

SOBREVIDA GLOBAL SEGUNDO SUBTIPOS MOLECULARES E ESTADIAMENTO CLÍNICO EM PACIENTES COM CARCINOMA MAMÁRIO INVASIVO: ANÁLISE DE KAPLAN-MEIER EM COORTE HOSPITALAR

OVERALL SURVIVAL ACCORDING TO MOLECULAR SUBTYPES AND CLINICAL STAGING IN INVASIVE BREAST CARCINOMA PATIENTS: KAPLAN-MEIER ANALYSIS IN A HOSPITAL COHORT

JUAREZ ANTÔNIO DE SOUSA¹, WALDEMAR NAVES DO AMARAL¹, ANDRÉ MAROCCO DE SOUSA², DÉBORA NASCIMENTO DIAS NEVES³, LAURA DE SOUSA E SOUSA⁴, LUIZA DE SOUSA E SOUSA⁴, ISABELLA RODRIGUES FERREIRA⁵, PÂMELA CHRISTINNY FERNANDES VIÊRA⁵

1. Doutor, Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia/GO, Brasil.
2. Médico Residente de Cirurgia Geral, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo/SP, Brasil.
3. Médica, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia/GO, Brasil.
4. Acadêmica de Medicina, Universidade UniEvangélica, Anápolis, GO, Brasil.
5. Médica Residente de Ginecologia e Obstetrícia, Maternidade Aristina Cândida, Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

Introdução: Introdução: A análise de sobrevida global segundo subtipos moleculares e estadiamento clínico é fundamental para a compreensão do prognóstico no câncer de mama.

Objetivo: Estimar e comparar a sobrevida global de pacientes com carcinoma mamário invasivo segundo o estadiamento clínico e os principais subtipos moleculares em coorte hospitalar do Centro-Oeste brasileiro. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo com 97 pacientes com carcinoma mamário invasivo confirmado, após exclusão de casos de carcinoma ductal in situ. As curvas de sobrevida global foram construídas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste log-rank, com estratificação por estadiamento clínico (I-II vs. III-IV), subtipo triplo-negativo, receptores hormonais (RH+ vs. RH-) e HER2 (positivo vs. negativo). O seguimento foi estimado pelo ano de início do tratamento. **Resultados:** O seguimento médio estimado foi de 3,9 anos (mediana: 3,0; variação: 1-18 anos). Foram registrados 6 óbitos (6,2%) e 9 recidivas (9,3%). O estadiamento avançado (III-IV) esteve associado a sobrevida significativamente inferior (log-rank $p = 2,22 \times 10^{-10}$): proporção de óbito de 50,0% vs. 1,1% no estadiamento inicial. O subtipo triplo-negativo apresentou pior sobrevida em relação ao grupo não triplo-negativo (log-rank $p = 6,32 \times 10^{-4}$): óbito em 26,7% vs. 2,4%. A negatividade dos receptores hormonais também identificou subgrupo de pior prognóstico (log-rank $p = 6,27 \times 10^{-4}$): 22,7% de óbitos vs. 1,3% no grupo RH positivo. O status HER2 não demonstrou diferença significativa entre os grupos (log-rank $p = 0,983$). **Conclusão:** O estadiamento avançado, o subtipo triplo-negativo e a negatividade dos receptores hormonais associaram-se a pior sobrevida global nesta coorte. Esses achados reforçam a importância da estratificação molecular e do diagnóstico precoce para a individualização do prognóstico em oncologia mamária.

Palavras chave: Neoplasias da mama, Análise de sobrevida, Estimador de Kaplan-Meier, Subtipo molecular, Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Overall survival analysis according to molecular subtypes and clinical staging is essential for understanding prognosis in breast cancer. **Objective:** To estimate and compare overall survival of patients with invasive breast carcinoma according to clinical staging and main molecular subtypes in a hospital cohort from Central-West Brazil. **Methods:** Retrospective cohort study with 97 patients with confirmed invasive breast carcinoma, excluding ductal carcinoma in situ. Kaplan-Meier curves were compared by the log-rank test, stratified by staging (I-II vs. III-IV), triple-negative subtype, hormone receptor status, and HER2. Follow-up was estimated from year of treatment initiation. **Results:** Mean estimated follow-up was 3.9 years (median: 3.0; range: 1–18 years). Six deaths (6.2%) and 9 recurrences (9.3%) were recorded. Advanced staging was associated with significantly worse survival (log-rank $p = 2.22 \times 10^{-10}$); death rate 50.0% vs. 1.1%. Triple-negative subtype showed worse survival vs. non-triple-negative (log-rank $p = 6.32 \times 10^{-4}$); 26.7% vs. 2.4% deaths. Hormone receptor negativity identified a higher-risk subgroup (log-rank $p = 6.27 \times 10^{-4}$); 22.7% vs. 1.3% deaths. HER2 status showed no significant difference (log-rank $p = 0.983$).

