

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SARA SOCORRO FARIA

**RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO COMO FERRAMENTA
PROGNÓSTICA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

Uberlândia, 2016

SARA SOCORRO FARIA

**RELAÇÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO COMO FERRAMENTA
PROGNÓSTICA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Uberlândia para obtenção
do Título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Fernandes Jr.
Co-orientador: Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva

Uberlândia, 2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

F224r
2016 Faria, Sara Socorro, 1985-
Relação neutrófilo/linfócito como ferramenta prognóstica em
pacientes com câncer de mama / Sara Socorro Faria. - 2016.
99 f. : il.

Orientador: Paulo César Fernandes Júnior.
Co-orientador: Marcelo José Barbosa Silva.
Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Mamas - Câncer - Teses. 3. Mamas -
Câncer -Prognóstico - Teses. 4. Marcadores biológicos de tumor - Teses.
I. Fernandes Júnior, Paulo César. II. Silva, Marcelo José Barbosa. III.
Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde. IV. Título.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 032/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde

Linha de Pesquisa 2: Diagnóstico, tratamento e prognóstico das doenças e agravo à saúde.

Projeto de vinculação: Emprego da Ultrassonografia para diagnóstico e tratamento de gravidez de alto risco e aspectos imunológicos envolvidos na condição do câncer de mama e ginecológico.




Discente: **SARA SOCORRO FARIA** – Matrícula nº **11512CSD050**

Título do Trabalho: *"Relação neutrófilo/linfócito como fator prognóstico em pacientes com câncer de mama."* Às 08:00 horas do dia 16 de dezembro do ano de 2016, no anfiteatro do bloco 8B - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Eddie Fernando Candido Murta (UFTM) , Francisco Cyro Reis de Campos Prado Filho (UFU) e Paulo César Fernandes Júnior (UFU) – orientador da discente. Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa Prof. Dr. Paulo César Fernandes Júnior apresentou a Comissão Examinadora e a discente, agradeceu a presença do público e concedeu a discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir o presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a arguir a candidata. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata ☒ aprovada/ () reprovada. Esta defesa Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 12:00 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Prof. Dr. Paulo César Fernandes Júnior

Prof. Dr. Eddie Fernando Candido Murta

Prof. Dr. Francisco Cyro Reis de Campos Prado Filho

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por ter me sustentado até agora: sem Ele, nada haveria acontecido!

Aos meus pais, que sempre foram para mim um exemplo de força, luta e fé, e que com amor esteve ao meu lado em todos os momentos. Obrigada pela compreensão, paciência e apoio incondicional em todas as minhas atitudes, sem vocês nada disso teria sido possível.

À minha irmã, Patrícia Socorro Faria, por além de ser minha irmã, é minha melhor amiga.

Ao meu querido “irmão”, Alfredo (*In memorian*)...

Ao professor Dr. Paulo César Fernandes Jr. pela oportunidade.

Ao Prof. Dr. Marcelo José Barbosa Silva, meu co-orientador, pela atenção e apoio durante a realização desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Ruffo Freitas-Júnior, pela oportunidade de trabalhar em sua equipe, pelo auxílio ao longo dessa caminhada e pelos conhecimentos compartilhados.

Ao Prof. Dr. Wagner Fontes, que prontamente aceitou participar como colaborador nesse estudo. Obrigada pela liberdade que me foi concedida durante estes anos, pelos inúmeros conhecimentos transmitidos e pelo exemplo de pesquisador inovador, criativo, dedicado, produtivo e humano.

Ao prof. Dr. Vladmir Cordeiro de Lima, uma grande inspiração como professor e pesquisador. Obrigada por toda paciência e dedicação.

A banca examinadora do exame geral de qualificação, Profa. Dra. Yara Paiva Maia e Prof. Dr. Francisco Cyro Prado pelas sugestões que permitiram melhorar este trabalho.

Aos meus tios Vilmar, Terezinha e Márcia por me darem apoio ao longo dessa trajetória.

Às pacientes que indiretamente fizeram parte deste estudo através da análise fornecida de material provindo de prontuários que as mesmas apresentaram no decorrer de suas vidas, sem os quais este projeto não teria se realizado.

Agradeço também à FAPEMIG e à UFU pelo apoio financeiro e institucional.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCG: Associação de Combate ao Câncer de Goiás
AINEs: Anti-inflamatórios não esteroidais
BRCA1: Gene supressor de tumor BRCA1
BRCA2: Gene supressor de tumor BRCA2
CCL2: *C-C-motif chemokine ligand*
CD: *Cluster of differentiation*
CDI: Carcinoma ductal infiltrante
CD8: Co-receptor de linfócitos T8
CDH1: Caderina 1
CEC: Carcinoma espinocelular
CID: Classificação Internacional das Doenças
CLI: Carcinoma Lobular Infiltrante
COX: Modelo proporcional de COX
COX2: Ciclooxigenase
CTLA: Cytotoxic T lymphocyte antigen-4
CXCL8: CXC-motif chemokine ligand -8
CXCR2: C-X-C chemokine receptor type 2
CXCR4: C-X-C chemokine receptor type 4
DNA: Ácido desoxirribonucleico
EROs: Espécies reativas de oxigênio
fMLP: formil-metil-leucil-fenilalanina
GM-CSF: Fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos
HAJ: Hospital Araújo Jorge
HER2: *Human epidermal growth factor receptor 2*
HR: *Hazard ratio* (razão de risco)
IFN: Interferon
IARC: International agency for research on cancer
INCA: Instituto Nacional do Câncer
Ki67: Marcador de proliferação celular
IL-2: Interleucina 2
IL-4: Interleucina 4
IL-6: Interleucina 6
IL-8: Interleucina 8
IL-10: Interleucina 10
IL-13: Interleucina 13
LTB4: leucotrieno B4

M-CSF: Fator estimulador de colônias de macrófagos
MHC: Complexo de Histocompatibilidade Maior
MLA: Metástase linfonodal axilar
MMPs: Metaloproteinases de matriz
NF- κ B: Fator nuclear- κ B
NK: Natural Killer cell
NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas
PGE2: Prostaglandina 2
PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase
PROs: Produtos reativos do oxigênio
PTEN: Phosphatase and tensin homolog
RCBP: Registro de Câncer de Base Populacional
RCC: Resposta clínica completa
RE: Receptor de estrogênio
RHC: Registro Hospitalar de Câncer
RNL: relação neutrófilo/linfócito
RLM: Relação linfócito/monócito
RP: Receptor de progesterona
RPC: Resposta patológica completa
RPL: Relação plaqueta/linfócito
SIM: Sistema de Informação sobre Mortalidade
SLD: Sobrevida livre de doença
SLR: Sobrevida livre de recorrência
SG: Sobrevida global
STK11: Serine/threonine kinase 11
TAM: Macrófago associado ao tumor
TAN: Neutrófilo associado ao tumor
TGF- β : Fator de Crescimento Transformador Beta
TIL: Tumor infiltrating lymphocytes
TME: Transição epitélio-mesênquima
TNF - α : Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNF- β : Fator de Necrose Tumoral Beta
TNM: Tumor Linfonodo Metástase
TP53: Tumor protein p53
TSE: Tribunal Superior Eleitoral
VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular
VEGFR2: Receptor 2 do fator de crescimento vascular 2
UICC: União Internacional Contra o Câncer
UFU: Universidade Federal de Uberlândia

LISTA DE SÍMBOLOS

$>$: Maior

\geq : Maior ou Igual

$<$: Menor

%: Porcentagem

®: Marca Registrada

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição das variáveis de acordo com as características tumorais, coorte hospitalar de câncer de mama, HAJ/ACCG Goiânia – GO, 1995-2004	34
Tabela 2: Distribuição nominal e percentual das pacientes de acordo com os subtipos moleculares segundo, estadiamento e morfologia tumoral.	35
Tabela 3: Média, Desvio Padrão e Intervalo de Confiança da Média dos subtipos moleculares, de acordo com as características clínico-patológicas.	36
Tabela 4: Distribuição dos pontos de corte da RNL de acordo com as variáveis anatomopatológicas e clínicas.	36
Tabela 5: Distribuição dos pontos de corte da RLM de acordo com as variáveis anatomopatológicas e clínicas.	37
Tabela 6: Análise univariada para todas as variáveis, coorte hospitalar de câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO.....	39
Tabela 7: Regressão logística múltipla para determinar os fatores prognósticos independentes em câncer de mama.	40
Tabela 8: Comparação entre os fatores de prognóstico. Área sob a curva como estimador da acurácia.	41
Tabela 9: Análise da sobrevida global em 120 meses, em função da relação neutrófilo/linfócito, em mulheres com câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO.	42
Tabela 10: Análise da sobrevida global em 60 meses, em função da RLM, em mulheres com câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO.....	46
Tabela 11: Análise da sobrevida global em 120 meses, em função da relação linfócito/monócito, em mulheres com câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO.	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Curva de sobrevida global, das pacientes com idade de 0 a 60 anos em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL ≥ 3,175	43
Gráfico 2: Curva de sobrevida global, das pacientes com idade > 60 anos em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL ≥ 3,175	44
Gráfico 3: Curva de sobrevida global, das pacientes com o grau histológico 3 em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175.	44
Gráfico 4: Curva de sobrevida global das pacientes com tamanho tumoral (< 5 cm) em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175.	45
Gráfico 5: Curva de sobrevida global das pacientes com número de linfonodos (0-9) em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175.	45
Gráfico 6: Curva de sobrevida global, de acordo com a RNL, em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175.	46
Gráfico 9: Curva de sobrevida global, das pacientes com idade (>60 anos) em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75 < RLM < 8,705; RLM > 8,705.	51
Gráfico 10: Curva de sobrevida global das pacientes com o grau histológico 2, em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75 < RLM < 8,705; RLM > 8,705	52
Gráfico 11: Curva de sobrevida global, das pacientes com tamanho tumoral (<5 cm) em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75 < RLM < 8,705; RLM > 8,705.	52
Gráfico 12: Curva de sobrevida global, das pacientes com o número de linfonodos comprometidos (0-9), em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75 < RLM < 8,705; RLM > 8,705.	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Curva ROC mostrando especificidade e sensibilidade da RNL em coorte hospitalar de câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO.....	41
Figura 2: Curva ROC mostrando especificidade e sensibilidade da RLM em coorte hospitalar de câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO.....	41
Figura 3: Curva ROC mostrando os escores finais	42

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 - Tabela.....	71
ANEXO 2 – Questionário de Coleta de Dados	72
ANEXO 3 - Gráficos de Sobrevida (60 e 120 meses), em função das RNL e RLM	74
ANEXO 4 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - Plataforma Brasil.....	90

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é um importante problema de saúde pública, pois é o mais incidente em mulheres e o que apresenta maior taxa de mortalidade. A detecção precoce desta neoplasia é importante para o tratamento e um dos fatores fundamentais para seu prognóstico é a presença de metástases para os linfonodos axilares. A descoberta de novos marcadores moleculares e imunológicos, como ferramentas no diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer, é de extrema importância. A inflamação crônica está envolvida em todos os estágios de carcinogênese. **Objetivos:** O presente estudo objetivou estimar a sobrevida global em dez anos em função da relação neutrófilo/linfócito em pacientes submetidas à mastectomia ou quadrantectomia, no período de 1995 a 2004. **Métodos:** Foram selecionadas pacientes com câncer de mama, matriculadas no Hospital Araújo Jorge, Goiânia, Goiás, diagnosticadas entre 1/1/1995 e 31/12/2004. **Resultados:** Foram incluídas no estudo 1290 pacientes. Pacientes que apresentaram $RNL < 1,415$ tiveram melhor sobrevida (54,55%), quando comparadas àquelas com $RNL > 3,175$ (35,46%). Pacientes portadoras do carcinoma triplo-negativo e com $NLR > 3,175$ tiveram pior sobrevida global em cinco anos ($p=0,002$). Na análise multivariada, idade ao diagnóstico, linfonodos comprometidos, estadiamento (N), relação neutrófilo/linfócito e relação linfócito/monócito foram as variáveis prognósticas independentes na sobrevida desta coorte de pacientes. **Conclusão:** A sobrevida global em dez anos, com casos diagnosticados no período entre 1995 a 2004, em função da relação neutrófilo/linfócito ($RNL < 1,415$) foi de 54,55% e para $RNL > 3,175$, 35,46%. Estes resultados indicam um potencial papel das células inflamatórias e imunológicas circulantes, como possíveis marcadores prognósticos nesta população.

Palavras-chave: Câncer de mama. Inflamação. Prognóstico. Sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is an important public health problem because it is the most frequent in women and the one with the highest mortality rate. Early detection of this neoplasm is important for treatment and one of the key factors for its prognosis is the presence of metastases to the axillary lymph nodes. The discovery of new molecular and immunological markers, as tools in the diagnosis, prognosis and treatment of cancer, is of extreme importance. Chronic inflammation is involved in all stages of carcinogenesis. **Aims:** The present study aimed to estimate overall survival in five and ten years as a function of neutrophil to lymphocyte ratio in patients submitted to mastectomy or quadrantectomy, from 1995 to 2004. **Methods:** Patients with breast cancer enrolled in the Hospital Araujo Jorge, Goiania, Goias, diagnosed between 1/1/1995 and 12/31/2004. **Results:** 1290 patients were included in the study. Patients who presented RNL <1.415 had better survival (54.55%), when compared to those with RNL >3.175 (35.46%). Patients with triple-negative carcinoma and with NLR >3.175 had worse overall survival in five years ($p = 0.002$). In the multivariate analysis, age at diagnosis, compromised lymph nodes, staging (N), neutrophil to lymphocyte ratio and lymphocyte to monocyte ratio were the independent prognostic variables in the survival of this cohort of patients. **Conclusion:** Overall survival in 10 years, with cases diagnosed in the period between 1995 and 2004, according to the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR <1.415) was 54.55% and for NLR >3.175 , 35.46%. These results indicate a potential role of circulating inflammatory and immunological cells as potential prognostic markers in this population.

Key-words: Breast cancer. Inflammation. Prognosis. Survival.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Fatores prognósticos para câncer de mama	16
2.1.1 Subtipos moleculares e sobrevida em câncer de mama	16
2.1.2 Comprometimento de linfonodos e tamanho tumoral	17
2.1.3 Classificação TNM, idade e invasão linfovascular	17
2.1.4 Proteína Ki67 e p53	17
2.2 Sistema imune e câncer de mama	18
2.3 Relação neutrófilo/linfócito e câncer	20
2.4 Relação linfócito/monócito e câncer	22
2.5 Sobrevida e RNL em câncer de mama	22
3. JUSTIFICATIVA	24
4. OBJETIVOS	25
4.1 Primário	25
4.2 Secundários	25
5. MÉTODOS	26
5.1 Delineamento do estudo	26
5.2 Local do estudo	26
5.3 Coleta de dados do registro	26
5.4 Critérios de inclusão	27
5.5 Critérios de exclusão	27
6. VARIÁVEIS	29
6.1 Variáveis obtidas dos prontuários médicos	29
6.1.1 Variáveis sociodemográficas	29
6.1.2 Variáveis relativas ao tumor	29
6.1.3 Variáveis relativas aos subtipos moleculares	30
6.1.4 Variáveis relativas ao tratamento	30
6.1.5 Variáveis hematológicas	30
6.1.6 Variáveis relativas ao seguimento	30
7. ASPECTOS ÉTICOS	31
8. ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
9. RESULTADOS	33

9.1 Análise da sobrevida em função da relação neutrófilo/linfócito	39
10. DISCUSSÃO	54
10.1 Relação neutrófilo/linfócito como fator prognóstico	54
10.2 RNL e diferentes subtipos moleculares do câncer de mama	56
10.3 RLM como fator prognóstico de sobrevida	58
CONCLUSÕES.....	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXOS	70

1. INTRODUÇÃO

Dados da Agência Internacional de Pesquisa no Câncer (IARC) estimam 14 milhões de novos casos de câncer no mundo para este ano, com previsão de 8.2 milhões de óbito (IARC, 2015). O câncer de mama representa a maior causa de morte por câncer em mulheres e, no Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, estima-se que serão diagnosticados 57.960 novos casos no país (INCA, 2016).

O diagnóstico precoce e início do tratamento em tempo adequado garantem um melhor prognóstico para as pacientes com câncer de mama. De acordo com os dados do estudo CONCORD-2, a sobrevida em cinco anos foi de 87,4%, enquanto que em Goiânia foi de 65,4% (ALLEMANI *et al.*, 2015), entretanto, muitas pacientes ainda são diagnosticadas em estádios avançados da doença.

Em sua última publicação, o EUROCORE-5, com os dados obtidos a partir de 107 Registros de Base Populacional de Câncer (RCBP) situados em 29 países da Europa, constatou que a sobrevida dos pacientes com câncer aumentou consistentemente na Europa entre 1980 e 2002. Na maioria dos países, a sobrevida relativa em cinco anos para o câncer de mama esteve próxima da média europeia (81,8%). Para esse tipo de câncer, com exceção do leste europeu, todas as regiões apresentaram valores de sobrevida que variaram entre 76-86%. Para todas as regiões, a sobrevida do câncer de mama apresentou máximo entre 45-54 anos, sofrendo queda dos valores de acordo com o aumento da idade. As análises de tendência demonstraram aumento da sobrevida do câncer de mama, de 78,4% em 1999-2001 para 82,4% em 2005-2007. Esse aumento foi mais acentuado no leste europeu, Reino Unido e Irlanda, fato que contribuiu para redução da diferença entre estas regiões e o restante da Europa (DE ANGELIS *et al.*, 2014). Isso possivelmente pode ter ocorrido em decorrência de maior atenção à saúde, implementação do rastreamento com a mamografia em intervalos regulares e administração de terapias adjuvantes.

O carcinoma mamário inclui diferentes subtipos moleculares, dependendo dos padrões de expressão gênica, com diversas características biológicas, respostas terapêuticas e comportamento clínico (SIEGEL *et al.*, 2015). O câncer surge a partir do acúmulo de diversas alterações genéticas e epigenéticas que fazem com que as células tumorais sejam capazes de escapar dos mecanismos de controle de proliferação, ativar vias intracelulares que estimulam a divisão celular e evitam a apoptose, invadir tecidos circunjacentes e produzir metástases à distância (BELL, 2010).

A heterogeneidade celular presente em tumores sólidos é um fator utilizado em diversos centros médicos como importante critério clínico preditivo (*Immunoscore*) (GALON,

et al., 2012). Foi demonstrado que o poder preditivo do *Immunoscore* apresenta maior força estatística que o critério convencional tumor, linfonodo, metástase (TNM) de classificação em câncer de colorreto. É descrito, por exemplo, que o alto infiltrado de linfócitos T CD3⁺ e T CD8⁺ é associado com melhor desfecho clínico em pacientes com câncer de cólon, ovário, esôfago e mama (ASHIDA *et al.*, 2006; GALON *et al.*, 2006; MAHMOUD *et al.*, 2011; PAGÈS *et al.*, 2009; SATO *et al.*, 2005).

Embora o sistema imune tenha a habilidade de desenvolver respostas antitumorais, diversos mecanismos de imunossupressão desenvolvidos por células tumorais são capazes de prevenir esse processo. Estudos recentes têm apontado novas funções para as células vasculares na promoção de um nicho pró-tumoral que vão além do seu papel na angiogênese. Em especial, as células endoteliais podem contribuir para propriedades como proliferação, sobrevivência, manutenção do fenótipo indiferenciado e capacidade metastática (BECH, *et al.*, 2016). Outra interação clássica entre as células tumorais e o microambiente pode ser elucidada pelas ações das células do sistema imune sobre o desenvolvimento do câncer. Conjuntamente, elas possuem notável influência sobre a iniciação, crescimento e disseminação do tumor, além de se comunicarem extensivamente com as demais células estromais (MANTOVANI *et al.*, 2008).

No infiltrado de células inflamatórias, macrófagos e neutrófilos desenvolvem papel importante na progressão e disseminação de vários tipos de tumores, sendo que funções celulares podem estar alteradas em pacientes com câncer de diferentes origens, já no momento do diagnóstico (RETSKY *et al.*, 2013).

A razão neutrófilo/linfócito (RNL) foi recentemente proposta como um fator prognóstico independente no pré-operatório, tanto no estágio inicial como no avançado em vários tipos de cânceres (KEIZMAN *et al.*, 2012; TEMPLETON *et al.*, 2014). Em pacientes com carcinoma mamário, a RNL foi utilizada como critério de investigação prognóstica em cirurgias radicais (mastectomia) e conservadoras (quadrantectomia e tumorectomia). O índice foi associado a um maior risco de recorrência de magnitude semelhante à classificação TNM (FORGET, *et al.*, 2013).

Apesar de estar bem estabelecido que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado reduzam as taxas de mortalidade, não se conhecem os dados quanto à RNL no câncer de mama em populações brasileiras. Dessa forma, o presente estudo objetivou estimar a sobrevida global, em função da RNL em mulheres com câncer de mama, cujo diagnóstico foi realizado no período de 1995 a 2004.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fatores prognósticos para câncer de mama

É contínua a busca de novos esquemas de classificação, de marcadores e de fatores prognósticos adicionais que melhor determinem a evolução clínica do câncer de mama, estratifiquem os grupos de risco, identifiquem com acurácia pacientes com risco ou não de recorrência e aquelas que responderiam ou não ao tratamento específico. As questões que se colocam são: como selecionar e identificar o melhor tratamento em cada caso. Uma possível estratégia envolve o emprego de biomarcadores.

Fatores clínicos, histológicos e moleculares, prognósticos e preditivos incorporados à rotina de avaliação patológica mamária incluem: estadiamento TNM, tamanho tumoral, presença de comprometimento linfonodal, tipo e grau histológicos, expressão de receptores hormonais, receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) bem como a amplificação do gene do fator de crescimento epidermal 2 (HER-2/neu), a superexpressão de Bcl-2 ou p53, as mutações de genes *breast cancer 1* (BRCA1) e *breast cancer 2* (BRCA2), a expressão de catepsina D, e das ciclinas D1 e E, a expressão do antígeno Ki67 (sinalizador de proliferação celular), presença e extensão de carcinoma *in situ* e a idade também podem ser usados no diagnóstico e prognóstico das pacientes (WOLFF *et al.*, 2014).

2.1.1 Subtipos moleculares e sobrevida em câncer de mama

Recentes estudos de genômica e transcriptômica em grande escala revelaram novos subgrupos de câncer de mama, demonstrando e comprovando ainda mais a grande heterogeneidade dessa neoplasia evidenciando, assim, a necessidade da busca por novos biomarcadores. No entanto, a predominância dos tumores RE+ como os de melhor prognóstico e os tumores HER-2/ErbB2+ como os de pior prognóstico se manteve (CANCER & ATLAS, 2012; CURTIS *et al.*, 2012).

O câncer de mama tem sido estratificado em três grupos principais baseados em marcadores celulares, sendo: a) RE positivo ou RP positivo; b) HER2 positivo com ou sem positividade dos RE ou RP e os c) triplo negativos, com ausência de positividade para os três receptores (CANCER & ATLAS, 2012).

