

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP
RELATÓRIO DE CONSULTA

TÍTULO: Caracterização do processo inflamatório em lesões do colo uterino associadas à infecção por papilomavírus humano

PESQUISADORA: Karla Lucia Alvarez

ORIENTADORA: Ana Paula Lepique

INSTITUIÇÃO: Instituto de Ciências Biomédicas – USP

FINALIDADE DO PROJETO: Publicação

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Luis Gustavo Esteves

Victor Fossaluza

Regina Mariko Nakano

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:

Esteves, L.G., Fossaluza, V. e Nakano, R.M. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Caracterização do processo inflamatório em lesões do colo uterino associadas à infecção por papilomavírus Humano”**. São Paulo, IME - USP, 2015. (RAE – CEA – 15P15).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS

MAGALHÃES, M.N. e LIMA, A.C.P. (2013). **Noções de Probabilidade e Estatística**. 7.ed. São Paulo: EDUSP. 428p.

DE CAMPOS, C.P, PEREIRA, C.A.B., RANCOITA, P.M.V. and POLPO, A. (2014).

Ordering Medians of Groups: Confidence Statements. Belfast: Queen's University, 14p.

PEREIRA, C.A.B. and STERN, J.M. (1999). Evidence and credibility: full Bayesian significance test for precise hypotheses. **Entropy**, 1, 69-80.

DEGROOT, M.H. and SCHERVISH, M.J. (2011). **Probability and Statistics**. 4.ed. Boston: Addison-Wesley. 893p.

KUTNER, M., NACHTSHEIM, C., NETER, J. and LI, W. (2004). **Applied Linear Statistical Models**. 5.ed. New York: Mc Graw-Hill/Irwin. 1396p.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

Microsoft Excel for Windows (versão 2007);

Microsoft Word for Windows (versão 2007);

R (versão 3.0.3).

Minitab (versão 16)

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010);

Estimação Bayesiana (04:070);

Regressão Logística (07:090);

ÁREA DE APLICAÇÃO

Bioestatística (14:030).

Sumário

1.	Introdução.....	5
2.	Objetivos do estudo.....	6
3.	Descrição do estudo.....	6
4.	Análise das variáveis do estudo.....	7
5.	Análise descritiva das variáveis.....	8
6.	Ordenação de medianas.....	16
7.	Correlações.....	18
8.	Gráfico de percentis.....	21
9.	Regressão logística.....	24
10.	Análise bayesiana.....	27
11.	Conclusões.....	32
	 Apêndice.....	 33

Resumo

O projeto consiste em comparar cinco grupos de pacientes com diferentes graus de lesões que afetam o colo uterino. Para realizar tal comparação, foram colhidas biópsias com a finalidade de obter informações sobre proporções de células tais como neutrófilos, macrófagos e células T das mulheres que participaram do estudo.

No primeiro grupo, as pacientes apresentavam cervicite crônica, um tipo de inflamação prolongada da mucosa interna do colo do útero. Tal inflamação pode ter causas diversas, não necessariamente sendo associada ao câncer de colo uterino.

Já nos grupos seguintes, as mulheres apresentavam lesões precursoras de carcinoma, que são chamadas de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de graus 1, 2 e 3. Por fim, no último grupo, foram incluídas pacientes com carcinoma invasivo, que é um estado mais grave da lesão de colo uterino.

O estudo procura analisar como as proporções de células se alteram conforme a severidade da lesão progride. Para atingir tal objetivo, são estudadas as proporções de células como neutrófilos, macrófagos e células T no infiltrado inflamatório obtido através de biópsias das pacientes.

A análise estatística sugere que existe correlação positiva entre a variação de neutrófilos e macrófagos e entre macrófagos e células T em todos os grupos. Com relação a neutrófilos e células T, a única correlação negativa ocorreu no grupo carcinoma.

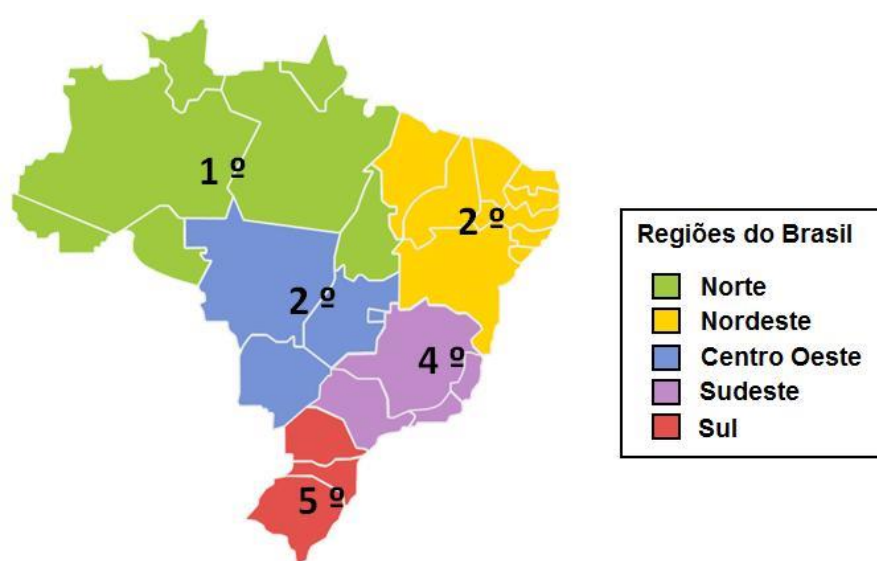
Além disso, tal grupo é o que mais difere dos demais em termos de contagem das células de interesse. O teste FBST, que será apresentado na seção 10, mostrou que o grupo com carcinoma é o que mais se distancia dos demais, pois sua distribuição encontra-se muito longe das outras.

Esse teste mostrou que o grupo NIC 2 apresenta um padrão não usual porque apresentou a menor das taxas de de neutrófilos, macrófagos e células T por 10.000 células dentre os grupos estudados. Seria esperado que o grupo NIC 2 tivesse valores maiores que NIC 1 e menores que NIC 3. Entretanto, segundo a literatura, como NIC 2 é uma classificação de grupo não muito precisa, tal padrão atípico pode não ser tão relevante.

1. Introdução

O carcinoma de colo uterino tem como principal fator de risco a infecção persistente por *Papilomavírus humano* (HPV). É um dos tipos de câncer com maior incidência no Brasil, figurando entre os cinco de maior incidência. A Figura 1 ilustra a posição que o câncer de útero ocupa considerando todos os tipos de câncer em termos de incidência por região. Por exemplo, na Região Norte, ele é o mais incidente.

Figura 1 – Incidência do carcinoma de colo uterino no Brasil



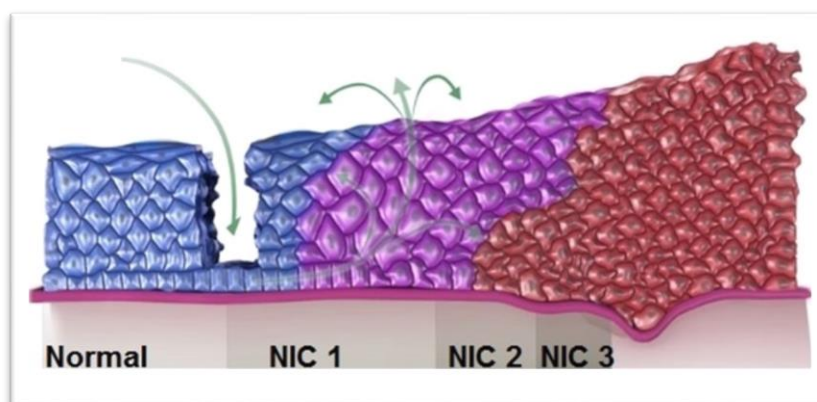
O vírus HPV pode ser de alto ou baixo risco oncogênico. Os tipos de HPV pertencentes ao grupo de alto risco causam lesões conhecidas como precursoras de carcinoma. Já os vírus do grupo de baixo risco não causam lesões graves.

As lesões precursoras de câncer de colo uterino são identificadas pelo termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Consistem em três tipos de lesão: NIC 1, 2 e 3. A primeira se caracteriza pela presença de irregularidades celulares em até um terço do epitélio do colo do útero. Já na segunda lesão, tais irregularidades atingem dois terços desse epitélio e na terceira, elas ocupam mais de dois terços desse epitélio.

Neste estudo, além de pacientes com lesões NIC, há também pacientes com cervicite crônica, uma inflamação que pode ter uma causa qualquer. As mulheres desse grupo são as que apresentam menor grau de severidade da lesão. Por fim, há pacientes com carcinoma invasor, um estado mais severo de lesão no colo do útero. A Figura 2 ilustra as irregularidades celulares que as lesões NIC causam no epitélio

do colo uterino. Elas ocorrem devido à replicação do vírus que invadiu o epitélio.

Figura 2 – Lesões precursoras conhecidas como NIC



Mesmo com lesões precursoras como essas, as mulheres infectadas por HPV geralmente conseguem eliminar o vírus naturalmente. Entretanto, uma parte delas costuma apresentar infecção persistente e, eventualmente, o desenvolvimento de câncer de acordo com o agravamento da lesão.

2. Objetivos do estudo

Este trabalho tem como finalidade caracterizar quantitativa e funcionalmente a resposta inflamatória em lesões associadas ao HPV nas mulheres, assim como o efeito sistêmico delas sobre o organismo.

O projeto visa caracterizar o tipo de inflamação presente em lesões do colo uterino em diferentes estágios de progressão, buscando verificar se há diferenças no infiltrado durante a progressão da lesão.

Além disso, outra meta é compreender o papel da inflamação no desenvolvimento de câncer de colo uterino, não apenas localmente, mas também sistemicamente através do estudo das proporções de diversos tipos de linfócitos presentes no sangue periférico das pacientes.

3. Descrição do estudo

Foram coletadas biópsias de pacientes do Hospital das Clínicas entre fevereiro de 2014 e janeiro de 2015. Essas biópsias foram cortadas em pequenos fragmentos, sendo então digeridas por enzimas. As células do sistema imune foram lidas no citômetro de fluxo. Em seguida, os arquivos gerados por meio dessa técnica

foram analisados através de um *software* denominado *FlowJo*.

O tamanho da biópsia colhida limitou o número de marcadores avaliados. Até o momento do estudo, foi analisado o fenótipo das células do sistema imune nas seguintes frequências: 18 pacientes de cervicite crônica, 11 diagnosticadas como NIC1, 12 como NIC2, 32 como NIC3 e, por fim, 16 como carcinoma invasor.

Além dessas características, dados sobre a idade, tabagismo, número de parceiros e menopausa também foram obtidos. O critério de inclusão consistiu em verificar se a paciente tinha evidências de infecção por HPV, através de alterações citológicas, coloscópicas ou histológicas. Já os de exclusão foram recusa em não assinar o termo de Consentimento Esclarecido, atividades sexuais não iniciadas ou presença de imunodeficiência por infecção HIV.

De acordo com a literatura, é esperado que ocorra um aumento nas frequências de neutrófilos, macrófagos e células T de acordo com a progressão da lesão.

Primeiramente, os neutrófilos consistem num tipo de leucócito. São as primeiras células a migrar para locais de infecção e fazem parte do sistema de defesa. Já os macrófagos são as células da primeira linha de defesa, que detectam e engolem substâncias estranhas ao organismo. As células T, também chamadas de linfócitos T, são células que reconhecem e respondem a antígenos; algumas delas são capazes de destruir as substâncias estranhas via contato direto.

4. Descrição das variáveis do estudo

As variáveis quantitativas nesse estudo são idade, idade de início da vida sexual, número de parceiros, gestações e abortos. Já as variáveis qualitativas são as que verificam a presença de tabagismo e alcoolismo nas mulheres. Tais informações foram obtidas através do questionário preenchido pelas pacientes que participaram da pesquisa.

Foram obtidas também variáveis sobre proporções (porcentagens em relação ao total de células no infiltrado inflamatório) de determinadas células, sendo a maioria delas pertencentes ao sistema de defesa do organismo, ou seja, células denominadas linfócitos. Medidas de proporções de neutrófilos, macrófagos, células T, entre outras células, foram colhidas. Essas informações foram obtidas via leitura das biópsias utilizando o citômetro de fluxo. Há o interesse de se avaliar a variável grupo também, que possui cinco níveis (cervicite, NIC 1, NIC 2, NIC 3 e carcinoma).

5. Análise descritiva das variáveis

Primeiramente, serão analisadas as seguintes variáveis do questionário. A análise será realizada por meio da construção de *boxplots*, que fornecerão uma ideia de comparação de grupos (Magalhães e Lima, 2013). Os Gráficos 1-5 são *boxplots* para algumas variáveis consideradas no questionário levando em conta os grupos de severidade da lesão no colo uterino das pacientes. As Tabelas 1-5 contêm as medidas descritivas para idade, idade de início da vida sexual, número de parceiros, gestações e abortos.

