

Fatores associados à positividade do linfonodo sentinela em pacientes operadas de câncer de mama inicial por uma equipe de mastologia de Criciúma no período de 2005 a 2014

Factors associated with positivity of sentinel lymph node in operated patients of early breast cancer by a team Criciúma mastology in the period 2005 to 2014

Camila Laesker^{1*}

Marina Piacentini Cancellier^{3*}

Erik Paul Winnikow²

Kristian Madeira⁴

Vinculação do artigo

Curso de Medicina –Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

Endereço para correspondência

Curso de Medicina – Av. Universitária, 1105

Criciúma – SC –Bairro Universitário

CEP – 88806-000

erik.winnikow@gmail.com

Fonte de Financiamento: dos próprios autores.

Título resumido: Fatores associados à positividade do linfonodo sentinela em mulheres operadas com câncer de mama.

¹ Graduanda em Medicina - Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

² Professor do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense. Médico especialista em mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia.

³ Graduanda em Medicina - Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

⁴ Professor de Bioestatística do departamento de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Pesquisador do Laboratório de Epidemiologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

* Estes autores contribuíram igualmente para este estudo

Resumo

A neoplasia maligna da mama se apresenta como o câncer mais frequente no sexo feminino, exibindo uma incidência crescente e taxas de mortalidade significativas. O trabalho visou avaliar os fatores relacionados à positividade do linfonodo sentinela em mulheres operadas de câncer de mama em estágio inicial. Realizou-se um estudo do tipo observacional, retrospectivo e de natureza quantitativa de 210 pacientes diagnosticadas com câncer de mama inicial, submetidas à cirurgia e biópsia do linfonodo sentinela por uma equipe de mastologia de Criciúma/SC. Dos 210 casos analisados 61(29%) apresentaram linfonodo sentinela positivo. Em relação ao tamanho do tumor a maioria apresentou diâmetro igual ou inferior a 2 cm, 150 casos (71,4%). Destas pacientes 123 (82,6%) eram linfonodo sentinela negativo, com $p < 0,001$. O grau tumoral apresentou-se com $p = 0,008$, predominando 124 (61,1%) casos de alto grau, diretamente relacionados à positividade do LS, demonstrada em 44 (74,6%) destas mulheres. Na invasão angiovascular mostrou-se que dos 60 casos de positividade para metástase axilar, 57 (95,0%) apresentavam esse parâmetro presente, com valor de $p < 0,001$. O Her2Neu com $p = 0,036$, demonstrou que, das 177 pacientes com negatividade de Her2neu 130 também exibiam LS negativo. Assim, dos oito parâmetros avaliados, quatro foram capazes de predizer o risco do comprometimento metastático do LS, dentre eles: tamanho tumoral, grau histológico, invasão angiovascular, Her2Neu. Os demais parâmetros estudados não demonstraram significância estatística para o comprometimento metastático linfonodal.

Descritores: Linfonodo sentinela. Câncer de mama. Metástases neoplásicas. Avaliação dos riscos.

Abstract

The malignant neoplasm of the breast is the most common type of cancer affecting women, with increasing incidence and high mortality rates. This study aimed to evaluate the factors related to the positivity of the sentinel lymph node in women operated for breast cancer at an early stage. It was conducted a study of quantitative nature, observational and retrospective type, of 210 patients diagnosed with early breast cancer undergoing surgery and sentinel lymph node biopsy by a mastology team of Criciúma / SC. Of the 210 cases analyzed 61 (29%) had positive sentinel lymph node. In relation to tumor size most had diameters less than or equal to 2 cm, 150 cases (71.4%). Of these patients 123 (82.6%) were negative sentinel lymph node, with $p < 0.001$. The tumor grade presented with $p = 0.008$, predominating 124 (61.1%) cases of high-grade, directly related to the positivity of the LS, demonstrated in 44 (74.6%) of these women. In angiovascular invasion showed that 60 cases of positivity for lymph node metastasis, 57 (95.0%) had this this parameter, with $p < 0.001$. The Her2neu with $p = 0.036$ showed that, of 177 patients with negativity Her2neu 130 also exhibited negative LS. So, of the eight parameters evaluated, four were able to predict the risk of metastatic involvement of LS, including: tumor size, histological grade, angiovascular invasion, Her2neu. The others parameters studied did not show statistical significance for the metastatic lymph node involvement.