2.1.2 Comprometimento de linfonodos e tamanho tumoral

O indicador prognóstico mais significativo para o câncer de mama é a presença ou não de metástase linfonodal axilar (MLA). Segundo o *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), o número de linfonodos metastáticos correlaciona-se com o prognóstico da doença (SWAIN *et al.*, 2013). O impacto negativo nas sobrevidas geral (SG) e livre da doença (SLD) é modulado pelo tamanho da metástase, número de linfonodos comprometidos e sua localização (axila, supra ou infraclavicular) (NCCN, 2011).

Dados do SEER Database – *Surveillance Epidemiology and Results* levaram à constatação que, dentre 13.464 pacientes com linfonodos negativos, a sobrevida em cinco anos foi diretamente relacionada com o tamanho tumoral (CARETTA-WEYER *et al.*, 2013).

2.1.3 Classificação TNM, idade e invasão linfovascular

No que se refere ao estadiamento TNM, as taxas de sobrevida em dez anos para tumores menores que 2 mm-2cm (T1), 2 a 5 cm (T2) e maior que 5 cm (T3) são de 90%, 75% e 60% respectivamente (RAKHA, ELLIS, 2011). Com relação ao status nodal axilar, 70% das pacientes com linfonodos comprometidos apresentam recidiva da doença em dez anos comparados a 15% a 30% das mulheres com axila negativa (RAKHA, ELLIS, 2011).

Pesquisadores italianos demonstraram que a invasão linfovascular extensa está relacionada ao aumento significativo do risco de recidiva local para o câncer de mama (HR 1,42, 95% CI, 1,03-1,95, $p = 0,0301$) (MUNZONE *et al.*, 2014).

O risco de desenvolvimento de câncer de mama cresce proporcionalmente à idade. A incidência aumenta com o envelhecimento e dados mostram que uma em cada quinze mulheres irá desenvolver a doença (SIEGEL *et al.*, 2015). Entretanto, a influência da idade ainda parece um pouco controversa, devido ao pequeno número de mulheres jovens incluídas nos estudos realizados (KIM *et al.*, 2012)

2.1.4 Proteína Ki67 e p53

A proteína Ki67 é considerada um marcador de proliferação celular. Estudos prévios reportam que a proteína tem boa correlação com o grau tumoral e baixa atividade proliferativa em tumores positivos para o RE (WEIGEL, DOWSETT, 2010).

No estudo GeparTrio, o impacto prognóstico e preditivo do Ki67 foi avaliado após a quimioterapia neoadjuvante. Foram incluídas 1.151 pacientes, com um seguimento mediano de 5,2 anos, sendo 488 com Ki67 considerado baixo ($\leq 15\%$) na amostra de tumor residual. O Ki67 elevado ou intermediário foi associado à elevação do risco de recidiva e morte, em comparação ao Ki67 baixo, sendo o risco de recaída aumentado principalmente nos primeiros três anos. As mulheres com tumores luminais, cujas lesões residuais exibiam Ki67 baixo apresentaram prognóstico semelhante às que tiveram resposta patológica completa (RPC). A adição do Ki67 pós-tratamento aos modelos de predição de risco melhorou a acurácia dos mesmos em pacientes com tumores luminais (VON MINCKWITZ *et al.*, 2014). Esses resultados apontam para a importância dos conceitos de resposta farmacodinâmica persistente e resistência precocemente adquirida. A avaliação pós-operatória do Ki67 poderia auxiliar a identificar aquelas pacientes nas quais seriam necessárias estratégias adicionais de tratamento adjuvante, visando redução de risco.

Os diferentes tipos de câncer de mama possuem igualmente uma variação nas taxas de mutação em p53, sendo que a presença desta parece favorecer a catástrofe mitótica, enquanto em casos onde a p53 é agressiva, o tratamento induz características de parada de ciclo e senescência, favorecendo a resistência (MA *et al.*, 2014).

Além disso, tem sido demonstrado que a p53 e interferon beta (IFN β) possuem vias interligadas, estimulando a transcrição de genes por interferons (STOLL, ENOT, MLECNIK *et al.*, 2014), indicando, por sua vez, que o resultado da taxa promovida por quimiocinas depende em grande parte do contexto imunogênico local, ou seja, a ausência de IFN β têm sido implicada no aumento da expressão do receptor C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) e C-X-C chemokine receptor type 2 (CXCR2), e na consequente migração de neutrófilos para o tumor (JABLONSKA *et al.*, 2014).

2.2 Sistema imune e câncer de mama

O entendimento de que o sistema imunológico e suas diferentes vias participam de todos os estágios de desenvolvimento tumoral e metástase, levou a um número crescente de estudos e pesquisa de marcadores moleculares em genes que codificam moléculas do sistema imune (HASHEMI *et al.*, 2013; LI *et al.*, 2014). Essa abordagem, além de possibilitar possíveis testes preditivos de estimativas de risco, auxilia no entendimento das vias e moléculas atuantes durante a tumorigênese e em alguns casos culminaram em alvos terapêuticos (HUA *et al.*, 2011).

A presença de leucócitos ao redor de tumores, observada no século XIX por Rudolf Virchow, foi a primeira sinalização de uma possível conexão entre inflamação e câncer. O infiltrado inflamatório de um tumor pode incluir populações de diferentes leucócitos como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, mastócitos e linfócitos, todos sendo capazes de produzir diversos tipos de mediadores (BALKWILL, MANTOVANI, 2001).

Na última década foram obtidas evidências elucidando o papel crítico da inflamação na tumorigênese, desde a iniciação até a instalação da doença metastática (GRIVENNIKOV, GRETEN, KARIN, 2010). Entretanto, o efeito paradoxal do infiltrado inflamatório na contenção e na progressão tumoral ainda é pouco compreendido. Pressupõe-se que a avaliação do processo inflamatório no câncer de mama seja de grande importância para o estudo do comportamento desse tumor em relação ao hospedeiro.

O microambiente tumoral no câncer de mama é composto por uma variedade de células, incluindo linfócitos B e T não neoplásicos, plasmócitos, eosinófilos, mastócitos, macrófagos e fibroblastos. A composição do infiltrado de linfócitos T no câncer de mama indica desbalanço imunológico caracterizado por predomínio de linfócitos T CD4⁺ de fenótipos T auxiliar 2 (T *helper* 2 - Th2) e T regulatório (Treg FoxP3⁺, CD4⁺ CD25⁺) (BALKWILL, MANTOVANI, 2012).

Em particular, a evolução do câncer reflete interações celulares e moleculares complexas entre o tumor e o sistema imunológico do hospedeiro, promovendo mutações ou sustentando danos ao DNA, permitindo sua proliferação em ambientes ricos de células inflamatórias e fatores de crescimento (FINN, 2008). Assim, a resposta inflamatória crônica tende estar associada com a iniciação e a promoção tumoral (BALKWILL, MANTOVANI, 2012).

No sítio primário tumoral, citocinas pró-inflamatórias potencializam o processo de tumorigênese através do estímulo de mediadores de angiogênese. Sendo assim, tumores possuem e adquirem características que favorecem sua sobrevivência e desenvolvimento. Entre elas estão: a capacidade de manter a sinalização proliferativa, evadir de mecanismos supressores de crescimento, resistir à morte celular, perpetuar sua capacidade replicativa, induzir a angiogênese e ativar a invasão e metástase. Subjacentes a estas características estão a instabilidade genômica (a qual gera mutações aleatórias incluindo rearranjos cromossômicos); a inflamação; evasão da destruição pelo sistema imune, isto é, as células tumorais podem passar despercebidas pelo sistema imunológico, em particular por linfócitos T e B, macrófagos e células *natural killers* (NK), e o desequilíbrio do metabolismo energético celular, que induz a proliferação neoplásica (HANAHAHAN, WEINBERG, 2011).

As células inflamatórias e da resposta imune são capazes de secretar e recrutar citocinas e quimiocinas para o microambiente tumoral, propiciando a proliferação e sobrevivência dessas células tumorais geneticamente alteradas (JUNG, KIM, KOO, 2015). Portanto, os níveis de citocinas e quimiocinas podem representar um reflexo do estado de imunidade do hospedeiro e servir como biomarcadores para prever o prognóstico dessas mulheres com câncer de mama, além de se constituírem como ferramentas complementares potenciais na sua monitoração pós-terapêutica (LUSTER, 1998).

2.3 Relação neutrófilo/linfócito e câncer

As evidências mostram que a avaliação da expressão de neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas no sangue adicionam informações prognósticas aos critérios tradicionalmente empregados, como estadiamento e características morfológicas do tumor. As relações neutrófilo/linfócito (RNL), linfócito/monócito (RLM) e plaqueta/linfócito (RPL) são testes preditores de prognóstico validados em alguns tipos de cânceres e atualmente recomendados como ferramentas auxiliares na definição quanto à indicação de tratamento adjuvante (GOLDSTEIN *et al.*, 2015; VALPIONE *et al.*, 2015).

Embora, os neutrófilos sejam tradicionalmente considerados no contexto das suas funções anti-bacterianas desempenhando um papel estabelecido na defesa do hospedeiro e na morte de microrganismos invasores, vem se tornando cada vez mais claro que estes também desempenham um papel significativo na biologia tumoral, induzindo à formação de um neutrófilo com fenótipo pró-tumorigênico (N2), capaz de estimular a tumorigênese e suprimir a resposta imune antitumoral (GALDIERO *et al.*, 2013).

De acordo com dados relatados na literatura, os neutrófilos participam de forma direta na ativação e regulação da imunidade inata, atuando como células fagocíticas, liberadoras de enzimas líticas e produtoras de espécies reativas de oxigênio (EROs), e adaptativa do organismo, atuando como células apresentadoras de antígenos, como indutoras da proliferação e polarização de células T, e como células resolutivas do processo inflamatório (MANTOVANI *et al.*, 2011).

O microambiente inflamatório pode aumentar as taxas de mutação e a proliferação de células previamente mutadas. Células inflamatórias ativadas são fontes de produtos reativos do oxigênio (PROs) e outras moléculas bioativas capazes de induzir dano no DNA e promover instabilidade genômica (GRIVENNIKOV, GRETEN, KARIN, 2010). Assim, a influência da inflamação na carcinogênese e no desenvolvimento tumoral é controversa. A

relação entre eles parece depender do tecido afetado, do estadiamento, da natureza do estímulo e/ou da intensidade da reação inflamatória (BALKWILL, MANTOVANI, 2001).

O estabelecimento de um perfil de resposta imunológica e inflamatória no câncer de mama pode fornecer informações úteis para o prognóstico e tratamento da paciente (GUTHRIE *et al.*, 2013). Em mulheres com neoplasia mamária, uma RNL elevada parece estar associada a um subgrupo de pacientes de alto risco com menores taxas de sobrevida em comparação às que apresentam razões baixas, podendo, então, ser utilizadas como um biomarcador prognóstico nesta doença (JIA *et al.*, 2015).

O valor independente e significativo da RNL como fator associado com a recorrência do câncer, bem como com a mortalidade pós-operatória confirma e amplia os resultados obtidos por Azab et al (2013)., em pacientes com câncer de mama. Nesse estudo, as RNL prévias à quimioterapia estiveram associadas à mortalidade a curto prazo correlacionando-se como tamanho tumoral e com a idade das pacientes (AZAB *et al.*, 2013).

Para pacientes com carcinoma mamário, pulmonar e renal, Forget et al 2013, sugerem que a RNL poderia ajudar a identificar grupos de alto risco antes da cirurgia. Possíveis explicações para o valor prognóstico da RNL pautam-se nas associações entre inflamação e carcinogênese (FORGET *et al.*, 2013).

Um aspecto não explicado por estes relatos é como a progressão do câncer contribui com as alterações observadas no número e na composição de células circulantes. Como possíveis mecanismos estão a produção de fatores por células tumorais, como o fator estimulador de colônia de granulócitos e monócitos (GM-CSF), capazes de mobilizar precursores pela medula óssea; e fator endotelial vascular (VEGF), interleucina (IL-6), fator estimulador de colônia de monócitos (M-CSF) e prostanóides, capazes de alterar a diferenciação das células (MURRAY, *et al.*, 2014). O conhecimento dos mecanismos envolvidos nessas alterações pode contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

É proposto que, em termos de resposta inflamatória, as neoplasias constituem um paradoxo. Os tumores produzem citocinas e quimiocinas que recrutam leucócitos. Entretanto, existe uma deficiência em promover respostas inflamatórias em outros sítios que não o tumoral. O mais provável é que as quimiocinas produzidas pelo próprio tumor, quando presentes na circulação, possam dessensibilizar os leucócitos ou, induzir a produção de citocinas anti-inflamatórias. Assim, uma capacidade defeituosa em promover uma resposta inflamatória em outro local poderia coexistir com o contínuo recrutamento de leucócitos para o sítio tumoral (BURN, *et al.*, 2012).

2.4 Relação linfócito/monócito e câncer

Durante a progressão tumoral, monócitos circulantes e macrófagos são ativamente recrutados para os tumores, onde alteram o microambiente tumoral e aceleram sua progressão. Os macrófagos associados aos tumores (TAMs) são um importante componente inflamatório derivado de monócitos que infiltram os tecidos neoplásicos e são recrutados em grande parte pela proteína quimioatrativa de monócitos (CCL2) e seus níveis, por sua vez, podem ser correlacionados com o recrutamento de monócitos/macrófagos nos tecidos tumorais (LANDSKRON *et al.*, 2014). Isto sugere que a distribuição CCL2 na área do tumor pode ser um determinante crítico do recrutamento de monócitos, já que estes são ativados na região epitelial de tumores desempenhando um papel crucial no recrutamento destas células.

Os TAMs produzem um grande número de fatores pró-angiogênicos, linfangiogênicos, citocinas e proteases, os quais são mediadores que potencializam a progressão neoplásica, através da secreção de metaloproteases, remodelamento tecidual, sobrevivência ectópica de células malignas e desenvolvimento de microambientes imunossupressores que atenuam a atividade citotóxica dos linfócitos TCD8⁺ (CHANMEE *et al.*, 2014).

Em um estudo com 542 mulheres, com câncer de mama, Ni, Zhang, Yang *et al.*, (2014) constataram que uma RLM \geq 4,25 foi significativamente associada com melhor sobrevida livre de doença (SLD) e independente de outras variáveis foi capaz de prever prognóstico favorável após tratamento quimioterápico nestas pacientes, sugerindo que a resposta imunológica a esse tipo de tumor esteja associada à ação de citocinas moduladoras presentes no microambiente tumoral (NI *et al.*, 2014).

2.5 Sobrevida e RNL em câncer de mama

A análise da SLD tem sido amplamente utilizada em oncologia, pois o benefício observado em relação a determinado tratamento antecede ao benefício observado em sobrevida global (ALTMAN, 2009).

Os RCBP são essenciais para obtenção de indicadores importantes, tais como incidência e sobrevida. Através desses indicadores é possível avaliar a efetividade da prevenção e dos sistemas de atenção à saúde (COLEMAN, 2013). Em 2006, apenas 21% da população mundial encontrava-se coberta pelos RCBP (PARKIN, 2006). A cobertura desses registros nos países em desenvolvimento representa 17% dos casos de câncer, enquanto nos países desenvolvidos chega a 79%. Entretanto, apenas 36% dos registros ativos no mundo

publicaram dados nos últimos três anos. Portanto, informações atualizadas e fidedignas sobre incidência, mortalidade e sobrevida, em nível mundial, ainda permanecem escassas (COLEMAN, 2013).

Uma análise de coorte hospitalar, com 348 pacientes com câncer de mama sem metástase linfonodal tratadas entre 1992 e 1996, encontrou uma sobrevida global em 10 anos de 61,6% para as mulheres com tumores de mama subtipo imunoistoquímico triplo-negativo, e de 70,1 % para as portadoras de tumores subtipo não triplo-negativo (EISENBERG, PINTO, KOIFMAN, 2013).

Altos índices de RNL associaram-se à menor sobrevida (NOH, EOM, HAN, 2013). Koh et al., (2015) incluíram 1435 pacientes com carcinoma mamário e avaliaram a correlação entre a RNL e a expressão de HER-2, comprometimento linfonodal e quimioterapia neoadjuvante, bem como analisaram SLD e SG de acordo com cinco diferentes pontos de corte de RNL previamente à cirurgia. Os autores constataram que taxas de SLD menos favoráveis foram verificadas para aquelas pacientes com altos pontos de corte para o índice RNL ($2,58 < \text{RNL} < 4,00$; $\text{RNL} > 4,00$), estadiamento mais avançado, superexpressão de HER-2 e grau histológico 3 (KOH *et al.*, 2015).

Nesse contexto, Asano et al., (2016) verificaram uma forte correlação entre uma baixa RNL e RPC em mulheres com subtipo molecular triplo-negativo. Esta observação pode indicar a relevância de se estimar a RNL em pacientes que necessitarão de quimioterapia neoadjuvante, a fim de prever a eficácia do tratamento. Nesse estudo, o alto índice de Ki67 foi associado à maior taxa de resposta patológica completa (RPC) e menor escore de RNL, aumentando a acurácia para predição de SLD e SG (ASANO *et al.*, 2016).

3. JUSTIFICATIVA

As análises de sobrevida e dos fatores prognósticos fornecem dados importantes para compreensão do câncer de mama e para elaboração das orientações direcionadas para melhores alternativas terapêuticas.

Por ser uma doença extremamente heterogênea, inúmeros estudos têm buscado identificar fatores de predição de resposta e prognósticos na tentativa de individualizar cada vez mais seu tratamento. O conhecimento de mecanismos de carcinogênese, do processo metastático, da imunologia e do microambiente tumorais têm avançado e contribuído para novas perspectivas no tratamento do câncer.

Embora os fatores de risco, classificação, tratamento e prognóstico no câncer de mama sejam definidos pelos subtipos clínico-patológicos, associados ou não às assinaturas genéticas, ainda existem dúvidas sobre o papel de outros marcadores, principalmente àqueles relacionados à inflamação e supressão imunológica associada a tumor.

Tendo em vista a magnitude do problema do câncer de mama no contexto da saúde pública mundial e nacional, assim como da necessidade de se avaliar a atenção oferecida às mulheres acometidas pelo agravo, a compreensão dos mecanismos básicos envolvidos no crescimento tumoral, bem como a resposta imune contra o tumor são cruciais para o benefício da abordagem terapêutica, especialmente para as formas mais avançadas da doença para as quais as opções atuais de tratamento têm impacto limitado na sua evolução.

Nesse contexto, novas abordagens têm sido investigadas para explorar a função dos neutrófilos, linfócitos e monócitos no tratamento do câncer. Logo, a RNL e a RLM surgem como alternativas promissoras que poderiam elucidar na identificação prévia de pacientes com pior prognóstico e auxiliar no planejamento cirúrgico, aplicação de quimioterapia neoadjuvante e seguimento, enquanto que pacientes com tendência a melhor evolução poderiam sofrer terapias menos agressivas.

4. OBJETIVOS

4.1 Primário

- Estimar a sobrevida global em dez anos de mulheres com câncer de mama, diagnosticadas no período de 1995-2004, que realizaram tratamento cirúrgico (mastectomia, quadrantectomia), em função da RNL.

4.2 Secundários

- Verificar a associação da RNL enquanto fator prognóstico do câncer de mama em função das seguintes co-variáveis: idade, tamanho do tumor, estadiamento, comprometimento dos linfonodos axilares, grau tumoral, receptores hormonais (Estrógeno e Progesterona) e oncoproteína HER2/neu, em mulheres portadoras de câncer de mama, no período de 1995 a 2004;
- Estimar a sobrevida global em cinco e dez anos de mulheres com câncer de mama, diagnosticadas no período de 1995-2004, que realizaram tratamento cirúrgico (mastectomia, quadrantectomia), em função da RLM.

5. MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo coorte retrospectiva envolvendo mulheres portadoras de câncer de mama, estadiamentos I-III, diagnosticadas no período de 1995 a 2004.

5.2 Local do estudo

Para a realização deste estudo foram utilizados os dados do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás (HAJ/ACCG).

5.3 Coleta de dados do registro

As variáveis foram coletadas em questionário próprio (Anexo) sendo preenchido, e complementado com informações obtidas junto aos prontuários médicos existentes no hospital. Para critérios de inclusão de casos, o registro classifica e codifica os casos de acordo com o CID-O (Classificação Internacional de Doenças para Oncologia) e as recomendações da Associação Internacional dos Registros de Câncer (IARC).

Utilizou-se questionário modificado de ABREU (2002) para a coleta das variáveis. Para análise de sobrevida (vivas ou óbitos), buscou-se dados no Sistema de Informação em Mortalidade (SIM) de Goiás, no sistema do TELELISTA (www.telelistas.net), a fim de se obter o número telefônico atual ou endereço de familiares, parentes, se possível, vizinhos, e no Tribunal Superior Eleitoral (TSE) para os casos que compareceram ou não ao pleito eleitoral de 2014.

Foram consideradas as causas de óbito segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10, 2ª versão), e, atribuiu-se ao câncer de mama, as situações em que a causa básica da morte foi especificada como C50 e suas derivações (C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9), que se referem ao tumor dessa localidade.

A data do primeiro diagnóstico histopatológico de câncer foi considerada como o início do seguimento ou tempo zero. O tempo de seguimento em meses (variável contínua) foi definido, no máximo, em 120 meses, e calculado a partir do tempo zero, isto é, da data do diagnóstico histopatológico (início do seguimento) até a data da última informação sobre a

paciente (óbito ou censura). As pacientes que foram ao óbito foram consideradas como evento ou falha na análise de sobrevida; pacientes vivas aos 120 meses ou com perda de seguimento foram consideradas como censuras.

Os hemogramas foram realizados por sistema automatizado no aparelho ADVIA-2120 Hematology System (SIEMENS) para análise das concentrações de hemoglobina, contagem global de leucócitos e contagem de plaquetas. Os leucogramas analisados foram realizados no HAJ/ACCG. As informações referentes ao exame se deram com até um mês antes da cirurgia.

Os valores de referência corresponderam a:

- Linfócitos: 20 - 40%;
- Monócitos: 2 - 10%;
- Neutrófilos: 45 - 75%.

5.4 Critérios de inclusão

1. Casos incidentes de câncer de mama em mulheres atendidas no Serviço de Ginecologia e Mama, no HAJ/ACCG, no período de 1995-2004;
2. Pacientes previamente submetidas à mastectomia ou quadrantectomia.

5.5 Critérios de exclusão

1. Casos cadastrados com declaração equivocada de domicílio;
2. Viés de Coleta ou digitação (erros diversos que podem ocorrer durante a coleta ou digitação dos dados como exemplo: pacientes do sexo masculino coletado ou digitados como sendo do sexo feminino, registros duplos e/ou laudo histopatológico de doença benigna);
3. Doença hematológica;
4. Doença crônica inflamatória ou auto-imune;
5. Doenças genéticas;
6. Pacientes portadores de outras neoplasias;
7. Casos de carcinoma espinocelular (CEC), pois a topografia é originada da pele da mama;
8. Pacientes previamente submetidas à quimioterapia neoadjuvante;
9. Pacientes do sexo masculino;

10. Pacientes que não receberam tratamento e/ou não foram submetidos a nenhum procedimento no hospital;
11. Pacientes metastáticas.