Gráfico 1 – Distribuição da idade segundo grupo

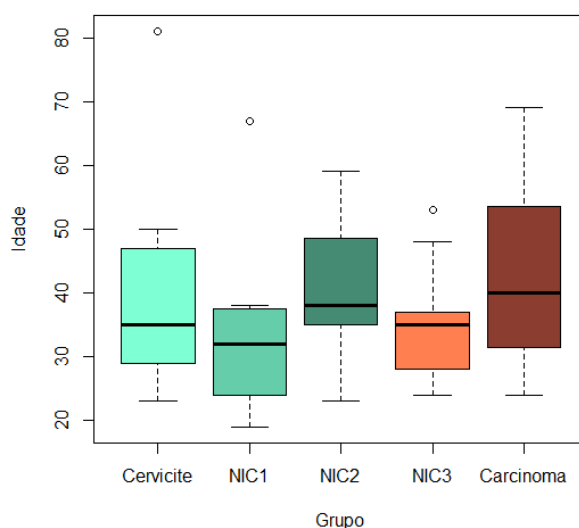


Tabela 1 – Medidas descritivas para idade segundo grupo

Idade	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	39	14	23	29	35	47	81	17
NIC 1	33	13	19	24	32	38	67	11
NIC 2	41	11	23	35	38	49	59	11
NIC 3	34	7	24	28	35	37	53	25
Carcinoma	43	14	24	32	40	54	69	15

Legenda:

Q1: 1º quartil

Q3: 3º quartil

DP: desvio padrão

De acordo com o Gráfico 1 e a Tabela 1, pode ser observado que as idades das pacientes não parece diferir significativamente entre grupos. Tanto a média como a mediana em cada grupo são próximas entre si e não diferem muito de um grupo para outro.

Gráfico 2 – Distribuição da idade de início da vida sexual nos grupos

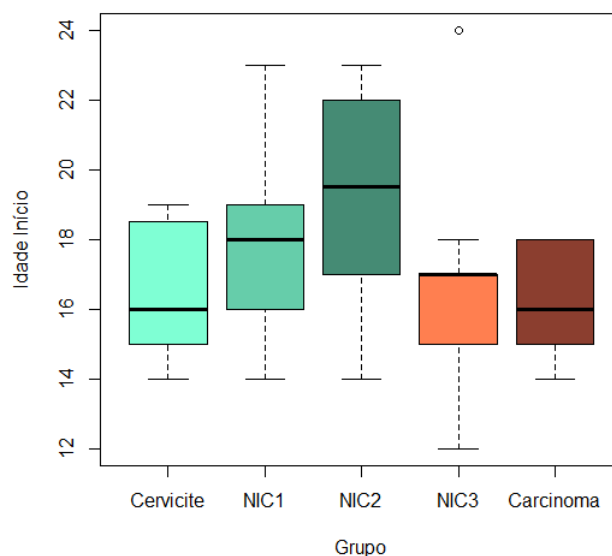
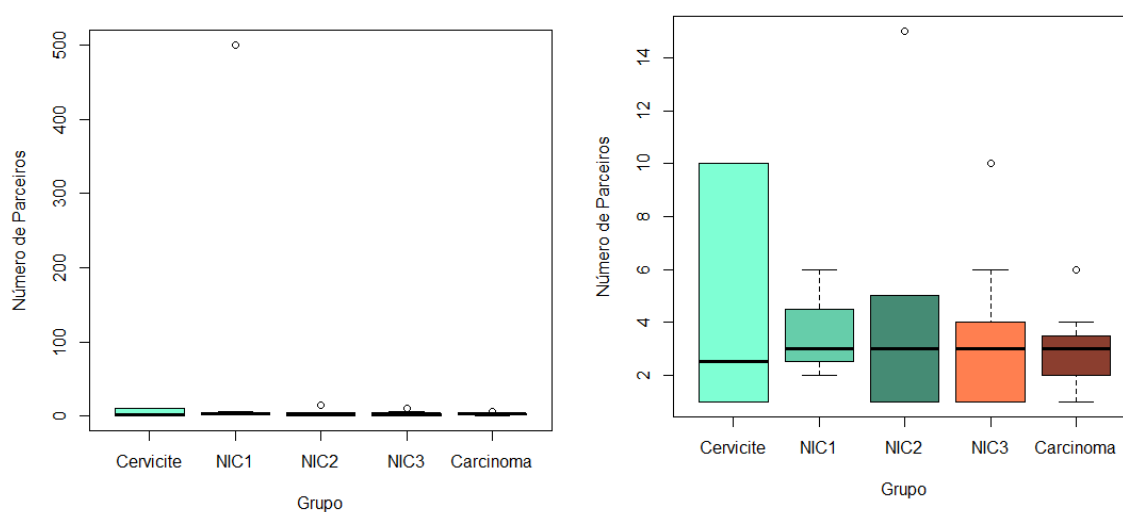


Tabela 2 – Medidas descritivas para idade de início da vida sexual nos grupos

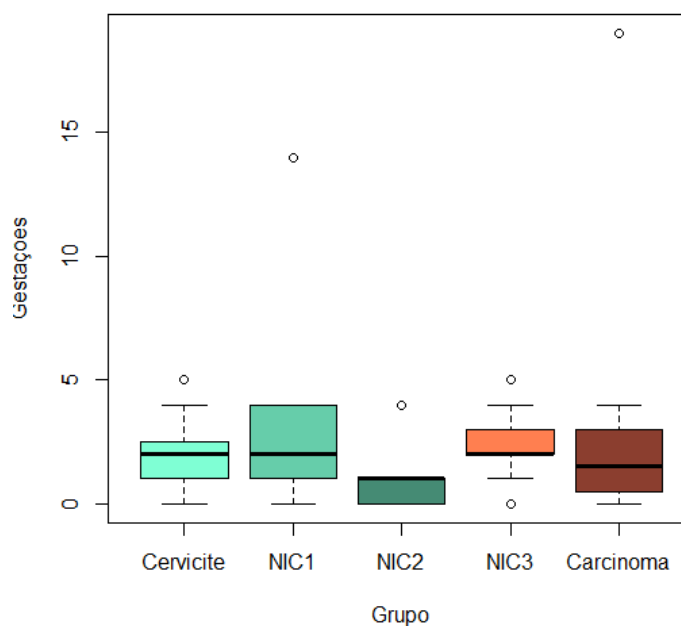
Idade de início	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	17	2	14	15	16	19	19	11
NIC 1	18	3	14	16	18	19	23	9
NIC 2	19	3	14	18	20	22	23	8
NIC 3	16	2	12	15	17	17	24	17
Carcinoma	16	2	14	15	16	18	18	7

Conforme o Gráfico 2 e a Tabela 2, pode ser notado que as idades de início da vida sexual das pacientes não parecem diferir significativamente. Tanto a média como a mediana em cada grupo são próximas e não diferem tanto de um grupo para o outro.

Gráfico 3 – Distribuição do número de parceiros em cada grupo**Tabela 3 – Medidas descritivas para número de parceiros em cada grupo**

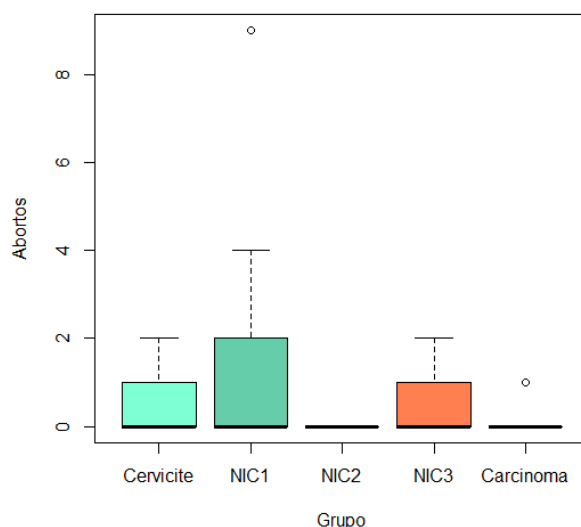
Parceiros	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	4	4	1	1	3	8	10	10
NIC 1	4	2	2	3	3	5	6	7
NIC 2	5	5	1	2	3	5	15	6
NIC 3	4	3	1	1	3	4	10	17
Carcinoma	3	2	1	2	3	4	6	7

Através do Gráfico 3 e a Tabela 3, pode ser notado que o número de parceiros das pacientes parece diferir entre grupos, mas isso se deve ao fato de existir um *outlier* no grupo NIC 1. O gráfico à esquerda considera o *outlier* e o da direita não. Se tal valor atípico for removido, os grupos ficam parecidos entre si. As medidas descritivas para todos os grupos se encontram na Tabela 3.

Gráfico 4 – Distribuição do número de gestações nos grupos**Tabela 4** – Medidas descritivas para número de gestações nos grupos

Gestações	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	2	1	0	1	2	2	5	12
NIC 1	3	4	0	1	2	4	14	10
NIC 2	1	1	0	0	1	1	4	8
NIC 3	2	1	0	2	2	3	5	21
Carcinoma	4	6	0	1	2	3	19	8

De acordo com o Gráfico 4 e a Tabela 4, pode ser visto que o número de gestações parece diferir de um grupo para o outro, pois os *boxplots* não se encontram muito alinhados, visto que suas medidas descritivas diferem um pouco no valor máximo e no desvio padrão.

Gráfico 5 – Distribuição do número de abortos para cada grupo**Tabela 5 – Medidas descritivas para número de abortos em cada grupo**

Abortos	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	1	1	0	0	0	1	2	8
NIC 1	2	3	0	0	0	2	9	10
NIC 2	0	0	0	0	0	0	0	8
NIC 3	0	1	0	0	0	1	2	19
Carcinoma	0	0	0	0	0	0	1	8

Conforme o Gráfico 5 e a Tabela 5 pode ser observado que o número de abortos parece diferir entre grupos, visto que os *boxplots* não se encontram tão alinhados e suas medidas descritivas diferem um pouco no máximo e no desvio padrão. Os valores na Tabela 5 não são de fato zero, mas são próximos desse valor.

Os valores atípicos que apareceram nos *boxplots* já foram verificados em termos de adequabilidade.

As variáveis qualitativas denominadas tabagismo e alcoolismo podem ser vistas como binárias, ou seja, com resposta positiva ou negativa. Poucas pacientes responderam a essas questões. Por exemplo, segunda a Tabela 6, apenas 9 de 17 pacientes responderam se são ou não fumantes.

As Tabelas 6 e 7 contêm, respectivamente, as proporções de mulheres que fumam e consomem bebida alcoólica em cada grupo, assim como quantas responderam sobre tais variáveis. Pode ser verificado que há poucas pacientes que ingerem bebida alcoólica no grupo cervicite. Já nos outros grupos não há mulheres que apresentam alcoolismo. A proporção de fumantes é aproximadamente a mesma

nos grupos.

Tabela 6 – Proporção de fumantes nos grupos

Tabagismo	Responderam	Total	Fumantes
Cervicite	9	17	33%
NIC 1	9	11	33%
NIC 2	7	11	29%
NIC 3	20	26	35%
Carcinoma	8	16	25%

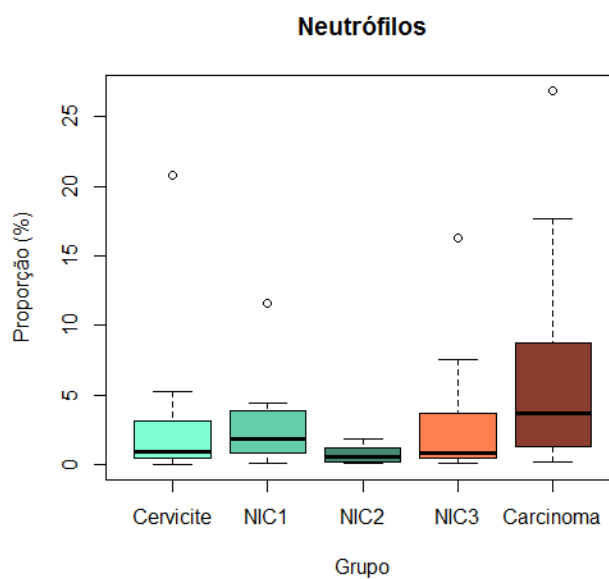
Tabela 7 – Proporção de pacientes com alcoolismo nos grupos

Alcoolismo	Responderam	Total	Consomem bebida alcoólica
Cervicite	10	17	10%
NIC 1	9	11	0%
NIC 2	7	11	0%
NIC 3	20	26	0%
Carcinoma	8	16	0%

O próximo passo é analisar as variáveis relacionadas às proporções de células obtidas através das biópsias, visto que o infiltrado inflamatório pode ter um papel importante na evolução da doença.

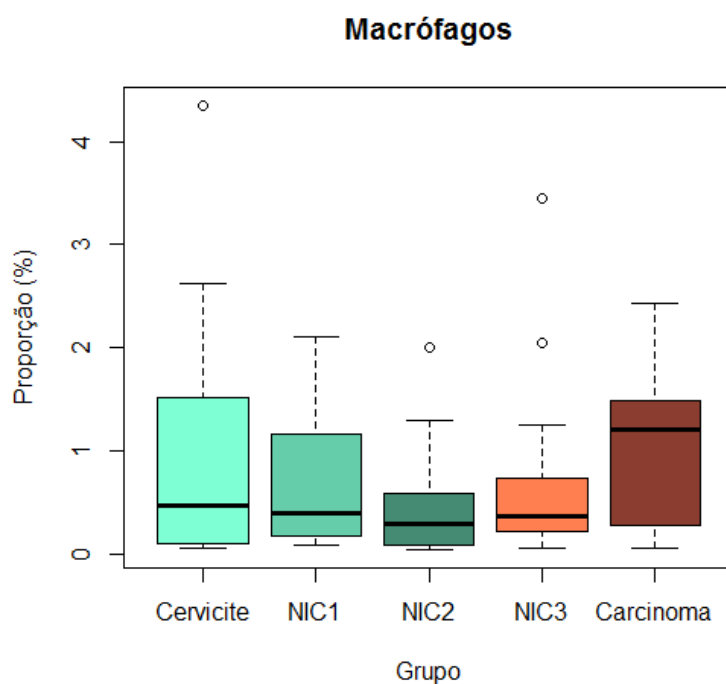
Supõe-se que deve haver uma relação entre o infiltrado inflamatório e a progressão da lesão. Dessa forma, será verificado se frequência de determinadas células muda de acordo com o grau da lesão.