Keywords: Sentinel lymph node. Breast cancer. Neoplastic metastases. Risk assessment

Introdução

A neoplasia maligna da mama se apresenta como a mais frequente no sexo feminino. A incidência dessa doença vem aumentando tanto nos países desenvolvidos quanto subdesenvolvidos, no Brasil, alcança a taxa de 22%, e o número de mortes constatadas, de acordo com o SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade), chegou a 13.345 no ano de 2011¹.

Ainda que apresente alta morbidade e mortalidade, quando diagnosticada e manejada precocemente há uma redução significativa na mortalidade dessa doença. Para a avaliação do prognóstico, diversos fatores apresentam importância, dentre eles: idade, o tamanho tumoral, o *status* axilar, a invasão linfovascular, o *status* dos receptores de estrogênio e progesterona, o grau histológico e a expressão do receptor Her2-neu^{2,3}.

Para pacientes com câncer de mama operável, o principal fator prognóstico é a presença ou ausência de disseminação metastática para a axila e o número de linfonodos comprometidos⁴. A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é um procedimento minimamente invasivo para avaliar esse possível envolvimento metastático axilar. Este método se baseia na suposição de progressão ordenada de invasão dos linfonodos por células metastáticas oriundas do tumor primário⁵.

Este trabalho tem como objetivo observar os fatores que estão relacionados à positividade e negatividade do linfonodo sentinela (LS), em pacientes submetidas à BLS, posto que este influencia diretamente na conduta terapêutica, sobrevida global e tempo livre de doença.

Métodos

Realizou-se um estudo do tipo observacional, retrospectivo e de natureza quantitativa. Foram analisados prontuários de 210 pacientes diagnosticadas com câncer de mama inicial (T1-2 N0), submetidas à cirurgia e biópsia do linfonodo sentinela por uma equipe de mastologia de Criciúma/SC, no período de março de 2005 a dezembro de 2014. O estudo foi dirigido após aprovação pelo comitê de ética da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), sob o protocolo 729.665/2014.

Os dados foram coletados por meio de uma ficha que incluiu diversas variáveis. A variável dependente resumiu-se na análise do resultado da biópsia do linfonodo sentinela nas pacientes citadas acima. As variáveis independentes analisadas foram: idade, tamanho do tumor, tipo histológico, grau histológico, invasão angiolinfática

peritumoral, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, resultado do índice de proliferação celular Ki67 e expressão do receptor de membrana HER2-neu.

A análise dos dados foi realizada com auxílio do *software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)* versão 22.0. A idade foi expressa em média e desvio padrão e as variáveis qualitativas em frequência e porcentagens.

A distribuição da idade foi avaliada quanto à normalidade por meio da aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para avaliação da homogeneidade da amostra utilizou-se o teste Levene. Posteriormente, para a comparação da média de idade entre as categorias de linfonodo sentinela usou-se o teste t de Student. A investigação da existência de associação entre as demais variáveis e o desfecho foi realizado através da aplicação do teste qui-quadrado de Pearson. A magnitude da associação encontrada foi investigada por meio do cálculo do odds ratio (OR). Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância $\alpha=0,05$ e confiança de 95%.

Foi realizada uma regressão logística binária múltipla tendo como desfecho a positividade ou não do linfonodo sentinela e como previsores, o tamanho do tumor, a presença de invasão angiовascular e o HER2-neu.