6. VARIÁVEIS

6.1 Variáveis obtidas dos prontuários médicos

6.1.1 Variáveis sociodemográficas

- Data do diagnóstico: considerada a data de liberação do laudo cito/histopatológico;
- Idade ao diagnóstico, categorizada como de 0-40 anos, 40-60 anos e maior que 60 anos;

6.1.2 Variáveis relativas ao tumor

- Tamanho do tumor em centímetros, categorizada como ≤ 2 cm, 2-5cm e > 5 cm;
- Estadiamento do tumor: estádios I, II e III baseados na Classificação TNM proposta pela American Joint Committee in Cancer (AJCC), oitava edição.
- Condição dos linfonodos axilares, categorizado como não comprometido, 1 a 3 comprometidos, 4 a 9 comprometidos e ≥ 10 comprometidos;
- Grau histológico, de acordo com a classificação de Bloom e Richardson (1957), sendo o grau I os tumores mais diferenciados; grau III os anaplásicos (categorizados como: G1, G2 e G3);
- Receptores Hormonais: receptor de Estrogênio (RE) e receptor de Progesterona (RP) foram categorizados, se positivo ou negativo, de acordo com os laudos de imunoistoquímica, quando houver, independentemente do grau de expressão, verificado no tumor primário;
- Morfologia: carcinoma ductal infiltrante (8500/3); carcinoma lobular infiltrante (8520/3); carcinoma juvenil da mama (8502/3); carcinoma papilar /papilífero (8503/3, 8050/3, 8260/3); carcinoma medular (8510/3); carcinoma ductal e lobular infiltrantes (8522/3); carcinoma inflamatório (8530/3); Doença de Paget (8541/3); carcinoma mucinoso (8480/3); tumores filóides ou cistossarcoma filóides histologicamente maligno (9020/3);
- Presença da oncoproteína c-erb-B2: classificada semiquantitativamente de uma a três cruzes, conforme reportado no laudo da imunoistoquímica

6.1.3 Variáveis relativas aos subtipos moleculares

- Luminais (*like*): positivos para RE e/ou RP e negativos para amplificação e/ou superexpressão de HER2, conforme reportado no laudo da imunoistoquímica;
- Triplo-negativos: negatividade tanto para os receptores hormonais, quanto para a superexpressão de HER-2;
- HER-2: foram considerados positivos os casos expressos como três cruces e aqueles com duas cruces como resultado de hibridização fluorescente *in situ* (FISH), conforme descrito no laudo da imunoistoquímica.

6.1.4 Variáveis relativas ao tratamento

- Tipo de cirurgia: conservadora (tumorectomia ou quadrantectomia) ou radical (mastectomia radical de Halsted ou modificada de Patey-Dyson).
- Radioterapia: sim; não ou não informado
- Quimioterapia: sim; não ou não informado
- Hormonioterapia: sim; não ou não informado

6.1.5 Variáveis hematológicas

- Neutrófilos: número absoluto de neutrófilos;
- Linfócitos: número absoluto de linfócitos;
- Monócitos: número absoluto de monócitos;
- Relação neutrófilo/linfócito: divisão entre número absoluto de neutrófilos por linfócitos;
- Relação linfócito/monócito: divisão entre número absoluto de linfócitos por monócitos.

6.1.6 Variáveis relativas ao seguimento

- Estado vital: paciente viva ou morta;
- Causa do óbito: causada pela doença ou outras causas.

7. ASPECTOS ÉTICOS

A realização do presente estudo se deu a partir da aprovação do projeto, em dezembro de 2015, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG), em atenção à resolução CNS: 466/12 (BRASIL, 2002) e suas complementares (CAAE: 44894615.8.0000.5152) (Anexo 4). Não foi adotado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), devido se tratar de dados secundários de domínio público reportados por um Registro Hospitalar e de responsabilidade de coleta deste mesmo serviço.

8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® software, versão 19.0. O teste de Kruskal–Wallis (dados com distribuição não paramétrica) foi utilizado para comparar mais de dois grupos, sendo considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$. O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliar as diferenças existentes na distribuição das variáveis categóricas analisadas.

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão, enquanto as variáveis qualitativas, na forma de frequências.

O *cut-off* ótimo da relação neutrófilo/linfócito foi selecionado de acordo com a curva Características de Operação do Receptor (ROC), assim como a determinação do melhor teste diagnóstico. A curva ROC foi traçada para avaliar a sensibilidade e a especificidade das RNL e RLM como fatores prognósticos de sobrevida em câncer de mama. Os pontos de corte foram: 80% para sensibilidade, e, para obtenção do terceiro ponto de corte utilizou-se sensibilidade de 20%.

A sobrevida foi dividida em grupos de cinco e dez anos de seguimento. Para a análise da sobrevida, as pacientes foram agrupadas de acordo com as variáveis descritas. Foi aplicado o método proposto por Kaplan-Meier para avaliação das probabilidades de sobrevida. A comparação das funções de sobrevida em relação às variáveis foi realizada através do teste log-rank.

Foram censuradas as pacientes que permaneceram sem sinais de recidiva até a data final de seguimento (120 meses após o início do último tratamento), e aquelas com perda do seguimento ou ainda quando se encontravam vivas e sem progressão por ocasião do término do seguimento, considerando-se, para análise, a data referente ao último acompanhamento registrado no prontuário médico ou a data do óbito.

Para as análises uni e multivariada foi utilizado o modelo de regressão para riscos proporcionais de Cox, computando-se a *hazard ratio* (HR) e correspondentes intervalos de confiança de 95% (KLEINBAUM, KLEIN, 2005).

Um modelo de regressão logística multivariada foi aplicado usando as características clínicas e anatomopatológicas como variáveis dependentes e as variáveis imunológicas e inflamatórias (neutrófilos, linfócitos e monócitos), como variáveis explanatórias.

9. RESULTADOS

Entre o período de 1995 a 2004, foram incluídos no estudo 1290 pacientes com o diagnóstico de neoplasia maligna da mama, em que pôde-se ter acesso aos hemogramas nos prontuários para coleta das variáveis.

A morfologia mais frequente, dentre os 1290 casos de câncer de mama, foi o carcinoma ductal infiltrante (CDI), com 1188 casos (92%), seguido pelo carcinoma lobular infiltrante (CLI), com 35 (2,71%). Os sarcomas e os linfomas extra nodais corresponderam a menos de 1% dos casos (Tabela A - Anexos). Em 616 casos (48,2%), a localização topográfica foi na mama direita, seguida de 650 casos (50,9%) na mama esquerda.

A população estudada apresentou média de idade de 55,09 anos e mediana de 55 anos, com idades variando de 20 a 94 anos. A maioria das mulheres (48,5%) encontrava-se na faixa etária de maior incidência da doença, de 40 a 60 anos; 11,9% apresentaram idade inferior a 40 anos.

No que se refere aos tratamentos, 58,4% foram submetidas à mastectomia e 41,6% à quadrantectomia. Quanto ao tratamento complementar, 85,9% das pacientes receberam quimioterapia (n=970), 56,1% radioterapia (n=617) e 44,6% hormonioterapia (n=394).

Em relação à distribuição das características tumorais na população de estudo, no momento do diagnóstico, 75,2% apresentavam tumores com tamanho superior a cinco centímetros e 14,7% tinham tumor entre dois e cinco centímetros. O estágio II foi o predominante, sendo identificado em 405 mulheres (43,8%) seguido do estágio III em 166 pacientes (24,5%). Em 50,2% dos casos, o comprometimento linfonodal estava presente, sendo que 21,8% apresentavam de 1-4 linfonodos comprometidos e 13,7% apresentavam acometimento em mais de 10 linfonodos (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição das variáveis de acordo com as características tumorais, coorte hospitalar de câncer de mama, HAJ/ACCG Goiânia – GO, 1995-2004

Variável	n	%
Morfologia		
Carcinoma ductal infiltrante	1188	92,0
Carcinoma lobular invasor	35	2,7
Outros	67	5,3
Total	1290	100,0
Tamanho do Tumor		
< 2 cm	115	10,1
2 –5 cm	167	14,7
> 5 cm	855	75,2
Total	1137	100,0
Linfonodos Ressecados		
Nenhum	38	3,4
1— 10	75	6,7
10— 20	543	48,2
≥ 20	470	41,7
Total	1126	100,0
Linfonodos Comprometidos		
Nenhum	561	49,8
1 —4	246	21,8
4 — 9	165	14,7
≥ 10	154	13,7
Total	1126	100,0
Comprometimento Linfonodal		
Não	561	49,8
Sim	565	50,2
Total	1126	100,0
Grau Histológico		
G1	80	7,4
G2	781	71,8
G3	227	20,9
Total	1088	100,0
T		
0	3	0,5
1	104	15,3
2	405	59,7
3	166	24,5
Total	924	100,0
N		
0	554	53,3
1	365	35,1

2	115	11,1
3	5	0,5
Total	1039	100,0
M		
0	928	100,0
Total	928	100,0

O tipo histológico mais freqüente foi o ductal invasivo (92%). Quanto ao grau tumoral, o predominante foi o grau 2 (71,8%), seguido dos graus 3 (20,9%) e 1 (7,4%).

Na tabela 2, observa-se a distribuição dos casos de acordo com o perfil fenotípico dos tumores, o estadiamento e o grau histológico. Verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao estadiamento (T) ($p=0,012$) e (N) ($p=0,002$) e grau histológico ($p<0,001$).

Tabela 2: Distribuição nominal e percentual das pacientes de acordo com os subtipos moleculares segundo, estadiamento e morfologia tumoral.

Variáveis	Luminal		CMTN ²		HER-2		p ¹
	n	%	n	%	n	%	
T							
1	45	20,5	10	11,8	27	15,8	
2	125	56,8	41	48,2	105	61,4	
3	50	22,7	34	40,0	39	22,8	0,012
Total	220	100,0	85	100,0	171	100,0	
N							
0	190	61,5	58	46,4	131	50,4	
1	100	32,4	44	35,2	97	37,3	
2	18	5,8	22	17,6	32	12,3	0,002
3	1	0,3	1	0,8	—	0,0	
Total	309	100,0	125	100,0	260	100,0	
M							
0	292	95,7	110	90,2	235	95,5	
1	13	4,2	12	9,8	11	4,5	
Total	305	100,0	122	100,0	246	100,0	
Grau Histológico							< 0,001
G1	39	12,2	6	5,1	18	6,2	
G2	237	74,3	65	55,1	211	72,3	
G3	43	13,5	47	39,8	63	21,6	

Legenda: p¹: Teste X²

CMTN²: Carcinoma mamário triplo-negativo

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à idade, número de linfonodos ressecados, mas sim quanto ao número de linfonodos comprometidos ($p=0,009$) e tamanho tumoral ($p<0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3: Média, Desvio Padrão e Intervalo de Confiança da Média dos subtipos moleculares, de acordo com as características clínico-patológicas.

Variáveis	n	Média	DP	IC (95%)		p ¹
				Inf.	Sup.	
Idade						0,246
Luminal	360	56,71	14,11	55,25	58,17	
CMTN	146	54,49	13,06	52,35	56,62	
HER-2	317	55,21	13,75	53,69	56,73	
Linfonodos Ressecados						0,071
Luminal	334	18,03	7,52	17,22	18,84	
CTN	137	19,20	8,03	17,85	20,56	
HER-2	297	17,82	7,95	16,91	18,73	
Linfonodos Comprometidos						0,009
Luminal	334	2,93	5,65	2,32	3,54	
CMTN	137	3,25	6,49	2,15	4,34	
HER-2	297	3,91	6,20	3,20	4,61	
Tamanho do Tumor						<0,001
Luminal	340	35,67	78,85	27,25	44,08	
CMTN	138	67,58	142,90	43,53	91,64	
HER2	298	48,73	88,40	38,65	58,80	

Legenda: p¹: teste Kruskal Wallis.

CMTN²: Carcinoma mamário triplo-negativo

Tabela 4: Distribuição dos pontos de corte da RNL de acordo com as variáveis anatomopatológicas e clínicas.

Variáveis	RNL < 1,415 (N=295)		1,415<RNL<3,175 (N=799)		RNL > 3,175 (N=196)		p ¹
	n	%	n	%	n	%	
Idade							0,236
< 39	31	10,5	90	11,3	32	16,3	
39 l— 60	152	51,7	385	48,2	88	44,9	
≥ 60	111	37,8	323	40,5	76	38,8	
Grau Histológico							0,461
1	17	6,7	56	8,4	8	4,8	
2	185	72,5	478	71,6	118	71,1	
3	53	20,8	134	20,1	40	24,1	
T							0,689

1	23	15,2	71	16,4	15	16,0	
2	90	59,6	264	60,8	51	54,3	
3	38	25,2	99	22,8	28	29,8	
N							0,572
0	118	49,2	352	55,1	83	52,2	
1	95	39,6	216	33,8	54	34,0	
2	25	10,4	69	10,8	21	13,2	
3	2	0,8	2	0,3	1	0,6	
Linfonodos Comprometidos							0,670
Nenhum	122	46,7	351	50,0	87	53,7	
1 l— 4	65	24,9	153	21,8	28	17,3	
4 l— 10	36	13,8	104	14,8	25	15,4	
≥ 10	38	14,6	94	13,4	22	13,6	
Quimioterapia							0,305
Sim	232	86,2	592	84,9	146	89,6	
Não	37	13,8	105	15,1	17	10,4	
Radioterapia							0,613
Sim	156	58,4	373	55,0	88	57,1	
Não	111	41,6	305	45,0	66	42,9	
Hormonioterapia							0,973
Sim	93	44,5	249	44,9	52	43,7	
Não	116	55,5	306	55,1	67	56,3	

¹Teste: χ^2 .

A tabela 4 resume os achados dos pontos de corte da RNL e das variáveis anatomopatológicas e clínicas. Não se observou correlação entre a RNL e estadiamento, idade e tratamento.

Tabela 5: Distribuição dos pontos de corte da RLM, de acordo com as variáveis anatomopatológicas e clínicas.

Variáveis	RLM < 3,775 (N=215)		3,775<RLM<8,705 (N=755)		RLM > 8,705 (N=320)		p ¹
	n	%	n	%	n	%	
Idade							0,771
< 40	25	11,6	95	12,6	33	10,3	
40 — 60	108	50,2	365	48,4	152	47,6	
≥ 60	82	38,1	294	39,0	134	42,0	

Grau Histológico							0,972
1	15	8,2	47	7,4	19	6,9	
2	131	71,6	450	71,2	200	73,0	
3	37	20,2	135	21,4	55	20,1	
T							0,144
1	15	14,9	58	14,4	36	20,5	
2	54	53,5	250	62,2	101	57,4	
3	32	31,7	94	23,4	39	22,2	
N							0,264
0	73	43,7	333	54,8	147	55,9	
1	72	43,1	207	34,0	86	32,7	
2	21	12,6	65	10,7	29	11,0	
3	1	0,6	3	0,5	1	0,4	
Linfonodos Comprometidos							0,064
Nenhum	84	45,2	335	51,2	141	49,5	
1 — 4	34	18,3	148	22,6	64	22,5	
4 — 10	40	21,5	80	12,2	45	15,8	
≥ 10	28	15,1	91	13,9	35	12,3	
Quimioterapia							0,119
Sim	164	90,6	564	85,5	242	84,0	
Não	17	9,4	96	14,5	46	16,0	
Radioterapia							0,728
Sim	95	54,0	358	56,0	164	57,7	
Não	81	46,0	281	44,0	120	42,3	
Hormonioterapia							0,428
Sim	54	41,2	240	46,4	100	42,6	
Não	77	58,8	277	53,6	135	57,4	

¹Teste: χ^2 .

A tabela 5 resume os achados dos pontos de corte da RLM e das variáveis anatomopatológicas e clínicas. Não se observou correlação entre a RLM e estadiamento, idade e tratamento.

9.1 Análise da sobrevida em função da relação neutrófilo/linfócito

O seguimento médio foi de 87,31 meses e a mediana de 83,53 meses. Permaneceram vivas com doença 419 pacientes (33,4%). O número total de óbitos atribuídos ao câncer de mama, no final do período do estudo, foi de 493 mulheres (39,3%).

Dentre as variáveis clínicas e patológicas, idade ao diagnóstico, expressão de HER-2, parâmetros TNM, grau histológico, radioterapia, quimioterapia, RNL e RLM associaram-se significativamente à sobrevida.

As mulheres diagnosticadas com idade entre 40-60 anos, tiveram melhor sobrevida em cinco anos, mas não foi notada diferença na análise de dez anos.

Ao ser realizada a análise multivariada, partindo-se de variáveis que apresentaram significância de até 20% na regressão de Cox bivariada, com exceção do grau histológico, RE e quimioterapia, todas as demais variáveis associaram-se, de forma independente com a sobrevida (Tabela 6).

Tabela 6: Análise univariada para todas as variáveis, coorte hospitalar de câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO.

Variáveis	β^{***}	p^{**}	HR	IC HR (95%)*	
				Inf.	Sup.
Quadrantectomia	-0,459	<0,001	0,632	0,521	0,767
Neutrófilos	-0,017	0,004	0,983	0,972	0,995
Linfócitos	0,021	0,001	1,021	1,009	1,034
Monócitos	-0,053	0,020	0,949	0,907	0,992
RNL ¹	-0,124	<0,001	0,883	0,826	0,944
RLM ²	0,028	0,002	1,029	1,010	1,048
Quimioterapia	0,185	0,135	1,203	0,944	1,532
Radioterapia	0,281	0,023	1,325	1,039	1,689
Hormonioterapia	-0,372	0,003	0,690	0,541	0,879
Carcinoma ductal infiltrante	0,531	<0,001	1,701	1,535	1,884
Idade ao diagnóstico	0,757	<0,001	2,132	1,884	2,412
Localização Topográfica	0,623	<0,001	1,865	1,538	2,263
Grau Histológico	0,010	0,106	1,010	0,998	1,022
Linfonodos Ressecados	0,061	<0,001	1,063	1,053	1,073
Linfonodos Comprometidos	0,009	0,015	1,009	1,002	1,016
RE ³	0,000	0,155	1,000	1,000	1,000

RP ⁴	0,191	0,005	1,210	1,060	1,382
C-erb-B2	0,001	<0,001	1,001	1,001	1,002
T	0,062	<0,001	1,064	1,032	1,097
N	-0,023	0,006	0,977	0,962	0,993
M	-0,459	<0,001	0,632	0,521	0,767

Legenda: *IC95%: intervalo de confiança de 95%

**p-valor de cada categoria, em relação à categoria de referência da variável

***β: beta equivale o grau de aumento de óbitos de acordo com o crescimento do co-fator em análise

¹RNL: Relação neutrófilo/linfócito

²RLM: Relação linfócito/monócito

³RE: Receptor de estrogênio

⁴RP: Receptor de progesterona

A tabela 7 resume os achados da análise de regressão logística múltipla. Investigamos quais variáveis teriam impacto na sobrevida global dos pacientes com câncer de mama. Diversas variáveis se associaram ao prognóstico das pacientes estudadas na análise univariada, sendo assim foram selecionadas para entrada no modelo apenas as variáveis que influenciaram na sobrevida com valor de p menor que 0,2. Ajustando as variáveis para os preditores de prognóstico, o modelo multivariado de Cox mostrou que as RNL e RLM foram fatores prognósticos independentes de sobrevida nesta coorte de pacientes com câncer de mama (Tabela 7).

Tabela 7: Regressão logística múltipla para determinar os fatores prognósticos independentes em câncer de mama.

Variáveis	β***	p**	HR	IC HR* (95%)	
				Inf.	Sup.
RLM ¹	0,039	0,003	1,040	1,014	1,067
RNL ²	0,087	<0,001	1,090	1,047	1,135
Idade ao diagnóstico	-0,094	<0,001	0,911	0,877	0,946
Linfonodos Comprometidos	-0,051	0,002	0,950	0,920	0,981
Estadiamento (N)	-0,561	<0,001	0,571	0,431	0,757

Legenda: ¹RLM: Relação linfócito/monócito

²RNL: Relação neutrófilo/linfócito

*IC95%: intervalo de confiança de 95%

**p-valor de cada categoria, em relação à categoria de referência da variável

***β: beta

A curva ROC para RNL com ponto de corte 2,37, mostrou uma sensibilidade de 80,1%, e especificidade de 75,2% (Figura 1).

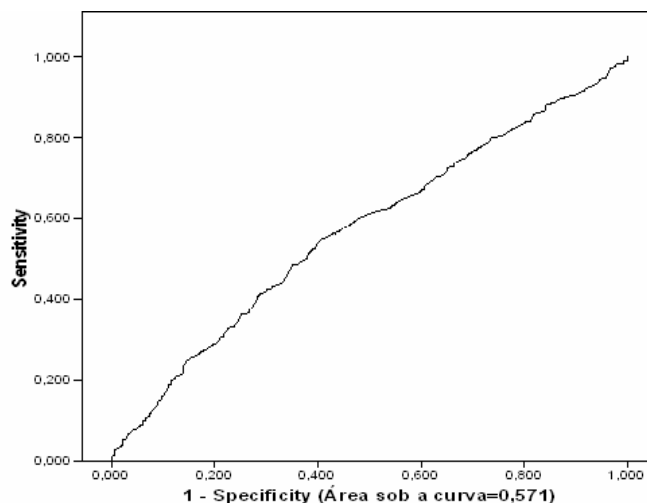


Figura 1: Curva ROC mostrando especificidade e sensibilidade da RNL em coorte hospitalar de câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO.

A curva ROC para RLM, com ponto de corte 7,98 mostrou uma sensibilidade de 79,9%, especificidade de 85,3 (Figura 2).

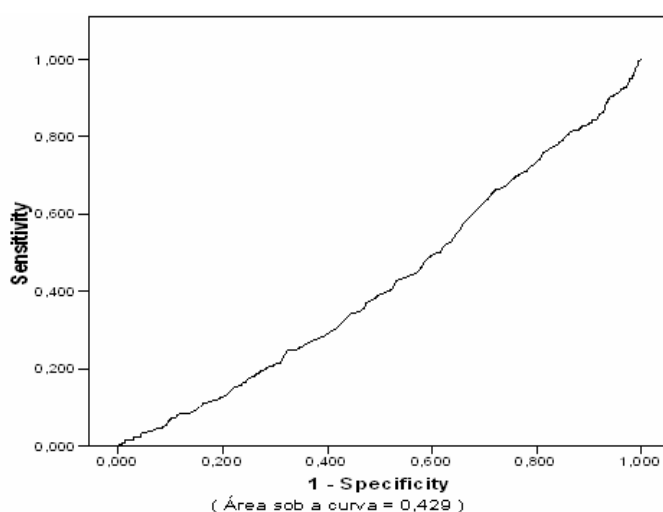


Figura 2: Curva ROC mostrando especificidade e sensibilidade da RLM em coorte hospitalar de câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO

Tabela 8: Comparação entre os fatores de prognóstico. Área sob a curva como estimador da acurácia.

