

Cáncer de mama invasivo según subtipos moleculares en la provincia Pinar del Río

Invasive breast cancer according to molecular subtypes in the Pinar del Río province

Maikel Ramírez Valle¹✉, Grisel García Montesino²

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Universitario Turcios Limas. Pinar del Río, Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla. Pinar del Río, Cuba

Recibido: 4 de febrero de 2020

Aceptado: 25 de septiembre de 2020

Publicado: 19 de octubre de 2020

Citar como: Ramírez Valle M, García Montesino G. Cáncer de mama invasivo según subtipos moleculares en la provincia Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [citado: fecha de acceso]; 24(5): e4362. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4362>

RESUMEN

Introducción: el cáncer de mama es una de las enfermedades más frecuente en las féminas de varios países.

Objetivo: caracterizar el cáncer de mama invasivo según subtipos moleculares en Pinar del Río, en el periodo 2013-2015.

Métodos: estudio observacional descriptivo, de corte transversal, desarrollado en el Hospital Oncológico III Congreso de la provincia Pinar del Río, entre 2013 y 2015. De un universo de 452 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, fue seleccionada intencionalmente una muestra de 198, se cumplieron los criterios de inclusión. El análisis de historias clínicas permitió la obtención de información que dio salida a las variables estudiadas, se recurrió a la estadística descriptiva para el análisis de los resultados. Se respetó la ética médica.

Resultados: los tumores se localizaron en la mama izquierda en 67 % de los casos, con predominio de tumores de menos de 2 centímetros en el 51,5 % de estos. En el 25,8 % de los pacientes ocurrió metástasis a cadenas ganglionares, con predominio de invasión numérica del subtipo receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en 38,1 %, este subtipo molecular fue también el de mayor grado de diferenciación histológica (grado III) con 91,7 % del total.

Conclusiones: la adecuada localización, determinación del tamaño tumoral, invasión hacia cadenas ganglionares axilares del cáncer de mama, así como la determinación del grado de diferenciación histológica, apoyado en estudios inmunohistoquímicos, permiten el correcto accionar médico al dirigir la terapéutica a seguir en dependencia de las características mostradas por estos estudios.

Palabras clave: Cáncer De Mama/Patología; Inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Introduction: the research responds to the need to broaden and diversify the psychological counseling offered to the population of Pinar del Río through television, with emphasis on families that are in situations of immigration.

Objective: to design the television program *Conversemos (Let's Talk)*, as a proposal of psychological counseling directed to families in situations of immigration, in order to contribute to family satisfactory functioning.

Methods: a cross-sectional study was carried out that combined descriptive and explanatory elements, with the application of historical-logical methods, modeling, structural-systemic, interview, survey and documentary analysis. A diagnosis was developed in the telecenter of Pinar del Río province, Cuba.

Results: it was corroborated that the motivation of those involved on the subject of family in situations of immigration was satisfactory, but not the satisfaction with its current treatment, which was low. Knowledge level of the specialists was high, but the level of knowledge of the directors and the audience was limited. The TV-program *Let's Talk* was designed to offer to Pinar del Río audience a space for counseling that would develop skills and resources to cope successfully with the immigration problem.

Conclusion: the psychological counseling offered by Pinar del Río telecenter to the family in situations of immigration was insufficient. There was a high level of motivation towards the subject on the part of the audience and the specialists, who had adequate knowledge on the subject, but limited level of knowledge on the part of the audience and the directors of the telecenter, which determined low levels of satisfaction in all people involved.

Keywords: Breast Neoplasms/Pathology; Immunohistochemistry

INTRODUCCIÓN

El cáncer está caracterizado como un gran problema de salud pública por la alta prevalencia tanto en países desarrollados como en desarrollo.⁽¹⁾ La etiología del cáncer de mama (CM) no es conocida, en numerosos estudios se investigan los posibles factores de riesgo para predecir y cuantificar el riesgo de padecer la enfermedad, aunque este puede aparecer en aproximadamente 50 % de los casos sin factores de riesgo demostrables que lo expliquen.⁽²⁾

El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos estima que el 12,3 % de las mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama en algún momento de su vida.⁽³⁾