Resultados

Dos 210 casos analisados 61(29%) apresentaram linfonodo sentinela positivo. A média da idade foi de 52,1 anos ($\pm 11,16$). A amostra foi dividida em dois grupos, um deles com idade menor ou igual a 50 anos, contendo 97 (46,2%) mulheres e outro com idade maior que 50 anos, com 113 (53,8%) casos. Não houve significância estatística para esta variável ($p=0,595$). (Tabela 1)

Em relação ao tamanho do tumor a maioria apresentou diâmetro igual ou inferior a 2 cm, 150 casos (71,4%). Destas pacientes 123 (82,6%) eram linfonodo sentinela negativo. O tamanho do tumor se mostrou como um fator significativo para o comprometimento de metastático do LS, com $p<0,001$. (Tabela 1)

O grau tumoral foi dividido em baixo (grau I) e alto grau (grau II e III). Do total de 210 casos em sete este parâmetro não foi avaliado ou não se aplicava ao tipo histológico. Nas 203 pacientes evidenciou-se a predominância de casos de alto grau com 124 (61,1%), diretamente relacionados à positividade do LS, demonstrada em 44 (74,6%) destas mulheres. O grau tumoral foi um parâmetro que se mostrou significativo como indicador de risco de metástase em LS, com $p=0,008$. (Tabela 1)

A invasão angiovascular foi avaliada em 208 pacientes sendo que 110 (52,9%) apresentaram invasão angiovascular. A presença de invasão angiovascular teve relação direta com o LS positivo. Mostrou-se que dos 60 casos de positividade para metástase axilar, 57 (95,0%) apresentavam esse parâmetro presente. A presença de invasão demonstrou significância estatística para a positividade de LS, tendo como valor de $p < 0,01$. (Tabela 1)

Outro parâmetro que se mostrou significativo como marcador de risco para o comprometimento do LS foi o *Her2Neu*, com $p = 0,036$. Avaliado em 208 casos, esteve negativo na maioria das pacientes com linfonodo sentinela negativo. Das 177 pacientes com negatividade de *Her2neu* 130 também exibiam LS negativo. (Tabela 1)

Na tabela 2, apontou-se a magnitude da associação dos fatores relacionados com a invasão metastática axilar. Mulheres com tamanho tumoral maior que 2 cm possuem 5,96 mais chances de apresentarem LS positivo quando comparadas com as com tamanho menor ou igual a 2cm. Da mesma maneira, o alto grau tumoral e o *Her2Neu* positivo apresentam, respectivamente, 2,35 e 2,28 vezes a mais de possuir metástase axilar do que pacientes que não possuíram esses parâmetros. Já a invasão angiovascular presente aumenta a possibilidade de possuir LS positivo em 34,06 vezes.

A tabela 3 apresenta a síntese dos resultados encontrados em um modelo de regressão logística múltipla, no qual foram incluídos os previsores significativos, relatados acima, no intuito de estabelecer uma equação capaz de prever a positividade do linfonodo sentinela. Ao realizar-se esse processo, o grau do tumor não apresentou significância estatística para permanecer no modelo. Uma paciente que apresenta tumor de tamanho superior a 2 cm, presença de invasão angiovascular e *Her2Neu* positivo, o modelo revelou que ela possui probabilidade de 86,29% de apresentar linfonodo sentinela positivo.

Discussão

A neoplasia maligna de mama tem incidência crescente a partir dos 40 anos de idade, ela possui padrões heterogêneos, variando de acordo com características próprias do tumor e das pacientes⁶. A média da faixa etária das pacientes afetadas por esse câncer é de 40 a 69 anos, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer⁷, mostrando equivalência com nosso estudo onde a média foi de $52,1 \pm 11,16$.

Em um estudo feito pelo Instituto Europeu de Oncologia de Milão, das 4351 pacientes estudadas, 33,2% apresentaram metástase em LS, resultado similar a nossa série com 29% dos casos com LS comprometido. Os fatores preditivos de positividade do LS foram tamanho do tumor, invasão angiolinfática, tipo histológico ductal, ausência de

receptor para progesterona e multifocalidade do tumor. Dentre estes, destacaram-se por sua significância, o tamanho do tumor (OR: 7,6; IC: 4,5-12,7) e a presença de invasão angiolinfática (OR: 5,26; IC: 4,5-6,23)⁸.

Em outra grande série de casos, apresentadas no estudo do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova Iorque, com 3786 casos, os preditores relacionados presença de metástase no LS com significância estatística foram o tamanho tumoral, a invasão linfovascular, os tipos histológicos ductal e lobular, a idade, a localização em quadrantes externos e a ausência de receptores de estrogênio e progesterona³.