Conclusion: Advanced staging, triple-negative subtype, and hormone receptor negativity were associated with worse overall survival. These findings reinforce the importance of molecular stratification and early diagnosis for prognostic individualization in breast oncology.

Keywords: Breast neoplasms, Survival analysis, Kaplan-Meier estimator, Molecular subtype, Prognosis.

INTRODUÇÃO

A análise de sobrevida constitui ferramenta fundamental na investigação prognóstica em oncologia, permitindo estimar a probabilidade de sobrevivência ao longo do tempo em populações com seguimento variável e eventos incompletos. No câncer de mama, a sobrevida global é determinada por múltiplos fatores clínicos, patológicos e moleculares, sendo o estadiamento clínico ao diagnóstico e o perfil molecular do tumor os preditores de maior impacto sobre o desfecho.¹

A classificação molecular do câncer de mama em subtipos — luminal A, luminal B, HER2-enriquecido e triplo-negativo — fundamentou estratégias terapêuticas individualizadas e revolucionou a compreensão do comportamento biológico da doença. O subtipo triplo-negativo, pela ausência de receptores hormonais e HER2 e consequente ausência de terapias-alvo específicas, é o de pior prognóstico entre os subtipos moleculares. Em contrapartida, tumores com receptores hormonais positivos apresentam comportamento menos agressivo e beneficiam-se de hormonioterapia adjuvante de longa duração.²

Em coortes hospitalares de pequeno porte, o método de Kaplan-Meier é particularmente adequado para análise de sobrevida, por não impor suposições paramétricas e acomodar naturalmente dados censurados. O teste log-rank permite comparações formais entre subgrupos, embora com poder estatístico limitado quando o número de eventos é reduzido — limitação que deve ser explicitamente considerada na interpretação dos resultados.³

O presente estudo objetivou estimar e comparar a sobrevida global de pacientes com carcinoma mamário invasivo segundo o estadiamento clínico e os principais subtipos moleculares, em coorte hospitalar do Centro-Oeste brasileiro.⁴

METODOLOGIA

Desenho e população

Estudo de coorte retrospectivo com 97 pacientes com diagnóstico histológico confirmado de carcinoma mamário invasivo, atendidos em hospital privado de referência em oncologia em

Goiás. Foram excluídos 2 casos de carcinoma ductal in situ (CDIS, estadiamento 0). O estudo foi conduzido em conformidade com a Resolução CNS nº 466/2012.

Definição do tempo de seguimento

O tempo de seguimento foi estimado em anos a partir do ano de início do tratamento até 2025 (data de referência), ou até o óbito quando registrado. Pacientes sem evento foram tratados como censurados. Essa abordagem introduz imprecisão na estimativa de tempos exatos, sendo adequada para análises exploratórias de sobrevida com dados de serviço.

Análise estatística

As curvas de sobrevida global foram construídas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste log-rank, com estratificação por: (1) estadiamento clínico — inicial (I–II) vs. avançado (III–IV); (2) subtipo triplo-negativo — presente vs. ausente; (3) receptores hormonais — RH positivo (RE ou RP positivo) vs. RH negativo; (4) status HER2 — positivo vs. negativo. Todas as análises foram realizadas no software R (versão 4.x) com o pacote lifelines. Nível de significância: 5%.

RESULTADOS

Características da amostra e seguimento

Foram incluídos 97 pacientes. O seguimento médio estimado foi de 3,9 anos (mediana: 3,0 anos; variação: 1–18 anos). Registraram-se 6 óbitos (6,2%) e 9 recidivas (9,3%). As características por subgrupo estão na Tabela 1 e a distribuição de eventos na Tabela 2.

Tabela 1: Características da amostra por subgrupo de análise (n = 97).

Variável	n	%
Estadiamento clínico		
Inicial (I–II)	87	89,7
Avançado (III–IV)	10	10,3
Perfil molecular		
RH positivo	75	77,3
RH negativo	22	22,7
HER2 positivo	19	19,6
HER2 negativo	78	80,4
Triplo-negativo	15	15,5
Não triplo-negativo	82	84,5
Seguimento estimado		
Médio (anos)	3,9	—
Mediano (anos)	3,0	—
Variação (anos)	1–18	—
Desfechos		
Óbito	6	6,2
Recidiva	9	9,3

RH: receptores hormonais.