En Cuba la tasa de mortalidad más elevada en mujeres corresponde al tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón, le sigue el de mama. Mientras que las tasas más elevadas de incidencia de cáncer son en piel y mama.⁽⁴⁾ Según el anuario estadístico, en Cuba durante el 2018, el cáncer de mama representó el segundo con mayor incidencia con 3 748 casos nuevos y un incremento de 215 casos con respecto al año 2017. En cuanto a la mortalidad, el CM se ubicó en el segundo lugar con 1 592 defunciones por esta causa, 73 más que en el año 2017, con tasa ajustada de 28, por cada 100 000 habitantes.⁽⁵⁾

El uso de inmunohistoquímica (IHQ), ejerce un impacto sobre el pronóstico, tratamiento y supervivencia de las pacientes con patología mamaria maligna, por ofrecer una visión del riesgo y la terapéutica a seguir.⁽⁶⁾

Por la importancia que revisten estos estudios para iniciar un tratamiento certero de esta enfermedad, se expresan la necesidad de hacer énfasis en este tema tan importante, lo que justifica la realización del presente estudio, que tiene como objetivo caracterizar el cáncer de mama invasivo según subtipos moleculares en Pinar del Río en el periodo 2013-2015.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo, atendidas en el Hospital Oncológico "III Congreso" de la provincia Pinar del Río entre 2013 y 2015.

El universo estuvo integrado por 452 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo, se seleccionaron 198 mediante un muestreo aleatorio simple.

Se incluyeron los pacientes que recogían en su historia clínica completa los datos necesarios para el estudio de las variables siguientes: diagnóstico inmunohistoquímico, localización del tumor, tamaño del tumor, metástasis a cadena ganglionar y grado de diferenciación histológica. Para la clasificación inmunohistoquímica del cáncer se utilizó el método propuesto por Uribe y col.⁽⁷⁾

Para el procesamiento de la información se utilizó el sistema Startical Product and Service Solutions (SPSS) versión IBM SPSS Statistics 23.0. Los datos obtenidos de las historias clínicas fueron almacenados en una base de datos confeccionada al efecto. El análisis estadístico se hizo con el programa profesional electrónico EPIDAT, versión 3.1.

Se siguieron los principios de la ética en la investigación. Se cumplieron por tanto con los principios del Acta de Helsinki sobre ética en el trabajo con individuos. Se guardó la confiabilidad debida en los casos personales que se estudiaron. La investigación fue aprobada por el consejo científico de la institución.

RESULTADOS

Se encontró en la serie estudiada predominio de localización del tumor en la mama izquierda (67,2 %). (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de pacientes según localización de los tumores de acuerdo a su clasificación inmunohistoquímica, Pinar del Río, 2013-2015

Clasificación Inmunohistoquímica	MD	%	MI	%	BL	%	Total	%
Luminal A	25	12,6	31	15,7	2	1,0	58	29,3
Luminal B	9	4,5	36	18,2	0	0	45	22,7
Luminal(SE)	9	4,5	16	8,1	0	0	25	12,6
HER2	5	2,5	15	7,6	1	0,5	21	10,6
Triple Negativo	14	7,1	35	17,7	0	0	49	24,7
Totales	62	31,3	133	67,2	3	1,5	198	100,0

Leyenda: Luminal sin especificar (SE).

Se constató mayor proporción de tumores ≤ 2 cm (51,5 %). En cuanto a los subtipos moleculares, el luminal A mostró tumores con tamaños mayores entre 2,1-5cm con (15,7 %). (Tabla 2)

Tabla 2. Tamaño del tumor según subtipos moleculares.

Tipo IHQ	≤ 2 cm		2,1-5 cm		5,1-8 cm		> 8 cm	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
n=198								
Luminal A	26	13,1	31	15,7	1	0,5	0	0,0
Luminal B	24	12,1	20	10,1	0	0,0	1	0,5
Luminal(SE)	16	8,1	7	3,5	1	0,5	1	0,5
HER2	14	7,1	6	3,0	0	0,0	1	0,5
Triple Negativo	22	11,1	25	12,6	2	1,0	0	0,0
Total \leq	102	51,5	89	44,9	4	2,0	3	1,5

Leyenda: Luminal sin especificar (SE).

Quedó establecido en la serie estudiada que, de 198 pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico, 51 presentaron invasión hacia las cadenas ganglionares para un 25,8 %. El subtipo molecular que presentó mayor infiltración a cadenas linfáticas axilares fue el HER2 con un 38,1 % de sus pacientes. (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico que presentaron invasión hacia cadenas ganglionares axilares.