Variáveis	AUC	IC AUC (95%)		p ¹
		Inf.	Sup.	
Estadiamento N	0,660	0,624	0,697	<0,001
Idade	0,457	0,418	0,495	0,027
RNL	0,527	0,489	0,566	0,164
RLM	0,447	0,409	0,485	0,006
Linfonodos comprometidos	0,678	0,642	0,714	<0,001

¹Valor de p relativo ao teste da hipótese nula de a área sob a curva ser igual a 0,5.

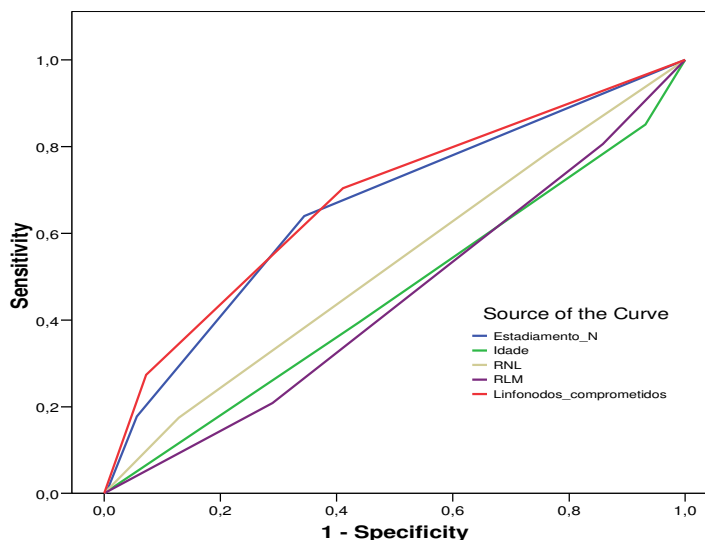


Figura 3: Curva ROC mostrando os escores finais

Os subtipos moleculares classificados de acordo com a imunoistoquímica foram assim distribuídos: Luminal em 61,4% ($1,415 < \text{RNL} < 3,175$); CMTN em 58,6% ($1,415 < \text{RNL} < 3,175$) e superexpressão de HER2 em 65,9% ($1,415 < \text{RNL} < 3,175$).

A sobrevida global em dez anos em função da RNL foi maior para aquelas pacientes com $\text{RNL} < 1,415$ (Tabela 9).

Tabela 9: Análise da sobrevida global em 120 meses, em função da relação neutrófilo/linfócito, em mulheres com câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO.

Variável	Número de Pacientes				Sobrevida Global			p ¹
					Média em meses	IC (95%)		
	Total	Óbitos	Vivos	% Vivos		Inf.	Sup.	
T1								0,011
RNL < 1,415	23	4	19,0	82,6	167,6	143,9	191,3	
1,415 < RNL < 3,175	67	10	57,0	85,1	179,2	163,4	194,9	
RNL > 3,175	14	7	7,0	50,0	116,9	84,2	149,5	
T2								0,645
RNL < 1,415	85	30	55,0	64,7	145,1	126,6	163,5	
1,415 < RNL < 3,175	255	81	174,0	68,2	158,8	148,4	169,2	
RNL > 3,175	48	16	32,0	66,7	139,6	118,8	160,3	
T3								0,555
RNL < 1,415	35	18	17,0	48,6	110,8	78,1	143,4	
1,415 < RNL < 3,175	98	41	57,0	58,2	125,0	106,9	143,1	
RNL > 3,175	25	13	12,0	48,0	100,7	71,3	130,1	

N0								0,123
RNL < 1,415	109	23	86,0	78,9	176,6	161,8	191,5	
1,415 < RNL < 3,175	341	87	254,0	74,5	360,0	313,9	406,0	
RNL > 3,175	77	27	50,0	64,9	146,2	128,7	163,8	
N1								0,041
RNL < 1,415	91	43	48,0	52,7	117,3	100,5	134,1	
1,415 < RNL < 3,175	207	104	103,0	49,8	115,7	103,7	127,8	
RNL > 3,175	52	33	19,0	36,5	81,7	61,4	102,1	
N2								0,501
RNL < 1,415	25	18	7,0	28,0	63,8	35,0	92,7	
1,415 < RNL < 3,175	68	45	23,0	33,8	82,1	61,2	103,0	
RNL > 3,175	20	17	3,0	15,0	58,8	30,7	86,9	
M0								0,062
RNL < 1,415	196	64	132,0	67,3	148,8	136,2	161,3	
1,415 < RNL < 3,175	565	199	366,0	64,8	316,3	285,4	347,1	
RNL > 3,175	126	58	68,0	54,0	125,7	111,0	140,5	

Teste¹: Log Rank.

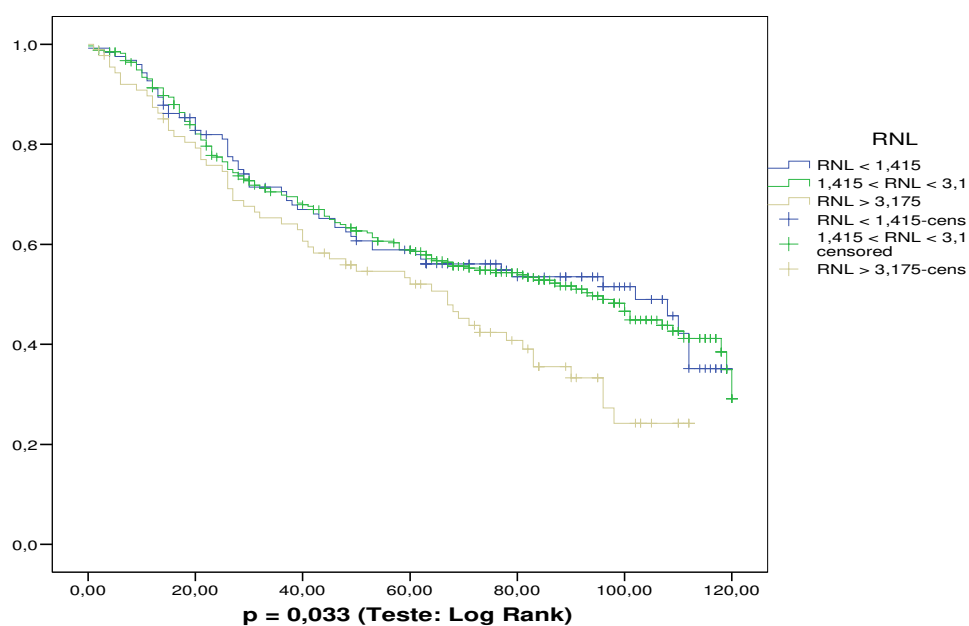


Gráfico 1: Curva de sobrevida global, das pacientes com idade de 0 a 60 anos em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL ≥ 3,175

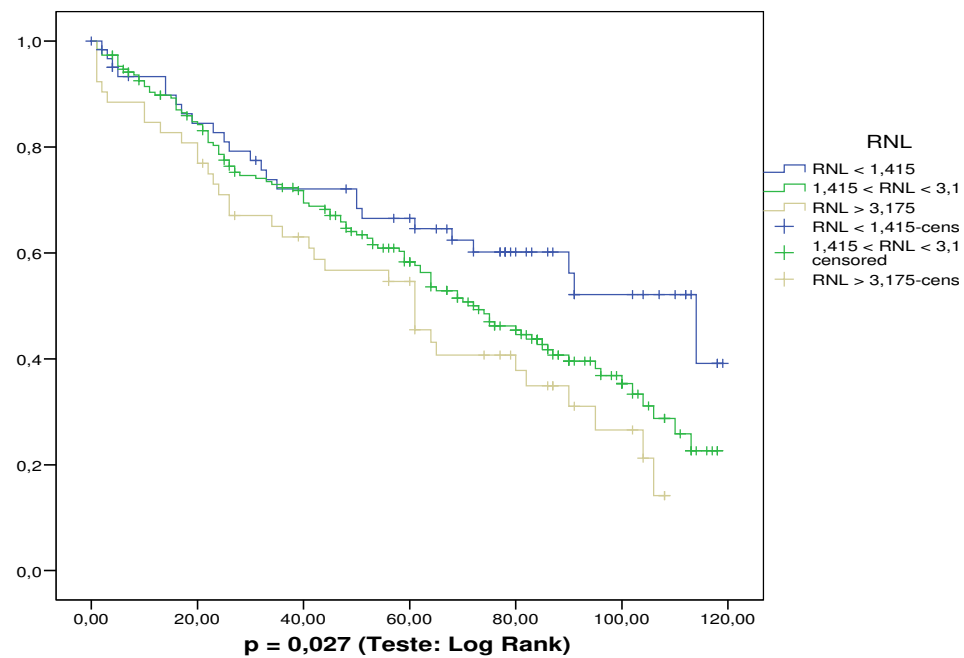


Gráfico 2: Curva de sobrevida global, das pacientes com idade > 60 anos em função dos pontos de corte da RNL<1,415; 1,415<RNL<3,175; RNL≥ 3,175

De acordo com a análise de Kaplan Meier, a pior sobrevida é maior para pacientes ≥ 60 anos e com RNL>3,175 (52,1%).

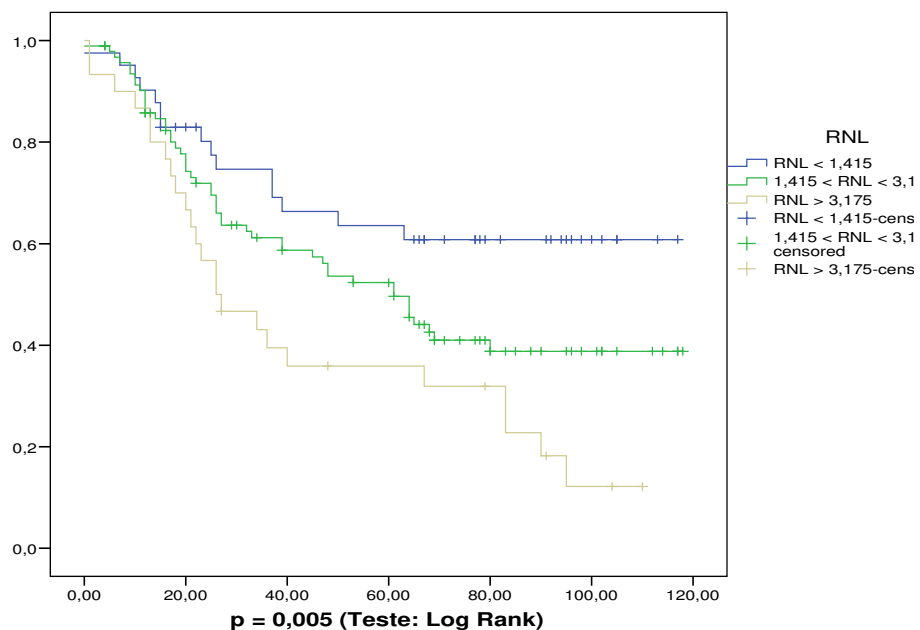


Gráfico 3: Curva de sobrevida global, das pacientes com o grau histológico 3 em função dos pontos de corte da RNL<1,415; 1,415< RNL<3,175; RNL> 3,175.

A associação entre o grau histológico e a sobrevida global de acordo com a RNL foi estatisticamente significativa, sendo que a pior sobrevida foi observada para pacientes com grau histológico 3 e com $RNL > 3,175$ (46,1%).

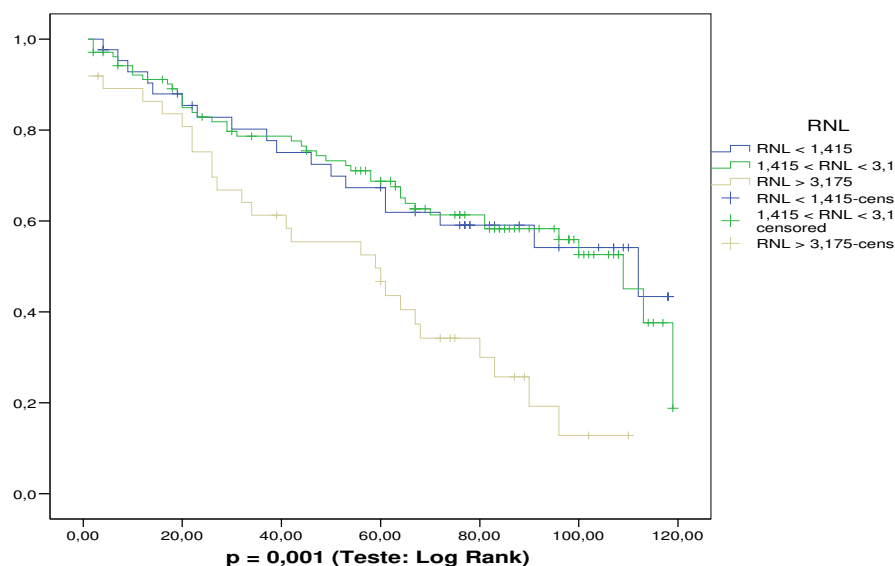


Gráfico 4: Curva de sobrevida global das pacientes com tamanho tumoral (< 5 cm) em função dos pontos de corte da $RNL < 1,415$; $1,415 < RNL < 3,175$; $RNL > 3,175$.

Pacientes com tamanho tumoral < 5 centímetros e com $1,415 < RNL < 3,175$ apresentaram melhor sobrevida global em dez anos de 82,7 meses ($p=0,001$) e com 0-9 linfonodos comprometidos (96,6 meses).

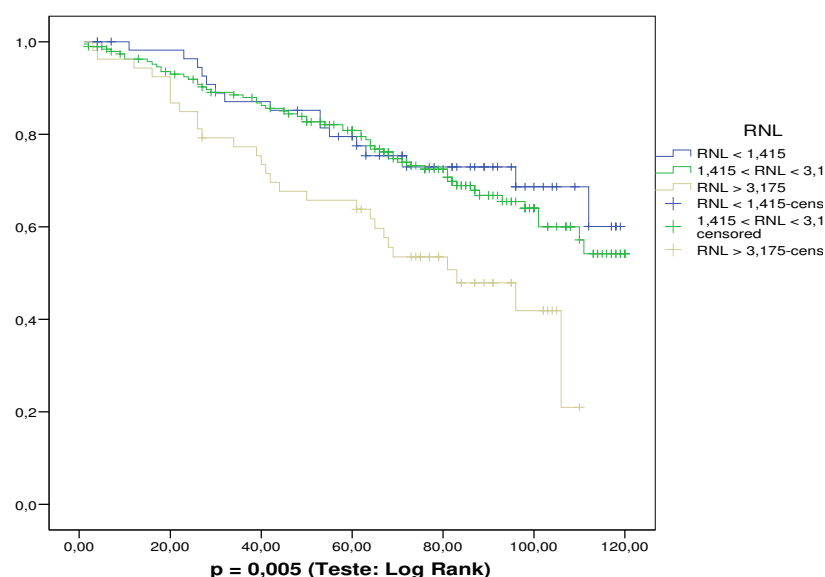


Gráfico 5: Curva de sobrevida global das pacientes com número de linfonodos (0-9) em função dos pontos de corte da $RNL < 1,415$; $1,415 < RNL < 3,175$; $RNL > 3,175$.

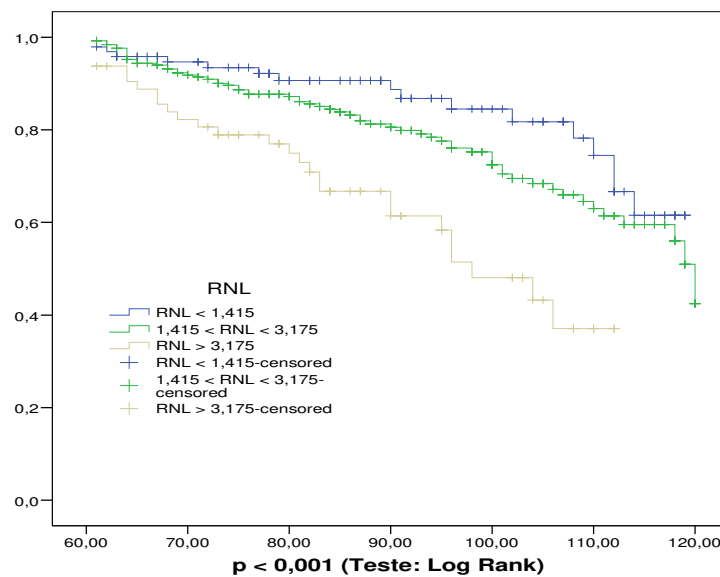


Gráfico 6: Curva de sobrevida global, de acordo com a RNL, em função dos pontos de corte da $RNL < 1,415$; $1,415 < RNL < 3,175$; $RNL > 3,175$.

9.2 Análise da sobrevida em função da relação linfócito/monócito

A tabela 10 mostra os dados do acompanhamento clínico das pacientes em 60 meses, em função da RLM. Verificou-se que pacientes com $RLM > 8,705$ que realizaram quadrantectomia ($p=0,013$), apresentavam tamanho tumoral (2-5 cm) ($p=0,035$) e com estadiamento T2 ($p=0,038$) relacionaram-se a um melhor desfecho clínico.

Tabela 9: Análise da sobrevida global em 60 meses, em função da RLM, em mulheres com câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO.

Variáveis	Número de Pacientes				Sobrevida Global			p ¹
					Média em meses	IC (95%)		
	Total	Óbitos	Vivos	% Vivos		Inf.	Sup.	
Mastectomia								0,511
RLM< 3,775	52	43	9	17,3	30,4	25,9	35,0	
3,775<RLM< 8,705	167	138	29	17,4	32,1	29,5	34,8	
RLM>8,705	70	49	21	30,0	32,6	28,1	37,2	
Quadrantectomia								0,013
RLM< 3,775	30	26	4	13,3	19,7	13,5	25,9	
3,775<RLM< 8,705	95	64	31	32,6	30,4	26,0	34,7	
RLM>8,705	27	17	10	37,0	28,3	20,0	36,6	

Cont.

Variáveis	Número de Pacientes				Sobrevida Global			p ¹
	Total	Óbitos	Vivos	% Vivos	Média em meses	IC (95%)		
						Inf.	Sup.	
T2								0,038
RLM< 3,775	14	12	2	14,3	26,1	20,7	31,5	
3,775 <RLM< 8,705	69	54	15	21,7	36,0	32,0	40,0	
RLM>8,705	22	15	7	31,8	35,4	27,3	43,5	
T3								0,630
RLM< 3,775	18	14	4	22,2	30,9	22,7	39,0	
3,775<RLM< 8,705	34	30	4	11,8	27,0	21,0	33,1	
RLM>8,705	21	14	7	33,3	30,2	21,8	38,6	
N0								0,213
RLM< 3,775	18	16	2	11,1	34,5	27,6	41,4	
3,775<RLM< 8,705	67	44	23	34,3	36,8	32,2	41,4	
RLM>8,705	29	14	15	51,7	41,5	34,9	48,2	
N1								0,790
RLM< 3,775	31	25	6	19,4	28,8	23,3	34,4	
3,775<RLM< 8,705	96	84	12	12,5	29,7	26,4	33,0	
RLM>8,705	37	26	11	29,7	29,5	23,0	36,0	
N2								0,437
RLM< 3,775	16	14	2	12,5	17,3	9,6	24,9	
3,775<RLM< 8,705	41	37	4	9,8	25,1	20,3	30,0	
RLM>8,705	18	17	1	5,6	23,0	15,5	30,5	
M0								0,190
RLM< 3,775	53	43	10	18,9	30,3	25,7	34,9	
3,775<RLM< 8,705	166	131	35	21,1	32,6	29,9	35,3	
RLM>8,705	71	44	27	38,0	34,4	29,7	39,2	
G3								0,096
RLM< 3,775	50	41	9	18,0	29,1	23,8	34,4	
3,775<RLM< 8,705	153	122	31	20,3	35,1	32,2	37,9	
RLM>8,705	53	37	16	30,2	34,3	29,2	39,4	
Linfonodos Comprometidos (1-4)								0,107
RLM< 3,775	17	16	1	5,9	19,6	14,3	24,8	
3,775<RLM< 8,705	54	41	13	24,1	27,9	23,5	32,2	
RLM>8,705	23	17	6	26,1	22,1	15,7	28,5	

Cont.

Variáveis	Número de Pacientes				Sobrevida Global			p ¹
	Total	Óbitos	Vivos	% Vivos	Média em meses	IC (95%)		
						Inf.	Sup.	
Linfonodos Comprometidos (4-9)								0,723
RLM< 3,775	30	25	5	16,7	33,1	26,9	39,2	
3,775<RLM< 8,705	84	68	16	19,0	34,6	30,9	38,2	
RLM>8,705	28	20	8	28,6	31,4	24,6	38,2	
Linfonodos Comprometidos (≥10)								0,159
RLM< 3,775	17	15	2	11,8	20,1	14,3	26,0	
3,775<RLM< 8,705	55	52	3	5,5	27,1	22,8	31,4	
RLM>8,705	26	22	4	15,4	24,0	17,9	30,1	
Tamanho Tumoral (2-5 cm)								0,035
RLM< 3,775	21	18	3	14,3	25,0	17,3	32,7	
3,775<RLM< 8,705	48	36	12	25,0	33,0	27,0	39,1	
RLM>8,705	16	8	8	50,0	38,5	27,8	49,3	
Tamanho Tumoral (4-9 cm)								0,417
RLM< 3,775	50	40	10	20,0	29,4	24,6	34,2	
3,775<RLM< 8,705	174	137	37	21,3	32,6	30,0	35,3	
RLM>8,705	70	51	19	27,1	28,9	24,3	33,5	
Idade (> 60)								0,097
RLM< 3,775	32	28	4	12,5	26,6	20,1	33,1	
3,775<RLM< 8,705	89	64	25	28,1	32,4	28,2	36,5	
RLM>8,705	38	23	15	39,5	33,8	26,7	41,0	
Idade (< 60)								0,274
RLM< 3,775	50	41	9	18,0	26,0	21,4	30,5	
3,775<RLM< 8,705	172	137	35	20,3	30,7	28,0	33,4	
RLM>8,705	58	42	16	27,6	28,9	24,3	33,4	

Teste¹: Log Rank.

Pacientes com RLM<3,775, que realizaram quadrantectomia, grau histológico 2, estágio N0, linfonodos comprometidos, tamanho tumoral e idade menor que 60 anos apresentaram pior sobrevida em dez anos (Tabela 12).

Tabela 10: Análise da sobrevida global em 120 meses, em função da relação linfócito/monócito, em mulheres com câncer de mama, HAJ/ACCG, 1995-2004, Goiânia-GO.