A Tabela 8 fornece uma descrição da variável proporção de neutrófilos segundo grupo. Os próximos gráficos apresentam o grupo no eixo horizontal e a proporção observada das células (porcentagem em relação ao total de células no infiltrado inflamatório) no eixo vertical.

Gráfico 6 – Distribuição da proporção de neutrófilos nos grupos**Tabela 8 – Medidas descritivas para a proporção de neutrófilos nos grupos**

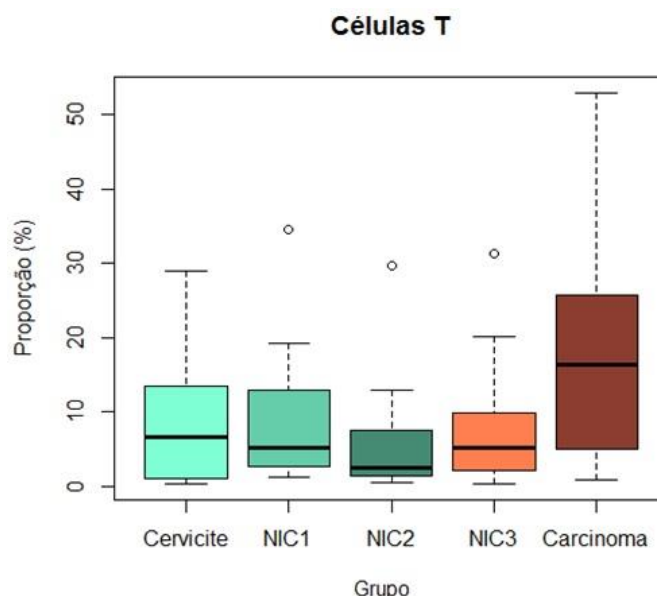
Neutrófilos	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	2,7	5,0	0,0	0,5	0,9	3,2	20,8	17
NIC 1	3,2	3,4	0,1	0,9	2,6	4,0	11,6	10
NIC 2	0,8	0,6	0,1	0,2	0,7	1,1	1,9	10
NIC 3	2,8	3,8	0,1	0,5	0,9	3,7	16,3	23
Carcinoma	6,2	7,6	0,2	1,3	3,7	7,6	26,9	14

A proporção de neutrófilos parece ser maior no grupo carcinoma, pois este apresenta a maior média e mediana dentre os grupos conforme o Gráfico 6 e a Tabela 8.

Gráfico 7 – Distribuição da proporção de macrófagos nos grupos**Tabela 9** – Medidas descritivas para a proporção de macrófagos nos grupos

Macrófagos	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	0,9	1,2	0,0	0,1	0,5	1,5	4,4	17
NIC 1	0,8	0,8	0,1	0,2	0,6	1,3	2,1	10
NIC 2	0,5	0,6	0,0	0,1	0,2	0,5	2,0	10
NIC 3	0,6	0,8	0,0	0,2	0,4	0,7	3,5	23
Carcinoma	1,1	0,7	0,1	0,4	1,2	1,5	2,4	14

Considerando a proporção de macrófagos nos grupos, pode ser observado que principalmente a mediana do grupo carcinoma se destaca como sendo a maior dentre os cinco grupos de acordo com o Gráfico 7 e a Tabela 9.

Gráfico 8 – Distribuição da proporção de células T nos grupos**Tabela 10** – Medidas descritivas para a proporção de células T nos grupos

Células T	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	9,2	9,1	0,3	1,0	6,6	13,5	29,0	17
NIC 1	9,9	10,9	1,2	2,6	5,8	16,0	34,5	10
NIC 2	6,4	9,0	0,5	1,5	2,7	6,5	29,7	10
NIC 3	7,6	7,6	0,4	2,2	5,1	9,9	31,4	23
Carcinoma	19,3	16,5	0,9	6,3	16,4	24,7	52,9	14

Tanto a média como a mediana da proporção de células T do grupo carcinoma apresentam valores bem maiores que os outros grupos conforme o Gráfico 8 e a Tabela 10.

6. Comparação de medianas

Uma forma de comparar as distâncias das medianas entre os grupos é utilizando a técnica de ordenação de medianas (De Campos et.al., 2014). Como foi possível observar que o maior destaque ocorre no grupo com carcinoma, será realizada uma comparação entre pacientes com e sem carcinoma considerando suas proporções de neutrófilos macrófagos e células T.

Assim, os grupos cervicite, NIC 1, NIC 2 e NIC 3 foram agrupados, formando o grupo sem carcinoma, denotado por GS, e o grupo com pacientes apresentando carcinoma, denominado GC. A hipótese de interesse é verificar se a mediana da

proporção de neutrófilos, macrófagos e células T é menor no GS. Ou seja, buscamos testar:

$$H_0: \text{Mediana}_{(GS)} < \text{Mediana}_{(GC)}.$$

O teste fornece como resultado uma medida denominada confiança e tem origem em métodos não paramétricos. Essa medida auxilia na verificação de diferenças entre grupos. A única suposição envolvida nesse método é a de independência entre as observações.

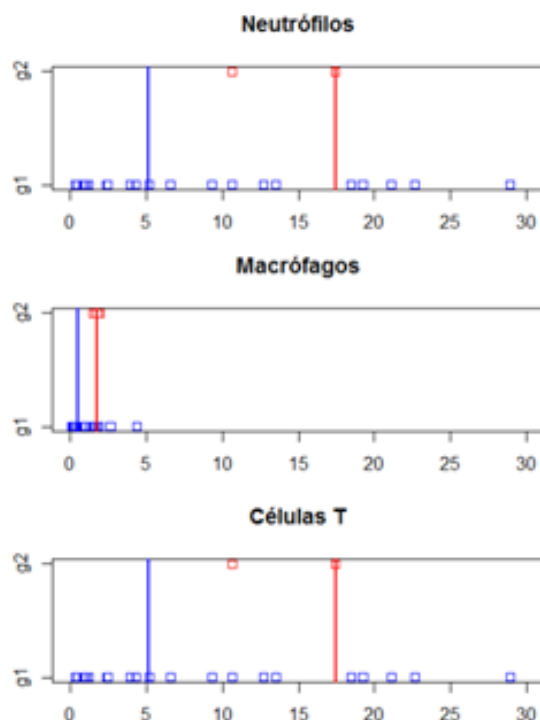
Tabela 11 – Medidas de confiança para a hipótese de que a mediana do GS é menor que a do GC

Tipo de célula	Confiança
Neutrófilos	70%
Macrófagos	86%
Células T	70%

Conforme a Tabela 11, a mediana da proporção de neutrófilos do GS é menor que a mediana do GC com 70% de confiança para a frequência de neutrófilos. Quanto maior for o valor para essa medida de confiança, maior é a evidência em favor da hipótese de que a mediana da proporção de neutrófilos no GS é menor do que no GC. Agora, ao se realizar essa mesma análise só que considerando as proporções de macrófagos e, em seguida, células T, são obtidos outros valores de confiança.

Considerando cada uma dessas variáveis, neutrófilos, macrófagos e células T, isto é, aplicando a ordenação de medianas para cada um desses casos, pode ser verificado que a confiança para a hipótese em questão foi superior a 70%. Ou seja, é razoável dizer que a mediana da proporção desses tipos de células é menor no GS do que no GC. O Gráfico 9 mostra a distância entre as medianas de GS e GC para neutrófilos, macrófagos e células T.

Gráfico 9 – Gráficos para comparar a distância entre a mediana da proporção de células do GS e do GC



7. Correlações

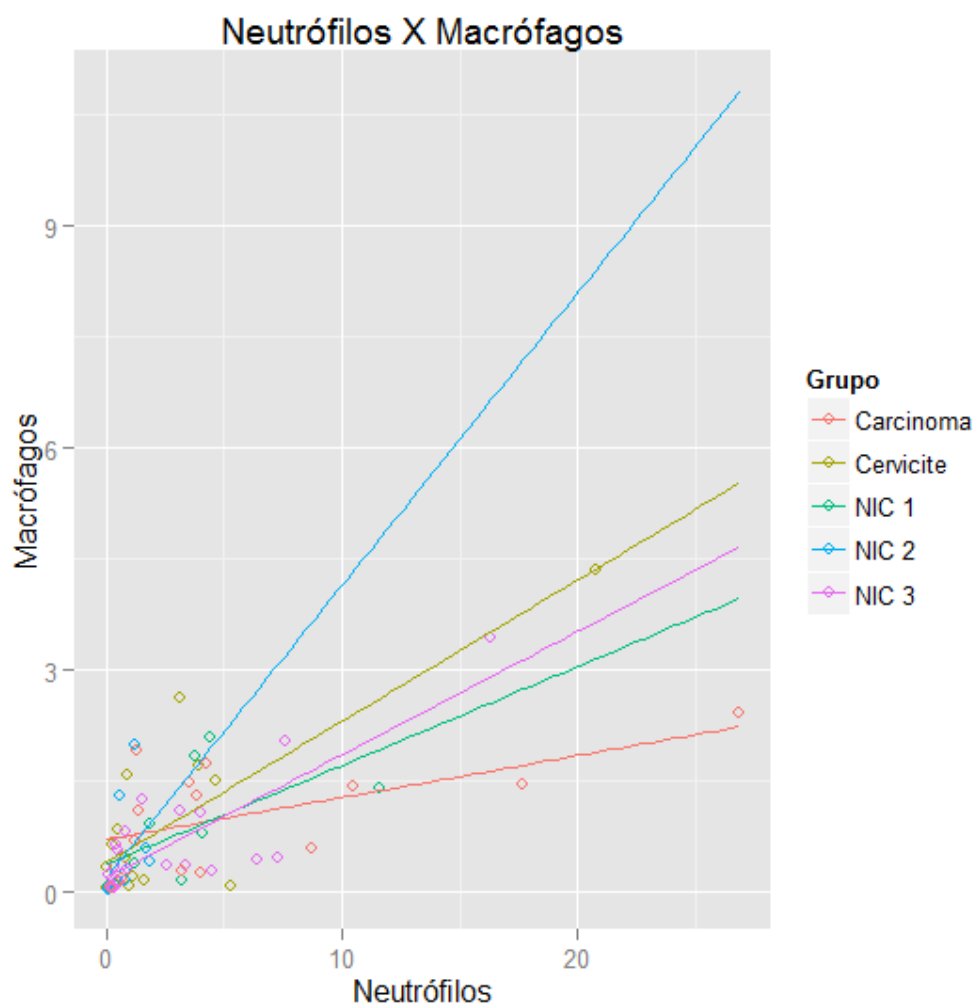
Nesse estudo, espera-se que exista uma correlação negativa entre as proporções de neutrófilos e células T e que exista uma correlação positiva entre as proporções de neutrófilos e macrófagos segundo a literatura. A Tabela 12 apresenta as correlações entre esses três tipos de células duas a duas.

