TIL)

O valor de TIL demonstrou ter valor prognóstico nos tumores da mama triplo negativos e nos com amplificação de HER2. Tem sido descrito como um fator preditivo de resposta patológica completa à quimioterapia em diversos ensaios clínicos neoadjuvantes e o seu aumento parece relacionado com um melhor prognóstico.

Em suma, pode ser utilizado como marcador de prognóstico, mas não deve influenciar atitudes terapêuticas, nem para escalar ou de-escalar determinado tratamento. (Cardoso et al., 2019)

- Grau Histológico (segundo o sistema de classificação de Nottingham)

O Grau Histológico consiste numa medida de diferenciação tumoral e divide-se usualmente em três grupos de acordo com o grau de semelhança entre as células tumorais e as células epiteliais normais do tecido mamário: grau 1 - bem diferenciado (grupo que mais se aparenta com tecido normal); grau 2 - moderadamente diferenciado; grau 3 - pouco diferenciado.

Tumores bem diferenciados associam-se a baixos índices proliferativos, enquanto os pouco diferenciados tendem a ter altos índices. Associações entre o grau histológico, fatores de crescimento e oncogenes têm também sido demonstradas. A expressão tumoral de EGFR confere pior prognóstico e é mais frequentemente observada nos tumores de grau 3. (Lewis et al., 1990)

Tumores de baixo grau tendem a ter um percurso favorável com poucos ou nenhuns eventos, sendo que os eventos que se verificam ocorrem numa fase relativamente tardia na vida dos doentes. (Rakha et al., 2008) Tumores de alto grau, com grande risco de recorrência numa fase inicial e morte, podem ter maior benefício com o uso de quimioterapia adjuvante, enquanto que no caso dos tumores de grau 1, que têm quase invariavelmente positividade para os recetores de estrogénio, pode ser considerado apenas hormonoterapia. (Rakha et al., 2010)

- Envolvimento ganglionar regional

A presença de adenopatias é um importante indicador prognóstico e consequentemente de sobrevivência a longo prazo. (D'Eredita' et al., 2001) Doentes com menor número de gânglios envolvidos têm um risco significativamente menor de recidiva e morte comparativamente com doentes com maior número de gânglios. (Weiss et al., 2003)

- Tamanho Tumoral

O Tamanho tumoral é um indicador significativo de sobrevivência a longo prazo. (D'Eredita' et al., 2001). Tumores maiores estão associados a maior envolvimento ganglionar e, por sua vez, a pior prognóstico. (Weiss et al., 2003) No entanto, independentemente desta relação, verificou-se que menor tamanho tumoral estava associado a maiores taxas de sobrevivência a 10 anos, sendo que em doentes sem

envolvimento ganglionar, os tumores de 2-5 cm atingiram taxas de 66% e tumores com tamanho inferior a 1 cm que obtiveram taxas de sobrevivência de 79%. (Chia et al., 2004)

- UPA/PAI-1

UPA e PAI-1 são fatores proteolíticos envolvidos na invasão tumoral e metástases. Podem ser medidos por ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), o que permite avaliar o potencial metastático de um tumor da mama. Tem valor prognóstico (nível I, A) em doentes com cancro da mama com ou sem envolvimento ganglionar. (Cardoso et al., 2019; Harbeck et al., 2013)

- Testes Genómicos

Atualmente, existem diversos testes de expressão genómica disponíveis comercialmente, como: MammaPrint, Oncotype Dx, Endopredict, PAM50, Breast Cancer Index e estes podem ser utilizados para adquirir informação prognóstica e/ou preditiva adicional para complementar a avaliação patológica e prever o benefício da quimioterapia adjuvante. (Cardoso et al., 2019)

- Mammprint

Mammprint é um teste genómico que analisa a atividade de 70 genes no cancro da mama nos estádios iniciais e, a partir disso, define o risco de recorrência do mesmo.

Para poder ser utilizado, têm de estar presentes os seguintes critérios: tumores da mama invasivos, estadios I ou II, tamanho inferior a 5 cm com recetores hormonais positivos e com um número máximo de gânglios positivos de 3. Este teste pode ser realizado a partir da amostra obtida durante a biópsia ou cirurgia. (*Mammprint Test*, n.d.; Pinto et al., 2015)

Observou-se que um doente que se apresente com um risco genómico reduzido tem uma probabilidade muito baixa de desenvolver metástases à distância

precocemente, tendo o teste Mammaprint um valor preditivo negativo muito elevado para o desenvolvimento de metástases à distância aos 5 anos. (Ben S. Wittner et al., 2008)

Foi realizado o estudo MINDACT, que incluiu 6693 mulheres, com o objetivo de provar a utilidade clínica de adicionar o teste Mammaprint aos critérios clínico-patológicos convencionais. De acordo com os resultados obtidos, no grupo de doentes com risco clínico elevado, o uso do Mammaprint como auxiliador da decisão terapêutica levou a uma redução do uso da quimioterapia em 46% dos doentes, com redução de toxicidades e custos. (Brandão et al., 2018)

- Oncotype DX Recurrence Score

O Oncotype DX avalia 21 genes (16 genes relacionados com o cancro e 5 genes de referência) e fornece um resultado entre 0 e 100 que correlaciona a probabilidade de recidiva da doença em 10 anos - Recurrence Score (RS) numa mulher com recetores de estrogénio positivos e em estadios iniciais (valor prognóstico), assim como a probabilidade do benefício de adicionar quimioterapia adjuvante à terapêutica hormonal (valor preditivo). (Pinto et al., 2015) Esta informação foi verificada no subgrupo de mulheres sem envolvimento ganglionar (TAILORx, Sparano et al, NEJM 2019) e, mais recentemente, em mulheres com 1 a 3 gânglios positivos. (RxPonder, Kalinsky et al, SABCs 2020)

Adicionalmente, prevê o risco de recidiva dos carcinomas ductais in situ (CDIS) e/ou o risco de se desenvolver neoplasia invasiva na mesma mama (Solin et al., 2013), assim como a probabilidade da doente obter benefício com tratamento de radioterapia após remoção cirúrgica do CDIS. (Rakovitch et al., 2017)

Em suma, o Oncotype DX é tanto um teste prognóstico como preditivo de resposta à quimioterapia adjuvante. (*Oncotype DX: : Genomic Test to Inform Breast Cancer Treatment*, n.d.)

- Prosigna (PAM50)

O Prosigna (PAM50) baseia-se na análise da expressão de 58 genes a nível do mRNA. Aplica-se a neoplasias da mama com recetores hormonais positivos e permite estimar o risco de recidiva à distância a 5 e a 10 anos após diagnóstico e após 5 anos de hormonoterapia em mulheres pós-menopausa. Utiliza um score numérico de 0 a 100 (baixo risco: 0-40; risco intermédio: 41-60; e alto risco: 61-100) que se correlaciona com a probabilidade de recidiva. (*Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay*, n.d.)

- Endopredict

Este teste prevê a probabilidade de recidiva à distância em doentes com tumores com recetores de estrogénio positivos e HER2 negativos que são tratados com terapêutica hormonal adjuvante. Para tal, baseia-se na análise de 12 genes: 8 relacionados com o tumor, 3 genes de referência e 1 gene de controlo de contaminação de DNA. Além dos dados genómicos, integra também informação clínica ao incluir parâmetros clinico-patológicos como tamanho tumoral e número de gânglios envolvidos, o que permite aumentar o valor prognóstico, principalmente para a recidiva à distância a longo prazo. (Almstedt et al., 2020)

O benefício clínico do Endopredict consiste em identificar um subgrupo com excelente prognóstico apenas com terapêutica hormonal. (Almstedt et al., 2020)

O Endopredict mostrou ser um fator prognóstico independente de sobrevivência livre de doença em tumores com gânglios positivos, ER+ e HER2- tratados com quimioterapia adjuvante seguida de terapêutica hormonal. (Martin et al., 2014)

- Brest Cancer Index

O Breast Cancer Index consiste na avaliação de dois parâmetros: índice de grau molecular e o rácio HOXB13/IL17BR (H/I), que avaliam a proliferação tumoral e a sinalização estrogénica, respetivamente. (Bartlett et al., 2019)

Os resultados têm tanto um papel prognóstico como preditivo. A integração do índice de grau molecular e rácio (H/I) gera um resultado prognóstico que quantifica o risco geral de recidiva à distância (0-10 anos) e o risco de recidiva à distância tardio (5-10 anos). O componente preditivo deste teste, o rácio H/I, tem mostrado prever a resposta hormonal em diversos cenários terapêuticos. (Sgroi et al., 2013; Zhang et al., 2013) Doentes com rácio H/I elevado beneficiaram significativamente do tratamento com tamoxifeno durante 10 anos face a 5 anos, enquanto que os doentes com rácio H/I baixo não obtiveram benefício significativo da extensão da duração da terapêutica hormonal, apesar de apresentarem positividade ganglionar. (Bartlett et al., 2019)

#### Possíveis fatores preditivos de resposta à quimioterapia neoadjuvante

Um fator preditivo é uma condição ou característica que pode ser utilizada para ajudar a prever se determinado tumor irá responder de forma favorável ao tratamento em questão.