Variáveis	Número de Pacientes				Sobrevida Global			p ¹
	Total	Óbitos	Vivos	% Vivos	Media em meses	IC (95%) Inf.	Sup.	
Mastectomia								0,248
RLM< 3,775	90	61	29	32,2	62,5	53,9	71,1	
3,775<RLM< 8,705	313	179	134	42,8	70,1	65,3	75,0	
RLM>8,705	113	59	54	47,8	68,2	59,7	76,8	
Quadrantectomia								0,010
RLM< 3,775	63	33	30	47,6	69,0	57,0	81,0	
3,775<RLM< 8,705	197	89	108	54,8	78,2	71,6	84,8	
RLM>8,705	81	24	57	70,4	92,0	82,4	101,7	
T3								0,378
RLM< 3,775	23	15	8	34,8	55,8	38,4	73,2	
3,775<RLM< 8,705	69	36	33	47,8	71,8	60,8	82,9	
RLM>8,705	31	16	15	48,4	63,9	47,0	80,9	
N0								0,045
RLM< 3,775	50	28	22	44,0	79,4	68,6	90,3	
3,775<RLM< 8,705	204	74	130	63,7	90,2	84,9	95,6	
RLM>8,705	77	22	55	71,4	94,0	85,3	102,7	
N1								0,673
RLM< 3,775	50	33	17	34,0	59,2	47,8	70,6	
3,775<RLM< 8,705	154	104	50	32,5	60,1	53,3	66,9	
RLM>8,705	58	31	27	46,6	65,8	53,2	78,4	
N2								0,196
RLM< 3,775	18	15	3	16,7	30,3	14,3	46,3	
3,775<RLM< 8,705	53	43	10	18,9	42,4	32,6	52,1	
RLM>8,705	26	20	6	23,1	49,4	33,1	65,7	
M0								0,058
RLM< 3,775	102	61	41	40,2	68,8	60,4	77,3	
3,775<RLM< 8,705	362	181	181	50,0	77,4	72,9	81,9	
RLM>8,705	142	58	84	59,2	80,7	73,1	88,2	
G2								0,008
RLM< 3,775	94	57	37	39,4	66,0	57,3	74,7	
3,775<RLM< 8,705	298	168	130	43,6	72,7	67,9	77,5	
RLM>8,705	115	47	68	59,1	83,4	75,2	91,6	

Cont.

Variáveis	Número de Pacientes				Sobrevida Global			p ¹
					Media em meses	IC (95%)		
	Total	Óbitos	Vivos	% Vivos			Inf.	
G3								0,087
RLM< 3,775	26	20	6	23,1	48,8	32,7	65,0	
3,775<RLM< 8,705	97	49	48	49,5	69,5	60,0	78,9	
RLM> 8,705	42	20	22	52,4	65,9	51,5	80,4	
Linfonodos Comprometidos (1-4)								0,050
RLM< 3,775	54	25	29	53,7	81,7	70,9	92,5	
3,775<RLM< 8,705	178	61	117	65,7	91,4	85,6	97,3	
RLM> 8,705	70	16	54	77,1	98,7	89,6	107,9	
Linfonodos Comprometidos (4-9)								0,132
RLM< 3,775	52	34	18	34,6	65,8	54,3	77,2	
3,775<RLM< 8,705	167	93	74	44,3	73,9	67,5	80,2	
RLM≥ 8,705	65	29	36	55,4	80,1	69,4	90,7	
Linfonodos Comprometidos (≥10)								0,073
RLM< 3,775	22	17	5	22,7	38,7	23,6	53,8	
3,775 <RLM< 8,705	79	63	16	20,3	49,1	40,6	57,6	
RLM> 8,705	28	23	5	17,9	29,8	20,0	39,6	
Tamanho Tumoral (2-5 cm)								0,027
RLM< 3,775	44	26	18	40,9	68,4	54,7	82,2	
3,775<RLM< 8,705	103	52	51	49,5	74,7	66,7	82,7	
RLM>8,705	36	10	26	72,2	91,9	77,6	106,2	
Tamanho Tumoral (>5 cm)								0,213
RLM< 3,775	83	50	33	39,8	63,9	54,4	73,4	
3,775 <RLM< 8,705	341	181	160	46,9	73,4	68,7	78,1	
RLM>8,705	134	64	70	52,2	73,9	65,8	82,0	
Idade (> 60)								0,215
RLM< 3,775	101	57	44	43,6	70,0	61,1	78,9	
3,775<RLM< 8,705	332	171	161	48,5	73,6	68,6	78,6	
RLM>8,705	119	50	69	58,0	79,1	70,5	87,7	
Idade (< 60)								0,011
RLM< 3,775	52	37	15	28,8	56,2	44,7	67,6	
3,775<RLM< 8,705	177	96	81	45,8	71,3	65,1	77,6	
RLM>8,705	74	32	42	56,8	78,6	68,0	89,3	

Teste¹: Log Rank.

A sobrevida global em dez anos para a população do estudo com $RLM > 8,705$, estimada pelo método de Kaplan-Meier, foi de 78,94% (IC95%: 72,24 – 85,64), enquanto as pacientes com $RLM < 3,775$ apresentaram pior desfecho (65,26%), como mostra o gráfico 8.

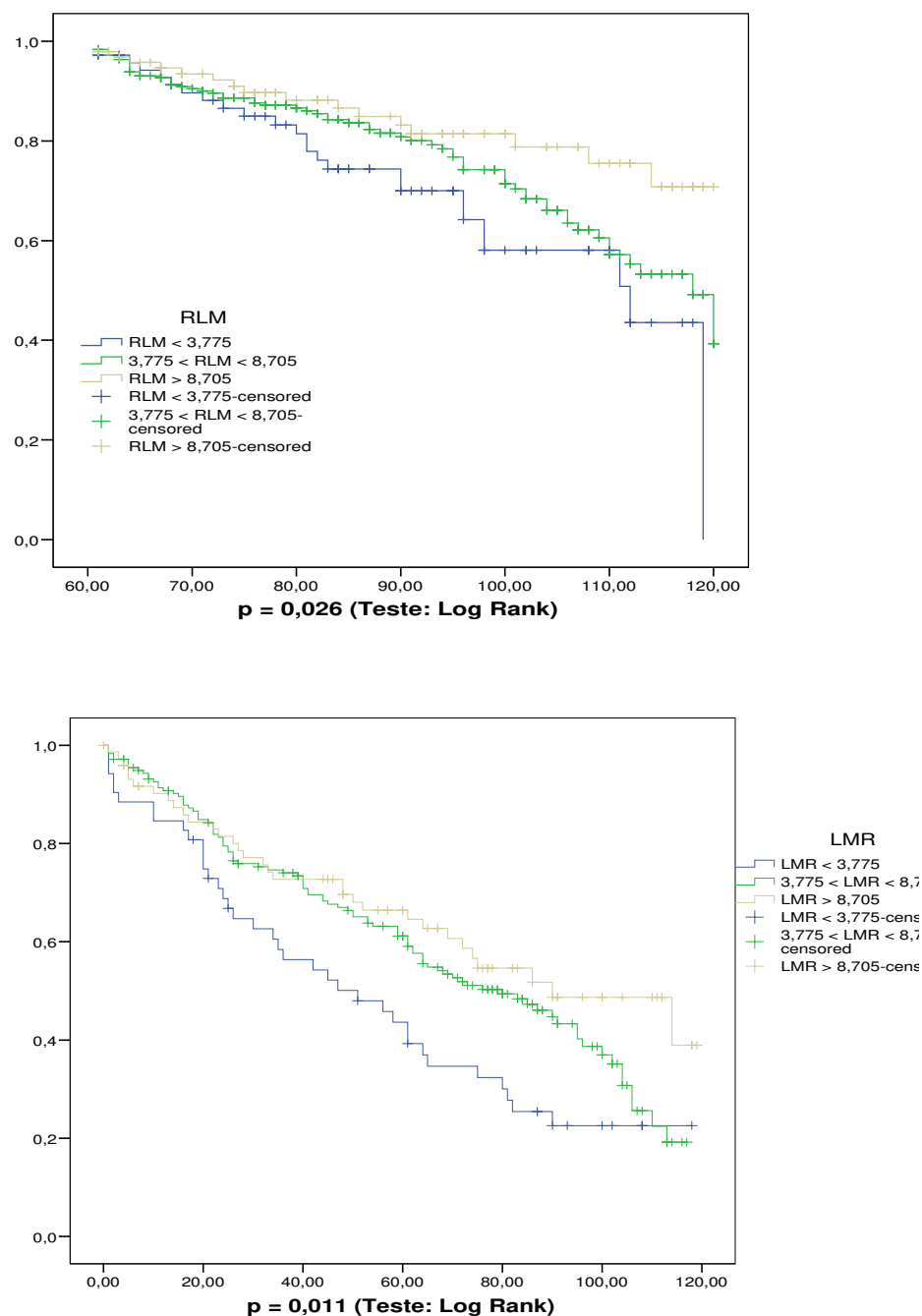


Gráfico 9: Curva de sobrevida global, das pacientes com idade (>60 anos) em função dos pontos de corte da $RLM < 3,775$; $3,75 < RLM < 8,705$; $RLM > 8,705$.

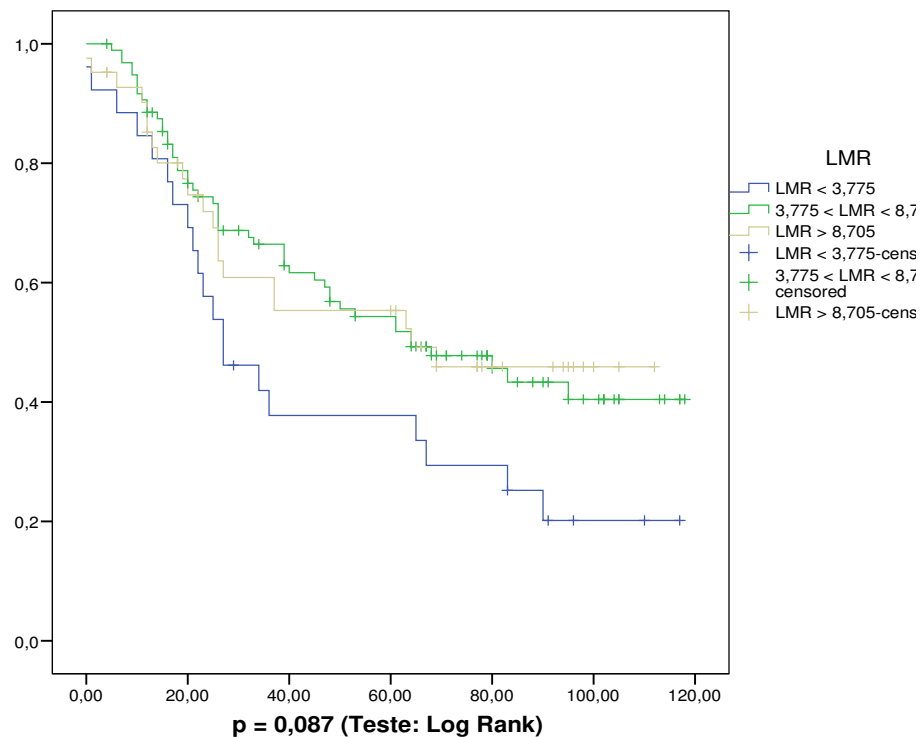


Gráfico 10: Curva de sobrevida global das pacientes com o grau histológico 2, em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM>8,705.

Pacientes com grau histológico 2 e com RLM \geq 8,705 apresentaram sobrevida global em dez anos de 83,4 meses ($p=0,008$). Quanto ao número de linfonodos, apresentaram melhor desfecho clínico pacientes com número menor que 10 e com RLM>8,705 ($p=0,05$).

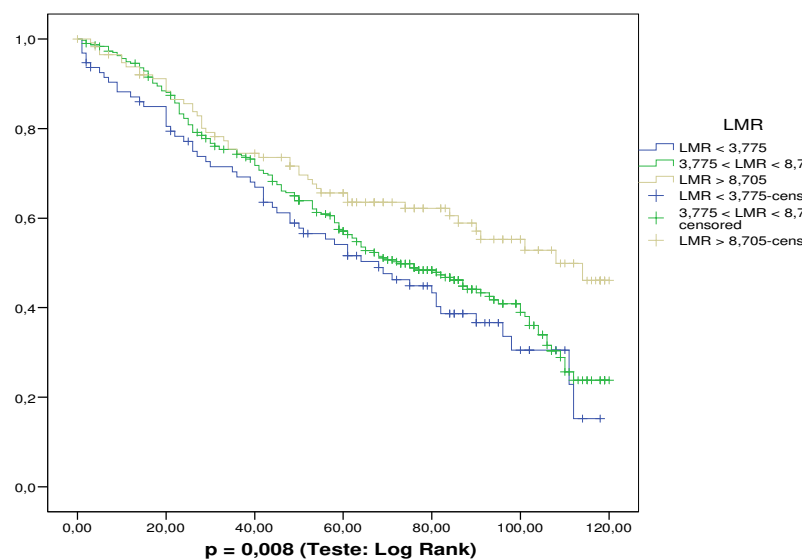


Gráfico 11: Curva de sobrevida global, das pacientes com tamanho tumoral (<5 cm) em função dos pontos de corte da RLM<3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM> 8,705.

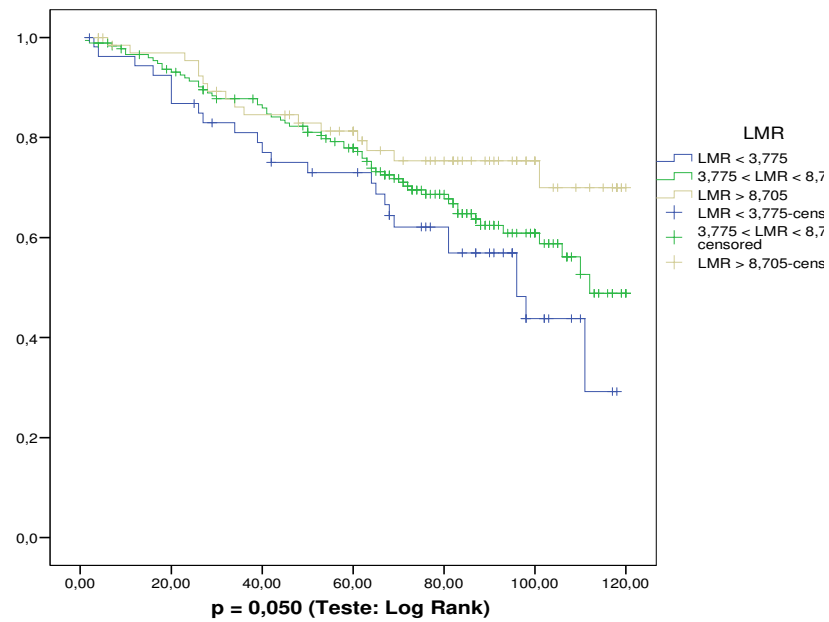
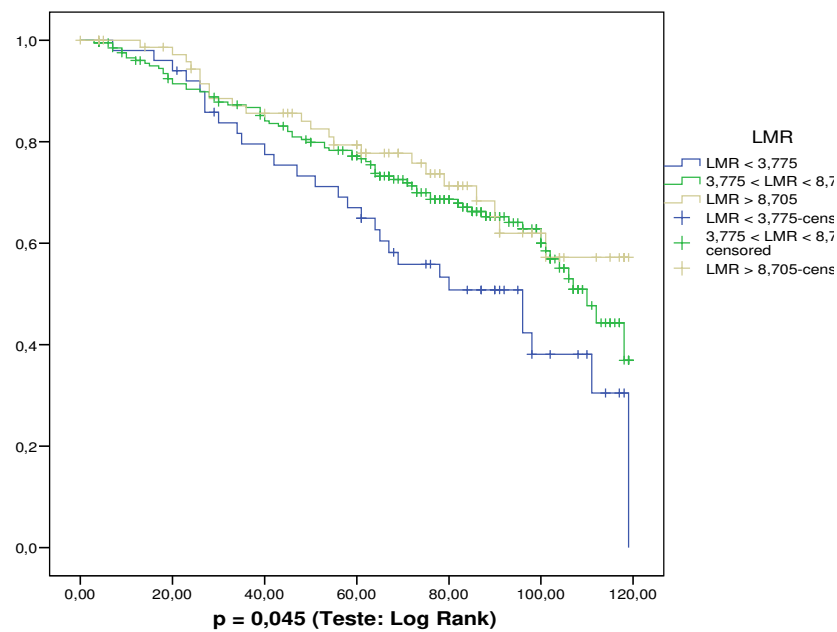


Gráfico 12: Curva de sobrevida global, das pacientes com o número de linfonodos comprometidos (0-9), em função dos pontos de corte da RLM<3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM>8,705.



10. DISCUSSÃO

10.1 Relação neutrófilo/linfócito como ferramenta prognóstica

A conduta médica para as pacientes com câncer de mama é baseada em informações clínico-patológicas. Entretanto, novas abordagens moleculares, genéticas e imunológicas são adicionadas à prática clínica, objetivando melhorar o tratamento dessas pacientes. Por este motivo, buscam-se ainda fatores que possam predizer com melhor detalhe a evolução das mulheres diagnosticadas com câncer de mama.

Paralelamente a isso, as RNL e RLM são índices pouco invasivos de se avaliar a atividade tumoral e sua interação com a microcirculação. Esses parâmetros podem ser calculados com base nos dados disponíveis nos serviços de rotina, não requerendo gasto adicional, além de possuir boa sensibilidade e especificidade (VIERS *et al.*, 2014).

Sabe-se que linfócitos, macrófagos e neutrófilos têm um papel importante na tumorigênese, sendo que tumores controlam o sistema imune de forma sistêmica. Em pacientes com câncer, observa-se muitas vezes aumento do número de leucócitos em resposta a citocinas secretadas pelo tumor. Grupos de pesquisa têm demonstrado aumento na concentração de G-CSF no soro de pacientes com câncer de colo uterino em paralelo com o aumento de leucócitos na circulação (MABUCHI *et al.*, 2014).

O presente estudo avaliou a sobrevida global de mulheres diagnosticadas com neoplasia maligna da mama, em função da relação neutrófilo/linfócito e da relação linfócito/monócito. Os resultados mostraram tanto na análise de cinco, como na de dez anos, coerência com os encontrados em outras pesquisas que se propuseram a analisar pacientes com o mesmo diagnóstico e mesmo tempo de seguimento.

Neste estudo, a $RNL \geq 3,175$ foi mais frequente em mulheres jovens, com tumores maiores que 5 cm e submetidas à quimioterapia. Estas, por sua vez, apresentaram pior SG no seguimento de cinco e dez anos. Concordando com este achado, Azab *et al.*, (2011) relataram que uma $RNL > 3,3$ foi fator prognóstico de maior risco de morte por câncer de mama e correlacionou-se com o tamanho do tumor, a idade da paciente e estádios III e IV (AZAB, *et al.*, 2011).

A conexão entre a inflamação e o câncer pode ser desencadeada através de duas vias: intrínseca e extrínseca (MANTOVANI *et al.*, 2008). A primeira é ativada por eventos genéticos que causam a neoplasia. Estes incluem a ativação de vários tipos de oncogenes através de mutação, rearranjo e amplificação cromossômica e inativação de genes supressores

de tumor. As células que sofrem esta transformação produzem mediadores inflamatórios que gerarão um microambiente inflamatório, como nos tumores da mama. Por outro lado, na via extrínseca, condições inflamatórias ou infecciosas aumentam o risco de desenvolvimento de câncer em determinados locais anatômicos (cólon, próstata e pâncreas). Dessa forma, é biologicamente plausível sugerir que desequilíbrios na relação entre neutrófilos e linfócitos periféricos possam proporcionar uma visão a respeito da progressão tumoral subjacente, bem como do prognóstico de pacientes com câncer de mama (MANTOVANI *et al.*, 2008).

Na presente amostra, pacientes com RNL>3,175 e estadiamento N1 apresentaram pior desfecho clínico. Especula-se que uma alta RNL esteja associada a um cenário favorável ao desenvolvimento de metástase, uma vez que os neutrófilos são recrutados para o tumor em diversos estágios de iniciação e progressão tumoral. Consequentemente, eles desempenham um intenso *cross-talk* com as células tumorais, estroma e a nível sistêmico (GALDIERO, *et al.*, 2012).

A migração dos neutrófilos é um evento chave na resposta inflamatória da carcinogênese e o desenvolvimento de metástase (MICHAELIS, 2014). Os leucócitos circulantes migram em resposta aos mediadores inflamatórios liberados no sítio da lesão, como os componentes do sistema complemento, os produtos derivados da via das lipooxigenases (LTB₄) e as quimiocinas (COUSSENS, WERB, 2002). Tem sido descrito que a produção de EROs no microambiente tumoral pode ser decorrente da produção por células tumorais, assim como por células do sistema imune presentes no cenário tumoral como macrófagos e neutrófilos. Neste contexto, os neutrófilos contêm a enzima mieloperoxidase (MPO) em seus grânulos que converte as EROs, causando dano ao DNA e instabilidade genética, promovendo, por sua vez, carcinogênese e progressão tumoral (DUMITRU, LANG, BRANDAU, 2013).

A estreita correlação entre câncer e inflamação é sustentada por estudos de base populacional que demonstram que a administração de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) está associada à reduzida incidência de câncer colorretal, de mama, gástrico e pancreático e parece proteger contra o surgimento e a progressão do tumor, podendo ter importância terapêutica ímpar no tratamento antitumoral (ELWOOD *et al.*, 2016).

A exemplo disso, pesquisadores belgas conduziram um estudo no qual incluíram 357 pacientes com câncer de mama, 227 com carcinoma renal e 255 com câncer de pulmão e avaliaram a correlação da sobrevida global, em função da RNL e a administração intra-operatória de AINEs, previamente à cirurgia. Os autores observaram que o grupo de pacientes com câncer de mama com RNL<4 e que utilizou AINEs apresentou maior SLD e SG (95 %

CI 5–16.2, $p=0,003$). Os mesmos achados foram encontrados para os carcinomas pulmonar e renal (FORGET *et al.*, 2013).

Na presente amostra, a RNL associou-se significativamente com o grau histológico 3, tamanho tumoral $< 5,0$ cm, idade ≥ 60 anos e quadrantectomia. Este achado é consistente com o de outros estudos (DIRICAN *et al.*, 2014; CIHAN *et al.*, 2014). Porém, alguns autores encontraram resultados que se associaram com características clínico-patológicas diferentes. Por exemplo, Yao, *et al.*, (2014) relataram que uma $RNL > 2,57$ se relacionou com o status linfonodal, expressão de HER2 e diabetes. Nakano *et al.*, (2014) encontraram correlação entre o aumento da RNL e a presença de invasão perinodal.

A RNL pode representar o balanço entre a ativação da via inflamatória e a função imunológica antitumoral. Esse fato pode ser explicado, pela capacidade que as células tumorais têm de evitar o reconhecimento imunológico, suprimir a imunidade anti-tumoral ou polarizar células do sistema imunológico em subséries pró-tumorigênicas ou imunorreguladoras (MOSES, BRANDAU, 2016). Adicionalmente, estudos clínicos apontam que a presença do infiltrado destas células no microambiente tumoral pode ser associado a um pior prognóstico e menor sobrevida em diversos tipos de câncer. Isso relaciona-se a polarização dos neutrófilos em N1 e N2. A predominância de neutrófilos com fenótipo N1 no microambiente tumoral desencadeia um perfil de inibição de crescimento tumoral, enquanto que a predominância de neutrófilos com fenótipo N2 leva a um perfil de progressão do crescimento tumoral (DUMITRU, LANG, BRANDAU *et al.*, 2013).