Tabela 12 – Matriz de correlações entre as proporções das células de interesse

Correlações	Cervicite	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Carcinoma
Neutrófilos X Macrófagos	0,8	0,6	0,4	0,8	0,6
Macrófagos X Células T	0,8	0,8	1,0	0,6	0,3
Neutrófilos X Células T	0,7	0,1	0,3	0,3	-0,1

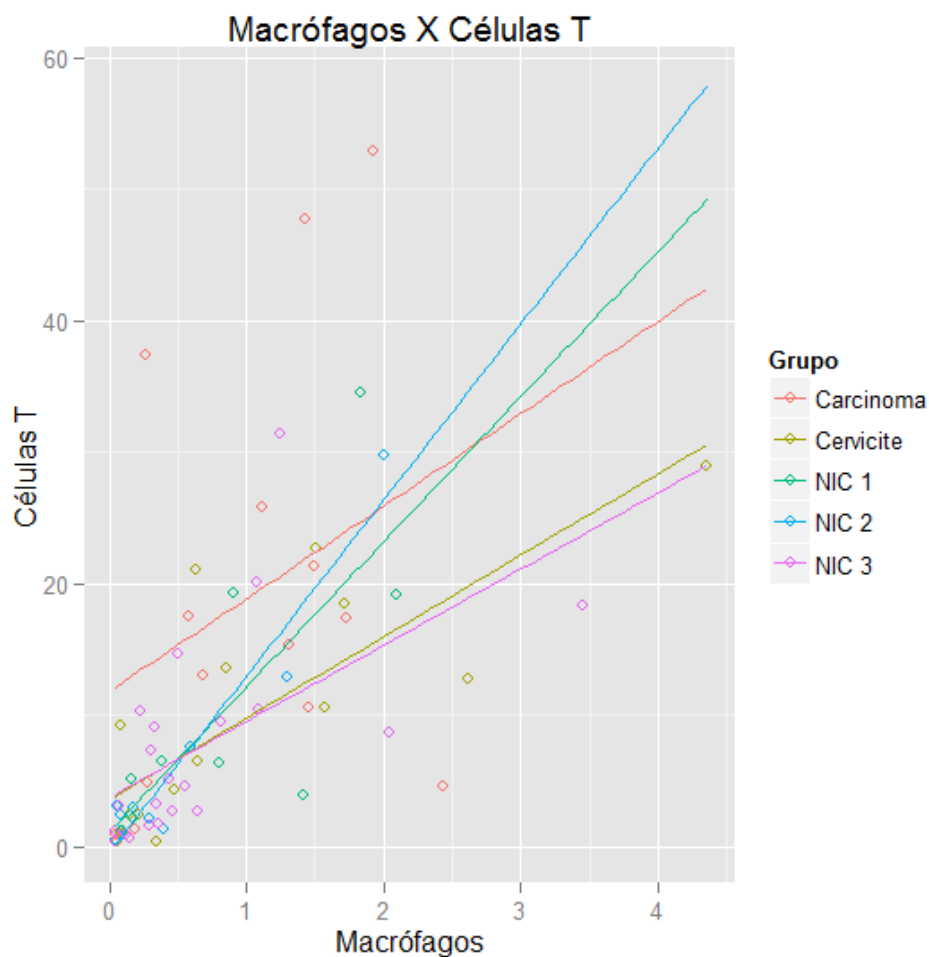
A partir dessa tabela, verifica-se que os coeficientes de correlação amostral para avaliar a associação de neutrófilos e macrófagos e entre macrófagos e células T apresentam valores positivos em todos os grupos. Entretanto, ao se considerar a associação entre neutrófilos e células T, o coeficiente é negativo para o grupo carcinoma. Os gráficos 10 a 12 auxiliam na compreensão desses valores de correlação.

Gráfico 10 – Gráfico de dispersão entre a proporção de neutrófilos e macrófagos

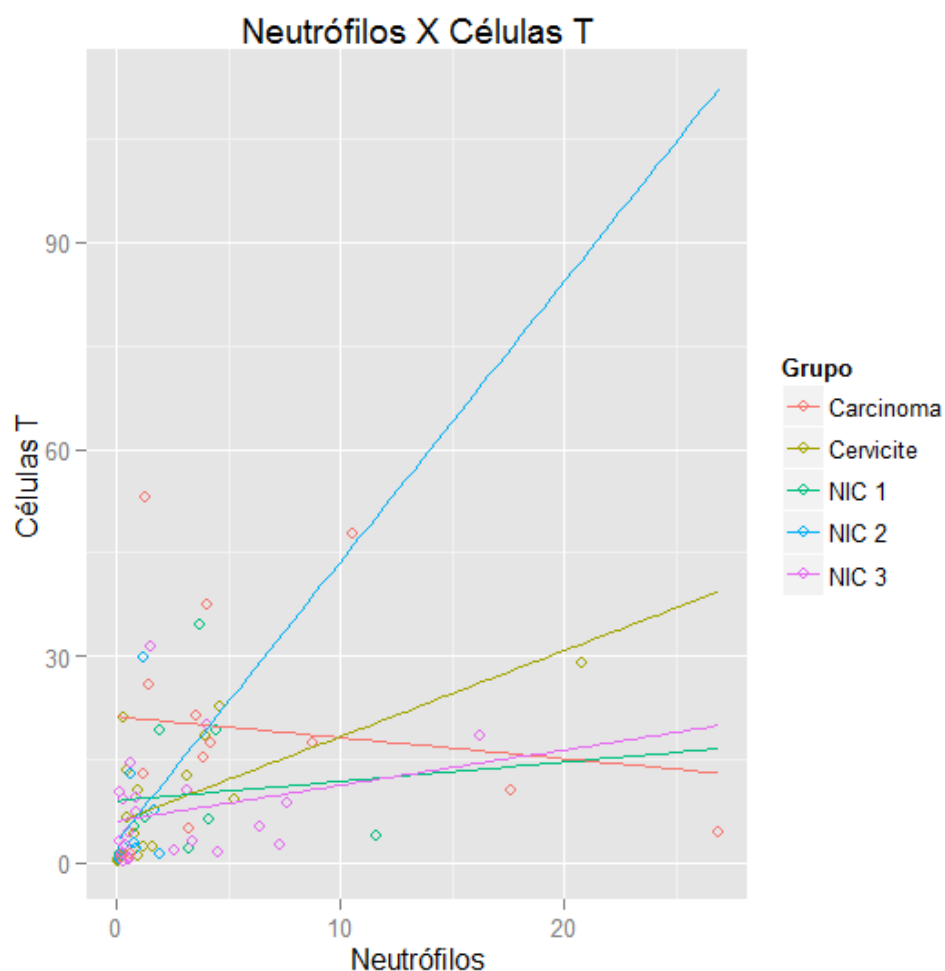


De acordo com o Gráfico 10, as duas variáveis parecem ter associação positiva direta conjuntamente, pois o gráfico sugere que o aumento na proporção de neutrófilos ocorre com o crescimento da proporção de macrófagos, principalmente no grupo cervicite.

Gráfico 11 – Gráfico de dispersão entre a proporção de macrófagos e células T



Conforme o Gráfico 11, o aumento na proporção de macrófagos ocorre com o crescimento da proporção de células T, visto que as retas de regressão, construídas em caráter exploratório, têm inclinação positiva.

Gráfico 12 – Gráfico de dispersão entre a proporção de neutrófilos e células T

Segundo o Gráfico 12, as retas de regressão não parecem sugerir a ocorrência de um aumento na proporção de células T à medida que a proporção de neutrófilos cresce em NIC 1, NIC 3 e carcinoma. Entretanto, as retas dos grupos cervicite e NIC 2 sugerem que existe aumento. Em particular, no grupo carcinoma, parece ocorrer uma associação negativa e isso é verificado também através do cálculo do coeficiente de correlação, que resultou no valor -0,10.

8. Gráficos de percentis

Nessa seção serão apresentados gráficos de percentis para a proporção de células. Tais gráficos fornecem uma visualização de como é a variável resposta em cada grupo segundo valores de referência chamados percentis. São medidas que

dividem os valores amostrais em partes proporcionais. Por exemplo, o percentil 0,25 separa os valores da amostra de tal forma que 25% dos elementos sejam menores do que ele e 75% sejam maiores que ele. A mediana é o percentil 0,50. Tal valor divide a amostra em duas partes iguais, uma com valores menores que a mediana e outra com valores maiores do que ela.

Dessa forma, os cinco grupos podem ser comparados para analisar o quão diferentes são suas proporções de células a partir dos gráficos de percentis. Pode-se observar que a partir dos Gráficos 13 a 15, nos percentis iniciais os grupos parecem ser iguais, mas podem diferir se outros percentis forem considerados.

Gráfico 13 – Gráfico de percentis para a proporção de neutrófilos segundo grupo

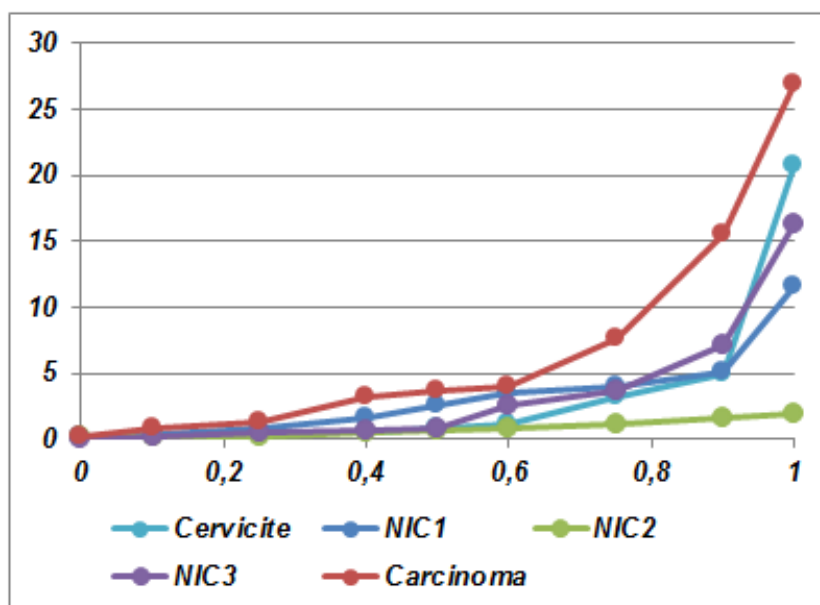


Tabela 13 – Medidas resumo para a proporção de neutrófilos segundo grupo

Neutrófilos	Cervicite	NIC1	NIC2	NIC3	Carcinoma
1º quartil	0,5	0,9	0,2	0,5	1,3
Mediana	0,9	2,6	0,7	0,9	3,7
3º quartil	3,2	4,0	1,1	3,7	7,6
Média	2,7	3,2	0,8	2,8	6,2
EP	0,3	0,3	0,1	0,2	0,5

De acordo com o Gráfico 13, a proporção de neutrófilos parece ser sempre maior no grupo com carcinoma. Para qualquer percentil a proporção de neutrófilos nesse grupo é superior aos correspondentes valores de percentis de outros grupos.

A Tabela 13 auxilia na interpretação do Gráfico 13, uma vez que fornece algumas medidas descritivas sobre a proporção de neutrófilos.

Gráfico 14 – Gráfico de percentis para a proporção de macrófagos segundo grupo

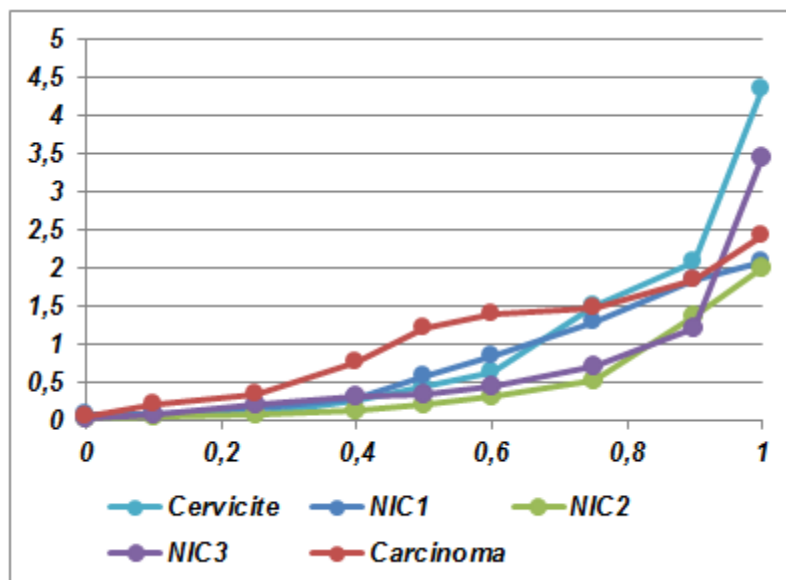
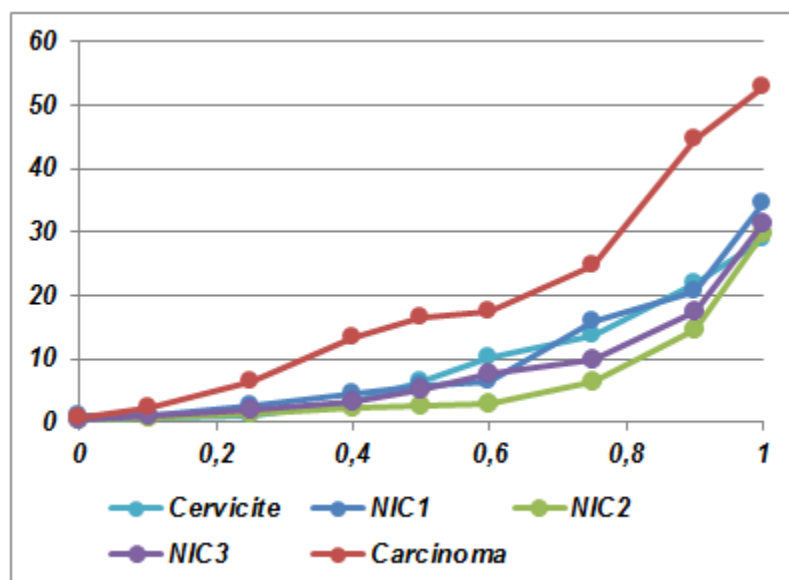


Tabela 14 – Medidas resumo para a proporção de macrófagos segundo grupo

Macrófagos	Cervicite	NIC1	NIC2	NIC3	Carcinoma
1º quartil	0,1	0,2	0,1	0,2	0,4
Mediana	0,5	0,6	0,2	0,4	1,2
3º quartil	1,5	1,3	0,5	0,7	1,5
Média	0,9	0,8	0,5	0,6	1,1
EP	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1

Segundo o Gráfico 14, o grupo com carcinoma parece apresentar maiores proporções de macrófagos ao longo dos percentis, mas nos percentis finais é ultrapassado pelo grupo cervicite e NIC 3. A Tabela 14 fornece algumas medidas descritivas sobre a proporção de macrófagos.