Outro fator útil clinicamente que prediz o potencial de malignidade do tumor e sua capacidade de metastatizar é a diferenciação do grau histológico⁹. Na série com 2227 mulheres realizada na Bélgica, quando analisados individualmente os fatores clinico-patológicos sobressaíram-se o tamanho do tumor (OR:1,58; IC:1,5-1,7) e o alto grau tumoral (comparado com o grau I; o OR do grau II foi de 1,96 com IC:1,4-2,5; e o OR do grau III 2,9 com IC:2,1-3,9). Quando realizada a regressão logística multivariada neste desenho, o tamanho do tumor, o alto grau tumoral e triplo positivo foram preditores da positividade do LS. Ainda nesta série, a positividade do Her2 também se associou à positividade do LS, porém se justificou que esse efeito foi principalmente devido à relação entre o tumor triplo positivo e a presença de metástase axilar¹⁰.

No trabalho publicado por Jiao D et al. com 1038 mulheres, o LS foi positivo em 238 (22,9%), estando esse acometimento relacionado ao tamanho do tumor maior que 2cm, localização no quadrante superior externo, negatividade para receptores hormonais e tipo histológico¹¹.

Um trabalho publicado pelo *Balkan Medical Journal*, realizado com 157 paciente com câncer de mama submetidos à cirurgia, evidenciou que tamanho tumoral, tipo histológico e invasão angiovascular tiveram significância estatística na positividade do LS. Ainda neste trabalho foi realizada uma regressão logística múltipla englobando as variáveis supracitadas, confirmando tamanho tumoral e invasão angiolinfática como os principais determinantes primariamente tumorais de surgimento de metástase em linfonodo sentinela¹².

Esta mesma equipe de mastologia de Criciúma realizou um trabalho em 2010 analisando as mesmas variáveis em 75 mulheres submetidas à biópsia de LS, pacientes estas que também estão inclusas no trabalho atual. Observou-se nos dois estudos um valor de $p < 0,001$ para as variáveis: tamanho tumoral e invasão angiovascular. O grau tumoral e o receptor de Her2neu não apresentaram significância estatística na pesquisa em 2010, o que possivelmente pode ser explicado pelo tamanho da amostra¹³.

Diversos nomogramas preditivos de comprometimento metastático do LS foram criados a partir destes estudos que identificaram os fatores clínicos, anatômicos e biológicos que significativamente estavam associados à maior chance de metástase linfonodal. Os modelos diferem entre si por dois aspectos, pelo número e tipo de variáveis utilizadas para calcular a probabilidade. Apesar desses nomogramas terem sido desenvolvidos através de fatores estatisticamente significativos, várias instituições realizaram processos de validação apresentando resultados discrepantes¹⁴.

Nas últimas duas décadas ocorreram algumas mudanças na abordagem cirúrgica axilar nos casos de câncer de mama inicial. Em 2003 com a publicação do ensaio clínico randomizado de Milão comprovando a eficácia da BLS no estadiamento axilar do câncer de mama, surgiu uma nova perspectiva cirúrgica, com procedimentos menos invasivos, resultando em menor morbidade pós-operatória e sem prejuízo na sobrevida global e sobrevida livre de doença. Após este estudo, somente eram submetidas ao procedimento de esvaziamento axilar as portadoras de LS positivos para metástase¹⁵.

Em 2013 foram publicados os resultados do estudo IBCSG 23-01 que comparam esvaziamento axilar versus nenhuma abordagem em pacientes portadoras de micrometastases no LS. Os resultados demonstraram que é possível evitar a cirurgia de esvaziamento axilar nestes casos, reduzindo assim as complicações associadas a este procedimento, como linfedema, dor e parestesia⁵.

Giuliano et al em 2011 demonstrou em estudo randomizado que pacientes submetidas a cirurgia conservadora da mama com LS positivo para metástase não apresentam prejuízo em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença quando comparadas às pacientes submetidas ao esvaziamento axilar. As vantagens são as mesmas descritas anteriormente em relação à morbidade pós-operatória¹⁶.