Os potenciais fatores preditivos existentes são os seguintes:

- Recetores de estrogénio, progesterona e HER2

A positividade para o recetor de estrogénio (ER+) está associada a melhor resposta à hormonoterapia e pior resposta à quimioterapia e confere menor probabilidade de se atingir resposta patológica completa. Deste modo, alguns estudos demonstraram que a presença de recetor de estrogénio negativo (ER-) é um fator preditivo de resposta à quimioterapia. (Colleoni et al., 2004; Ring et al., 2004) No entanto, não se conseguiu demonstrar até à data que é um fator independente, tendo uma forte correlação com o

grau tumoral. (Ring et al., 2004) O mesmo se verifica para o recetor de progesterona. (X. Li et al., 2016; Tan et al., 2009)

Quando comparados os vários subtipos de tumores da mama, verificou-se maiores taxas de resposta à quimioterapia neoadjuvante no grupo com amplificação de HER2 (associado a ausência de recetores hormonais) e no grupo de tumores triplo negativos, obtendo ambos as percentagens mais elevadas de pCR, aproximadamente 30%. Quando associados a terapêutica-alvo com trastuzumab, a percentagem de pCR obtida nos tumores com amplificação de HER2 aumentava significativamente atingindo valores acima dos 40%. (Houssami et al., 2012)

- Ki-67

O Ki-67, um marcador de proliferação celular, é um antígeno nuclear específico expresso em todas as fases do ciclo celular, exceto G0. (Brown et al., 2014) Um valor alto deste marcador indica um tumor muito proliferativo com rápida divisão celular. Sabendo que o alvo da quimioterapia neoadjuvante são células em divisão, em teoria seria lógico que tumores com Ki-67 mais elevados obtivessem melhores respostas à mesma.

Para esclarecer esta temática, uma revisão sistemática analisou 53 estudos, envolvendo 10848 doentes, e demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre a resposta à quimioterapia neoadjuvante dos doentes com alta e baixa expressão do marcador em questão. Segundo este estudo, o Ki-67 pode ser um fator preditivo de resposta patológica completa. No entanto, ainda não foi atingido um consenso em relação aos valores de cut-off do mesmo. (Chen et al., 2017)

- Testes Genómicos

- Oncotype DX



Descrito anteriormente.

- Outros fatores clinico-patológicos descritos na literatura
  - FOXA1

FOXA1 é uma proteína essencial para a ligação do recetor de estrogénio e consequente transcrição. Num estudo retrospectivo foi feita a análise de doentes com tumores luminais HER2 negativos (classificados por imunohistoquímica) que receberam quimioterapia neoadjuvante e verificou-se associação entre baixa expressão de FOXA1 e melhor resposta à terapêutica. (Horimoto et al., 2015)

## Justificação do trabalho

Esta investigação, realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, tem como questão principal compreender a influência das diversas características moleculares dos tumores malignos da mama do subtipo luminal B HER2 negativo, nomeadamente dos recetores de estrogénio (ER), de progesterona (PR), do Ki67 e grau histológico, na resposta à quimioterapia neoadjuvante.

A motivação subjacente ao presente trabalho prende-se fundamentalmente com o interesse científico na área de oncologia e atualidade do tema. Desta forma, estes aspetos constituíram o ponto de partida para iniciar este caminho de procura e de descoberta em direção a um maior entendimento sobre a temática em estudo.

O objetivo geral desta investigação visa a identificação de possíveis fatores preditivos de resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante em tumores luminais B, de modo a contribuir para um conhecimento mais aprofundado acerca deste tema que poderá auxiliar futuras decisões terapêuticas.

Consequentemente, foram desenvolvidos objetivos específicos para este trabalho:

- 1) Compreender a influência de: ER+, PR+, Ki67, grau histológico, na resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante nos tumores luminais B HER2 negativo.
- 2) Compreender a influência de: ER+, PR+, Ki67, grau histológico, na resposta (parcial + completa) à quimioterapia neoadjuvante nos tumores luminais B HER2 negativo.

## Base de Dados/ Métodos

Para o cumprimento dos objetivos deste trabalho, foi feita a análise de uma base de dados com a informação clínica de 87 doentes do sexo feminino, acompanhadas na consulta de oncologia do hospital de Santa Maria e com diagnóstico de cancro da mama do tipo luminal B HER2 negativo entre os anos de 2014 e 2018.

A base de dados foi fornecida pelo professor doutor Luís Costa e a análise estatística foi efetuada com o software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 26.0 para Windows.

A análise envolveu medidas de estatística descritiva (frequências absolutas e relativas, médias e respetivos desvios-padrão) e estatística inferencial. O nível de significância para rejeitar a hipótese nula foi fixado em  $\alpha \leq .05$ .

Utilizou-se o teste de independência do Qui-quadrado para avaliar a dependência entre as variáveis, sendo a variável dependente a resposta à quimioterapia neoadjuvante. O pressuposto do Qui-quadrado de que não deve haver mais do que 20% das células com frequências esperadas inferiores a 5 foi analisado. Quando estas condições não estavam satisfeitas, utilizou-se o valor do teste de Fisher nas tabelas 2x2 e nas restantes tabelas recorreu-se ao teste do Qui-quadrado por simulação de Monte Carlo. Nos casos em que se verificou uma associação estatisticamente significativa, recorreu-se à análise dos valores “adjusted residual” de modo a identificar quais as células que contribuem para a significância da relação global entre as variáveis.

O teste t de student foi realizado para comparar as médias dos valores de índice proliferativo entre o grupo que não obteve resposta e o que respondeu à quimioterapia. A normalidade de distribuição foi analisada com o teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade de variâncias com o teste de Levene.

Por último, tendo em conta os resultados que foram obtidos com os testes supracitados, foi realizada uma regressão logística stepwise com as variáveis que

mostraram ter uma associação estatisticamente significativa com a variável em estudo (resposta à quimioterapia neoadjuvante). A aplicação deste teste foi feita com o objetivo de identificar possíveis fatores preditivos independentes de resposta, ou seja, analisar em que medida as variáveis independentes explicam os resultados obtidos.

Quanto à amostra:

Todos os tumores eram HER2 negativos e encontravam-se entre o estadio I e IIIC. Em termos histológicos destacam-se os dois mais frequentes: Carcinoma ductal e carcinoma lobular, tendo os outros tipos, nomeadamente: adenocarcinoma mucinoso, carcinoma ductal invasivo misto com outros tipos de carcinoma, carcinoma pavimento-celular/ espinho-celular/ epidermoide; sido agrupados num só grupo denominado “outros”, de modo a facilitar a análise.

Tendo em conta as diversas variáveis da base de dados, definiu-se:

Resposta à quimioterapia neoadjuvante:

- Resposta patológica completa: ypT0 e ypN0
- Resposta patológica parcial: ypT menor e ypN menor ou ypT igual e ypN menor ou ypT menor\*
- Resposta ausente/Progressão: ypT igual e ypN maior ou igual; ypT maior

\*Considerou-se resposta parcial os casos em que se registou diminuição do tamanho tumoral com aumento no número ganglionar.

Grau de diferenciação tumoral:

- Pouco diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Bem diferenciado

Tamanho tumoral: foi avaliado como variável qualitativa ordinal, tendo sido dividido em quatro categorias de 1-4 consoante o valor de T (T1-T4).

Positividade Ganglionar: agrupou-se os dados em dois grupos: os que tinham gânglios positivos identificados e os que não tinham.

Positividade para o Recetor de RE e PR: em ambas as variáveis foi feita a separação dos dados em dois grupos:

- Baixa expressão (valores entre 1-50)
- Alta expressão (valores entre 51-100)

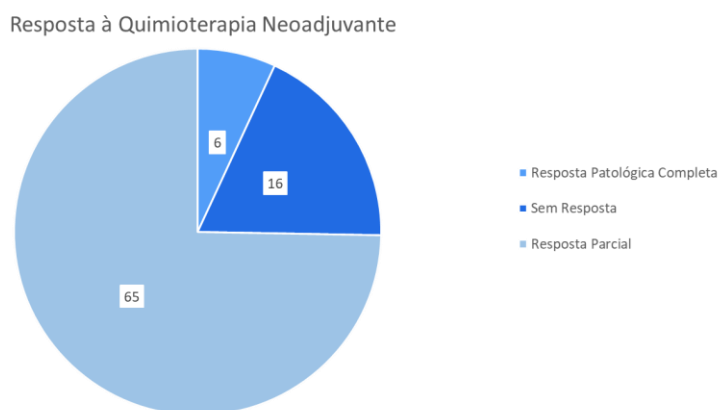
Ki-67 foi analisado como variável quantitativa.

Tendo em conta que o número de casos em que se verificou resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante foi apenas 6, dificultando a análise e impossibilitando a obtenção de resultados estatisticamente significativos, criou-se uma outra variável:

- Resposta: Resposta patológica completa + Resposta parcial
- Não Resposta: Resposta ausente/progressão

## Resultados

De 87 doentes, apenas 6 atingiram resposta patológica completa, 65 demonstraram resposta parcial e 16 não responderam à quimioterapia neoadjuvante.



As idades das doentes variaram entre 22 e 85 anos, sendo a média 51 anos.

Relativamente ao Ki-67, o valor mínimo registado foi 20 e o máximo 90, sendo a média 47. Nesta variável consta um total de 81 doentes, pois foram excluídas da análise os tumores que não possuíam um valor exato de índice proliferativo, ou seja, aqueles em que apenas tinha sido fornecido um intervalo de valores pela anatomia patológica.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Idade	87	22	85	51,28	13,833
Índice Proliferativo Ki-67	81	20	90	47,16	22,579
Valid N	81				

Quanto à morfologia do tumor, o carcinoma ductal invasivo constitui a maioria dos casos, representando 72 doentes e entre eles 4 pCR (5,6% dos casos), o carcinoma lobular encontra-se em 8 doentes havendo entre eles 1 pCR (12,5% dos casos) e o grupo “outros” engloba os 7 restantes doentes contando, também, com 1 pCR (14,5% dos casos).

		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante			
Morfologia		Sem Resposta	Resposta parcial	Resposta Patológica Completa	Total
Carcinoma Ductal Invasivo	Count	11	57	4	72
	% within Morfologia	15,3%	79,2%	5,6%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	68,8%	87,7%	66,7%	82,8%
Carcinoma Lobular	Count	3	4	1	8
	% within Morfologia	37,5%	50,0%	12,5%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	18,8%	6,2%	16,7%	9,2%
Outros	Count	2	4	1	7
	% within Morfologia	28,6%	57,1%	14,3%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	6,2%	16,7%	8,0%
Total	Count	16	65	6	87
	% within Morfologia	18,4%	74,7%	6,9%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Em relação ao tamanho tumoral, segundo a classificação TMN, 8 doentes tinham tumores entre T1a e T1c e dentro deste grupo atingiram-se 2 pCR (25% dos casos). No grupo com tamanho tumoral entre T2a e T2c encontravam-se 48 doentes e entre eles registaram-se 4 pCR (8,3%). Tanto no grupo de tumores classificados com T3 como no de T4 não houve pCR, num total de 31 doentes.