Gráfico 15 – Gráfico de percentis para a proporção de células T segundo grupo**Tabela 15** – Medidas resumo para a proporção de células T segundo grupo

Células T	Cervicite	NIC1	NIC2	NIC3	Carcinoma
1º quartil	1,0	2,6	1,5	2,2	6,3
Mediana	6,6	5,8	2,7	5,1	16,4
3º quartil	13,5	16,0	6,5	9,9	24,7
Média	9,2	9,9	6,4	7,6	19,3
EP	0,5	1,1	0,9	0,3	1,2

Conforme o Gráfico 15, o grupo carcinoma é o que apresenta maiores proporções de células T, visto que sua curva ao longo dos percentis está sempre acima das dos outros grupos. A Tabela 15 fornece algumas medidas descritivas sobre a proporção de células T.

8. Regressão logística

De acordo com a análise descritiva, o grupo carcinoma parece ser o que mais difere, em valores de proporções de células, em relação aos outros grupos. Seria razoável dividir as pacientes em dois grupos, um com pacientes sem carcinoma (ao agrupar lesões do tipo cervicite, NIC 1, NIC 2 e NIC 3) e outro apenas com pacientes apresentando carcinoma invasor.

Com a formação desses dois grupos, é possível recorrer à técnica de regressão logística (Kutner et. al., 2004), visto que consiste num método com variável resposta binária, ou seja, resposta sucesso ou fracasso. As pacientes sem carcinoma são codificadas por 0 e as com carcinoma, por 1. Tal classificação é guardada e usada apenas ao final da regressão logística para compará-la com a classificação obtida pelo método.

A regressão logística fornece um valor entre 0 e 1 para cada paciente com base nas variáveis explicativas do estudo, denotada por $p(x)$. Quanto mais próxima essa resposta for de 0, mais adequado será dizer que a paciente pertence ao grupo sem carcinoma. Por outro lado, quanto mais próxima a resposta for próxima de 1, maior é a plausibilidade da paciente estar no grupo com carcinoma.

A regra de separação pode ser vista na Tabela 16. Foi escolhido o valor de 0,5 por ele se situar exatamente entre 0 e 1, mas poderia ser outro valor também. Então esse valor será utilizado como corte para classificar a pessoa em com ou sem carcinoma. Se a regressão logística fornecer um valor acima de 0,5 para $p(x)$, a paciente será classificada como sendo do grupo com carcinoma. Caso contrário, será classificada no grupo sem carcinoma.

Tabela 16 – Regra de classificação do grupo da paciente

Probabilidade calculada	Classificação
$P(x) < 0,50$	Sem carcinoma
$P(x) \geq 0,50$	Com carcinoma

Ao aplicar o método, foi obtida a Tabela 17, que informa quais variáveis explicativas foram significativas levando em consideração somente as variáveis sobre proporções de células.

Tabela 17 – Coeficientes estimados da regressão logística considerando as variáveis sobre proporções de células

	Coeficiente	Limite inferior	Limite superior	Erro padrão	Valor P	
Intercepto	-2,9	-4,2	-1,6	0,7	<0,01	***
Neutrófilos	0,3	0,0	0,5	0,1	0,02	*
Macrófagos	9,1	-8,9	27,1	9,2	0,32	
Células T	0,1	0,0	0,2	0,0	0,02	*
Macrófagos 1	-11,3	-30,3	7,7	9,7	0,24	
Macrófagos 2	-10,3	-29,6	9,0	9,9	0,30	

Considerando como variáveis explicativas apenas as proporções de células, somente as de neutrófilos (valor $P = 0,02$) e células T (valor $P = 0,02$) foram indicadas como significativas na predição do grupo paciente em com ou sem carcinoma, pois os coeficientes associados a essas variáveis foram altamente significativos. A proporção de acertos nesse modelo foi de 89% (sendo que houve 98% de acertos no grupo sem carcinoma e 46% de acertos no grupo com carcinoma).

Para interpretar os coeficientes significativos, basta aplicar a função exponencial em cada um deles. Por exemplo, a chance da paciente ser do grupo com carcinoma é multiplicada por $e^{0,3} = 1,34$ a cada acréscimo de uma unidade na proporção de neutrófilos, mantendo as outras variáveis fixas. Para células T, essa chance é multiplicada por $e^{0,1} = 1,10$, mantendo as outras variáveis constantes. Outro modelo que pode ser construído é aquele que considera variáveis do questionário também.

Tabela 18 – Coeficientes da regressão logística considerando as variáveis do questionário e proporções de células

	Coeficiente	Limite inferior	Limite superior	Erro Padrão	Valor P
Intercepto	13,6	-11,4	38,6	12,7	0,29
Neutrófilos	0,7	-0,7	2,2	0,7	0,32
Células T	0,2	0,0	0,3	0,1	0,08
Idade	0,1	-0,2	0,4	0,2	0,49
Idade de início	-1,4	-3,1	0,3	0,9	0,11
Parceiros	-0,2	-1,0	0,7	0,4	0,68
Gestações	0,5	-0,9	1,9	0,7	0,48
Abortos	-7,0	-21,2	7,2	7,2	0,33
Tabagismo	-0,5	-4,8	3,8	2,2	0,82

Segundo a Tabela 18, apenas o coeficiente associado às células T foi significativo (valor $P < 0,10$) na predição do grupo da paciente. Assim, da Tabela 18, a chance da paciente pertencer ao grupo com carcinoma é multiplicada por $e^{0,2} = 1,22$ (aumenta 22%) a cada acréscimo de uma unidade na proporção de células T, mantendo as outras variáveis constantes. A proporção de acertos nesse modelo foi de 82% (sendo que houve 82% de acertos no grupo sem carcinoma e 86% de acertos no grupo com carcinoma, entretanto houve muitas observações faltantes).

Deve-se salientar que tal análise foi realizada em caráter exploratório.

10. Análise bayesiana

A abordagem bayesiana foi utilizada para comparar os grupos com relação aos neutrófilos, macrófagos e células T. Ela é um recurso alternativo aos testes de significância usuais.

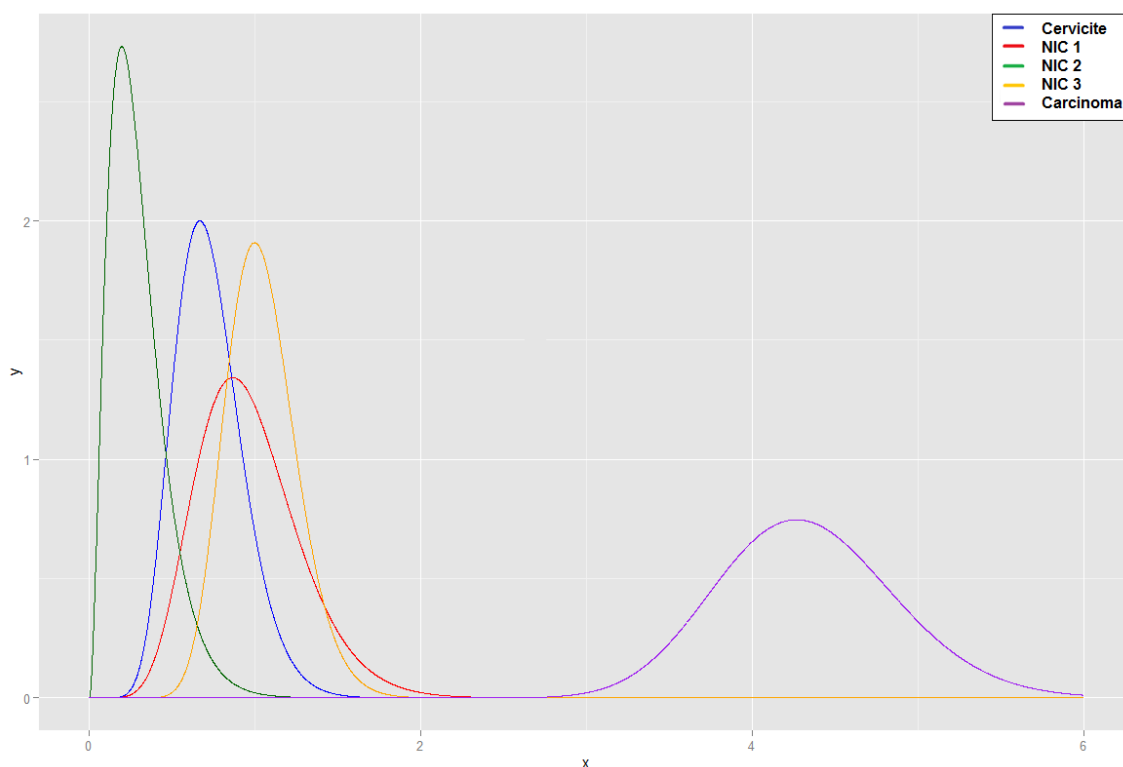
Ao invés de proporções, foram consideradas contagens de células nessa seção. O Gráfico 16 ilustra as curvas da distribuição *a posteriori* da taxa de neutrófilos para os cinco grupos. Foram consideradas, nessa análise, distribuição Gama *a priori* e Poisson para os dados de contagem.

Mais precisamente, foi suposto que as contagens de células de neutrófilos das pacientes seguiam uma distribuição Poisson. Considerando uma distribuição *a priori* Gama para a taxa de neutrófilos por 10.000 células, obtém-se uma distribuição Gama *a posteriori* também (DeGroot and Schervish, 2011). Dessa forma, todas as curvas que aparecem nos Gráficos 16 a 18 apresentam distribuições Gama *a posteriori*.

O eixo horizontal representa a taxa de neutrófilos por 10.000 células e o eixo vertical, a densidade da distribuição Gama *a posteriori* de cada grupo. As esperanças e variâncias *a posteriori* das taxas de neutrófilos macrófagos e células T estão contidas na Tabela 19.

Tabela 19 – Esperanças e variâncias *a posteriori* para cada tipo de célula segundo grupo

	Neutrófilos		Macrófagos		Células T	
	Média	Variância	Média	Variância	Média	Variância
Cervicite	0,73	0,04	0,34	0,02	1,86	0,11
NIC 1	0,97	0,10	0,29	0,03	2,17	0,22
NIC 2	0,30	0,03	0,20	0,02	1,43	0,14
NIC 3	1,04	0,05	0,36	0,02	2,99	0,13
Carcinoma	4,33	0,29	1,13	0,08	20,32	1,35

Gráfico 16 – Distribuição da taxa de neutrófilos segundo grupo

Conforme o Gráfico 16, o grupo carcinoma é o que está com curva de distribuição mais distante dos outros grupos. Para esse grupo, a distribuição da taxa de neutrófilos se concentra em valores maiores que 2,5 no eixo horizontal, diferentemente dos demais grupos. Isso pode ser verificado por meio de cálculos de probabilidades contidos na Tabela 20.

Tabela 20 – Hipóteses testadas para a taxa de neutrófilos

$P(\theta_1 < \theta_2) = 0,738$			
$P(\theta_1 < \theta_3) = 0,054$	$P(\theta_2 < \theta_3) = 0,022$		
$P(\theta_1 < \theta_4) = 0,859$	$P(\theta_2 < \theta_4) = 0,599$	$P(\theta_3 < \theta_4) = 0,994$	
$P(\theta_1 < \theta_5) = 1,000$	$P(\theta_2 < \theta_5) = 1,000$	$P(\theta_3 < \theta_5) = 1,000$	$P(\theta_4 < \theta_5) = 1,000$

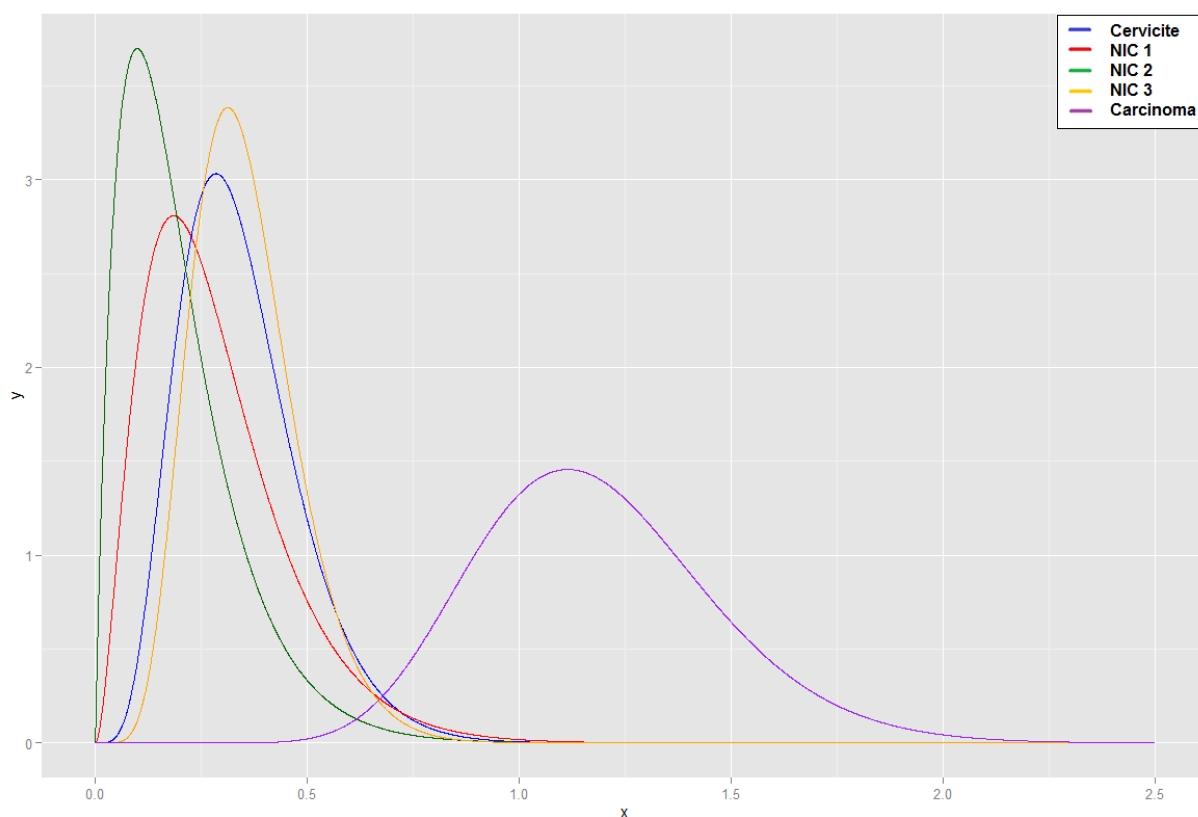
Na Tabela 20, os símbolos θ_1 , θ_2 , θ_3 , θ_4 e θ_5 são parâmetros que representam a taxa de neutrófilos por 10.000 células para os grupos cervicite, NIC 1, NIC 2, NIC 3 e carcinoma, respectivamente. Foram calculadas probabilidades *a posteriori* para comparar taxas entre grupos.