Outro estudo de não inferioridade, o AMAROS, comparou dissecação axilar versus não dissecação associada à radioterapia axilar em paciente com LS positivo para metástase. Os resultados demonstraram que a radioterapia axilar não é inferior a dissecação axilar em termos de sobrevida livre de doença, e, além disso, estas pacientes tiveram menos complicações relacionadas à linfedema e parestesia de membro superior¹⁷.

Estes três estudos discutidos anteriormente apontam para um futuro onde a abordagem axilar provavelmente não será mais necessária, ou será apenas em casos individualizados. Com o aumento no número de casos de câncer de mama descobertos em estágios cada vez mais precoces, e conseqüentemente um maior número de casos em que o LS será negativo, surge a necessidade de identificar outros fatores preditivos de comprometimento

metastático linfonodal. Uma nova proposta de avaliação em pacientes com tumores iniciais é a avaliação ultrassonográfica da axila em busca de alterações morfológicas de linfonodos axilares e o exame citopatológico por punção com agulha fina. O estudo SOUND, que está sendo desenvolvido no Instituto Europeu de Oncologia em Milão, está randomizando pacientes com tumores iniciais, e com avaliação ultrassonográfica, demonstrando ausência de alterações morfológicas e citopatológicas em dois grupos – no primeiro nenhuma intervenção axilar será realizada, no segundo ocorrerá intervenção com a biópsia do LS¹⁸.

Em resumo podemos dizer que a abordagem axilar em casos de câncer de mama inicial será realizada cada vez mais de forma individualizada, com o objetivo de oferecer procedimentos menos invasivos, com melhor qualidade de vida para as pacientes, porém sem prejuízo em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença.

Conclusão

Este estudo apresentou, na análise bivariada, como fatores significativamente preditivos de comprometimento metastático do LS o tamanho tumoral, o grau de diferenciação nuclear, a invasão angiolinfática e a superexpressão do receptor Her2.

Na regressão logística múltipla, o grau do tumor ao ser colocado na equação perdeu sua significância estatística, provavelmente devido ao tamanho da amostra, visto que o erro padrão para o seu respectivo coeficiente foi elevado. A continuidade desse estudo poderá no futuro aumentar a qualidade do mesmo e esclarecer as divergências encontradas em relação ao grau tumoral e expressão do receptor Her2 em comparação com estudos similares já publicados com amostras significativamente maiores.

Referências

1. Inca.gov [homepage na internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2015 [acesso em 14 mai 2015]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>.
2. Yenidunya S, Bayrak R, Haltas H. Predictive value of pathological and immunohistochemical parameters for axillary lymph node metastasis in breast carcinoma. *BioMed Central Ltd*. 2011 Março 13;6:18:2-9.
3. Bevilacqua JI, Kattan MW, Fey JV, Cody III HS, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, What Are My Chances of Having a Positive Sentinel Node? A Validity Nomogram for Risk Estimation. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Agosto 20; v. 25: 3670-3677.
4. Pazaiti A, Fentiman IS. Which Patients Need an Axillary Clearance after Sentinel Node Biopsy. *International Journal of Breast Cancer*. 2011; 1-9.
5. Galimberti V, Cole BF, Zurrída S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):297-305
6. Adami H, hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of Cancer Epidemiology*. 2th ed. Oxford University Press; 2008.
7. Inca.gov [homepage na internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2014 [acesso em 14 maio 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
8. Viale G, Zurrída S, Maiorano E, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 Patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *While Periodicals*. 2004 Dez: 492-499.
9. Scarff R, Torloni F. Histological typing of breast tumors. *International histological classification of tumors*. World Health Organization. 1968;2:20.
10. Calster BV, Bempt IV, Drijkoningen M, et al. Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node positive. *Breast Cancer Res Treat*, 2008. Jan.
11. Jiao D, Qiao J, Lu Z, et al. Analysis of predictive factors affecting sentinel lymph node status in early breast cancer patients *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2014 Mar;36(3):198-201.
12. Postaci H, Zengel B, Yazarbas U, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Predictors of Axillary and Non-Sentinel Lymph Node Involvement. *Balkan Medical Journal*, 2013; 30: 415-21.
13. Bolan AC, Winnikow EP, Villatore R, Rosa MI. Fatores associados à presença de metástase no linfonodo sentinela em mulheres operadas de câncer de mama (tese). Criciúma: UNESC; 2010.