		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante			
Tamanho Tumoral		Sem Resposta	Resposta parcial	Resposta Patológica Completa	Total
1	Count	2	4	2	8
	% within Tamanho Tumoral	25,0%	50,0%	25,0%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	6,2%	33,3	9,2%
2	Count	13	31	4	48
	% within Tamanho Tumoral	27,1%	64,6%	8,3%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	81,3%	47,7%	66,7%	55,2%
3	Count	1	12	0	13
	% within Tamanho Tumoral	7,7%	92,3%	0,0%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	6,3%	18,5%	0,0%	14,9%
4	Count	0	18	0	18
	% within Tamanho Tumoral	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	0,0%	27,7%	0,0%	20,7%
Total	Count	16	65	6	87
	% within Tamanho Tumoral	18,4%	74,7%	6,9%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100%	100,0%	100,0%	100,0%

Relativamente ao grau de diferenciação tumoral, 20 doentes apresentavam tumores pouco diferenciados e todos estes obtiveram resposta à quimioterapia neoadjuvante, havendo 1 pCR (5% dos casos). Dentro dos moderadamente diferenciados (59 doentes), 45 responderam, incluindo 3 pCR (5,1%), e apenas 14 não obtiveram resposta. De 3 doentes classificados com grau bem diferenciado, 2 não responderam e 1 obteve resposta parcial.

		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante			
Grau de Diferenciação		Sem Resposta	Resposta parcial	Resposta Patológica Completa	Total
Pouco Diferenciado	Count	0	19	1	20
	% within Grau de Diferenciação	0,0%	95,0%	5,0%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	0,0%	30,6%	25,0%	24,4%
Moderadamente Diferenciado	Count	14	42	3	59
	% within Grau de Diferenciação	23,7%	71,2%	5,1%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	87,5%	67,7%	75,0%	72,0%
Bem Diferenciado	Count	2	1	0	3
	% within Grau de Diferenciação	66,7%	33,3%	0,0%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	1,6%	0,0%	3,7%
Total	Count	16	62	4	82
	% within Grau de Diferenciação	19,5%	75,6%	4,9%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Relativamente à positividade ganglionar, entre 23 doentes sem adenopatias, 2 atingiram pCR (8,7%) e 3 (13%) não responderam à quimioterapia. Nos 62 doentes com gânglios identificados, 4 atingiram pCR (6,5%) e 12 não obtiveram resposta (19,4%).



		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante			
Gânglios		Sem Resposta	Resposta parcial	Resposta Patológica Completa	Total
N-	Count	3	18	2	23
	% within Gânglios	13,0%	78,3%	8,7%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	20,0%	28,1%	33,3%	27,1%
N+	Count	12	46	4	62
	% within Gânglios	19,4%	74,2%	6,5%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	80,0%	71,9%	66,7%	72,9%
Total	Count	15	64	6	85
	% within Gânglios	17,6%	75,3%	7,1%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100%	100,0%	100,0%	100,0%

No grupo de baixa expressão de recetor de estrogénio, 2 doentes não responderam, 13 atingiram resposta parcial e 3 obtiveram pCR (16,7% dos casos). Nos doentes com elevada expressão destes recetores, registaram-se 14 doentes sem resposta, 51 com resposta parcial e 3 com pCR (4,4%).

		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante			
Recetor de Estrogénio		Sem Resposta	Resposta parcial	Resposta Patológica Completa	Total
1-50	Count	2	13	3	18
	% within Recetor de Estrogénio	11,1%	72,2%	16,7%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	20,3%	50,0%	24,4%
51-100	Count	14	51	3	68
	% within Recetor de Estrogénio	20,6%	75,0%	4,4%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	87,5%	79,7%	50,0%	79,1%
Total	Count	16	64	6	86
	% within Recetor de Estrogénio	18,6%	74,4%	7,0%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Quanto aos recetores de progesterona, no grupo com baixa expressão verificaram-se 4 não respostas, 40 respostas parciais e 4 pCR (8,3% dos casos). Nos com alta expressão, 12 doentes não responderam, 23 obtiveram resposta parcial e 2 pCR (5,4%).

Recetor de Progesterona		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante			Total
		Sem Resposta	Resposta parcial	Resposta Patológica Completa	
1-50	Count	4	40	4	48
	% within Recetor de Progesterona	8,3%	83,3%	8,3%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	25,0%	63,5%	66,7%	56,5%
51-100	Count	12	23	2	37
	% within Recetor de Progesterona	32,4%	62,2%	5,4%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	75,0%	36,5%	33,3%	43,5%
Total	Count	16	63	6	85
	% within Recetor de Progesterona	18,8%	74,1%	7,1%	100,0%
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Análise da relação entre a resposta à Quimioterapia Neoadjuvante e as diversas variáveis:

- Ki-67

A média de valores de Ki-67 do grupo que respondeu à quimioterapia neoadjuvante foi 50,29 e a média do grupo que não obteve resposta foi 34,44. No teste de Levene verificou-se diferença de variâncias (Sig. 0,037) e diferença estatisticamente significativa entre as médias dos dois grupos (sig. (2-tailed) 0,005).

	Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Índice Proliferativo (Ki-67)	Não Respondeu	16	34,44	17,716	4,429
	Respondeu	65	50,29	22,656	2,810

		Levene's Test for Equality of variances	T-test for Equality of Means		
		Sig.	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Índice Proliferativo (Ki-67)	Equal variances assumed	0,037			
	Equal variances not assumed		0,005	-15,855	-26,592

\*Adaptação de tabelas obtidas no SPSS. Análise completa em anexo. (Anexo 1)

#### ▪ Morfologia

Não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a morfologia tumoral e a resposta à quimioterapia neoadjuvante, visto se ter obtido um valor de significância > 0,05.

		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		
Morfologia		Não Respondeu	Respondeu	Total
Carcinoma Ductal Invasivo	Count	11	61	72
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	68,8%	85,9%	82,8%
	Adjusted residual	-1,6	1,6	
Carcinoma Lobular	Count	3	5	8
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	18,8%	7,0%	9,2%
	Adjusted residual	1,5	-1,5	
Outros	Count	2	5	7
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	7,0%	8,0%
	Adjusted residual	0,7	-0,7	
Total	Count	16	71	87
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%

Significance
0,251

\*Adaptação de tabelas obtidas no SPSS. Análise completa em anexo. (Anexo 2)

- Tamanho Tumoral

Há uma proporção significativamente mais elevada de doentes com tumores T2 e sem resposta (81.3%) e de doentes com tumores T4 com resposta (25.4%).

Verifica-se associação entre o tamanho tumoral e a resposta à quimioterapia neoadjuvante, sendo a significância  $< 0,05$ . Segundo o valor “adjusted residual”, os seguintes parâmetros estão relacionados: T2 associa-se positivamente a não resposta (valor  $> 1,96$ ) e negativamente a resposta (valor  $< -1,96$ ); T4 está positivamente relacionado com resposta e negativamente relacionado com não resposta. A intensidade da relação, dada pelo valor de “V de Cramer” é de 0,295.

Tamanho Tumoral		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total
		Não Respondeu	Respondeu	
1	Count	2	6	8
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	8,5%	9,2%
	Adjusted Residual	0,5	-0,5	
2	Count	13	35	48
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	81,3%	49,3%	55,2%
	Adjusted Residual	2,3	-2,3	
3	Count	1	12	13
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	6,3%	16,9%	14,9%
	Adjusted Residual	-1,1	1,1	
4	Count	0	18	18
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	0,0%	25,4%	20,7%
	Adjusted Residual	-2,3	2,3	
Total	Count	16	71	87
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100%	100,0%	100,0%

Significance	Cramer's V
0,048	0,297

\*Adaptação de tabelas obtidas no SPSS. Análise completa em anexo. (Anexo 3)

- Grau de Diferenciação

Há uma proporção significativamente mais elevada de doentes com tumores pouco diferenciados e com resposta (30.3%) e de doentes com tumores bem diferenciados e sem resposta (12.5%).

Verifica-se associação entre o grau de diferenciação e a resposta à quimioterapia neoadjuvante, sendo a significância  $< 0,05$ . Segundo o valor “adjusted residual”, os seguintes parâmetros estão relacionados: grau pouco diferenciado associa-se positivamente a resposta (valor  $> 1,96$ ) e negativamente a não resposta (valor  $< -1,96$ ); grau bem diferenciado está positivamente relacionado com não resposta e negativamente relacionado com resposta. A intensidade da relação, dada pelo valor de “V de Cramer” é de 0,345.

Grau de diferenciação		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total
		Não Respondeu	Respondeu	
Pouco Diferenciado	Count	0	20	20
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	0,0%	30,3%	24,4%
	Adjusted Residual	-2,5	2,5	
Moderadamente Diferenciado	Count	14	45	59
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	87,5%	68,2%	72,0%
	Adjusted Residual	1,5	-1,5	
Bem Diferenciado	Count	2	1	3
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	1,5%	3,7%
	Adjusted Residual	2,1	-2,1	
Total	Count	16	66	82
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100%	100,0%	100,0%

Significance	Cramer's V
0,010	0,345

\*Adaptação de tabelas obtidas no SPSS. Análise completa em anexo. (Anexo 5)

- Positividade Ganglionar

Não se verifica uma associação estatisticamente significativa entre a presença de adenopatias e a resposta à quimioterapia neoadjuvante, sendo o valor de significância > 0,05.