Por exemplo, com probabilidade 0,738, a taxa de neutrófilos por 10.000 células no grupo cervicite é menor que a em NIC 1. Isso pode ser observado no

Gráfico 16, no qual a distribuição do grupo cervicite (em azul) se encontra mais à esquerda da NIC 1 (em vermelho). Os mesmos procedimentos serão realizados para a contagem de macrófagos e células T, usando as mesmas suposições.

Para testar hipóteses de igualdade entre as taxas dos grupos foi utilizada a técnica denominada FBST, *Full Bayesian Significance Test* (Pereira and Stern, 1999). É um teste que fornece como resultado uma medida denominada evidência, que possui significado similar ao valor p. Uma hipótese de interesse seria testar se as taxas de neutrófilos são as mesmas em todos os grupos ($H_0: \theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = \theta_4 = \theta_5$). Aplicando o FBST, o valor de evidência obtido foi zero, indicando que os grupos não têm taxas de neutrófilos iguais.

Outra hipótese testada foi a de taxas de neutrófilos iguais em grupos sem carcinoma ($H_0: \theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = \theta_4$). O FBST forneceu medida de evidência de 0,175 para essa hipótese. Quanto mais próximo de zero for o valor da evidência, maior é a força com que a hipótese nula é rejeitada. Em seguida, será realizado o mesmo procedimento, só que considerando a taxa de macrófagos.

Gráfico 17 – Distribuição da taxa de macrófagos segundo grupo

De acordo com o Gráfico 17, o grupo carcinoma é o que possui distribuição Gama o mais distante das curvas dos outros grupos.

Tabela 21 – Hipóteses testadas para a taxa de macrófagos

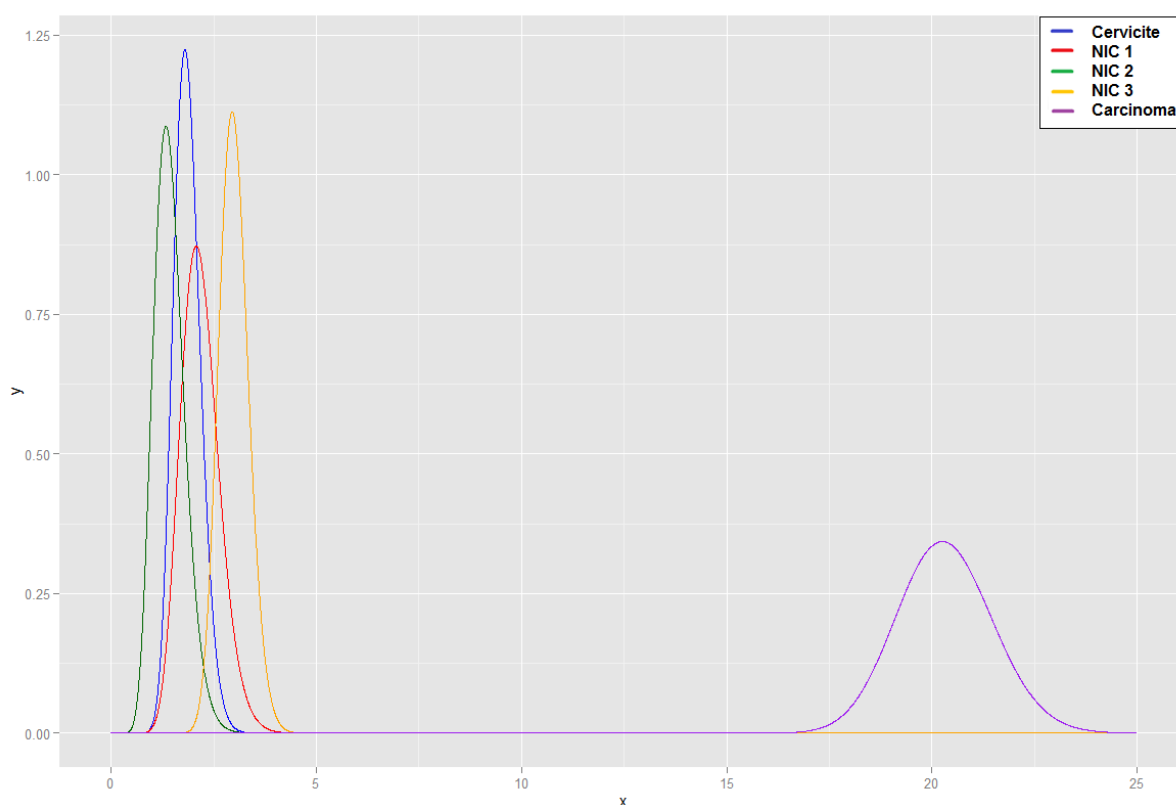
$P(\theta_1 < \theta_2) = 0,367$			
$P(\theta_1 < \theta_3) = 0,211$	$P(\theta_2 < \theta_3) = 0,335$		
$P(\theta_1 < \theta_4) = 0,539$	$P(\theta_2 < \theta_4) = 0,669$	$P(\theta_3 < \theta_4) = 0,820$	
$P(\theta_1 < \theta_5) = 0,998$	$P(\theta_2 < \theta_5) = 0,997$	$P(\theta_3 < \theta_5) = 0,999$	$P(\theta_4 < \theta_5) = 0,997$

Através da Tabela 21 podem ser obtidas probabilidades para algumas hipóteses de interesse. Verificou-se um padrão não usual para as comparações envolvendo NIC 2, ou seja, o teste indicou que a taxa de macrófagos de NIC 2 é a menor de todas. Seria esperado que essa contagem fosse aumentando conforme a progressão da severidade da lesão, isto é, a menor taxa de macrófagos deveria ser do grupo cervicite, seguido do NIC 1, NIC 2, NIC 3 e carcinoma. Entretanto, segundo a literatura, NIC 2 é uma classificação instável porque consiste num meio termo

entre as classificações de NIC 1 e NIC 3. Tal fato pode justificar esse padrão atípico.

Foi aplicado o FBST, para testar algumas hipóteses precisas. Para a hipótese de taxas de macrófagos iguais em todos os grupos ($H_0: \theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = \theta_4 = \theta_5$) foi obtida uma evidência de 0,013, que é bem próxima de zero, o que leva a rejeitar tal hipótese. Já a hipótese de taxas de macrófagos iguais para grupos sem carcinoma ($H_0: \theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = \theta_4$) a evidência calculada foi de 0,892, indicando que os grupos podem apresentar taxas de macrófagos iguais.

Gráfico 18 – Distribuição da taxa de células T segundo grupo



Por fim, o mesmo método será aplicado à taxa de células T das pacientes. A partir do Gráfico 18, novamente, verifica-se um distanciamento do grupo carcinoma em termos de distribuição *a posteriori*.

Tabela 22 – Hipóteses testadas para a taxa de células T

$P(\theta_1 < \theta_2) = 0,707$			
$P(\theta_1 < \theta_3) = 0,194$	$P(\theta_2 < \theta_3) = 0,104$		
$P(\theta_1 < \theta_4) = 0,989$	$P(\theta_2 < \theta_4) = 0,913$	$P(\theta_3 < \theta_4) = 0,997$	
$P(\theta_1 < \theta_5) = 1,000$	$P(\theta_2 < \theta_5) = 1,000$	$P(\theta_3 < \theta_5) = 1,000$	$P(\theta_4 < \theta_5) = 1,000$

Ao aplicar o FBST para a hipótese de igualdade de taxas de células T nos grupos ($H_0: \theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = \theta_4 = \theta_5$), foi obtida uma evidência igual a zero o que leva à rejeição dessa hipótese. Já o FBST para a hipótese de igualdade de taxas de células T entre grupos sem carcinoma ($H_0: \theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = \theta_4$) forneceu evidência igual a 0,059, o que leva à rejeição da hipótese.

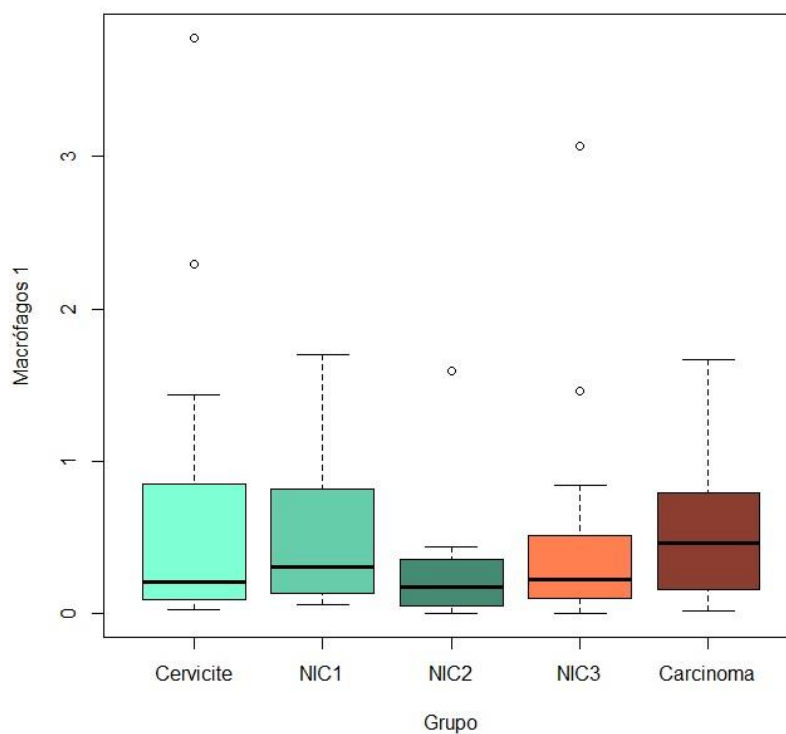
11. Conclusões

De acordo com os gráficos apresentados nesse estudo, pode ser observado que o grupo carcinoma é o que apresenta maiores sinais de aumento na proporção de neutrófilos, macrófagos e células T. Verificou-se que há correlações positivas entre neutrófilos e macrófagos e entre macrófagos e células T nos cinco grupos. Já a correlação entre neutrófilos e células T forneceu valor negativo apenas no grupo carcinoma (coeficiente de correlação = - 0,10).

Com base na regressão logística, pode ser verificado que as proporções de neutrófilos e células T são relevantes na predição da paciente nos grupos com ou sem carcinoma. A proporção desses tipos de células pode ter relação com o desenvolvimento de câncer de colo uterino.

Através do FBST pode ser verificado que o grupo carcinoma é o que apresenta distribuição mais distante dos outros grupos e com maiores taxas de neutrófilos, macrófagos e células T por 10.000 células.