Na presença de TGF- β , os tumores possuem um infiltrado com neutrófilos que tem um fenótipo pró-tumorigênico (N2). Em contraste, o bloqueio deste induz acúmulo de neutrófilos anti-tumorais, ou seja, com fenótipo N1, com ativação de células T CD8+ e maior citotoxicidade contra células tumorais (SIONOV, 2014).

10.2 RNL e diferentes subtipos moleculares do câncer de mama

Com a tendência para terapia individualizada dos pacientes com carcinoma mamário, a sua taxonomia evoluiu desde o modelo histopatológico tradicional, até o mais recente modelo molecular, no qual fenótipos são definidos baseados em padrões de expressão genética (REIS-FILHO, LAKHANI, 2008). Sendo assim, a caracterização dos subtipos moleculares pode trazer uma melhor definição de subgrupos específicos de pacientes, no que diz respeito ao prognóstico e resposta terapêutica.

O câncer de mama do subtipo triplo-negativo possui muitos aspectos que diferem dos demais, como fatores de risco, características moleculares e patológicas, sensibilidade à

quimioterapia e alta predisposição para metástases viscerais. Morfologicamente, apresentam-se como tumores grandes, de alto grau, com alto índice mitótico, presença de necrose geográfica, invasão tipo *pushing border* e resposta estromal linfocítica (BIANCHINI, BALKO, MAYER *et al.*, 2016).

No nosso estudo, as pacientes portadoras de CMTN e com $RNL > 3,175$ apresentaram pior sobrevida global em cinco anos ($p=0,002$). No entanto, não foi objetivo dessa pesquisa quantificar a associação entre a taxa de RPC e os desfechos a longo prazo. Consoante com outras pesquisas, foi constatado em 177 pacientes japonesas diagnosticadas com câncer de mama do subtipo triplo-negativo, correlacionando-a à quimioterapia neoadjuvante, a RPC e a expressão de Ki67. A $RNL < 3,0$ apresentou associação com idade, menopausa, RPC, expressão de Ki67 e maior sobrevida livre de doença. A RPC à quimioterapia neoadjuvante ocorreu em 72,2% das mulheres, e, de fato, esteve associada a maior SLD e SG. A RNL e o Ki67 determinados após o término do tratamento neoadjuvante foram identificados como marcadores prognósticos em termos de SLD (ASANO, KASHIWAGI, ONODA *et al.*, 2015).

Nesse contexto, a RNL foi investigada em uma coorte de 90 pacientes italianas com câncer de mama do subtipo triplo-negativo. Os resultados demonstraram que $RNL > 3,0$ e a neutrofilia associaram-se à pior SLD e SG (PISTELLI *et al.*, 2015). Ressalta-se que a neutrofilia reflete o estado inflamatório sistêmico, ou seja, é o resultado de vários fatores incluindo a diminuição da migração dos neutrófilos circulantes para os tecidos, níveis elevados de IL-6 e TNF- α e baixos números de linfócitos T citotóxicos (CD8+) circulantes e células NK, embora os mecanismos envolvidos nesse fenômeno permaneçam sob investigação (COFFELT, WELLENSTEIN, VISSER, 2016).

Os tumores luminais A e B são os que possuem maior expressão gênica heterogênea, sendo as mutações em Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PIK3CA) as mais encontradas. Os tumores do tipo Luminal A apresentam baixo índice de proliferação, determinado pela expressão de Ki67 ($< 14\%$), não possuem superexpressão/amplificação de HER2, expressam RE e apresentam expressão de RP igual ou superior a 20%. A taxa de RPC em tumores luminais submetidos à quimioterapia neoadjuvante é da ordem de 6% a 11%, entretanto o impacto prognóstico desse desfecho clínico não é significativo para a maioria dessas pacientes (VON MINCKWITZ *et al.*, 2012).

Noh *et al.*, (2013) constataram que mulheres portadoras de câncer de mama com subtipo luminal A e com $RNL > 2,5$ tiveram pior SLD em cinco anos, quando comparadas àquelas com $RNL < 2,5$ (NOH *et al.*, 2013).

O presente resultado mostrou que o tamanho tumoral foi associado positivamente à $RNL \geq 3,175$. Concordando com este achado, Liu *et al.*, (2016) demonstraram em uma coorte

de pacientes chinesas com câncer dos subtipos triplo-negativo e HER2 com RNL>2,8, que tumores maiores que dois centímetros tiveram pior desfecho clínico ($p=0,002$).

10.3 RLM como fator prognóstico de sobrevida

Em relação ao tratamento empregado, as taxas de sobrevida mais favoráveis foram para pacientes submetidas à quadrantectomia e com RLM>8,705 ($p=0,01$), contrastando com àquelas submetidas à mastectomia e com RLM<3,775 (32,2%). Em consonância com estudos prévios, o presente estudo constatou que pacientes com RLM>8,705 e que realizaram quimioterapia apresentaram melhor SG em dez anos, em relação às pacientes com RLM<3,775.

Essa associação pode ser devida a destruição de células tumorais induzidas por agentes quimioterápicos que liberam antígenos associados a tumores, desencadeando ou intensificando uma resposta imunológica dirigida contra as células tumorais (REIS-FILHO, PUSZTAI, 2011). Isto seria particularmente relevante em doentes nos quais a sensibilização do sistema imune contra alguns antígenos tumorais está presente antes do início da quimioterapia ao fato de que os linfócitos T citotóxicos seriam capazes de induzir apoptose de células cancerosas e a morte celular em resposta à quimioterapia melhoraria a apresentação de antígenos associados aos tumores às células imunológicas (SHIMIZU *et al.*, 2007). Isto seria particularmente relevante em doentes nos quais a sensibilização do sistema imune contra alguns antígenos tumorais está presente antes do início da quimioterapia (DENKERT *et al.*, 2010). É importante ressaltar que os esquemas quimioterápicos não foram analisados, assim como pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante.

Há crescente evidência na literatura da associação entre a alta RLM e melhor sobrevida. Jia *et al.*, (2015) demonstraram em uma coorte de 1.570 pacientes que uma RLM > 4,8 associou-se à melhor SG e sobrevida livre de progressão (SLP) (JIA *et al.*, 2015).

As piores taxas de SG em dez anos foram para as mulheres que apresentavam RLM<3,775 com linfonodos comprometidos (1-4), tamanho tumoral entre dois e cinco cm, idade menor que 60 anos, estadiamentos N0 e M0. Conforme explicitado, isso pode estar relacionado à ativação de monócitos circulantes que são recrutados para os tumores, onde, poderiam alterar o cenário sistêmico, o microambiente tumoral e acelerar sua progressão (MANTOVANI, ALLAVENA, 2011).

A RLM na presente amostra não se associou com o subtipo molecular, mas sim com a extensão do comprometimento linfonodal e grau histológico 2. Em uma coorte de 259

pacientes com câncer de mama, Ji *et al.*, (2016) procederam a classificação por perfil molecular. Na diferenciação entre tumores luminais A e B, os autores encontraram um ponto de corte de 5,2 para a RLM e verificaram que dentre as pacientes com esse índice e que receberam terapia endócrina no contexto adjuvante, a SLD foi maior quando comparada àquelas com $RLM < 5,2$ ($p < 0,001$) (Ji *et al.*, 2016).

Embora alguns biomarcadores estejam disponíveis na literatura, muitos pesquisadores continuam buscando novos candidatos para que o diagnóstico e o tratamento do câncer de mama se tornem cada vez mais personalizados. Até o presente momento, não há nenhum trabalho disponível na população brasileira que avalie a sobrevida global em função das RNL e RLM como um fator preditivo de prognóstico em pacientes com câncer de mama. Estudos prospectivos se fazem necessários para validação e estabelecimento de um ponto de corte para a RNL e RLM para pacientes diagnosticadas com câncer de mama.

Diante do exposto, fica evidente a importância das células imunes, entre as quais os neutrófilos e linfócitos, na progressão ou inibição tumoral, sendo que a elucidação da exata participação dos mesmos no tumor e a nível sistêmico poderá torná-los alvos terapêuticos para tumores malignos, como os de mama.

CONCLUSÕES

Os dados da presente coorte permitem concluir:

- A sobrevida global em dez anos, com casos diagnosticados no período entre 1995 a 2004, em função da RNL<1,415 foi de 54,55% e para RNL>3,175, 35,46%.
- As RNL e RLM foram fatores prognósticos independentes nesta coorte de pacientes com câncer de mama;
- A RNL associou-se às seguintes co-variáveis: estadiamento (T1 e N1) e subtipo molecular triplo-negativo, aos cinco anos ($p=0,002$);
- A sobrevida global em cinco anos, com casos diagnosticados no período entre 1995 a 2004, em função da RLM<3,775 foi de 15,85% e para RLM>8,705, 31,96%;
- A sobrevida global em dez anos, com casos diagnosticados no período entre 1995 a 2004, em função da RLM<3,775 foi de 38,56% e para RLM>8,705, 57,22%

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU E, KOIFMAN S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Rev Bras Cancerol.* 2002; 48 (1): 113-31.
- ABREU E, KOIFMAN RJ, FANQUEIRO AG, GERARDIN M, LAND P, KOIFMAN S. Sobrevida de dez anos de câncer de mama feminino em coorte populacional em Goiânia (GO), Brasil, 1988-1990. *Cad Saude Col.* 2012; 20 (3): 305-13.
- ALLEMANI C, WEIR HK, CARREIRA H, HAREWOOD R, SPIKA D, WANG XS *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015;385(9972):977-1010.
- ALLEMANI C, MINICOZZI P, BERRINO F, BASTIAANNET E, GAVIN A, GALCERAN J. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000–2002. *Int J of Cancer.* 2013; 132 (10): 2404-12.
- ALTMAN D. Prognostic models: a methodological framework and review of models for breast cancer. *Cancer Invest.* 2009;27(3):235-43.
- ASANO Y, KASHIWAGI S, ONODA N, NODA S, KAWAJIRI H, TAKASHIMA T, *et al.* Hirakawa, K.. Predictive Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio for Efficacy of Preoperative Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Surg Oncol.* 2016; 23: 1104-110.
- ASHIDA A, BOKU N, AOYAGI K, SATO H, TSUBOSA Y, MINASHI K *et al.* Expression profiling of esophageal squamous cell carcinoma patients treated with definitive chemoradiotherapy: Clinical implications. *Int J of Oncol.* 2006; 28 (6): 1345-52.
- AZAB B, BHATT VR, PHOOKAN J, MURUKUTLA S, KOHN N, TERJANIAN T, *et al.* Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2011;19(1):217–24.
- BALKWILL FR, MANTOVANI A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol.* 2012; 22: 33-40.
- BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357(9255):539–45.
- BASELGA J, BRADBURY I, EIDTMANN H, DI COSIMO S, DE AZAMBUJA E, AURA C *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012; 379(9816):633-40.
- BECHT E, GIRALDO NA, GERMAIN C, DE REYNIÈS A, LAURENT-PUIG P, ZUCMAN-ROSSI J, *et al.* Immune contexture, immunoscore, and malignant cell molecular subgroups for prognostic and theranostic classifications of cancers. *Adv Immunol.* 2016;130:95–190
- BELL DW. Our changing view of the genomic landscape of cancer. *J Pathol.* 2010; 220(2):231-43.

BIANCHINI G, BALKO JM, MAYER IA, SANDERS ME, GIANNI L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016.

BINDEA G, MLECNIK B, FRIDMAN WH, PAGÈS F, GALON J. Natural immunity to cancer in humans. *Current opinion in immunology*. 2010; 22(2): 215-22.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

BRITO C, PORTELA MC, VASCONCELLOS MTL. Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública*. 2009;43(3):481-9.

BRYANT J, WOLMARK N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:2817-2826

BURN J, GERDES AM, MACRAE F, MECKLIN JP, *et al*. CAPP2 investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 378 (9809):2081–7.

CANCER T. & ATLAS G. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. 2012:1–10.

CARETTA-WEYER H, GREENBERG CG, WILKE LG, *et al*. Impact of the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 trial on Clinical Management of the Axilla in Older Breast Cancer Patients: A SEER-Medicare Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013.

CHANMEE, Tontong P, KONNO K, Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2014; 6(3):1670-90.

CHAKRABARTI J, KENNY FS, SYED BM, ROBERTSON JF, BLAMEY RW, CHEUNG KL. A randomised trial of mastectomy only versus tamoxifen for treating elderly patients with operable primary breast cancer-final results at 20-year follow-up. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 78(3):260-4.

CIHAN BY, ARSLAN A, CITINDAG FM, MUTLU H. Lack of prognostic value of blood parameters in patients receiving adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15 (10): 4225-31.

COFFELT SB, WELLENSTEIN MD, DE VISSER KE. Neutrophils in cancer: Neutral no more. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:431–446.

CLEVES MA, GOULD WW, GUTIERREZ RG. An introduction to survival analysis using Stata. College Station: Stata Press, 2002. 290p.

COLEMAN MP. Cancer survival: global surveillance will stimulate health policy and improve equity. *The Lancet*. 2013.

COUCH FJ, HART SN, SHARMA P, TOLAND AE, WANG X, MIRON P, *et al*. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):304-11.

COUSSENS LM, ZITVOGEL L, PALUCKA AK. Neutralizing Tumor-Promoting Chronic Inflammation: A Magic Bullet? *Science*. 2013; 339(6117):286-291.

CREIGHTON CJ, LI X, LANDIS M, DIXON JM, NEUMEISTER VM, SJOLUND A *et al*. Residual breast cancers after conventional therapy display mesenchymal as well as tumor-initiating features. *Proc Natl Acad Sci*. 2009; 106(33):13820-5.

CURTIS C, SHAH SP, CHIN SF, TURASHVILI G, RUEDA OM, DUNNING MJ, *et al*. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012; 486(7403): 346–52.

DECKER T, FISCHER G, BUCKE W, BUCKE P, STOTZ F, GRUNEBERGER A, *et al*. Increase number of regulatory T cells (T-regs) in the peripheral blood of patients with Her-2/neu-positive early breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012; 138(11): 1945-50.

DE ANGELIS R, SANT M, COLEMAN MP, FRANCISCI S, BAILI P, PIERANNUNZIO *Det al*. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *The Lancet Oncol*. 2014; 15 (1): 23-34.

DENKERT C, LOIBL S, NOSKE A, ROLLER M, MÜLLER BM, KOMOR M *et al*. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(1):105-13.

DIRICAN A, KUCUKZEYBEK BB, ALACACIOGLU A, KUCUKZEYBEK Y, ERTEN C, VAROL U, *et al*. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer? *Int J Clin Oncol*. 2014; 18:18.

DOWSETT M, SMITH IE, EBBS SR, DIXON JM, SKENE A, A'HERN R, *et al*. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99:167-70.

DUMITRU C, LANG S, BRANDAU S. Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironmental: Mechanisms and consequences for tumor progression. *Semin Cancer Biol*. 2013; 23:141-48

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP *et al*. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378 (9804): 1707-716.

EISENBERG AL, PINTO IV, KOIFMAN S. Triple-Negative Breast Cancer in Brazilian Women without Metastasis to Axillary Lymph Nodes: Ten-Year Survival and Prognostic Factors. *British J of Med and Med Res*. 2013; 3 (4): 880-96.

ELWOOD PC, MORGAN G, PICKERING JE, GALANTE J, WEIGHTMAN AL, MORRIS D, *et al*. Aspirin in the Treatment of Cancer: Reductions in Metastatic Spread and in Mortality: A Systematic Review and Meta-Analyses of Published Studies. Ali R, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0152402.

FERRERO- Pöus, M, HACÈNE, K, BOUCHET, C, Le DOUSSAL, V, TUBIANA-HULIN, M, SPYRATOS, F. Relationship between c-erbB-2 and Other Tumor Characteristics in Breast Cancer Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2000; 6(12):4745– 4754.

FINN OJ. Cancer immunology. NEJM. 2008; 358(25): 2704–15.

FORGET P, MACHIELS J-P, COULIE PG, BERLIERE M, PONCELET AJ, TOMBAL B *et al.* Neutrophil:lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung and kidney cancer surgery. Ann Surg Oncol. 2013.

GALDIERO MR, BONAVIDA E, BARAJON I, GARLANDA C, MANTOVANI A, JAILLON S. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. Immunobiology. 2013; 218 (11):1402-10.

GALON J, PAGÈS F, MARINCOLA FM, THURIN M, TRINCHIERI G, FOX BA *et al.* The immune score as a new possible approach for the classification of cancer. J of Transl Med. 2012; 10:205.

GALON J, COSTES A, SANCHEZ-CABO F, KIRILOVSKY A, MLECNIK B, LAGORCE-PAGÈS C *et al.* Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science. 2006; 313 (5795): 1960-64.

GOLDHIRSCH A, WOOD WC, COATES AS, GELBER RD, SENN HJ THÜRLIMANN. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncol. 2011; 22 (8):1736-47.

GOLDSTEIN D, EL-MARAGHI RH, HAMMEL P, HEINEMANN V, KUNZMANN V, SASTRE J, *et al.* nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. J Natl Cancer Inst. 2015;107.

GOODEN MJ, DE BOCK GH, LEFFERS N, DAEMEN T, NIJMAN HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. Brit J of Cancer. 2011;105(1):93-103.

GOODWIN PJ, STAMBOLIC V. Impact of the obesity epidemic on cancer. Annu Rev Med. 2015; 66: 281-96.

GRIVENNIKOV SI, GRETEN FR, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140(6):883–99.

GUTHRIE GJ, CHARLES KA, ROXBURGH CS, HORGAN PG, MCMILLAN DC, CLARKE SJ The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2013; 88: 218–230.

HANAHAN D, WEINBERG R. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646–74.

HANCKE K, GRUBECK D, HAUSER N, KREIENBERG R, WEISS JM. Adipocyte fatty acid binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2010; 119(2): 367-77.

HASHEMI M, FAZAEI A, GHAVAMI S, ESKANDARI-NASAB E, ARBABI F, MASHHADI MA *et al.* Functional Polymorphisms of FAS and FASL Gene and Risk of Breast Cancer – Pilot Study of 134 Cases. PloS One. 2013; 8 (1)e53075.

HE J, LV P, YANG X, CHEN Y, LIU C, QIU X. Pretreatment lymphocyte to monocyte ratio as a predictor factor of prognosis in patients with early-stage triple-negative breast cancer. *Tumor Biol.* 2016; 37(7): 9037-43.

HERSCHKOWITZ JI, SIMIN K, WEIGMAN VJ, MIKAELIAN I, USARY J, HU Z *et al.* Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol.* 2007; 8 (5):R76.

HUA Z, Li D, XIANG G, XU F, JIE G, FU Z, JIE Z *et al.* PD-1 polymorphisms are associated with sporadic breast cancer in Chinese Han population of Northeast China. *Breast Cancer Res and Treat.* 2011. 129 (1): 195-201.

HUOBER J, VON MINCKWITZ G, DENKERT C, *et al.* Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124(1):133-40.

IARC. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/breastindex.php>.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/outubro-rosa/2016/index.asp>.

JABLONSKA J, WU CF, ANDZINSKI L, LESCHNER S, WEISS S. CXCR2-mediated tumor-associated neutrophil recruitment is regulated by IFN-beta. *Int J Cancer.* 2014; 134(6): 1346-1358.

JL, XUAN, YAN, LI, NANDING, ZHANG. The prognostic and predictive value of the lymphocyte to monocyte ratio in luminal-type breast cancer patients treated with CEF chemotherapy. *Oncotarget.* 2016.

JIA W, WU J, JIA H, YANG Y, ZHANG X, CHEN K, SU F. The Peripheral Blood neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Is Superior to the Lymphocyte-To-Monocyte Ratio for Predicting the Long-Term Survival of Triple-Negative Breast Cancer Patients. *PLoS One* 2015; 10(11): e0143061.

JIANG D, GAO Z, CAI Z, WANG M, HE J. Clinicopathological and prognostic significance of FOXP3+ tumor infiltrating lymphocytes in patients with breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015; 17(15): 727.

JUNG YY, KIM HM, KOO JS. The role of cancer-associated fibroblasts in breast cancer pathobiology. *Histol Histopathol.* 2015; 1-30.

KEIZMAN D, GOTTFRIED M, ISH-SHALOM M, MAIMON N, PEER A, NEUMANN A, *et al.* Pretreatment neutrophil to-lymphocyte ratio in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with ketoconazole: association with outcome and predictive nomogram. *Oncologist.* 2012;17(12):1508–1514.

KIM HS, CHOI HY, LEE M, SUH DH, KIM K, No JH, *et al.* Systemic Inflammatory Response Markers and CA-125 Levels in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Two Center Cohort Study. *Cancer Res Treat.* 2016; 48(1):250-8.

KIM HS, PARK I, CHO HJ, GWAK G, YANG K, BAE BN *et al.* Analysis of the Potent Prognostic Factors in Luminal-Type Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2012; 15 (4): 101-16.

KOH CH, BHOO-PATHY N, NG KL, JABIR RS, TAN GH, SEE MH *et al.* Utility of pre-treatment neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *Brit J of Cancer*. 2015; 113(1): 150–58.

KLEINBAUM DG, KLEIN M. *Survival analysis: a self-learning text*. 2. ed. New York: Springer, 2005. 606p.

LANDSKRON G, DE LA FUENTE M, THUWAJIT P, THUWAJIT C, HERMOSO MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res*. 2014; 2014:149185.

LEE AH. Use of immunohistochemistry in the diagnosis of problematic breast lesions. *J Clin Pathol*. 2013; 66(6):471-7.

LI CJ, DAI Y, FU YJ, TIAN JM, LI JL, LU HJ, DUAN F, LI QW. Correlations of IFN- γ genetic polymorphisms with susceptibility to breast cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014. 35 (7): 6867-77

LIU RZ, GRAHAM K, GLUBRECHT DD, GERMAIN DR, MACKEY JR, GODBOUT R. Association of FABP5 expression with poor survival in triple-negative breast cancer. *Am J Pathol*. 2011; 178(3): 997-1008.

LIU C, HUANG Z, WANG Q, SUN B, DING L, MENG X, WU S. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in hormone receptor-negative breast cancer. *Onco Targets Ther*. 2016; 27(9):4653-60.

LUSTER AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med*. 1998; 338(7):436–45.

MA Y, MATTAROLLO SR, ADJEMIAN S, YANG H, AYMERIC L, HANNANI D, *et al.* CCL2/CCR2-dependent recruitment of functional antigen-presenting cells into tumors upon chemotherapy. *Cancer Res* 2014; 74:436-45.

MABUCHI S, MATSUMOTO Y, KAWANO M, MINAMI K, SEO Y, SASANO T, *et al.* Uterine cervical cancer displaying tumor-related leukocytosis: A distinct clinical entity with radioresistant feature. *J of the Nat Cancer Inst*. 2014; 106(7): 1-11.

MAHMOUD SM, PAISH EC, POWE DG, MACMILLAN RD, GRAINGE MJ, LEE A *et al.* Tumor-infiltrating CD8 + lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J of Clin Oncol*. 2011; 29 (15): 1949-55.

MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, BALKWILL F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454: 436–444.