Gânglios		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total
		Não Respondeu	Respondeu	
N+	Count	3	20	23
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	20,0%	28,6%	27,1%
N-	Count	12	50	62
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	80,0%	71,4%	72,9%
Total	Count	15	70	85
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%

Significance
0,750

\*Adaptação de tabelas obtidas no SPSS. Análise completa em anexo. (Anexo 4)

- Recetores de Estrogénio

Não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre expressão de recetores de estrogénio e a resposta à quimioterapia neoadjuvante, visto que o valor da significância é > 0,05.

Recetor de Estrogénio		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total
		Não Respondeu	Respondeu	
1-50	Count	2	16	18
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	22,9%	20,9%
51-100	Count	14	54	68
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	87,5%	77,1%	79,1%
Total	Count	16	70	86
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%

Significance
0,505

\*Adaptação de tabelas obtidas no SPSS. Análise completa em anexo. (anexo 6)

- Recetores de Progesterona

Verifica-se associação entre a expressão de recetores de progesterona e a resposta à quimioterapia neoadjuvante, sendo a significância  $< 0,05$ . Segundo o valor “adjusted residual”, todos os parâmetros estão relacionados: menor expressividade de RP (1-50) associa-se positivamente a resposta (valor  $> 1,96$ ) e negativamente a não resposta (valor  $< -1,96$ ). O inverso também se verifica: maior expressividade de RP (51-100) está positivamente relacionado com não resposta e negativamente relacionado com resposta. A intensidade da relação, dada pelo valor de “V de Cramer” é de 0,306.

Recetor de Progesterona		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total
		Não Respondeu	Respondeu	
1-50	Count	4	44	48
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	25,0%	63,8%	56,5%
	Adjusted residual	-2,8	2,8	
51-100	Count	12	25	37
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	75,0%	36,2%	43,5%
	Adjusted residual	2,8	-2,8	
Total	Count	16	69	85
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%

Significance	Cramer's V
0,010	0,306

\*Adaptação de tabelas obtidas no SPSS. Análise completa em anexo. (Anexo 7)

### Análise de fatores preditivos de resposta – Regressão Logística Stepwise

O modelo adicionado das variáveis explicativas é estatisticamente significativo, ou seja, ao adicionar as diversas variáveis (step 2) verifica-se uma melhoria do modelo de base, como se pode verificar pelo valor de “Model” ( $\chi^2 = 16.870, p = .001$ ).

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	7,791	1	0,005
	Block	7,791	1	0,005
	Model	7,791	1	0,005
Step 2	Step	9,080	2	0,011
	Block	16,870	3	0,001
	Model	16,870	3	0,001

\*Adaptação de tabelas obtidas no SPSS. Análise completa em anexo. (Anexo 8)

Os pseudos  $R^2$  de Cox & Snell e Nagelkerke permitem avaliar a qualidade do modelo. Os resultados mostram que 20,4% a 31,5% da variação da classificação dos doentes entre com e sem resposta à quimioterapia neoadjuvante é explicada pelo modelo.

Step	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	0,100	0,154
2	0,204	0,315

\*Adaptação de tabelas obtidas no SPSS. Análise completa em anexo. (Anexo 8)

O valor do teste de bondade de ajustamento de Hosmer and Lemeshow é de  $\chi^2 = 0.012$ ,  $p = 1.000$ , mostrando um ajustamento adequado aos dados.

Step	Chi-square	Sig.
1	0,000	
2	0,012	1,000

\*Adaptação de tabelas obtidas no SPSS. Análise completa em anexo. (Anexo 8)

As variáveis Recetor de Progesterona ( $B = 1.431$ ,  $p = .046$ ) e, de forma marginalmente significativa, a variável grau de diferenciação ( $B = 2.259$ ,  $p = .099$ ), revelaram-se preditores significativos da resposta.

Verificou-se que o grupo com expressão de recetor de progesterona entre 1-50 tinha uma probabilidade 4,182 vezes superior de responder à quimioterapia neoadjuvante face ao grupo com expressão de recetor de progesterona entre 51-100. Adicionalmente, tumores moderadamente diferenciados conferiam também maior probabilidade de resposta (9,569 vezes superior).

		B	Wald	Sig.	Exp(B)
Step 1 - Introdução da variável: Recetor de Progesterona	Recetor de Progesterona 1-50	1,665	6,795	0,009	5,286
Step 2 - Introdução da variável: Grau de Diferenciação	Grau de diferenciação: Moderadamente diferenciado	2,259	2,724	0,099	9,569
	Recetor de Progesterona 1-50	1,431	3,976	0,046	4,182

\*Adaptação de tabelas obtidas no SPSS. Análise completa em anexo. (Anexo 8)



## Discussão

Definir a melhor estratégia terapêutica para cada doente com um tumor da mama do tipo luminal B pode constituir um desafio. Apesar de todo o conhecimento adquirido até à data, ainda não é possível identificar com certeza os tumores que serão mais quimiossensíveis e que mais provavelmente obterão uma resposta significativa à quimioterapia neoadjuvante. De modo a reduzir a incerteza no momento de decisão, é necessário encontrar fatores preditivos de resposta e, idealmente, fatores preditivos de resposta patológica completa.

Relativamente aos resultados obtidos neste trabalho, é de realçar os casos verificados dentro das diversas **morfologias**: nos carcinomas lobulares invasivos, em apenas 8 doentes, 5 obtiveram resposta à quimioterapia neoadjuvante (62,5% dos casos), tendo 1 deles atingido resposta patológica completa (pCR), constituindo 12,5% deste grupo de doentes. Em contraste, no grupo dos carcinomas ductais cerca de 84% obtiveram algum grau de resposta, sendo que apenas 5,6% atingiram a resposta patológica completa. Apesar de ter havido uma menor percentagem de carcinomas lobulares com algum grau de resposta à quimioterapia (62%) relativamente aos carcinomas ductais (84%), a percentagem de carcinomas lobulares (12,5%) com resposta completa foi superior à dos carcinomas ductais (5,6%). Estes resultados não eram expectáveis, visto que está descrito na literatura que os carcinomas lobulares estão associados a menor pCR comparativamente aos ductais. (Riba et al., 2019; Wenzel et al., 2007) Ao investigar o motivo desta discrepância, constatou-se, na base de dados, que o carcinoma lobular em que se registou resposta patológica completa era de grau moderadamente diferenciado, encontrava-se no grupo de baixa expressão de recetores de estrogénio e de progesterona e tinha um valor de Ki-67 de 90. Estas características poderão explicar o resultado obtido, conjugando alto índice tumoral com baixa expressão de recetores hormonais, ambos associados a melhor resposta à quimioterapia. (Horimoto et al., 2015; Ring et al., 2004; Chen et al., 2017) Apesar desta análise descritiva, ao ser aplicado o teste do qui-quadrado para investigar se haveria alguma associação estatisticamente significativa entre algum tipo morfológico e a existência de resposta à quimioterapia neoadjuvante, verificou-se que tal relação não existia (sig. 0,251), não sendo possível valorizar a distribuição dos casos registados.

Quanto ao **tamanho tumoral** encontram-se estudos com resultados discordantes em relação à existência de uma associação estatisticamente significativa deste com a resposta patológica completa. Num estudo com 2046 doentes, o tamanho tumoral demonstrou ser um preditor significativo de pCR, sendo que tumores T1-T2 atingiram maiores taxas de pCR comparativamente com os T3-T4. (Goorts et al., 2017) Adicionalmente, existe ainda evidência que aponta para que tumores com tamanho > 5

cm tenham menor probabilidade de atingir pCR comparativamente aos tumores T1 e T2 (Livingston-Rosanoff et al., 2019). No entanto, noutra estudo essa associação não foi constatada nos tumores luminais (Baron et al., 2016). De facto, os resultados obtidos a partir da base de dados deste trabalho, vão de encontro com a proposta de que menor tamanho tumoral estará associado a maior probabilidade de pCR, observando-se 2 casos nos T1 e os restantes 4 nos T2, não tendo havido nenhum caso de pCR nos tumores T3 e T4. No entanto, quando se observa a coluna da “ausência de resposta” à quimioterapia neoadjuvante, verifica-se que de todos os doentes que não responderam, 12,5% tinham tumores T1 e 81,3% T2, sendo os tumores T3 e T4 responsáveis apenas por 6,3% dos casos de não resposta. Tendo em conta o citado anteriormente, tal não seria de se esperar, pois estando um fator positivamente associado a pCR à partida estaria também associado a melhor resposta em geral. Contudo, é possível colocar a hipótese de que tumores com maior tamanho obtêm mais provavelmente resposta à quimioterapia neoadjuvante, mas que, ao terem uma massa superior, terão também maior heterogeneidade celular podendo mais facilmente haver uma pequena população de células não sensível à quimioterapia não se atingindo, por isso, a pCR. Em oposição, tumores menores serão, à partida, mais homogêneos e as células responderão de forma semelhante. Deste modo podemos presumir que estes tumores mais pequenos (T1 e T2), que apresentam uma ausência de resposta à quimioterapia, podem ter biologicamente um perfil de resistência aos tratamentos. Contudo, dado o pequeno número da amostra, não é possível chegar a conclusões a partir destes resultados controversos. Seria interessante estudar as alterações genéticas destes tumores para podermos retirar mais informação relevante para a prática clínica. Prosseguindo na análise, no teste do qui-quadrado verificou-se uma relação estatisticamente significativa (sig. 0,048) nas parcelas T2 e T4 que nos são assinaladas pelo valor “adjusted residual” que se valoriza quando este é  $>1,96$  ou  $<-1,96$ . Ou seja, constatou-se que os tumores T2 estavam positivamente associados a não resposta (adjusted residual = 2,3) e negativamente associados a resposta (adjusted residual = -2,3). Em oposição, os tumores T4 mostraram uma associação negativa com a não resposta (adjusted residual = -2,3) e positiva com a resposta (adjusted residual = 2,3). A intensidade da relação é-nos dada pelo valor de V de Cramer que varia de 0-1 sendo o valor 1 a máxima intensidade. Neste caso, a intensidade é baixa sendo o V de Cramer = 0,297. Estes resultados vêm intensificar as questões colocadas anteriormente.