Tabela 2: Proporção de óbitos e recidivas por subgrupos clínicos e moleculares (n = 97).

Subgrupo	n	Óbitos n (%)	Recidivas n (%)	p (log-rank)*
Estadiamento clínico				
Inicial (I-II)	87	1 (1,1)	2 (2,3)	< 0,001
Avançado (III-IV)	10	5 (50,0)	7 (70,0)	< 0,001
Subtipo triplo-negativo				
Não triplo-negativo	82	2 (2,4)	5 (6,1)	< 0,001
Triplo-negativo	15	4 (26,7)	4 (26,7)	< 0,001
Receptores hormonais				
RH positivo	75	1 (1,3)	2 (2,7)	< 0,001
RH negativo	22	5 (22,7)	7 (31,8)	< 0,001
Status HER2				
HER2 negativo	78	5 (6,4)	5 (6,4)	0,983
HER2 positivo	19	1 (5,3)	4 (21,1)	0,983

p-valor obtido pelo teste log-rank para o desfecho óbito entre os grupos.

Sobrevida por estadiamento clínico

A Figura 1 apresenta as curvas de Kaplan-Meier estratificadas pelo estadiamento clínico. O grupo com estadiamento avançado (III-IV; n=10) apresentou sobrevida global significativamente inferior ao grupo de estadiamento inicial (I-II; n=87), com proporção de óbito de 50,0% vs. 1,1% (log-rank $p = 2,22 \times 10^{-10}$).

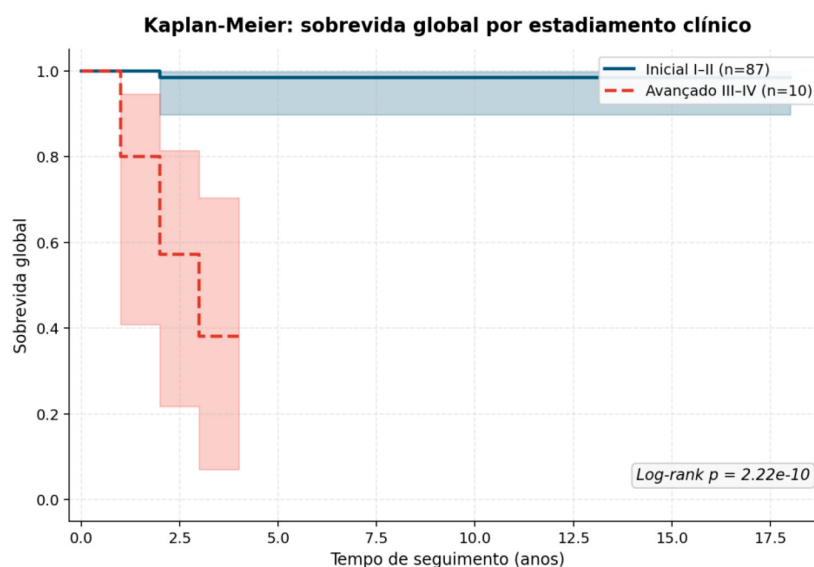


Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global por estadiamento clínico. O grupo com estadiamento avançado (III-IV; n=10) apresentou sobrevida significativamente inferior ao grupo inicial (I-II; n=87). Log-rank $p = 2,22 \times 10^{-10}$.

Sobrevida por subtipo triplo-negativo

A Figura 2 apresenta as curvas de Kaplan-Meier estratificadas pelo subtipo triplo-negativo. O grupo triplo-negativo (n=15) apresentou sobrevida global inferior ao grupo não triplo-negativo (n=82), com proporção de óbito de 26,7% vs. 2,4% (log-rank $p = 6,32 \times 10^{-4}$).