Apêndice

Gráfico A.1 - Distribuição de macrófagos 1 segundo grupo**Tabela A.1** – Medidas descritivas para a proporção de macrófagos 1

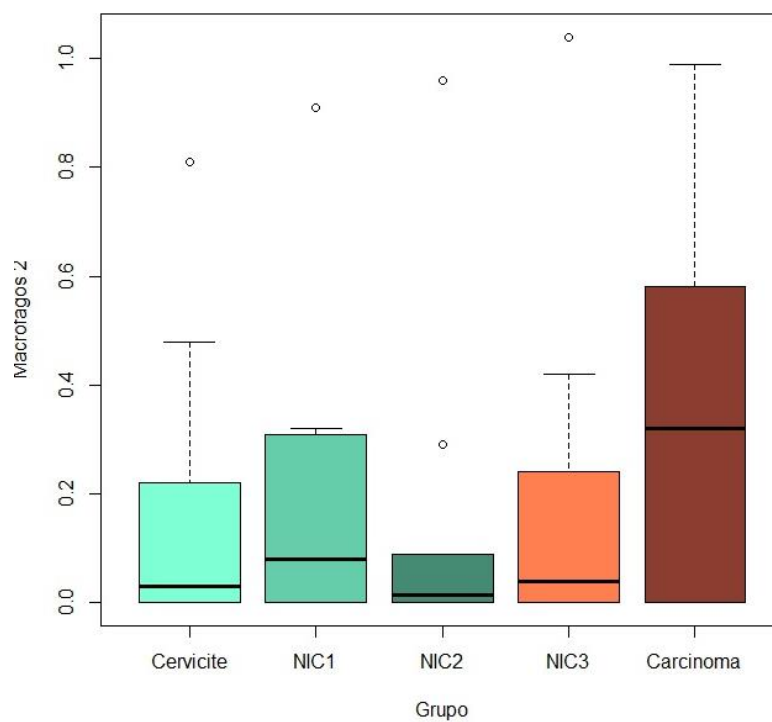
Macrófagos 1	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	0,72	1,01	0,03	0,09	0,21	0,85	3,78	17
NIC 1	0,54	0,54	0,06	0,14	0,30	0,82	1,70	10
NIC 2	0,32	0,47	0,00	0,06	0,18	0,35	1,59	10
NIC 3	0,47	0,68	0,00	0,12	0,22	0,49	3,07	22
Carcinoma	0,60	0,56	0,02	0,18	0,47	0,77	1,67	14

Legenda:

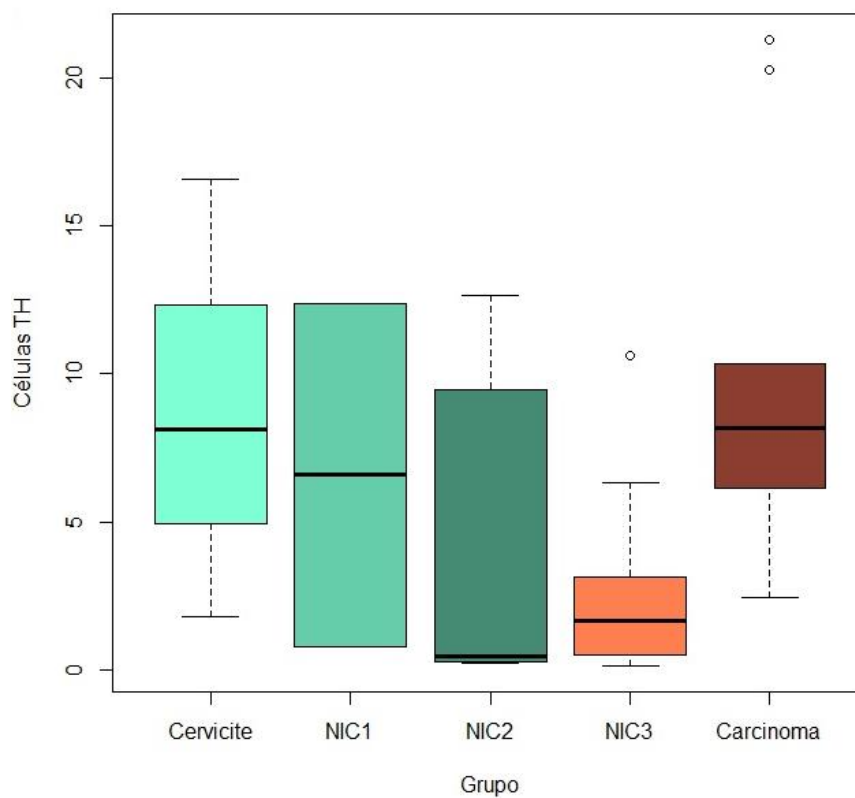
Q1: 1º quartil

Q3: 3º quartil

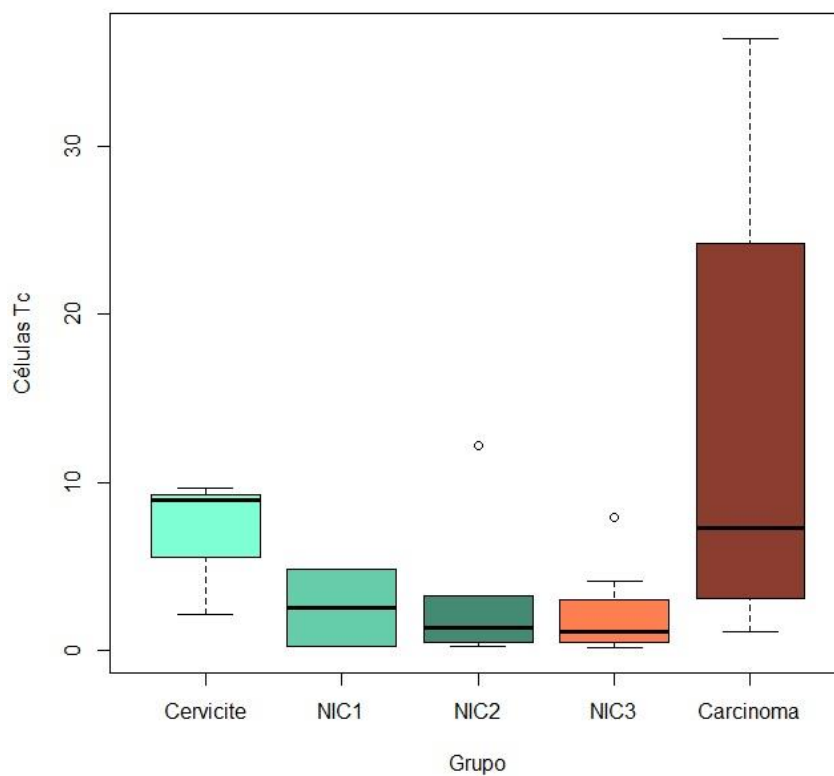
DP: desvio padrão

Gráfico A.2 - Distribuição de macrófagos 2 segundo grupo**Tabela A.2 – Medidas descritivas para a proporção de macrófagos 2**

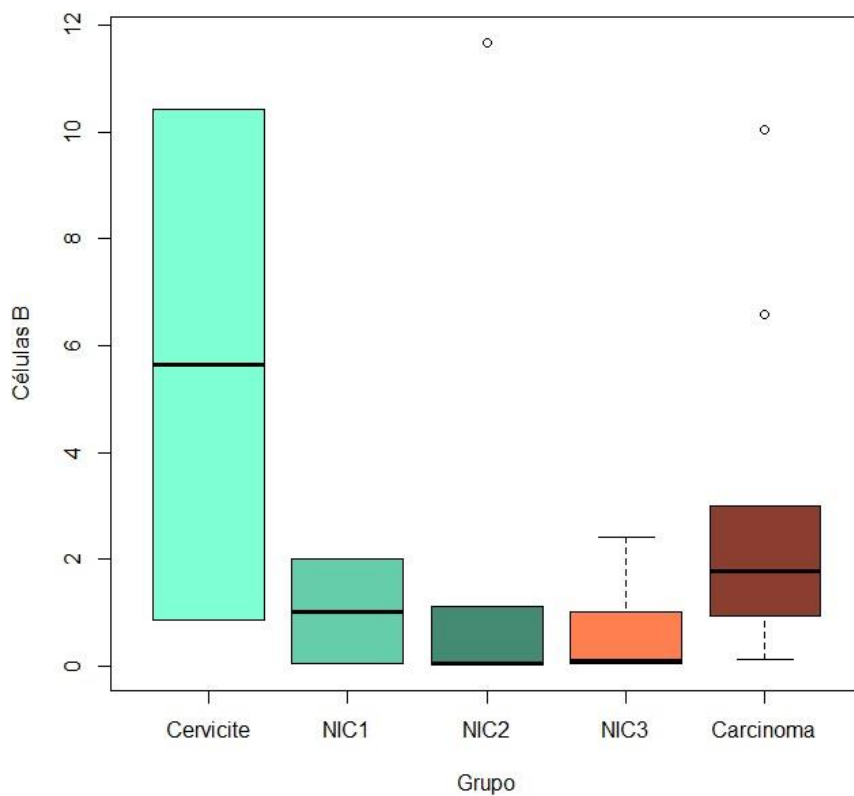
Macrófagos 2	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	0, 15	0, 23	0, 00	0, 00	0, 03	0, 22	0, 81	17
NIC 1	0, 19	0, 28	0, 00	0, 00	0, 08	0, 27	0, 91	10
NIC 2	0, 14	0, 30	0, 00	0, 00	0, 02	0, 09	0, 96	10
NIC 3	0, 14	0, 24	0, 00	0, 00	0, 04	0, 22	1, 04	22
Carcinoma	0, 35	0, 33	0, 00	0, 02	0, 32	0, 58	0, 99	14

Gráfico A.3 - Distribuição de células TH segundo grupo**Tabela A.3** – Medidas descritivas para a proporção de células TH

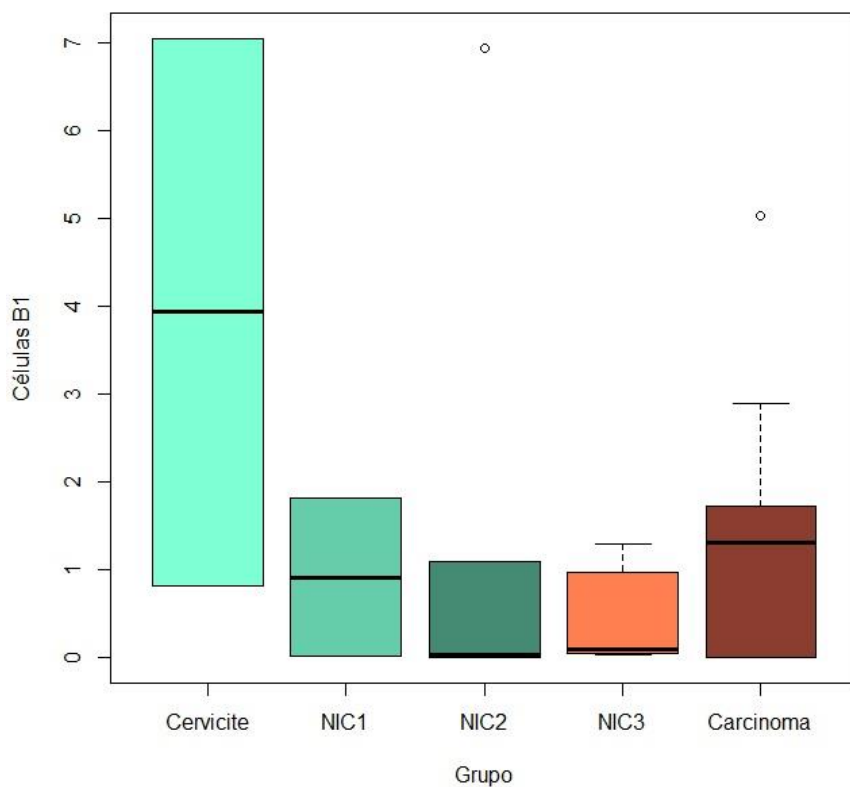
Células TH	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	8, 82	7, 41	1, 79	4, 95	8, 12	12, 34	16, 56	3
NIC 1	6, 58	8, 17	0, 80	3, 69	6, 58	9, 47	12, 36	2
NIC 2	4, 61	5, 99	0, 23	0, 27	0, 45	9, 46	12, 65	5
NIC 3	2, 93	3, 45	0, 12	0, 49	1, 67	3, 13	10, 63	9
Carcinoma	9, 80	6, 28	2, 42	6, 62	8, 16	10, 11	21, 30	10

Gráfico A.4 - Distribuição de células TC segundo grupo**Tabela A.4** – Medidas descritivas para a proporção de células TC

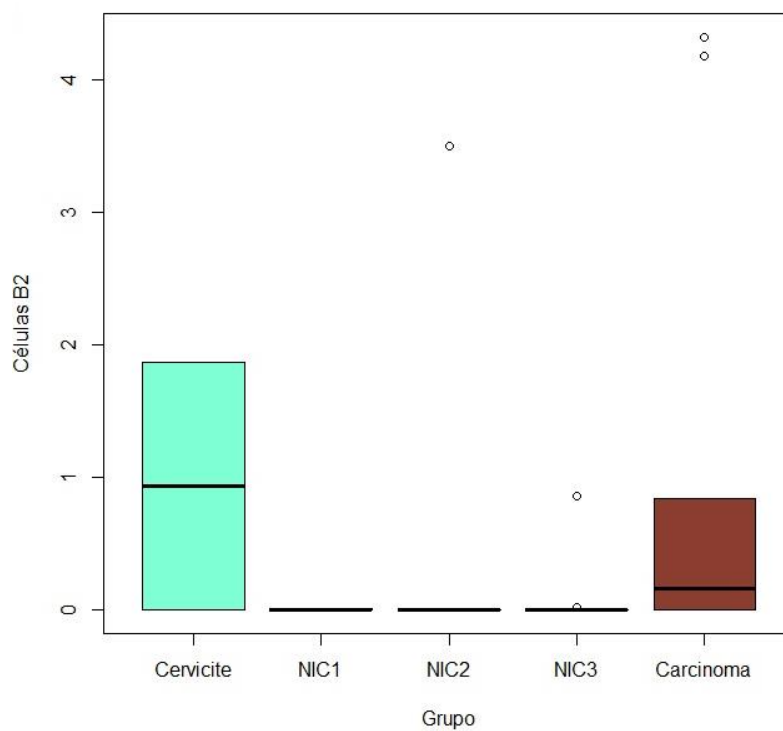
Células TC	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	6, 90	4, 14	2, 14	5, 53	8, 92	9, 28	9, 64	3
NIC 1	2, 54	3, 20	0, 28	1, 41	2, 54	3, 68	4, 81	2
NIC 2	3, 49	4, 98	0, 26	0, 45	1, 37	3, 22	12, 16	5
NIC 3	2, 17	2, 55	0, 15	0, 49	1, 09	3, 01	7, 95	9
Carcinoma	12, 37	12, 86	1, 11	3, 49	7, 28	20, 31	36, 45	10