Tipo IHQ	Cadena ganglionar 1 ^{er} Nivel	Cadena ganglionar 1 ^{er} y 2 ^{do} Nivel	Cadena ganglionar 1 ^{er} , 2 ^{do} , y 3 ^{er} Nivel	Pacientes invasión a cadena ganglionar	% invasión a cadena ganglionar
Luminal A (n=58)	4	6	4	14	24,1
Luminal B (n=45)	5	2	7	14	31,1
Luminal (SE) (n=25)	3	1	1	5	20,0
HER2 (n=21)	5	1	2	8	38,1
Triple negativo (n=49)	3	4	3	10	20,4
Totales (n=198)	20	14	17	51	25,8

Nota: Los por cientos se calcularon en los 128 pacientes con estudios inmunohistoquímicos que poseían gradación histológica constatada en historia clínica. Existiendo 70 pacientes sin clasificar.

Se constató que el grado histológico predominante fue el Grado II (moderadamente diferenciado) con 49 pacientes para un 38,3 %. En cuanto a los subtipos moleculares de forma individual, se observa que el tipo HER2 fue el que presentó tumores de mayor grado histológico (grado III) con 91,7 %. (Tabla 4)

Tabla 4. Grado de diferenciación histológica del tumor en pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico según escala en grados.

Tipo (Total de clasificados)	Grado I	% Grado I	Grado II	% Grado II	Grado III	% Grado III	Sin clasificar
Luminal A (n=45)	22	48,8	20	44,4	3	6,7	13
Luminal B (n=34)	5	14,7	13	38,2	16	47,1	11
Luminal (SE) (n=3)	2	66,7	0	0	1	33,3	22
HER2 (n=12)	1	8,3	0	0	11	91,7	9
Triple negativo (n=34)	10	29,4	16	47,1	8	23,5	15
Totales (n=128)	40	31,2	49	38,3	39	30,5	70

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud promueve la lucha contra el CM en el marco de programas nacionales amplios de control del cáncer, integrados con las enfermedades no transmisibles y otros problemas relacionados; al tener en cuenta que el control integral de esta afección abarca la prevención, la detección precoz, el diagnóstico, el tratamiento, la rehabilitación y los cuidados paliativos.

En cuanto a la localización del tumor, existe ligera coincidencia con Lores en estudio anterior en la provincia Pinar del Río, Cuba, pues muestra un porcentaje igual en proporción para ambas mamas (49 %).⁽⁸⁾ Humeres en Chile, encontró en su estudio (50 %) ubicación en mama derecha y (46,6 %) mama izquierda.⁽⁹⁾

En la distribución de pacientes según tamaño del tumor y subtipos moleculares, el estudio muestra coincidencia con autores como Álvarez, en Cuba, con tumores menores de 2cm (46,1 %).⁽¹⁰⁾ Las variaciones en las cifras porcentuales que pudieran existir en los diferentes estudios dependen del estadio de la enfermedad en que se haya diagnosticado el paciente, pues sin duda el tiempo es un factor que incide en el tamaño tumoral.

En cuanto a los subtipos moleculares se evaluó individualmente cada uno de ellos para observar un mejor comportamiento. En el luminal A no existió coincidencia con el estudio de Arrechea, en España, que plantea la aparición de tumores ≤ 2 cm en mayor proporción para un 67,6 %.⁽¹¹⁾

En cuanto al subtipo luminal B se observó coincidencia con autores como Arrechea, con tumores menores de 2cm en un 59,1 %.⁽¹¹⁾ Otros como Uribe, Venezuela, plantean la presencia de tumores de más de 5cm en un 60 %.⁽⁷⁾

En cuanto al subtipo HER2 prevalecieron los tumores ≤ 2 cm, resultados que no arrojaron coincidencia con Uribe y Pérez-Rodríguez, pues estos muestran tumores mayores de 5 cm asociados a este subtipo molecular.^(7,12)

En cuanto a los triple negativos, en el estudio se encontró coincidencia con autores como Arrechea, con tumores de más de 2cm en 77,2 %⁽¹¹⁾ y Uribe con tumores de 2-5cm en el 45,7 %.⁽⁷⁾

Se considera que las variaciones en las cifras porcentuales que pudieran existir en los diferentes estudios, dependen del estadio de la enfermedad en que se haya diagnosticado el paciente, pues sin duda el tiempo es un factor que incide en el tamaño tumoral.