Passando à variável **grau de diferenciação**, todos os 20 doentes com tumores pouco diferenciados responderam à quimioterapia, tendo havido 1 caso de pCR (5%). No grupo do grau moderadamente diferenciado, em 59 doentes, verificaram-se 3 pCR e 14 ausências de resposta (23,7%). Nos tumores de grau bem diferenciado a percentagem de não resposta foi de 66,7% e 0% de pCR, no entanto este grupo tinha uma representatividade de apenas 3 casos. De referir que na análise foram excluídos 5

doentes cujo grau de diferenciação era desconhecido, sendo o total de casos da amostra 82. Ao realizar a análise inferencial, verificou-se uma associação positiva e estatisticamente significativa (sig. 0,010) entre o grau pouco diferenciado e a obtenção de resposta (adjusted residual = 2,5), assim como uma associação negativa e estatisticamente relevante entre o grau bem diferenciado e a resposta à quimioterapia neoadjuvante (adjusted residual = -2,1). A intensidade da relação é baixa (V de Cramer = 0,345). Estes resultados estão de acordo com a evidência encontrada de que o grau histológico 3 (grau pouco diferenciado) está associado a resposta patológica completa (X. Li et al., 2016).

Relativamente à **positividade ganglionar**, foram excluídos 2 doentes da amostra devido ao facto de não apresentarem esta informação, tendo a análise sido constituída por 85 casos. De 23 doentes com adenopatias, 2 atingiram pCR (8,7%) e 3 não obtiveram resposta à terapêutica (13%), enquanto que em 62 doentes sem gânglios identificados, 4 obtiveram pCR (6,5%) e 12 não responderam (19,4%). Esta distribuição de casos entre os dois grupos (N+ e N-) pareceu semelhante entre os dois, não sugerindo nenhuma associação. De facto, ao aplicar o teste de Fisher, não se verificou nenhuma relação estatisticamente significativa entre a presença ou ausência de adenopatias e a resposta à quimioterapia neoadjuvante (sig. 0,750). Apesar de não existir evidência robusta de alguma associação entre o envolvimento ganglionar e a resposta à quimioterapia, estes resultados não corroboram os obtidos num estudo encontrado, onde se verificou uma relação estatisticamente significativa entre doentes sem adenopatias e pCR. (Colleoni et al., 2004)

Na análise relativa à **expressão de recetores de estrogénio**, excluiu-se 1 caso dos iniciais 87 devido ao facto do cut-off fornecido acerca da expressão de recetores de estrogénio ser de 11-100, não tendo sido possível incluí-lo em nenhum grupo. Verificou-se que de 18 doentes com baixa expressão destes recetores, 3 atingiram pCR (16,7%) e 2 não responderam à quimioterapia (11,1%), enquanto que no grupo de alta expressão de recetores, entre 68 doentes apenas 3 obtiveram pCR (4,4%) e 14 (20,6%) não responderam. Estes resultados parecem estar de acordo com diversos estudos que descrevem associação estatisticamente significativa entre ausência de recetores de estrogénio e resposta patológica completa (Colleoni et al., 2004; Ring et al., 2004). No entanto, ao aplicar o teste de Fisher para avaliar a existência de relação entre a baixa expressão de recetores de estrogénio e resposta à quimioterapia neoadjuvante, esta não foi verificada (sig. 0,505). Tal poderá ter sido influenciado pelo elevado número de casos no grupo de alta expressão (68 casos) comparativamente com a reduzida quantidade de doentes com baixa expressão (18 casos), podendo-se assumir pouca fiabilidade dos resultados.

Tendo em conta a relação negativa objetivada em diversos estudos entre a **expressão de recetores hormonais de progesterona** e a resposta à quimioterapia (X. Li et al., 2016; Tan et al., 2009), seria de esperar que os resultados do presente trabalho seguissem a mesma distribuição. De facto, esta suposição verificou-se. No grupo de baixa expressão, entre 48 doentes 4 atingiram pCR (8,3%) e 4 não responderam (8,3%). No grupo de alta expressão de 37 doentes apenas 2 obtiveram pCR (5,4%) e 12 não responderam (32,4%). Verificou-se então que 75% dos doentes que não responderam à quimioterapia neoadjuvante tinham alta expressão de recetores de progesterona e que 66,7% das pCR obtidas pertenciam ao grupo com baixa expressão desses recetores. Aplicando o teste de Fisher verificou-se associação positiva e estatisticamente significativa (sig. 0,010) entre baixa expressão e resposta (adjusted residual = 2,8) e associação negativa entre alta expressão e resposta (adjusted residual = - 2,8). A intensidade da relação, dada pelo V de Cramer, é de 0,306, sendo de baixa intensidade. De referir que foram incluídos nesta análise 85 doentes dos 87 presentes na base de dados, visto que dois deles tinham cut-off de expressão de recetores de progesterona de 11-100, não sendo possível incluí-los em nenhum dos grupos.

Relativamente ao **índice proliferativo**, excluíram-se 6 casos em que foi fornecido um intervalo de valores de ki-67 em vez de um número exato, não sendo possível assumi-los como variável quantitativa. Analisando os restantes 81 casos, verificou-se uma relação positiva entre maiores valores e resposta, sendo a média de Ki-67 no grupo que não respondeu à quimioterapia de 34,44 e a média no grupo que obteve resposta foi de 50,29. A diferença entre estas duas médias provou ser estatisticamente significativa. Este registo veio fortalecer a evidência já existente de que valores mais elevados de Ki-67 se associam a melhor resposta a quimioterapia neoadjuvante, conferindo maior probabilidade de atingir uma resposta patológica completa (Xianyu Chen, Chao He et al., 2017). Estes resultados são teoricamente expectáveis pois, tendo em conta que os agentes citostáticos atuam no ciclo celular, são necessárias células em processo de multiplicação para estes exercerem o seu efeito e pressupõe-se, então, que ao ter um índice proliferativo mais elevado, um tumor tenha maior número de células em replicação e, por sua vez, esteja mais suscetível à ação da quimioterapia, obtendo melhores respostas à mesma.

Apesar das associações estatisticamente significativas supracitadas, existem relações entre as diversas variáveis, nomeadamente entre o Ki-67, grau histológico e tamanho tumoral, assim como entre a ausência de expressão de recetores hormonais e maior índice proliferativo (Alco et al., 2015), que não podem ser ignoradas. Seria pertinente perceber se cada fator influencia isoladamente a resposta à quimioterapia, ou seja, se um tumor pouco diferenciado confere maior probabilidade de resposta independentemente do Ki-67 ou se um tumor com baixa expressão de recetores de

progesterona responde mais favoravelmente à quimioterapia de forma independente do tamanho tumoral, por exemplo. Para este efeito, recorreu-se à técnica de regressão logística, que é uma ferramenta estatística utilizada nas análises preditivas e foi aplicada com o interesse em mensurar a probabilidade de ocorrência de resposta à quimioterapia consoante as variáveis que se mostraram positivamente associadas com a mesma, nomeadamente: tamanho tumoral, grau de diferenciação, recetor de progesterona e Ki-67. Utilizou-se o método “forward” que se inicia com o modelo simples, sem qualquer variável explicativa, e em cada interação deste método adicionam-se as variáveis até se obter o modelo saturado. A primeira variável a ser incluída no modelo é aquela que apresenta o maior valor de correlação com a variável resposta, e neste caso foi a “recetor de progesterona 1-50”. A introdução das variáveis permitiu explicar entre 20,4% e 31,5% da variação entre resposta e não resposta à quimioterapia neoadjuvante. Verificou-se que o único fator preditivo de resposta na nossa amostra era a expressão de recetores de progesterona, sendo que os doentes pertencentes ao grupo de expressão reduzida (entre 1-50), tinham uma probabilidade 4,182 vezes superior de responder à quimioterapia neoadjuvante, face ao grupo de alta expressão (51-100). Os tumores moderadamente diferenciados também mostraram ter impacto na resposta, embora não tenham um p-value que nos permita identificar o grau de diferenciação como fator preditivo independente. Estes resultados, apesar de o end-point não ser exatamente o mesmo, são consistentes com alguns estudos, onde foi demonstrado que a ausência de expressão de recetores hormonais e o grau de diferenciação são fatores preditivos de resposta patológica completa (X. R. Li et al., 2011).

Toda esta análise leva-nos a refletir sobre a melhor forma de selecionar os doentes que devem realizar quimioterapia neoadjuvante. Sabendo que esta terapêutica tem um grande impacto na vida dos doentes e acarreta múltiplos efeitos adversos, deve ser avaliado, além da probabilidade de resposta, a possibilidade de não resposta. Tumores de grau 1 ou bem diferenciados, expressão elevada de recetores hormonais, principalmente de progesterona, e baixos índices proliferativos são todos fatores relacionados com ausência de resposta à quimioterapia. Talvez, com investigações com populações maiores, fosse possível definir com mais confiança os fatores que devem influenciar a decisão de realizar ou não esta terapêutica, criando-se, por exemplo, um score que pontuaria cada característica consoante a sua influência na resposta à quimioterapia e que somando cada um dos pontos nos daria um intervalo de valores que apoiaria determinada decisão. Idealmente este score poderia também incluir, além das variáveis utilizadas neste estudo, dados genómicos, como o FOXA1, e até as comorbilidades e estado geral do doente que poderá ser determinante na escolha terapêutica.

Em suma, este trabalho permitiu uma avaliação do que decorre na prática clínica, utilizando real world data com casos aleatórios inseridos numa boa base de dados com caracterização tumoral completa e com um número muito reduzido de “missing cases”. No entanto, trata-se de uma análise retrospectiva com possível viés de seleção e de instrumento e inabilidade para controlar variáveis de confusão (por falta de informação). Além disso, assume-se uma amostra reduzida e com uma distribuição desigual dentro das diversas variáveis. Adicionalmente, a informação relativa ao esquema de quimioterapia não estava completa numa parte significativa dos casos, o que pode tornar a interpretação mais difícil. O esquema convencional com antraciclina e taxanos foi utilizado na maioria dos casos (64 casos). Contudo, há informação insuficiente nos restantes casos (23) para poder ser feita uma interpretação do esquema utilizado. Outra informação importante seria o número de doentes que completaram o esquema de quimioterapia. Apesar de ser possível pelas datas de início e fim termos conhecimento desta duração, não temos esta informação de forma rigorosa, o que também pode ter sido um fator influenciador do tipo de resposta. Contudo sabemos que a maioria dos casos cumpriu a duração prevista de tratamento.