MANTOVANI A, CASSATELLA MA, COSTANTINI C, JAILLON S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11 (8): 519-31.

MATSUMURA S, WANG B, KAWASHIMA N, BRAUNSTEIN S, BADURA M, CAMERON TO, *et al.* Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. *J Immunol*. 2008;181(5):3099-107.

MICHAELIS UR. Mechanisms of endothelial cell migration. *Cell Mol Life Sci.* 2014; 71 (31): 4131-48.

MOHAMMED ZM, GOING JJ, EDWARDS J, ELSBERGER B, DOUGHTY JC, MCMILLAN DC. The relationship between components of tumour inflammatory cell infiltrate and clinicopathological factors and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer.* 2012; 107(5):864-73.

MOSES K, BRANDAU S. Human neutrophils: Their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells. *Semin Immunol.* 2016; 28(2):187-96.

MUNZONE E, BAGNARDI V, ZHANG, Z. et al. Endothelial cell-secreted EGF induces epithelial to mesenchymal transition and endows head and neck cancer cells with stem-like phenotype. *Cancer research.* 2014; 74 (10):2869-81.

MURRAY PJ, ALLEN JE, BISWAS SK, FISHER EA, GILROY DW, GOERDT S *et al.* Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* 2014; 41(1): 14-20.

MUSOLINO A, NALDI N, BORTESI B, PEZZUOLO D, CAPELLETTI M, MISSALE G, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(11):1789-96.

NAKANO K, HOSODA M, YAMAMOTO M, YAMASHITA H. Prognostic significance of pre-treatment neutrophil: lymphocyte ratio in Japanese patients with breast cancer. *Anticancer Res.* 2014; 34:3819–3824.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK - NCCN – Clinical Practice Breast Cancer Guidelines in Oncology. Version. 2011.

NI X-J, ZHANG X-L, OU-YANG Q-W, QIAN G-W, WANG L, CHEN S, *et al.* An Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts Favorable Response and Prognosis in Locally Advanced Breast Cancer following Neoadjuvant Chemotherapy. *PLoS ONE.* 2014; 9(11): e111886.

NIEMAN KM, KENNY HA, PENICKA CV, LADANYI A, BUELL-GUTBROD R, ZILLHARDT MR *et al.* Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med.* 2011; 17(11): 1498-503.

NOH H, EOMM M, HAN A. Usefulness of Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Disease-Specific Survival in Breast Cancer Patients. *J of Breast Cancer.* 2013; 16 (1), 55–59.

PAGÈS F, KIRILOVSKY A, MLECNIK B, ASSLABER M, TOSOLINI M, BINDEA *Get al.* In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J of Clin Oncol.* 2009; 27 (35): 5944-51.

PARKIN DM. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6: 603-12.

PISTELLI M, DE LISA M, BALLATORE Z, CARAMANTI M, PAGLIACCI A, BATTELLI N, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio may be a useful tool in predicting survival in early triple negative breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2015 15:195.

RABINOVICH G, GABRILOVICH D, SOTOMAYOR EM. Immuno suppressive estrategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol*. 2007; 25: 267-96.

RAKHA EA, ELLIS IO. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Adv Anat Pathol*. 2011;18: 255-67.

REIS-FILHO JS, PUSZTAI L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011; 378:1812-23.

REIS-FILHO JS, LAKHANI SR. Breast cancer special types: why bother? *J Pathol*. 2008; 216(4):394–8.

REIS-FILHO JS, PUSZTAI L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011; 378:1812-23.

RETSKY M, DEMICHELI R, HRUSHESKY WJ, FORGET P, DE KOCK M, GUKAS I, *et al*. Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review. *Curr Med Chem*. 2013;20(33):4163-76.

SATO E, OLSON SH, AHN J, BUNDY B, NISHIKAWA H, QIAN F, *et al*. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102 (51): 18238-43.

STOLL G, ENOT D, MLECNIK B, GALON J, ZITVOGEL L, KROEMER G. Immune-related gene signatures predict the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Oncoimmunol*. 2014; 3(1): e27884.

SCHNEIDER IJC, D'ORSI E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad de Saúde Pub*. 2009; 25: 1285-96.

SWAIN SM, TANG G, GEYER CE JR. Definitive Results of a Phase III Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens in Women With Operable, Node-Positive Breast Cancer: The NSABP B-38 Trial. *J Clin Oncol*. 2013.

SHERI A, SMITH IE, JOHNSTON SR. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2015; 26(1):75-80.

SHIMIZU C, ANDO M, KOUNO T, KATSUMATA N, FUJIWARA Y. Current trends and controversies over pre-operative chemotherapy for women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;37:1–8.

SIEGEL R, FEDEWA SA, MILLER KD, GODING-SAUER A, PINHEIRO PS, MARTINEZ-TYSON D, JEMAL A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(6):457-80

SINGLETON SE, ALLERED C, ASHLEY P. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20(17): 3576-7.

SIONOV RV, FRIDLENDER ZG, GRANOT Z. The Multifaceted Roles Neutrophils Play in the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenvironment*. 2014; 8(3):125-158.

TEMPLETON AJ, ACE O, MCNAMARA MG, AL-MUBARAK M, VERA BADILLO FE, HERMANNST. PROGNOSTIC ROLE OF PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO IN SOLID TUMORS: A SYSTEMATIC Review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(7):1204-12.

VALPIONE S, MARTINOLI C, FAVA P, MOCELLIN S, CAMPANAL G, QUAGLINO P *et al*. Personalised medicine: Development and external validation of a prognostic model for metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Eur J Cancer*. 2015; 51(14):2086-94.

VIERS BR, BOORJIAN SA, FRANK I, *et al*. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Eur Urol*. 2014;66(6):1157–1164.

VON MINCKWITZ G, UNTCH M, BLOHMER JU, COSTA SD, EIDTMANN H, FASCHING PA, *et al*. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012; 30(15):1796-1804.

VON MINCKWITZ G, SCHNEEWEISS A, LOIBL S, SALAT C, DENKERT C, REZAI M *et al*. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(7):747-56.

XIA Q, CAI Y, PENG R, WU G, SHI Y, JIANG W. The CDK1 inhibitor RO3306 improves the response of BRCA-proficient breast cancer cells to PARP inhibition. *Int J of Oncol*. 2014; 44 (3): 735-44.

WANG T, LIU G, WANG R. The Intercellular Metabolic Interplay between Tumor and Immune Cells. *Front Immunol*. 2014; 5:358.

WEIGEL MT, DOWSETT M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):R245-62.

[WHO]. ICD-O. International Classification of Diseases of Oncology. Geneva, Suíça. 3ª ed. 2000.

WOLFF AC, HAMMOND ME, HICKS DG, DOWSETT M, MCSHANE LM, ALLISON KH *et al*. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):241-56.

YAO M, LIU Y, JIN HAILONG, LIU XIAOJIAO, LV KEZHEN, HAIYAN WEI, *et al*. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer. *Onco Targ and Therapy*. 2014; 26(7): 1743-52.

ANEXOS

ANEXO 1 - TABELA

Tabela A: Frequências absolutas e relativas dos tipos histológicos do câncer de mama, entre 1995 a 2004.

MORFOLOGIA	n	%
Neoplasia maligna	3	0,23
Carcinoma SOE	12	0,93
Carcinoma papilar in situ	1	0,08
Carcinoma papilar SOE	1	0,08
Adenocarcinoma SOE	2	0,15
Carcinoma cribriforme	1	0,08
Adenocarcinoma tubular	1	0,08
Adenocarcinoma apócrino	1	0,08
Cistadenocarcinoma SOE	1	0,08
Adenocarcinoma mucinoso	3	0,23
Carcinoma intraductal não infiltrante SOE	13	1,01
Carcinoma ductal invasor	1188	92,02
Comedocarcinoma SOE	3	0,23
Adenocarcinoma papilar intraductal com invasão	1	0,08
Adenoma do mamilo	2	0,15
Carcinoma medular SOE	2	0,15
Carcinoma lobular SOE	35	2,70
Carcinoma infiltrante de dutos e lobular	7	0,54
Doença mamária de Paget	5	0,39
Doença de Paget e carcinoma de ductos infiltrantes da mama	1	0,08
Sarcoma de células fusiformes	1	0,08
Sarcoma de células gigantes	1	0,08
Fibrossarcoma SOE	1	0,08
Tumor filodes maligno	1	0,08
Linfoma maligno de células grandes, difuso, SOE	1	0,08
Carcinoma de Células Escamosas SOE	1	0,08
Carcinoma Inflamatório	2	0,15
Total	1290	100,0

SOE, não havia informação sobre a morfologia da lesão; Outras neoplasias incluíram: neoplasias malignas, carcinomas SOE, adenocarcinomas acinares usuais, carcinoma indiferenciado.

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

Número do registro: _____

A) Dados pessoais da paciente

Data de nascimento: ____/____/____

Idade: _____

B) Dados do leucograma

B.1) Neutrófilos: _____

B.2) Linfócitos: _____

B.3) RNL: _____

B.4) Monócitos: _____

B.5) RLM: _____

C) Dados sobre a Patologia

C.1) Data diagnóstico: ____/____/____

C.2) Estadiamento: T ____/____ N ____/____ M ____/____

C.3) Localização topográfica

1 – mama D () 2 – Mama E () 3 – Bilateral ()

D) Dados Histopatológicos

D.1) Tamanho do tumor

D.2) Morfologia Tumoral

1 – Carcinoma ductal infiltrante ()

2 – Carcinoma lobular ()

3 – Carcinoma medular ()

4 – Carcinoma Mucinoso ()

5 – Outros _____

Carcinoma in situ associado: 1) Não I__I 2) Sim I__I 3) Ignorado I__I

Nº. Linfonodos Dissecados I__I__I

Nº. Linfonodos Acometidos I__I__I

Imunoistoquímica

Marcadores (escore final) Receptores Hormonais:

RECEPTOR DE ESTROGÊNIO ()POSITIVO ()NEGATIVO

RECEPTOR DE PROGESTERONA ()POSITIVO ()NEGATIVO

C-erbB2 () POSITIVO () NEGATIVO

HER2/neu(0/+) (++) (+++)

E) Dados sobre o tratamento

E.1) Data do primeiro tratamento: ____/____/____

E.2) Qual cirurgia realizada

1 – Mastectomia a Halsted ()

2 – Mastectomia à Patey ()

3 – Mastectomia a Madden ()

4 – Quadrantectomia ()

5 – Quadrantectomia com esvaziamento axilar ()

F.3) Tipo de quimioterapia

1 – Neoadjuvante

2 – Adjuvante

3 – Pós-metástase

4 – Neo + Adjuvante

5 – Neo + Adjuv+ Pós - Met

6 – Não realizada

G.4) Tipo de radioterapia

1 – Plastrão

2 – Plastrão + axila

3 – Mama residual

4 – Mama resid + axila

5 – Lesões metastáticas

6 – Não realizada

H.5) Hormonioterapia

1 – Sim () 2 – Não ()

I) Dados sobre a evolução da doença

I.1) Data da recidiva: ____/____/____

a) Não I__I

b) Sim I__I

c) Ignorado

1) A distância I__I após I__I__I meses a) Osso I__I b) Pulmão I__I c) Pleura I__I d) Fígado I__I

e) Outro I__I_____

I.2) Data da primeira metástase: ____/____/____

I.3) Data do óbito: ____/____/____

I.4) Causa do óbito: _____

I.5) Data da última consulta: ____/____/____

I.6) Qual situação da doença no último contato

1 – Sem evidência da doença: ()

2 – Doença em atividade: ()

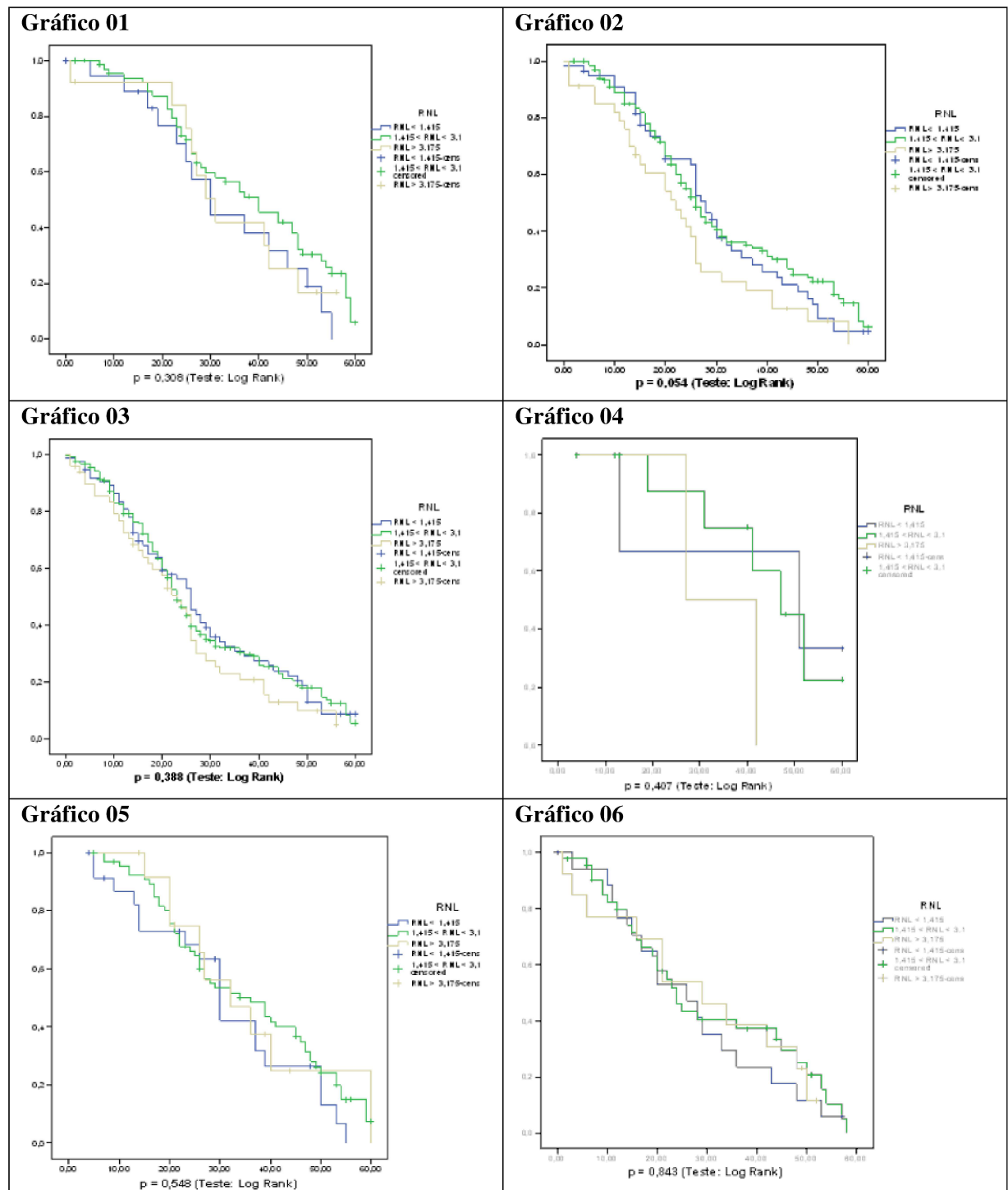
3 – Evidência de metástase: (). Se sim, qual sítio: _____

I.7) Data da última informação da paciente: ____/____/____

ANEXO 3 - Gráficos DE SOBREVIDA (60 E 120 MESES), EM FUNÇÃO DAS RNL E RLM

Gráficos 1, 2 e 3. Curvas de sobrevida global, de acordo com a hormonioterapia, radioterapia e quimioterapia, respectivamente em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; $1,415 < \text{RNL} < 3,175$; $\text{RNL} > 3,175$.

Gráficos 4, 5 e 6. Curvas de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (T1 a T3), em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; $1,415 < \text{RNL} < 3,175$; $\text{RNL} > 3,175$.



Gráficos 7, 8 e 9. Curvas de sobrevida global, das pacientes com estadiamento (N0 a N2), em função dos pontos de corte da RNL<1,415; 1,415< RNL< 3,175; RNL> 3,175.

Gráficos 10 e 11. Curvas de sobrevida global, das pacientes com estadiamento (M0 a M1), em função dos pontos de corte da RNL<1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL> 3,175.

Gráfico 07

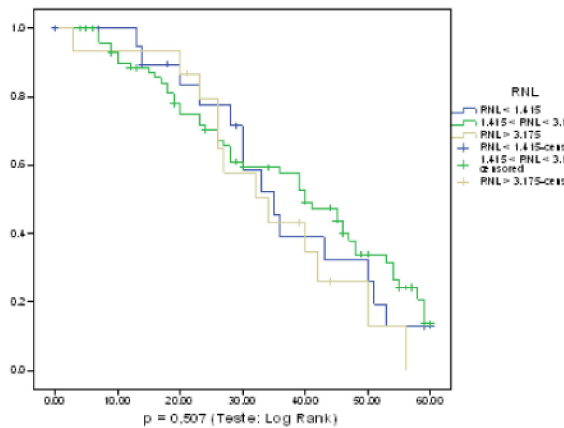


Gráfico 08

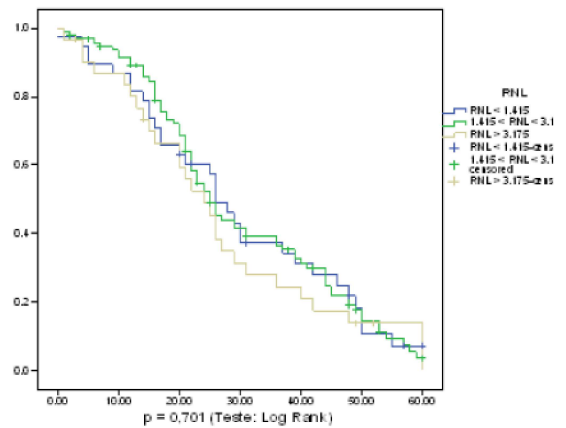


Gráfico 09

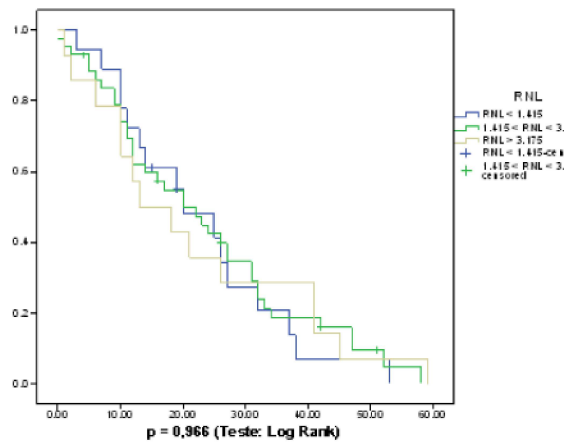


Gráfico 10

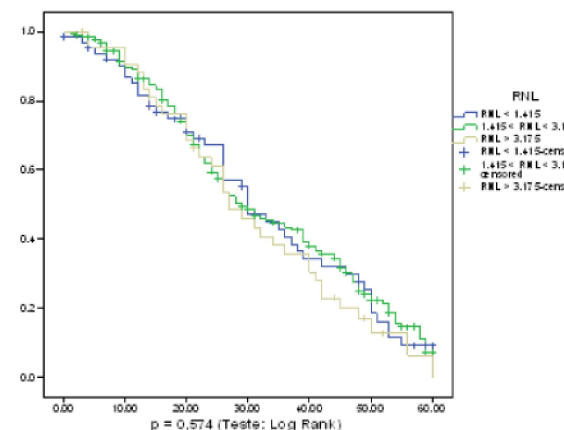
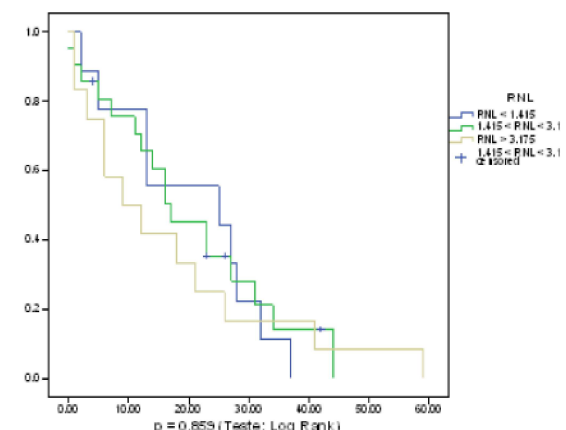


Gráfico 11



Gráficos 12 e 13. Curvas de sobrevida global, das pacientes com graus histológicos (1 e 2), em função dos pontos de corte da RNL <1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175.

Gráficos 14 e 15. Curvas de sobrevida global, das pacientes com número de linfonodos comprometidos (0-9) e (>10), em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175.

Gráficos 16 e 17. Curvas de sobrevida global, das pacientes com tamanho tumoral (<5 cm) e (>5 cm), em função dos pontos de corte da RNL <1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175.