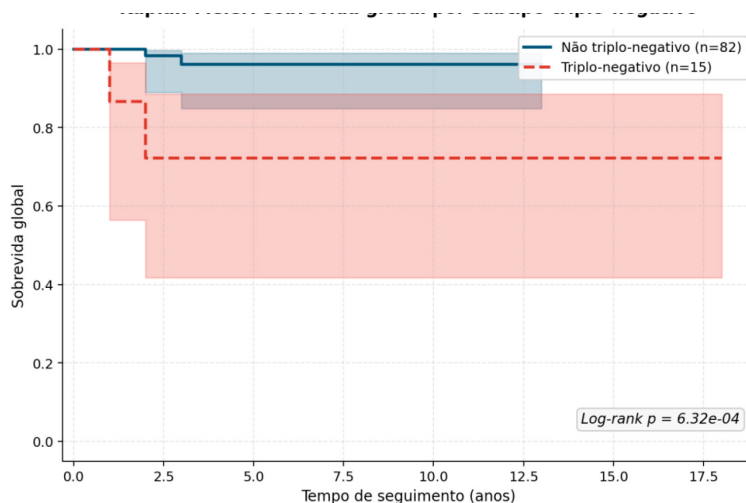


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global por subtipo triplo-negativo. O grupo triplo-negativo (n=15) apresentou sobrevida inferior ao grupo não triplo-negativo (n=82). Log-rank $p = 6,32 \times 10^{-4}$.

Sobrevida por receptores hormonais

A Figura 3 apresenta as curvas de Kaplan-Meier estratificadas pelo status de receptores hormonais. O grupo RH negativo (n=22) apresentou pior sobrevida em relação ao grupo RH positivo (n=75), com proporção de óbito de 22,7% vs. 1,3% (log-rank $p = 6,27 \times 10^{-4}$).

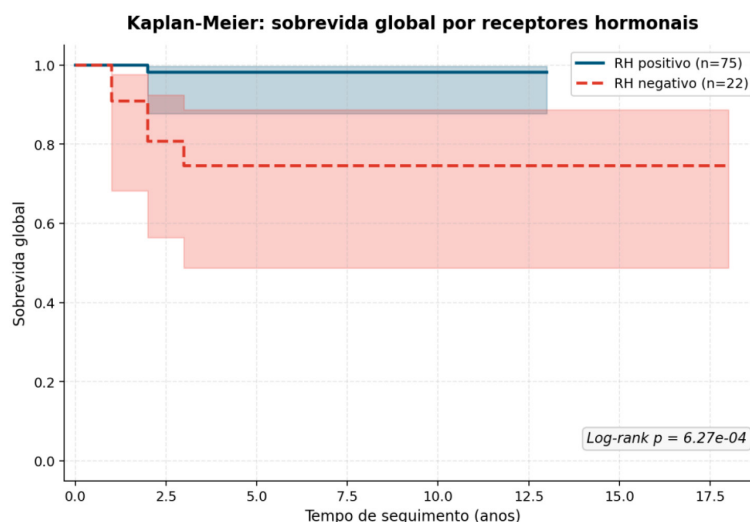


Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global por status de receptores hormonais. O grupo RH negativo (n=22) apresentou sobrevida inferior ao grupo RH positivo (n=75). Log-rank $p = 6,27 \times 10^{-4}$.

Sobrevida por status HER2

A Figura 4 apresenta as curvas de Kaplan-Meier estratificadas pelo status HER2. Não foi observada diferença significativa na sobrevida global entre os grupos HER2 positivo (n=19) e HER2 negativo (n=78), com proporções de óbito de 5,3% e 6,4%, respectivamente (log-rank $p = 0,983$).

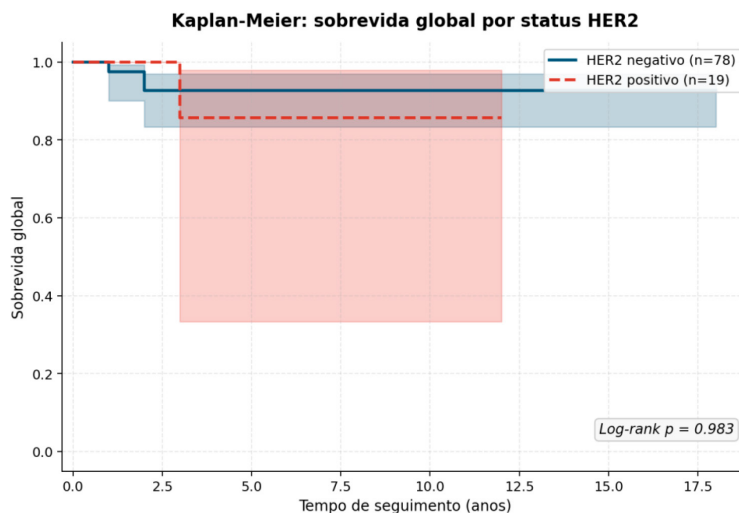


Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global por status HER2. Não foi observada diferença significativa entre os grupos HER2 positivo (n=19) e negativo (n=78). Log-rank $p = 0,983$.