## Agradecimentos

Este trabalho teve início com a ajuda imprescindível do **Professor Doutor Luís Costa**, que teve a amabilidade e disponibilidade para se reunir comigo e discutir possíveis temas para a minha tese, providenciando todos os meios que eu iria precisar, incluindo a base de dados na qual baseei o presente trabalho. Agradeço profundamente ao professor pela sua ajuda e também por me ter apresentado e encaminhado para a **Doutora Catarina Abreu**, a quem eu devo um agradecimento muito especial, pois sem ela não teria sido possível elaborar esta tese. Sempre disponível, atenciosa e rigorosa em cada avaliação do trabalho, acompanhou-me durante todo o processo e com as suas críticas construtivas, transmissão de conhecimentos e orientação foi possível chegar a este resultado final. Além de uma orientadora, tornou-se numa mentora que terei sempre como referência no futuro.

Considero, também, essencial agradecer ao meu pai, **Paulo Baptista**, que sempre me incentivou a sair da minha zona de conforto e perseguir os meus objetivos, ambicionando realizar projetos dos quais me orgulhe, tendo sido um fator que me impulsionou a contactar o professor Luís Costa em primeiro lugar. À minha mãe, **Gabriela Baptista**, que sempre me amparou e se disponibilizou para me ouvir e ajudar no que fosse possível, dirijo também uma palavra de agradecimento.

Por último, gostaria ainda de expressar o meu agradecimento ao meu namorado, **João Aguiar**, por todo o apoio e constante motivação que me ofereceu ao longo deste percurso.

A todos, um sentido obrigado.

## Bibliografia

- Alco, G., Bozdogan, A., Selamoglu, D., Pilanci, K. N., Tuzlali, S., Ordu, C., Igdem, S., Okkan, S., Dincer, M., Demir, G., & Ozmen, V. (2015). Clinical and histopathological factors associated with Ki-67 expression in breast cancer patients. *Oncology Letters*, *9*(3), 1046–1054.
- Almstedt, K., Mendoza, S., Otto, M., Battista, M. J., Steetskamp, J., Heimes, A. S., Krajnak, S., Poplawski, A., Gerhold-Ay, A., Hasenburg, A., Denkert, C., & Schmidt, M. (2020). EndoPredict in early hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, *182*(1), 137–146. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05688-1>
- Baron, P., Beitsch, P., Boselli, D., Symanowski, J., Pellicane, J. V., Beatty, J., Richards, P., Mislowsky, A., Nash, C., Lee, L. A., Murray, M., de Snoo, F. A., Stork-Sloots, L., Gittleman, M., Akbari, S., & Whitworth, P. (2016). Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, *23*(5), 1522–1529. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5030-1>
- Bartlett, J. M. S., Sgroi, D. C., Treuner, K., Zhang, Y., Ahmed, I., Piper, T., Salunga, R., Brachtel, E. F., Pirrie, S. J., Schnabel, C. A., & Rea, D. W. (2019). Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen—To Offer More? (aTTom) trial. *Annals of Oncology*, *30*(11), 1776–1783. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz289>
- Ben S. Wittner, Dennis C. Sgroi, Paula D. Ryan, Tako J. Bruinsma, Annuska M. Glas4, Anitha Male, Sonika Dahiya, Karleen Habin, Rene Bernards, Daniel A. Haber, L. J. V. V. and S. R. (2008). Analysis of the MammaPrint Breast Cancer Assay in a Predominantly Postmenopausal Cohort Ben. *Clinical Cancer Research*, *23*(1), 1–7.
- Brandão, M., Pondé, N., & Piccart-Gebhart, M. (2018). Mammprint™: A comprehensive review. *Future Oncology*, *15*(2), 207–224.
- Bray, F., Ferlay, J., & Soerjomataram, I. (2018). *Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. 394–424.
- Breastcancer.org. (2020). Age. <https://www.breastcancer.org/risk/factors/age>
- Brown, J. R., Digiovanna, M. P., Killelea, B., Lannin, D. R., & Rimm, D. L. (2014). Quantitative assessment Ki-67 score for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Laboratory Investigation*, *94*(1), 98–106.
- Chia, S. K., Speers, C. H., Bryce, C. J., Hayes, M. M., & Olivotto, I. A. (2004). Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies.



*Journal of Clinical Oncology*, 22(9), 1630–1637.

Colleoni, M., Viale, G., Zahrieh, D., Pruneri, G., Gentilini, O., Veronesi, P., Gelber, R. D., Curigliano, G., Torrisi, R., Luini, A., Intra, M., Galimberti, V., Renne, G., Nolè, F., Peruzzotti, G., & Goldhirsch, A. (2004). Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: A study of preoperative treatment. *Clinical Cancer Research*, 10(19), 6622–6628.

D'Eredita', G., Giardina, C., Martellotta, M., Natale, T., & Ferrarese, F. (2001). Prognostic factors in breast cancer: The predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *European Journal of Cancer*, 37(5), 591–596.  
[https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00435-4](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00435-4)

ECIS—European Cancer Information System. (n.d.). *Cancer burden statistics and trends across Europe*. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I. T. Rubio, S. Z. & E. S. (2019). Early breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, June, 1194–1220.

Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thürlimann, B., & Panel, H. S. (2013). *Personalizing the treatment of women with early breast cancer : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*. March, 2206–2223. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>

Goorts, B., van Nijnatten, T. J. A., de Munck, L., Moosdorff, M., Heuts, E. M., de Boer, M., Lobbes, M. B. I., & Smidt, M. L. (2017). Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 163(1), 83–91. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4155-2>

Haque, W., Verma, V., Hatch, S., Klimberg, V. S., Butler, E. B., & Teh, B. S. (2018). Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 0(0), 0. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>

Harbeck, N., Sotlar, K., Wuerstlein, R., & Doisneau-Sixou, S. (2013). Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: Today and tomorrow. *Elsevier*, 40(3), 434–444.

Horimoto, Y., Arakawa, A., Harada-Shoji, N., Sonoue, H., Yoshida, Y., Himuro, T., Igari, F., Tokuda, E., Mamat, O., Tanabe, M., Hino, O., & Saito, M. (2015). Low FOXA1 expression predicts good response to neo-adjuvant chemotherapy resulting in good outcomes for luminal HER2-negative breast cancer cases. *British Journal of Cancer*, 112(2), 345–351.

- Houssami, N., MacAskill, P., Von Minckwitz, G., Marinovich, M. L., & Mamounas, E. (2012). Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Cancer*, *48*(18), 3342–3354.
- Lewis, S., Locker, A., Todd, J. H., Bell, J. A., Nicholson, R., Elston, C. W., Blamey, R. W., & Ellis, I. O. (1990). Expression of epidermal growth factor receptor in breast carcinoma. *Journal of Clinical Pathology*, *43*(5), 385–389. <https://doi.org/10.1136/jcp.43.5.385>
- Li, X., Krishnamurti, U., Bhattarai, S., Klimov, S., Reid, M. D., O'Regan, R., & Aneja, R. (2016). Biomarkers Predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *American Journal of Clinical Pathology*, *145*(6), 871–878. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw045>
- Li, X. R., Liu, M., Zhang, Y. J., Wang, J. D., Zheng, Y. Q., Li, J., Ma, B., & Song, X. (2011). Evaluation of ER, PgR, HER-2, Ki-67, cyclin D1, and nm23-H1 as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Medical Oncology*, *28*(SUPPL. 1).
- Li, Z., Hu, P., Tu, J., & Yu, N. (2016). *Luminal B breast cancer : patterns of recurrence and clinical outcome*. 7(40).
- Livingston-Rosanoff, D., Schumacher, J., Vande Walle, K., Stankowski-Drengler, T., Greenberg, C. C., Neuman, H., & Wilke, L. G. (2019). Does Tumor Size Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in the Modern Era of Biologically Driven Treatment? A Nationwide Study of US Breast Cancer Patients. *Clinical Breast Cancer*, *19*(6). <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.05.014>
- Mammaprint Test*. (n.d.). Retrieved January 29, 2020, from <https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/mammaprint>
- Martin, M., Brase, J. C., Calvo, L., Krappmann, K., Ruiz-Borrego, M., Fisch, K., Ruiz, A., Weber, K. E., Munarriz, B., Petry, C., Rodriguez, C. A., Kronenwett, R., Crespo, C., Alba, E., Carrasco, E., Casas, M., Caballero, R., & Rodriguez-Lescure, A. (2014). Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: Results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Research*, *16*(2), 1–11. <https://doi.org/10.1186/bcr3642>
- McTiernan, A. (2003). Behavioral Risk Factors in Breast Cancer: Can Risk Be Modified? *The Oncologist*, *8*(4), 326–334.
- Minckwitz, G. Von, Untch, M., Blohmer, J., Costa, S. D., Eidtmann, H., Fasching, P. A., Gerber, B., Eiermann, W., Huober, J., Jackisch, C., & Kaufmann, M. (2012). Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, *30*(15). <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>