En cuanto a las metástasis a cadenas ganglionares axilares, existieron coincidencias de invasión hacia las mismas, como lo reflejan los estudios de Álvarez en un 53,13 % de los pacientes.⁽¹⁰⁾ Los autores de la presente investigación consideran que la variación en los porcentajes pudiera justificarse por el tiempo de evolución de la enfermedad al ser diagnosticada. En la bibliografía revisada los autores muestran las infiltraciones a ganglios linfáticos axilares de forma general sin tener en cuenta la cadena ganglionar infiltrada, es decir primer, segundo o tercer nivel.

En el actual estudio se estableció una comparación mediante la sumatoria de las afectaciones a ganglios linfáticos axilares de los pacientes por cada subtipo molecular, donde el subtipo que presentó mayor infiltración a cadenas linfáticas axilares fue el HER2. Datos que se acercan a estudios como el de Arrechea (51,8 %).⁽¹¹⁾ Mientras, Quiroz en Costa Rica, expresa que los HER2 positivos tienen una peor evolución con altas tasas de afectación de ganglios linfáticos.⁽¹³⁾ Wolp plantea un compromiso linfonodal de 56 % para Her2.⁽¹⁴⁾

En el caso del subtipo molecular luminal B existe coincidencia con estudios como el de Arrechea en un 42,8 % para este subtipo.⁽¹¹⁾ El subtipo luminal A coincidió con Arrechea (27,6 %).⁽¹¹⁾

En cuanto al subtipo molecular triple negativo no se mostraron coincidencias con otros estudios como Wolp con 35 % de invasión a ganglios.⁽¹⁴⁾ Mientras, Arrechea muestra un 54,5 %.⁽¹¹⁾

En la distribución de pacientes que tenían realizada la gradación histológica, se pudo observar que el grado histológico que predominó fue el Grado II (moderadamente diferenciado), lo que coincidió con autores como Maffuz-Aziza en México, 2016, quien obtuvo un 54,1 % grado II.⁽¹⁵⁾ En cuanto a los subtipos moleculares, de forma individual se observa que el tipo HER2 fue el que presentó tumores de mayor grado histológico (grado III), lo que concuerda con Arrechea para un 66,6 % con grado III.⁽¹¹⁾ Quiroz en Costa Rica, encontró un 90,5 % de los casos con grado histológico alto (grado II-III).⁽¹³⁾

El subtipo luminal B aparece con grado III en un 47,1 %, sin embargo, Bonilla plantea para el luminal B un 14,8 %, en el grado II.⁽¹⁶⁾ Lo que confirma mayor agresividad en estos dos subtipos histológicos.

En el subtipo luminal A predominaron los pacientes con grado I (bien diferenciados). Datos que coinciden con Bonilla (56,8 %).⁽¹⁶⁾

En cuanto al subtipo molecular Triple Negativo se encontró un predominio de los Grado II (moderadamente diferenciados). En contraposición, otros autores encuentran un mayor predominio de este subtipo en los poco diferenciados (Grado III), como Arrechea con un grado III en el 70 %, ⁽¹¹⁾ al igual que Medina Bueno en Perú, 2017.⁽¹⁷⁾

El estudio permitió caracterizar el cáncer de mama invasivo según los diferentes subtipos moleculares en un periodo de tiempo establecido. Esto mostró que la localización principal de las lesiones fue en la mama izquierda. Con predominio de tumores ≤ 2 cm. En los pacientes con estudios inmunohistoquímicos la cuarta parte del total invadió a los ganglios de las cadenas linfáticas axilares, fue el subtipo Her2 el que presentó mayor infiltración y gradación histológica.

Conflicto de intereses

El autor y el coautor declaran que no existe ningún conflicto de intereses y dan su consentimiento para el envío y publicación del artículo titulado: Cáncer de mama invasivo según subtipos moleculares en la provincia Pinar del Río.

Contribución de los autores

En el presente manuscrito se declara el nivel de participación de cada uno de los autores con el estudio.

MRV: Autor principal. Concepción y diseño del artículo. Redacción del artículo. Revisión crítica del artículo. Recolección de datos /obtención de resultados. Análisis e interpretación de los datos. Aprobación de la versión final del artículo.