DISCUSSÃO

A Os resultados desta análise confirmam padrões prognósticos bem estabelecidos, com concentração de eventos adversos nos subgrupos de maior risco clínico e molecular. A diferença mais expressiva foi observada entre os grupos de estadiamento: proporção de óbito de 50% no grupo avançado vs. 1,1% no inicial (log-rank $p = 2,22 \times 10^{-10}$). Esse gradiente reflete tanto a maior carga tumoral quanto as limitações terapêuticas da doença localmente avançada.⁵

O subtipo triplo-negativo associou-se a pior sobrevida (log-rank $p = 6,32 \times 10^{-4}$), com proporção de óbito de 26,7% frente a 2,4% no grupo não triplo-negativo. Esse achado é consistente com a literatura que caracteriza esse subtipo como o de comportamento mais agressivo entre os subtipos moleculares, dada a ausência de terapias-alvo e o maior índice de proliferação celular. O grupo RH negativo também apresentou pior sobrevida (log-rank $p = 6,27 \times 10^{-4}$), com 22,7% de óbitos vs. 1,3% no grupo RH positivo — resultado diretamente relacionado à sobreposição entre negatividade para RH e subtipos biologicamente mais agressivos, além da ausência do benefício da hormonioterapia adjuvante.⁶

A ausência de diferença significativa segundo o status HER2 ($p = 0,983$) é um achado que merece interpretação contextualizada. Em serviços privados com acesso a terapias anti-HER2 — como o trastuzumabe —, o impacto prognóstico desfavorável da superexpressão de HER2 tende a ser substancialmente atenuado pelo tratamento dirigido. A proporção similar de óbitos entre HER2 positivo (5,3%) e negativo (6,4%) pode, portanto, refletir o

benefício terapêutico nesse subgrupo.⁷

As principais limitações são o reduzido número de eventos (6 óbitos), que limita o poder estatístico e a estabilidade das estimativas de sobrevida nos subgrupos menores, e a estimativa do tempo de seguimento pelo ano de tratamento — sem datas precisas de diagnóstico e óbito —, que introduz imprecisão nas curvas. Essas limitações são inerentes ao caráter retrospectivo e ao tamanho da coorte, e os resultados devem ser interpretados como exploratórios.⁸⁻¹⁰

CONCLUSÃO

O estadiamento avançado, o subtipo triplo-negativo e a negatividade dos receptores hormonais estiveram associados a pior sobrevida global nesta coorte de pacientes com carcinoma mamário invasivo, com diferenças estatisticamente significativas pelo teste log-rank. O status HER2 não demonstrou impacto diferencial na sobrevida, possivelmente em razão do uso de terapias anti-HER2 no serviço. Esses achados reforçam a importância da estratificação molecular e do diagnóstico precoce para a individualização do prognóstico em oncologia mamária. A ampliação da casuística e o registro prospectivo com datas precisas são necessários para análises de sobrevida com maior robustez.

REFERÊNCIAS

1. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457-81.
2. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):163-70.
3. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
4. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750-67.
5. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):66.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-84.
9. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(6):594-608.
10. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2023. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

JUAREZ ANTÔNIO DE SOUSA
Rua 13, 380 ap. 5, Setor Oeste, Goiânia/GO, Brasil.
E-mail: Juarez_antonio@ufg.br

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>
Tárik Kassem Saidah - <http://lattes.cnpq.br/7930409410650712> - <https://orcid.org/0000-0003-3267-9866>

Autores:

Juarez Antônio de Sousa - <http://lattes.cnpq.br/4484429936026476> - <https://orcid.org/0000-0001-5986-7926>
Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>
André Marocolo de Sousa - <http://lattes.cnpq.br/4379236388126901> - <https://orcid.org/0009-0004-5613-1410>
Débora Nascimento Dias Neves - <http://lattes.cnpq.br/5830809552139767> - <https://orcid.org/0000-0003-1280-5415>
Laura de Sousa e Sousa - <http://lattes.cnpq.br/5775215940326611> - <https://orcid.org/0009-0004-9019-8846>
Luiza de Sousa e Sousa - <http://lattes.cnpq.br/9882323304990808> - <https://orcid.org/0009-0007-3855-8682>
Isabella Rodrigues Ferreira - <http://lattes.cnpq.br/4138419344172012> - <https://orcid.org/0009-0001-9090-3814>
Pâmela Christinny Fernandes Viêra - <http://lattes.cnpq.br/4193211342761772> - <https://orcid.org/0009-0002-1684-637X>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart
Revisão Ortográfica: Dario Alvares
Tradução: Soledad Montalbetti Magri
Recebido: 31/05/26. Aceito: 14/07/26. Publicado em: 17/08/2026.