- Oncotype DX: : Genomic Test to Inform Breast Cancer Treatment.* (n.d.).  
[https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/oncotype\\_dx](https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/oncotype_dx)
- Pinto, A; Saudade, A; Ferreira, A; Sousa, B; Pulido, C; Costa, L. (2015). *100 Perguntas chave no Cancro da Mama.* PERMANYER PORTUGAL.
- Prat, A., Cheang, M. C. U., Martín, M., Parker, J. S., Carrasco, E., Caballero, R., Tyldesley, S., Gelmon, K., Bernard, P. S., Nielsen, T. O., & Perou, C. M. (2013). Prognostic Significance of Progesterone Receptor – Positive Tumor Cells Within Immunohistochemically Defined Luminal A Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *31*(2), 203–209. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.4134>
- Prat, A., Pineda, E., Adamo, B., Galv, P., Gaba, L., Díez, M., Viladot, M., Fern, A., & Arance, A. (2015). *Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer.* *24*, 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.008>
- Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay.* (n.d.).  
<https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/prosigna>
- Rakha, E. A., El-Sayed, M. E., Lee, A. H. S., Elston, C. W., Grainge, M. J., Hodi, Z., Blamey, R. W., & Ellis, I. O. (2008). Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, *26*(19), 3153–3158.
- Rakha, E. A., Reis-Filho, J. S., Baehner, F., Dabbs, D. J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S. B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S. R., Palacios, J., Richardson, A. L., Schnitt, S. J., Schmitt, F. C., Tan, P. H., Tse, G. M., Badve, S., & Ellis, I. O. (2010). Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. *Breast Cancer Research*, *12*(4).
- Rakovitch, E., Nofech-Mozes, S., Hanna, W., Sutradhar, R., Baehner, F. L., Miller, D. P., Fong, C., Gu, S., Tuck, A., Sengupta, S., Elavathil, L., Jani, P. A., Bonin, M., Chang, M. C., Slodkowska, E., Anderson, J. M., Cherbavaz, D. B., Shak, S., & Paszat, L. (2017). Multigene expression assay and benefit of radiotherapy after breast conservation in ductal carcinoma in situ. *Journal of the National Cancer Institute*, *109*(4), 1–8.
- Riba, L. A., Russell, T., Alapati, A., Davis, R. B., & James, T. A. (2019). Characterizing response to neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular breast carcinoma. *Journal of Surgical Research*, *233*, 436–443.  
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.08.011>
- Ring, A. E., Smith, I. E., Ashley, S., Fulford, L. G., & Lakhani, S. R. (2004). Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *British Journal of Cancer*, *91*(12), 2012–2017.

- Sgroi, D. C., Carney, E., Zarrella, E., Steffel, L., Binns, S. N., Finkelstein, D. M., Szymonifka, J., Bhan, A. K., Shepherd, L. E., Zhang, Y., Schnabel, C. A., Erlander, M. G., Ingle, J. N., Porter, P., Muss, H. B., Pritchard, K. I., Tu, D., Rimm, D. L., & Goss, P. E. (2013). Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *Journal of the National Cancer Institute, 105*(14), 1036–1042. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt146>
- Solin, L. J., Gray, R., Baehner, F. L., Butler, S. M., Hughes, L. L., Yoshizawa, C., Cherbavaz, D. B., Shak, S., Page, D. L., Sledge, G. W., Davidson, N. E., Ingle, J. N., Perez, E. A., Wood, W. C., Sparano, J. A., & Badve, S. (2013). A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute, 105*(10), 701–710.
- Tan, M. C., Mushawah, F. A., Gao, F., Aft, R. L., Gillanders, W. E., Eberlein, T. J., & Margenthaler, J. A. (2009). Predictors of Complete Pathologic Response After. *Am J Surg, 198*(4), 520–525. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.06.004.PREDICTORS>
- Theodoros Foukakis, MD, PhD, Jonas Bergh, MD, PhD, F. (London U. (2021). Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer. *UpToDate*.
- Van Uden, D. J. P., van Maaren, M. C., Bult, P., Strobbe, L. J. A., van der Hoeven, J. J. M., Blanken-Peeters, C. F. J. M., Siesling, S., & de Wilt, J. H. W. (2019). Pathologic complete response and overall survival in breast cancer subtypes in stage III inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment, 176*(1), 217–226. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05219-7>
- Weiss, R. B., Woolf, S. H., Demakos, E., Holland, J. F., Berry, D. A., Falkson, G., Cirrincione, C. T., Robbins, A., Bothun, S., Henderson, I. C., & Norton, L. (2003). Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: A study by the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology, 21*(9), 1825–1835. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.006>
- Wenzel, C., Bartsch, R., Hussian, D., Pluschnig, U., Altorjai, G., Zielinski, C. C., Lang, A., Haid, A., Jakesz, R., Gnant, M., & Steger, G. G. (2007). Invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma of breast differ in response following neoadjuvant therapy with epidoxorubicin and docetaxel + G-CSF. *Breast Cancer Research and Treatment, 104*(1), 109–114. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9397-3>
- Xianyu Chen, Chao He, D. H., , Meirong Zhou, Quan Wang, J. T., & Lun Li, Feng Xu, E. Z. & K. Y. (2017). The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Future Oncology*.
- Zhang, Y., Schnabel, C. A., Schroeder, B. E., Jerevall, P. L., Jankowitz, R. C., Fornander, T., Stäl, O., Brufsky, A. M., Sgroi, D., & Erlander, M. G. (2013). Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for

early- and late-distant recurrence. *Clinical Cancer Research*, 19(15), 4196–4205.

## Anexos

### Anexo 1. Teste T de Student.

Group Statistics										
		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean			
Índice Proliferativo (Ki-67)	Não Respondeu			16	34,44	17,716	4,429			
	Respondeu			65	50,29	22,656	2,810			

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Índice Proliferativo (Ki-67)	Equal variances assumed	4,489	,037	-2,606	79	,011	-15,855	6,085	-27,967	-3,743
	Equal variances not assumed			-3,023	28,427	,005	-15,855	5,245	-26,592	-5,118

### Anexo 2. Teste de Qui-Quadrado, método de Monte Carlo.

Morfologia * Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante Crosstabulation					
		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total	
		Não Respondeu	Respondeu		
Morfologia	carcinoma ductal invasivo	Count	11	61	72
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	68,8%	85,9%	82,8%
		Adjusted Residual	-1,6	1,6	
	carcinoma lobular	Count	3	5	8
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	18,8%	7,0%	9,2%
		Adjusted Residual	1,5	-1,5	
	outros	Count	2	5	7
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	7,0%	8,0%
		Adjusted Residual	,7	-,7	
Total	Count	16	71	87	
	% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				Significance	99% Confidence Interval		Significance	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	2,895 <sup>a</sup>	2	,235	,251 <sup>b</sup>	,240	,263			
Likelihood Ratio	2,524	2	,283	,520 <sup>b</sup>	,507	,533			
Fisher's Exact Test	3,294			,142 <sup>b</sup>	,133	,151			
Linear-by-Linear Association	1,888 <sup>c</sup>	1	,169	,253 <sup>b</sup>	,242	,264	,137 <sup>b</sup>	,128	,146
N of Valid Cases	87								

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,29.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1066061003.

c. The standardized statistic is -1,374.

### Anexo 3. Teste de Qui-Quadrado, método de Monte Carlo.

#### Tamanho do tumor \* Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante Crosstabulation

		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total	
		Não Respondeu	Respondeu		
Tamanho do tumor	1	Count	2	6	8
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	8,5%	9,2%
		Adjusted Residual	,5	-,5	
2	Count	13	35	48	
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	81,3%	49,3%	55,2%
		Adjusted Residual	2,3	-2,3	
3	Count	1	12	13	
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	6,3%	16,9%	14,9%
		Adjusted Residual	-1,1	1,1	
4	Count	0	18	18	
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	0,0%	25,4%	20,7%
		Adjusted Residual	-2,3	2,3	
Total		Count	16	71	87
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				Significance	99% Confidence Interval		Significance	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	7,697 <sup>a</sup>	3	,053	,048 <sup>b</sup>	,042	,053			
Likelihood Ratio	10,924	3	,012	,017 <sup>b</sup>	,014	,021			
Fisher's Exact Test	8,097			,031 <sup>b</sup>	,026	,035			
Linear-by-Linear Association	6,520 <sup>c</sup>	1	,011	,009 <sup>b</sup>	,007	,012	,006 <sup>b</sup>	,004	,008
N of Valid Cases	87								

a. 3 cells (37,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,47.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1585587178.

c. The standardized statistic is 2,553.

		Symmetric Measures						
		Value	Asymptotic Standard Error <sup>a</sup>	Approximate T <sup>b</sup>	Approximate Significance	Monte Carlo Significance		
						Significance	99% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound	
Nominal by Nominal	Phi	,297			,053	,048 <sup>c</sup>	,042	,053
	Cramer's V	,297			,053	,048 <sup>c</sup>	,042	,053
Interval by Interval	Pearson's R	,275	,065	2,641	,010 <sup>d</sup>	,009 <sup>c</sup>	,007	,012
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,273	,072	2,621	,010 <sup>d</sup>	,010 <sup>c</sup>	,007	,012
N of Valid Cases		87						

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1585587178.

d. Based on normal approximation.

#### Anexo 4. Teste de Fisher.

#### Ganglios \* Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante Crosstabulation

		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante			
		Não Respondeu	Respondeu	Total	
Ganglios	N-	Count	3	20	23
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	20,0%	28,6%	27,1%
		Adjusted Residual	-,7	,7	
	N+	Count	12	50	62
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	80,0%	71,4%	72,9%
		Adjusted Residual	,7	-,7	
Total		Count	15	70	85
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%

#### Chi-Square Tests<sup>c</sup>

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,460 <sup>a</sup>	1	,498	,549	,372	
Continuity Correction <sup>b</sup>	,128	1	,720			
Likelihood Ratio	,484	1	,487	,549	,372	
Fisher's Exact Test				,750	,372	
Linear-by-Linear Association	,454 <sup>d</sup>	1	,500	,549	,372	,213
N of Valid Cases	85					

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,06.

b. Computed only for a 2x2 table

c. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

d. The standardized statistic is -,674.