GGM: Recolección de datos. Procesamiento estadístico y redacción del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farias Martins J, Herikson Araujo Costad KR, Ferreira J, Goncalves López de Castro F, Pires Mirandab AK, Figueiredoe FV, et al. Influências do exercício físico na qualidade de vida em dois grupos de pacientes com câncer de mama. Rev Bras Cienc Esporte [Internet]. 2016 [citado 13/04/2017]; 38(2): 107-14. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0101328915001262>
2. Oliva Anaya CA, Cantero Ronquillo HA, García Sierra JC. Dieta, obesidad y sedentarismo como factores de riesgo del cáncer de mama. Rev Cubana Cir [Internet]. 2015 Sep. [citado 21/03/2016]; 54(3): 274-284. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=61929>
3. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program. seer Stat fact sheets: female breast cancer [Internet]. Washington: National Cancer Institute; 2016 [citado 20/05/2016]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast>

4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario estadístico [Internet]. La Habana: MINSAP; 2017 [citado 2018/12/21]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario estadístico [Internet]. La Habana: MINSAP; 2018 [citado 21/01/2020]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
6. Acevedo F, Camus M, Vial C, Panay S, Abarca M, Domínguez F, et al. Inmunohistoquímica convencional como predictor de respuesta y sobrevida en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia preoperatoria. Experiencia de un centro. Rev Med Chile [Internet]. 2015 [citado 14/07/2017]; 143(6): 724-32. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v143n6/art05.pdf>
7. Uribe JR, Hernández CA, Menolascino F, Rodríguez JE, Istúriz LM, Márquez ME, et al. Clasificación Molecular del Cáncer de Mama. Y su Correlación Clínica. Rev Venez Oncol [Internet]. 2010 [citado 21/12/2018]; 22(2): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3756/375634863002.pdf>
8. Lores Echevarría C. El carcinoma de mama. Caracterización clínico-patológica en un hospital de la atención secundaria pinareña. Rev Ciencias Médicas de Pinar del Río [Internet]. 2016 Ene-Feb [citado 12/05/2017]; 20(1): 75-9. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/2542/pdf>
9. Humeres P, González J, González P, Waugh E, Gómez F, Alliende I. Linfonodo centinela en cáncer de mama: correlación entre detección isotópica y quirúrgica. Rev Med Chile [Internet]. 2016 [citado 12/05/2017]; 144(1): 66-73. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000100009
10. Álvarez Goyanes RI. Evaluación de factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama en Cuba. Su papel en la terapia personalizada [Internet]. Ciudad de la Habana: Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de la Habana. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 2011 [citado 17/04/2017]. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/FileStorage/000254-6E0C-AlvarezGoyanes.pdf>
11. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticos y características clínicas e inmunohistoquímicas. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2011 [citado 17/04/2017]; 34(2): 219-33. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272011000200008&lng=es&nrm=iso
12. Pérez Rodríguez G. Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cirugía y Cirujanos [Internet]. 2015 Mayo-Jun [citado 09/09/2019]; 83(3): 193-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115000614>
13. Quirós Alpízar JL, Arce Jiménez I, Torrealba Acosta G, Jiménez Monteroy E, Barrientos Cordero R. Detección del receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2/neu): inmunohistoquímica en carcinomas de mama. Acta Méd Costarric [Internet]. 2015 [citado 17/04/2017]; 57(1): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/434/43433759004.pdf>

14. Wolp Diniz R, Ribeiro Guerra M, Rocha Duarte JN, Sisfayer V, Bustamante TM. Disease-free survival in patients with non-metastatic breast cancer. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2016 Aug [citado 12 Abr 2017]; 62(5): 407-13. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000500407
15. Maffuz Aziz A, Labastida Almendaro S, Espejo Fonseca A, Rodríguez Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. Cirugía y Cirujanos [Internet]. 2017 May-Jun [citado 21/05/2016]; 85(3): 201-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000974111630069X>
16. Bonilla Sepúlveda OA, Matute Turízo G, Severiche C. Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011. Rev CES Med [Internet]. 2015 [citado 12/05/2017]; 29(1): 35-46. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v29n1/v29n1a4.pdf>
17. Medina Bueno GA. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Rev. Perú Med Exp Salud Pública [Internet]. 2017 Jul-Set [citado 09/09/2019]; 34(3): 472-477. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000300014