14. Van la Parra RFD, Francissen CMTP, Peeret PGM, et al. Assessment of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram to predict sentinel lymph node metastases in a Dutch breast cancer population. *European Journal of Cancer*. 2013 Feb;49:564– 571.
15. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinela-node biopsy with routine axillary dissection in breast câncer. *N Engl J Med*. 2010 Aug 7;363(6):546-53.
16. Giuliano AE1, Hunt KK, Ballman KV. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569-75.
17. Donker M, van Trenshoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303-10.
18. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast*. 2012 Oct;21(5):678-81.

Tabela 1. Características da Amostra

	Linfonodo Sentinela n (%)			Valor-p
	Total 210 (100,0)	Positivo 61 (29,0)	Negativo 149 (71,0)	
Idade (anos)*	52,1 ± 11,16	51,5 ± 11,4	52,4 ± 11,8	0,595
Idade				
≤ 50 anos	97 (46,2)	29 (47,5)	68 (45,6)	0,802
> 50 anos	113 (53,8)	32 (52,5)	81 (54,4)	
Tamanho				
T1 (≤ 2cm)	150 (71,4)	27 (44,3)	123 (82,6)	< 0,001
T2 (> 2cm)	60 (28,6)	34 (55,7)	26 (17,4)	
Grau tumoral	(n= 203)			
Baixo grau (I)	79 (38,9)	15 (25,4)	64 (44,4)	0,008
Alto grau (II e III)	124 (61,1)	44 (74,6)	80 (55,6)	
Invasão angiovascular	(n= 208)			
Ausente	98 (47,1)	3 (5,0)	95 (64,2)	< 0,001
Presente	110 (52,9)	57 (95,0)	53 (35,8)	
Receptor Estrogênio				
Negativo	41 (19,5)	10 (16,4)	31 (20,8)	0,464
Positivo	169 (80,5)	51 (83,6)	118 (79,2)	
Receptor Progesterona				
Negativo	46 (21,9)	12 (19,2)	34 (22,8)	0,617
Positivo	164 (78,1)	49 (80,3)	115 (77,2)	
<i>Her2neu</i>	(n=208)			
Negativo	177 (85,1)	47 (77,0)	130 (88,4)	0,036
Positivo	31 (14,9)	14 (23,0)	17 (11,6)	
Ki67	(n= 202)			
≤ 14%	82 (40,6)	18 (31,0)	64 (64,4)	0,079
> 14%	120 (59,4)	40 (69,0)	80 (55,6)	

*valores expressos em média ± desvio padrão.

Tabela 2. Fatores associados à invasão metastática

Variável	OR	IC 95%	Valor de <i>p</i>
Tamanho			
T2 (> 2cm)	5,96	(3,08 – 11,51)	< 0,001
T1 (≤ 2cm)	1		
Grau tumoral			
Alto grau (II e III)	2,35	(1,20 – 4,59)	0,008
Baixo grau (I)	1		
Invasão angiovascular			
Presente	34,06	(10,17 – 114,05)	< 0,001
Ausente	1		
<i>Her2neu</i>			
Positivo	2,28	(1,04 – 4,98)	0,036
Negativo	1		

Tabela 03. Regressão Logística Múltipla

Incluído no Modelo	b (EP)	Exp(b)	IC 95%	
			Inferior	Superior
Constante**	-7,65 (1,51)	0,0004	-	-
Tamanho**	1,28 (0,40)	3,604	1,637	7,937
Invasão	3,39 (0,64)	29,516	8,499	102,501
Angiovascular**				
Her2-neu*	1,14 (0,57)	3,128	1,020	9,596

Nota: $r^2 = 0,35$ (Cox e Snell), $0,49$ (Nagelkerke). $\chi^2 = 6,00$, $p = 0,199$, $*p = 0,046$, $**p \leq 0,001$.
b = coeficiente da equação logística; EP = erro padrão.