## Anexo 5. Teste de Qui-Quadrado, método de Monte Carlo.

### Grau de Diferenciação \* Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante Crosstabulation

		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total	
		Não Respondeu	Respondeu		
Grau de Diferenciação	Pouco Diferenciado	Count	0	20	20
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	0,0%	30,3%	24,4%
		Adjusted Residual	-2,5	2,5	
	Moderadamente Diferenciado	Count	14	45	59
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	87,5%	68,2%	72,0%
		Adjusted Residual	1,5	-1,5	
	Bem Diferenciado	Count	2	1	3
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	1,5%	3,7%
		Adjusted Residual	2,1	-2,1	
Total		Count	16	66	82
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				Significance	99% Confidence Interval		Significance	99% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound	
Pearson Chi-Square	9,764 <sup>a</sup>	2	,008	,010 <sup>b</sup>	,008	,013			
Likelihood Ratio	12,469	2	,002	,003 <sup>b</sup>	,001	,004			
Fisher's Exact Test	10,167			,004 <sup>b</sup>	,003	,006			
Linear-by-Linear Association	9,130 <sup>c</sup>	1	,003	,003 <sup>b</sup>	,002	,005	,002 <sup>b</sup>	,001	
N of Valid Cases	82								

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,59.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1993510611.

c. The standardized statistic is -3,022.

### Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standard Error <sup>a</sup>	Approximate T <sup>b</sup>	Approximate Significance	Monte Carlo Significance		
						Significance	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound		
Nominal by Nominal	Phi	,345			,008	,010 <sup>c</sup>	,008	,013
	Cramer's V	,345			,008	,010 <sup>c</sup>	,008	,013
Interval by Interval	Pearson's R	-,336	,070	-3,188	,002 <sup>d</sup>	,003 <sup>c</sup>	,002	,005
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,329	,063	-3,114	,003 <sup>d</sup>	,003 <sup>c</sup>	,001	,004
N of Valid Cases		82						

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1993510611.

d. Based on normal approximation.

Anexo 6. Teste de Fisher.

**Recetor de Estrogénio \* Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante Crosstabulation**

		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total	
		Não Respondeu	Respondeu		
Recetor de Estrogénio	1-50	Count	2	16	18
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	12,5%	22,9%	20,9%
		Adjusted Residual	-,9	,9	
	51-100	Count	14	54	68
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	87,5%	77,1%	79,1%
		Adjusted Residual	,9	-,9	
Total		Count	16	70	86
		% within Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%

**Chi-Square Tests<sup>c</sup>**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,844 <sup>a</sup>	1	,358	,505	,293	
Continuity Correction <sup>b</sup>	,334	1	,563			
Likelihood Ratio	,928	1	,335	,505	,293	
Fisher's Exact Test				,505	,293	
Linear-by-Linear Association	,834 <sup>d</sup>	1	,361	,505	,293	,195
N of Valid Cases	86					

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,35.

b. Computed only for a 2x2 table

c. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

d. The standardized statistic is -,913.

Anexo 7. Teste de Fisher.

**Recetor de Progesterona \* Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante**

		Resposta à quimioterapia Neoadjuvante		Total	
		Não Respondeu	Respondeu		
Recetor de Progesterona	1-50	Count	4	44	48
		% within Resposta à quimioterapia Neoadjuvante	25,0%	63,8%	56,5%
		Adjusted Residual	-2,8	2,8	
	51-100	Count	12	25	37
		% within Resposta à quimioterapia Neoadjuvante	75,0%	36,2%	43,5%
		Adjusted Residual	2,8	-2,8	
Total		Count	16	69	85
		% within Resposta à quimioterapia Neoadjuvante	100,0%	100,0%	100,0%

### Chi-Square Tests<sup>c</sup>

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	7,941 <sup>a</sup>	1	,005	,006	,005	
Continuity Correction <sup>b</sup>	6,443	1	,011			
Likelihood Ratio	8,059	1	,005	,010	,005	
Fisher's Exact Test				,010	,005	
Linear-by-Linear Association	7,848 <sup>d</sup>	1	,005	,006	,005	,005
N of Valid Cases	85					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,96.

b. Computed only for a 2x2 table

c. For 2x2 cross-tabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

d. The standardized statistic is -2,801.

### Symmetric Measures

	Value	Asymptotic Standard Error <sup>a</sup>	Approximate T <sup>b</sup>	Approximate Significance	Monte Carlo Significance		
					Significance	99% Confidence Interval Lower Bound	Upper Bound
Nominal by Nominal	Phi	-,306		,005	,007 <sup>c</sup>	,005	,009
	Cramer's V	,306		,005	,007 <sup>c</sup>	,005	,009
Interval by Interval	Pearson's R	-,306	,100	-2,925	,004 <sup>d</sup>	,007 <sup>c</sup>	,005
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,306	,100	-2,925	,004 <sup>d</sup>	,007 <sup>c</sup>	,005
N of Valid Cases	85						

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

c. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1502173562.

d. Based on normal approximation.

## Anexo 8. Regressão Logística Stepwise

### Case Processing Summary

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	74	85,1
	Missing Cases	13	14,9
	Total	87	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		87	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

### Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding		
			(1)	(2)	(3)
Tamanho do tumor	1	7	1,000	,000	,000
	2	45	,000	1,000	,000
	3	11	,000	,000	1,000
	4	11	,000	,000	,000
Grau de Diferenciação	Pouco Diferenciado	18	1,000	,000	
	Moderadamente Diferenciado	53	,000	1,000	
	Bem Diferenciado	3	,000	,000	
Recetor de Progesterona	1-50	41	1,000		
	51-100	33	,000		

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

	Observed		Predicted		Percentage Correct
			Não Respondeu	Respondeu	
Step 0	Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	Não Respondeu	0	16	,0
		Respondeu	0	58	100,0
Overall Percentage					78,4

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	1,288	,282	20,799	1	,000	3,625

**Variables not in the Equation**

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Tamanho do tumor	5,656	3	,130
		Tamanho do tumor(1)	,220	1	,639
		Tamanho do tumor(2)	3,579	1	,059
		Tamanho do tumor(3)	1,197	1	,274
		Grau de Diferenciação	9,276	2	,010
		Grau de Diferenciação(1)	6,562	1	,010
		Grau de Diferenciação(2)	2,532	1	,112
		Recetor de Progesterona (1)	7,638	1	,006
		Índice Proliferativo (Ki-67)	6,122	1	,013
Overall Statistics			18,941	7	,008

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	7,791	1	,005
	Block	7,791	1	,005
	Model	7,791	1	,005
Step 2	Step	9,080	2	,011
	Block	16,870	3	,001
	Model	16,870	3	,001

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	69,476 <sup>a</sup>	,100	,154
2	60,397 <sup>b</sup>	,204	,315

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

b. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached. Final solution cannot be found.

### Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	,000	0	.
2	,012	3	1,000

### Contingency Table for Hosmer and Lemeshow Test

		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante = Não Respondeu		Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante = Respondeu		Total
		Observed	Expected	Observed	Expected	
Step 1	1	12	12,000	21	21,000	33
	2	4	4,000	37	37,000	41
Step 2	1	2	2,000	1	1,000	3
	2	11	11,150	19	18,850	30
	3	3	2,850	20	20,150	23
	4	0	,000	2	2,000	2
	5	0	,000	16	16,000	16

### Classification Table<sup>a</sup>

	Observed		Predicted		Percentage Correct
			Não Respondeu	Respondeu	
Step 1	Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	Não Respondeu	0	16	,0
		Respondeu	0	58	100,0
	Overall Percentage				78,4
Step 2	Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante	Não Respondeu	2	14	12,5
		Respondeu	1	57	98,3
	Overall Percentage				79,7

a. The cut value is ,500

### Variables in the Equation

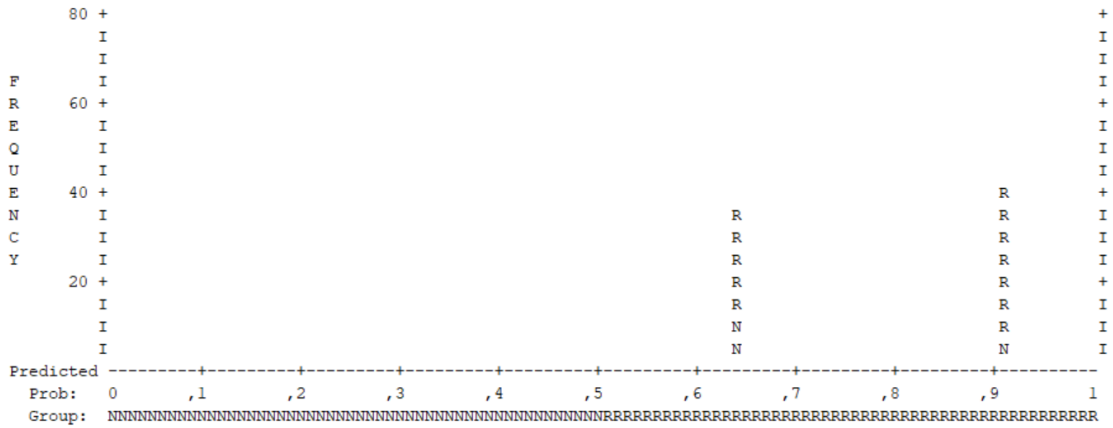
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	Recetor de Progesterona (1)	1,665	,639	6,795	1	,009	5,286	1,512	18,484
	Constant	,560	,362	2,391	1	,122	1,750		
Step 2 <sup>b</sup>	Grau de Diferenciação			2,724	2	,256			
	Grau de Diferenciação(1)	21,771	9297,007	,000	1	,998	2850082206	,000	.
	Grau de Diferenciação(2)	2,259	1,368	2,724	1	,099	9,569	,655	139,845
	Recetor de Progesterona (1)	1,431	,718	3,976	1	,046	4,182	1,025	17,071
	Constant	-1,733	1,395	1,544	1	,214	,177		

a. Variable(s) entered on step 1: Recetor de Progesterona.

b. Variable(s) entered on step 2: Grau de Diferenciação.

Step number: 1

Observed Groups and Predicted Probabilities



Step number: 2

Observed Groups and Predicted Probabilities