Gráfico A.5 - Distribuição de células B segundo grupo**Tabela A.5 – Medidas descritivas para a proporção de células B**

Células B	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	5,64	6,77	0,85	3,25	5,64	8,04	10,43	2
NIC 1	1,02	1,38	0,04	0,53	1,02	1,50	1,99	2
NIC 2	2,57	5,12	0,01	0,02	0,03	1,10	11,69	5
NIC 3	0,64	0,84	0,03	0,05	0,09	1,00	2,42	9
Carcinoma	2,80	3,14	0,11	1,08	1,79	2,77	10,05	10

Gráfico A.6 - Distribuição de células B1 segundo grupo**Tabela A.6** – Medidas descritivas para a proporção de células B1

Células B1	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	3,93	4,41	0,82	2,37	3,93	5,49	7,05	2
NIC 1	0,91	1,26	0,02	0,46	0,91	1,36	1,81	2
NIC 2	1,62	3,01	0,01	0,01	0,03	1,10	6,94	5
NIC 3	0,49	0,55	0,03	0,05	0,09	0,97	1,30	9
Carcinoma	1,40	1,60	0,00	0,02	1,31	1,70	5,03	10

Gráfico A.7 - Distribuição de células B2 segundo grupo**Tabela A.7 – Medidas descritivas para a proporção de células B2**

Células B2	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	0,93	1,32	0,00	0,47	0,93	1,40	1,87	2
NIC 1	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	2
NIC 2	0,70	1,57	0,00	0,00	0,00	0,00	3,50	5
NIC 3	0,10	0,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,86	9
Carcinoma	1,01	1,72	0,00	0,02	0,16	0,72	4,32	10

Gráfico A.8 - Distribuição de células do tipo linfoide não T CD4+/CD8+ segundo grupo

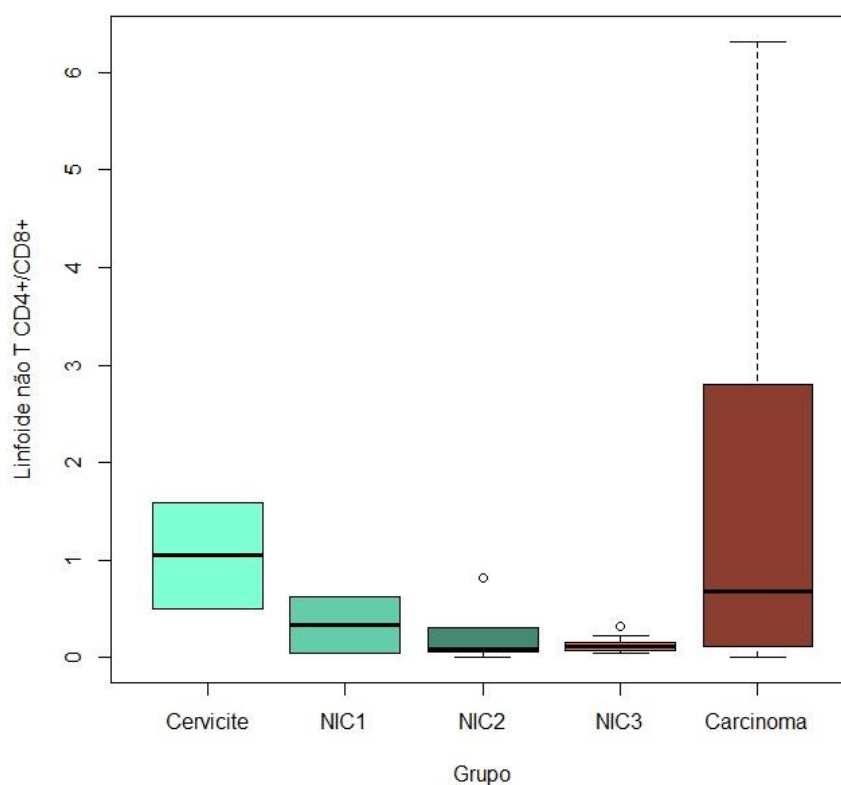
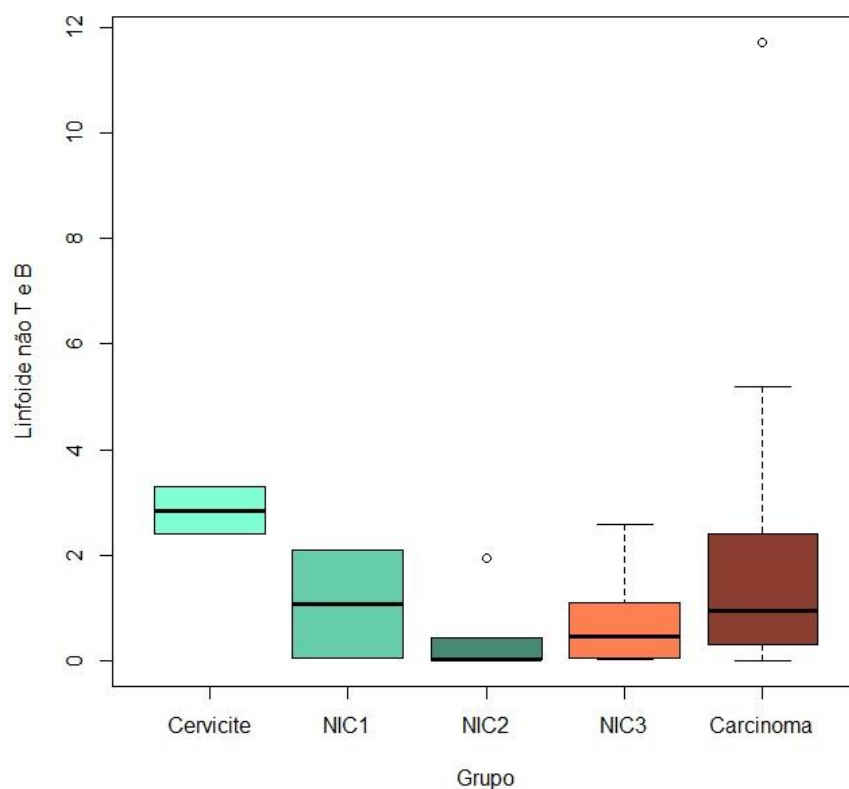


Tabela A.8 – Medidas descritivas para a proporção de células do tipo linfoide não T CD4+/CD8+

Linfoide não T CD4+/CD8+	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	1,05	0,77	0,50	0,78	1,05	1,32	1,59	2
NIC 1	0,33	0,41	0,05	0,19	0,33	0,48	0,62	2
NIC 2	0,26	0,33	0,01	0,06	0,09	0,31	0,82	5
NIC 3	0,14	0,09	0,05	0,07	0,11	0,16	0,32	9
Carcinoma	1,68	2,16	0,00	0,12	0,68	2,80	6,32	11

Gráfico A.9 - Distribuição de células do linfoide não T e B segundo grupo**Tabela A.9** – Medidas descritivas para a proporção de células do tipo linfoide não T e B

Linfoide não T e B	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	2, 85	0, 64	2, 40	2, 63	2, 85	3, 08	3, 30	2
NIC 1	1, 08	1, 45	0, 05	0, 56	1, 08	1, 59	2, 10	2
NIC 2	0, 49	0, 84	0, 00	0, 02	0, 04	0, 43	1, 96	5
NIC 3	0, 73	0, 87	0, 04	0, 06	0, 46	1, 10	2, 58	9
Carcinoma	2, 36	3, 46	0, 00	0, 31	0, 95	2, 42	11, 72	11

Gráfico A.10 - Distribuição do índice de proliferação das células T CD4+ segundo grupo

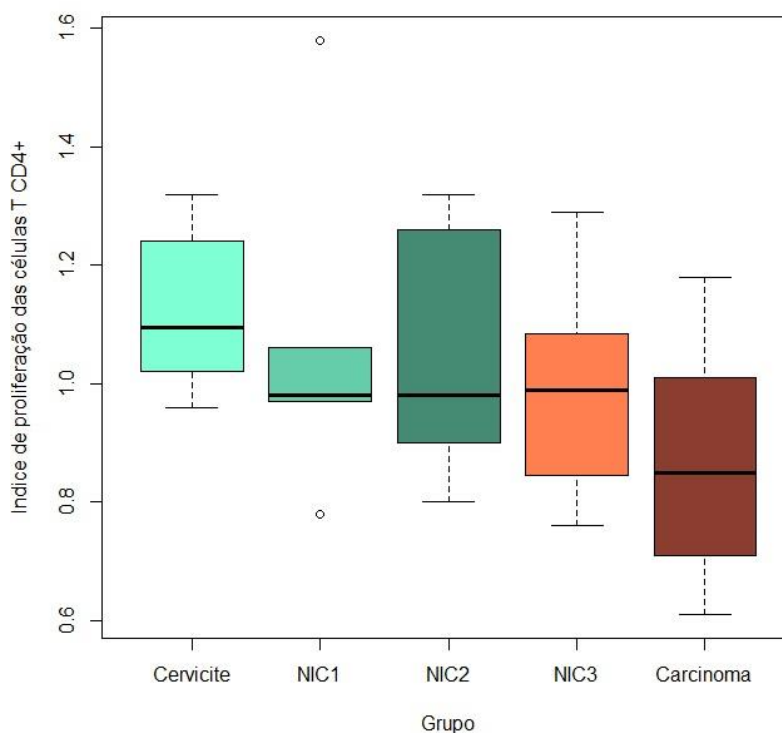


Tabela A.10 – Medidas descritivas para o índice de proliferação das células T CD4+

Células T CD4+ (IP)	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	1, 12	0, 13	0, 96	1, 04	1, 09	1, 23	1, 32	8
NIC 1	1, 07	0, 30	0, 78	0, 97	0, 98	1, 06	1, 58	5
NIC 2	1, 05	0, 23	0, 80	0, 90	0, 98	1, 26	1, 32	5
NIC 3	1, 00	0, 18	0, 76	0, 86	0, 99	1, 08	1, 29	12
Carcinoma	0, 87	0, 21	0, 61	0, 71	0, 85	1, 01	1, 18	7

IP: Índice de proliferação

Gráfico A.11 - Distribuição do índice de proliferação das células T CD8+ segundo grupo

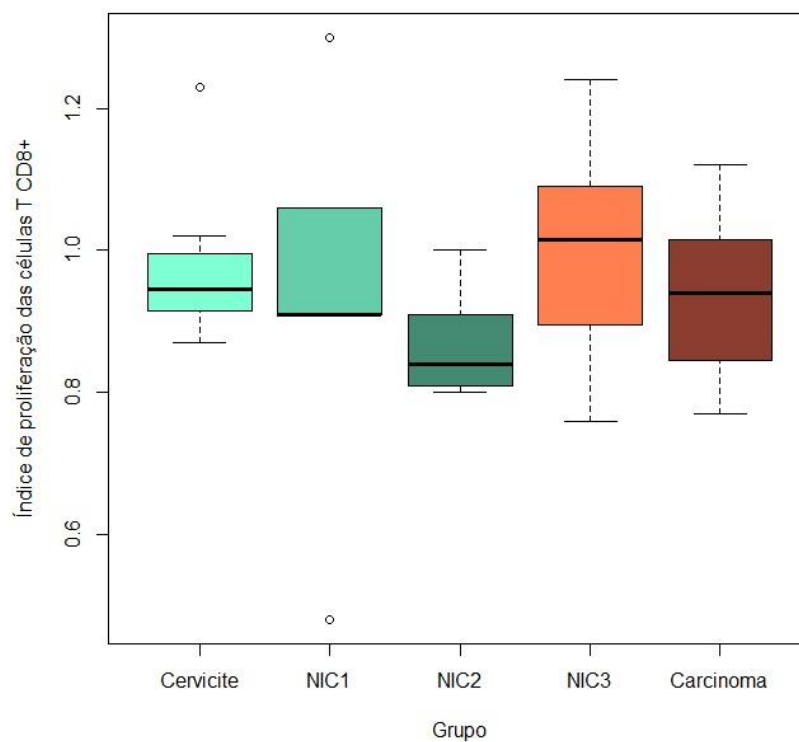


Tabela A.11 – Medidas descritivas para o índice de proliferação das células T CD8+

Células T CD8+ (IP)	Média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	N
Cervicite	0,97	0,11	0,87	0,92	0,95	0,98	1,23	8
NIC 1	0,93	0,30	0,48	0,91	0,91	1,06	1,30	5
NIC 2	0,87	0,08	0,80	0,81	0,84	0,91	1,00	5
NIC 3	0,99	0,14	0,76	0,90	1,01	1,09	1,24	12
Carcinoma	0,93	0,13	0,77	0,84	0,94	1,01	1,12	7

IP: Índice de proliferação