Gráfico 12

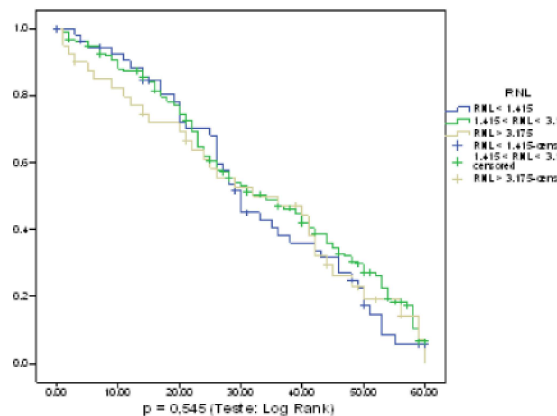


Gráfico 13

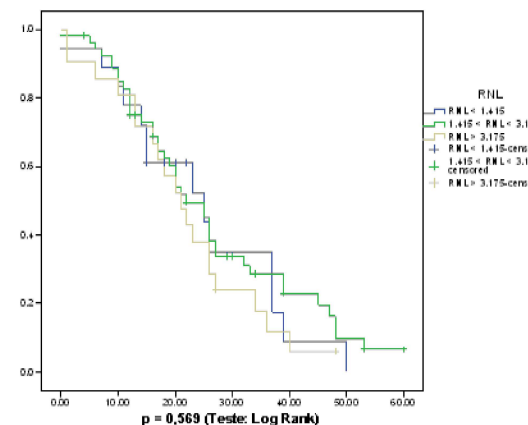


Gráfico 14

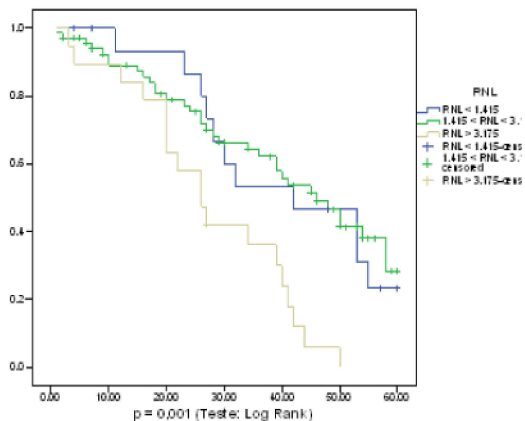


Gráfico 15

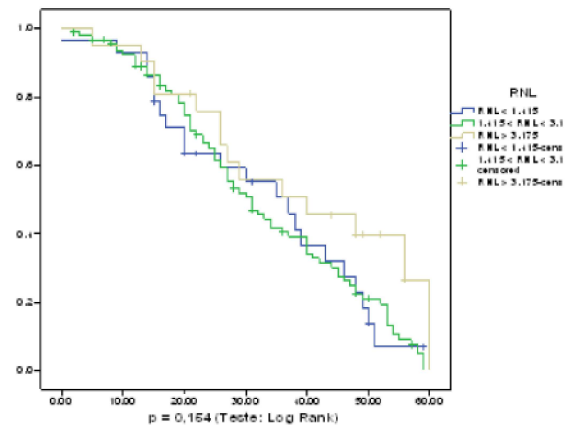


Gráfico 16

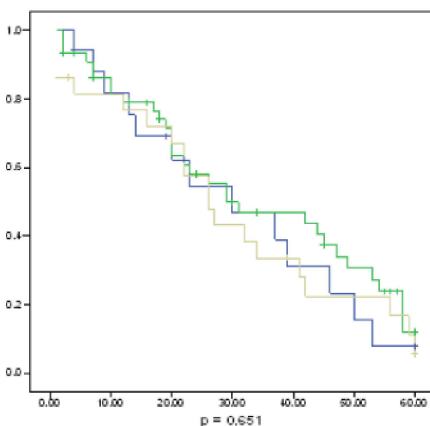
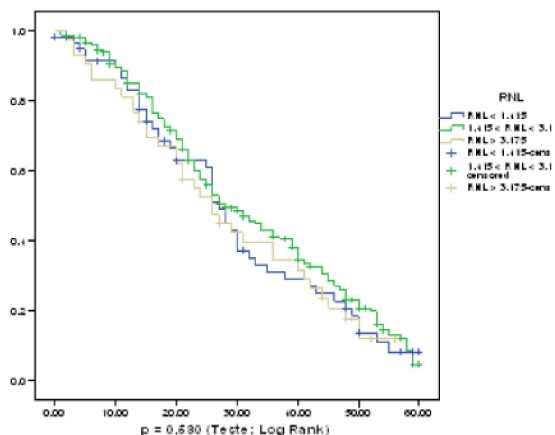


Gráfico 17



Gráficos 18 e 19. Curvas de sobrevida global, das pacientes com idade (< 60 anos) e (> 60 anos), em função dos pontos de corte da $RNL < 1,415$; $1,415 < RNL < 3,175$; $RNL > 3,175$.

Gráficos 20 e 21. Curvas de sobrevida global, das pacientes submetidas à mastectomia e quadrantectomia, em função dos pontos de corte da $RNL < 1,415$; $1,415 < RNL < 3,175$; $RNL > 3,175$.

Gráficos 22 e 23. Curvas de sobrevida global, de acordo com os subtipos Luminal, CMTN e HER-2, em função dos pontos de corte da $RNL < 1,415$; $1,415 < RNL < 3,175$; $RNL > 3,175$.

Gráfico 18

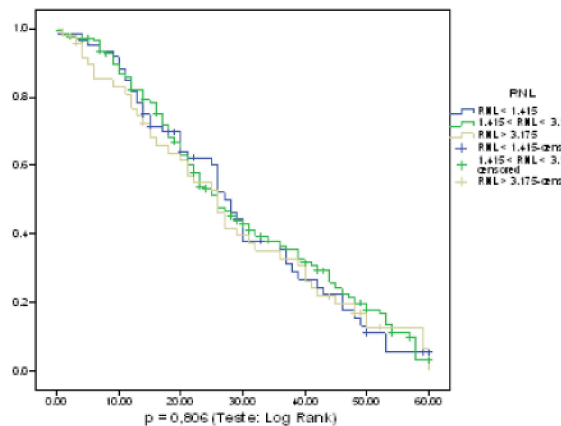


Gráfico 19

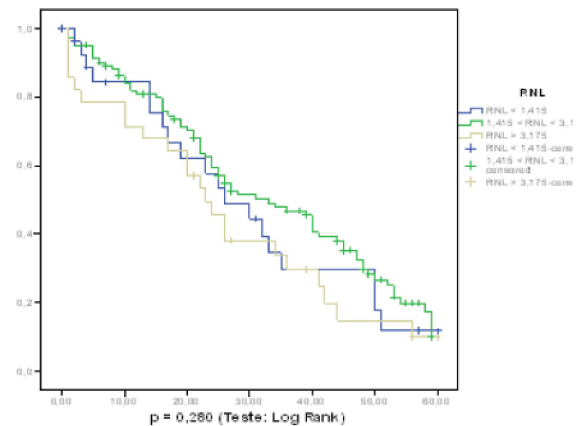


Gráfico 20

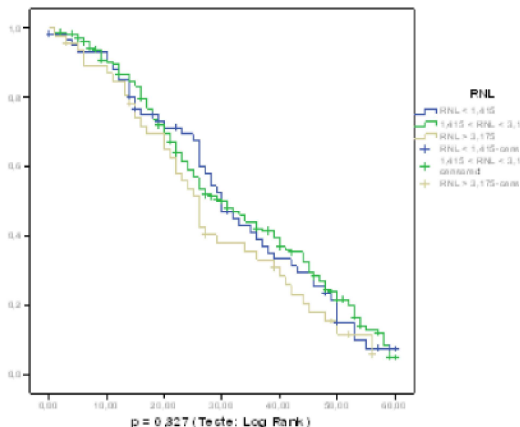


Gráfico 21

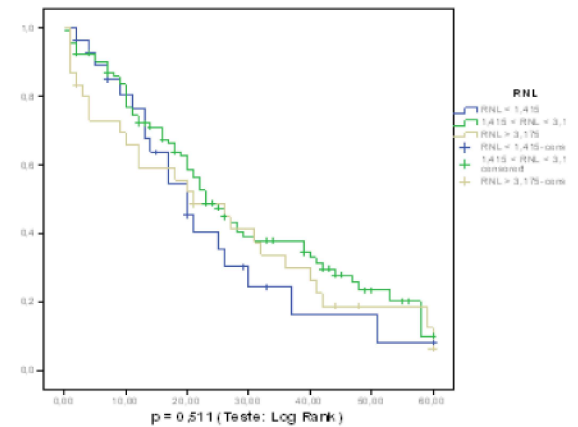


Gráfico 22

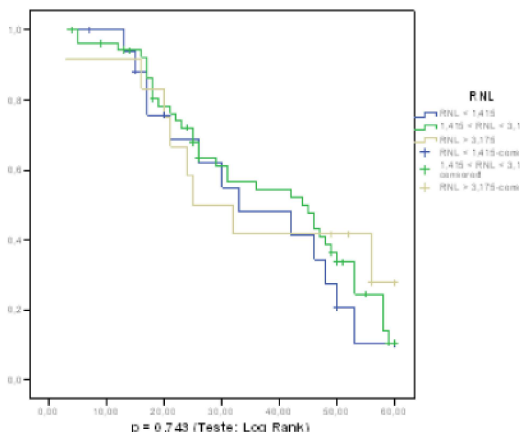


Gráfico 23

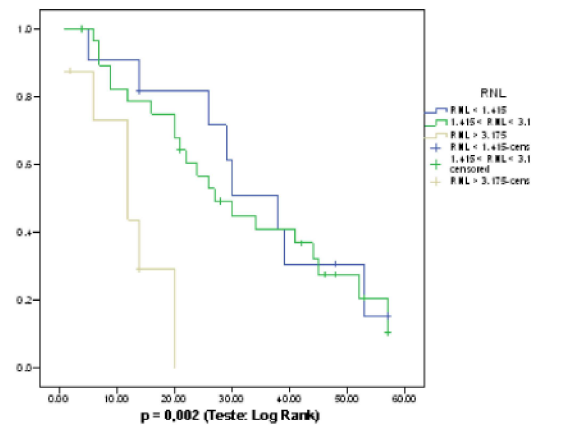


Gráfico 24. Curvas de sobrevida global, de acordo com os subtipos Luminal, CMTN e HER-2, em função dos pontos de corte da RNL<1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL>3,175.

Gráficos 25, 26 e 27. Curvas de sobrevida global, de acordo com a hormonioterapia, radioterapia e quimioterapia, em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM>8,705.

Gráfico 24

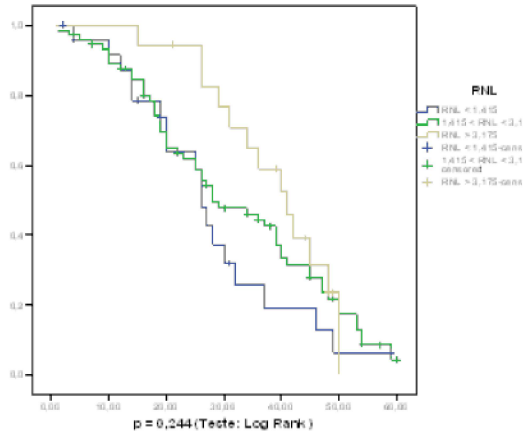


Gráfico 25

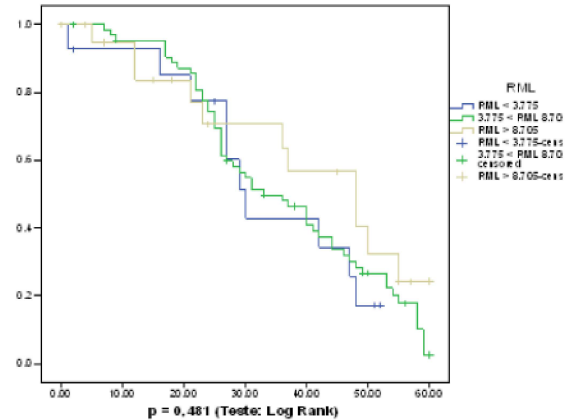


Gráfico 26

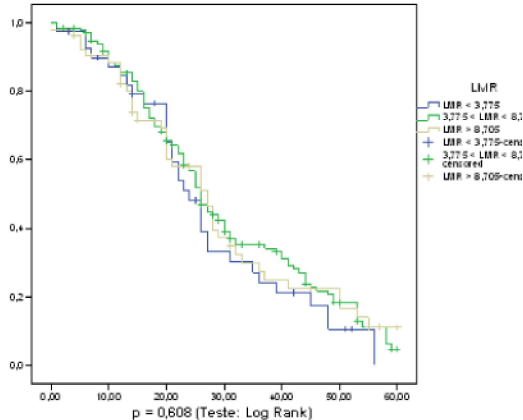
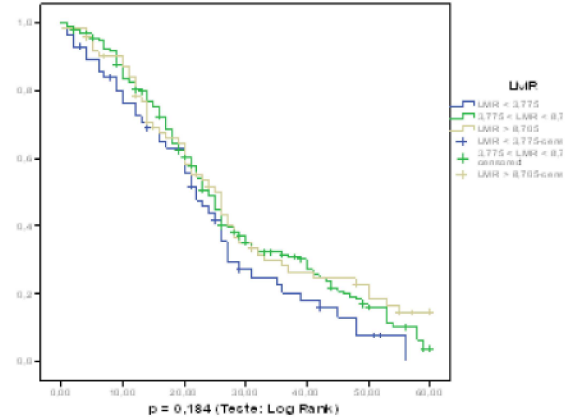


Gráfico 27



Gráficos 28, 29 e 30. Curvas de sobrevida global, das pacientes com os estadiamentos (T1 a T3) em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM >8,705.

Gráficos 31, 32 e 33. Curvas de sobrevida global, das pacientes com estadiamentos (N0 a N2), em função dos pontos de corte da RLM<3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM >8,705.

Gráfico 28

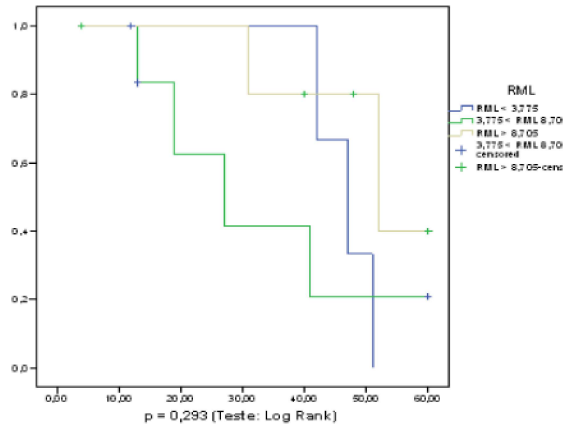


Gráfico 29

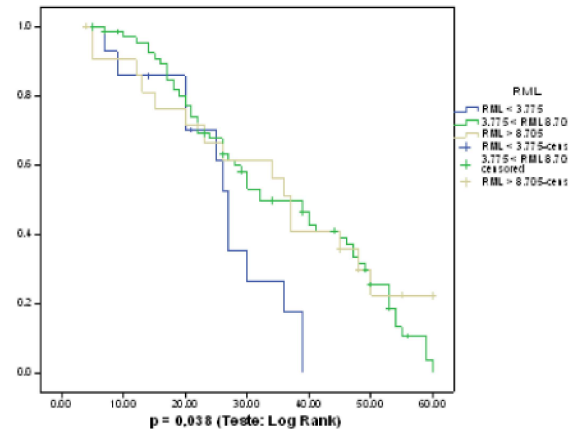


Gráfico 30

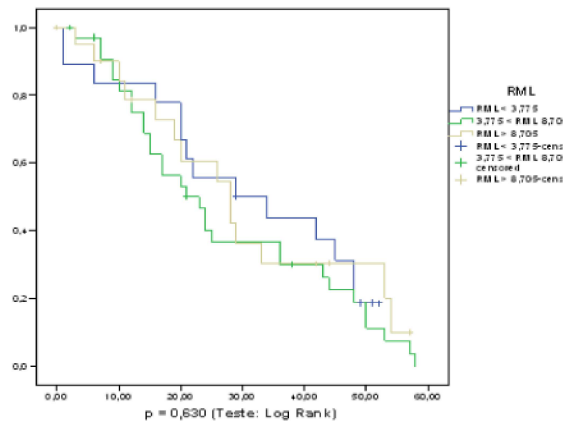


Gráfico 31

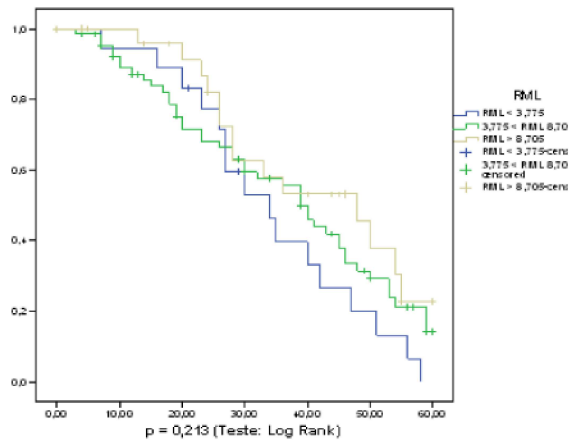


Gráfico 32

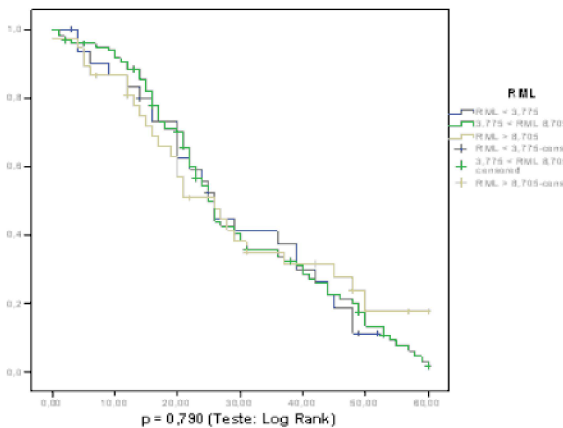
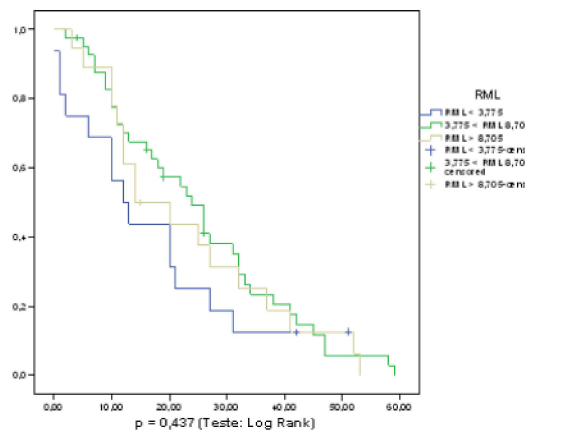


Gráfico 33



Gráficos 34 e 35. Curvas de sobrevida global, das pacientes com estadiamentos (M0 a M1), em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM > 8,705.

Gráficos 36, 37 e 38. Curvas de sobrevida global, das pacientes com graus histológicos (G1 a G3), em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM > 8,705.

Gráfico 34

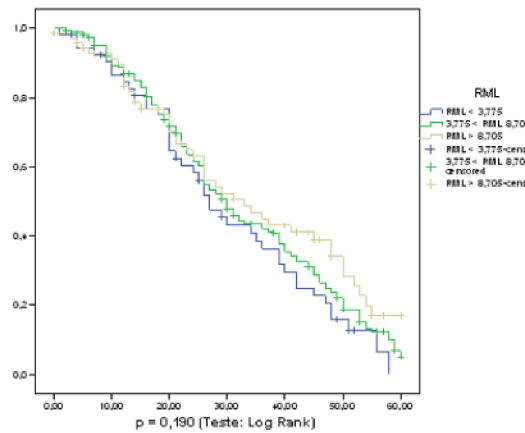


Gráfico 35

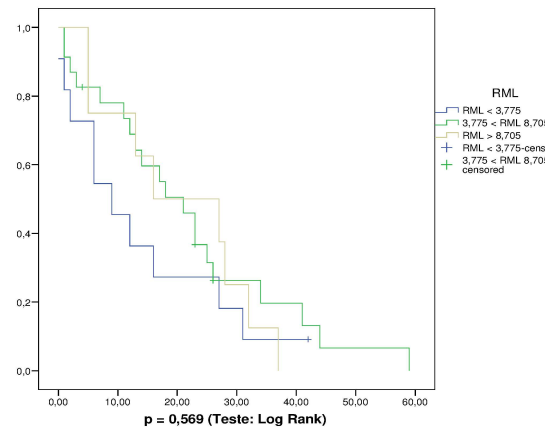


Gráfico 36

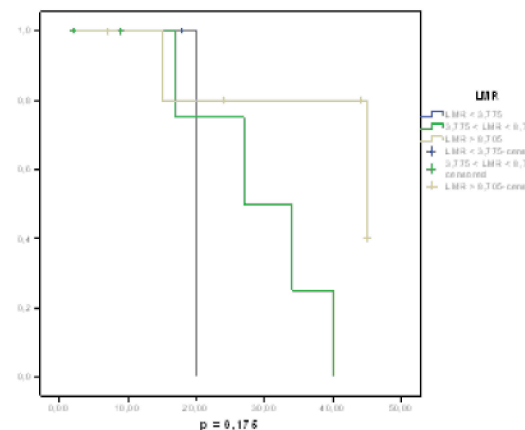


Gráfico 37

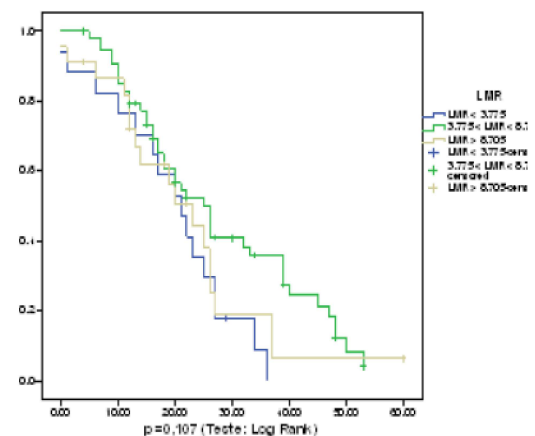
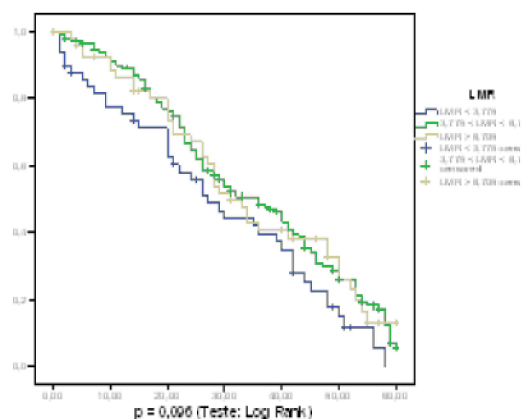


Gráfico 38



Gráficos 39 e 40. Curvas de sobrevida global, das pacientes com número de linfonodos comprometidos (0-9) e (>10), em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM>8,705.

Gráficos 41 e 42. Curvas de sobrevida global, das pacientes com tamanho tumoral (<5 cm) e (>5 cm), em função dos pontos de corte da RLM<3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM > 8,705.

Gráficos 43 e 44. Curvas de sobrevida global, das pacientes com idade (< 60 anos) e (> 60 anos), em função dos pontos de corte da RLM<3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM ≥ 8,705.

Gráfico 39

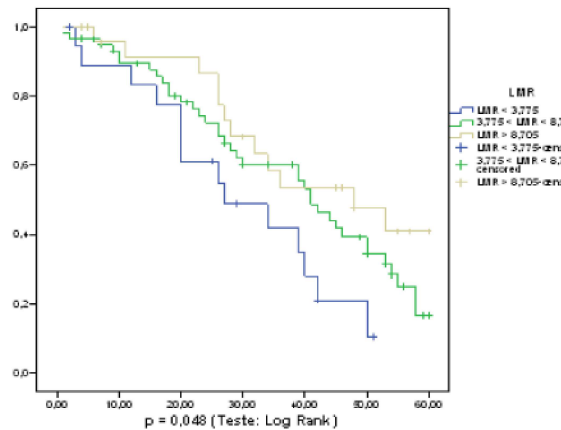


Gráfico 40

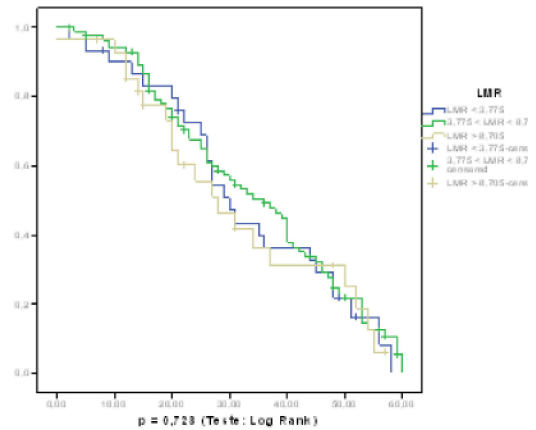


Gráfico 41

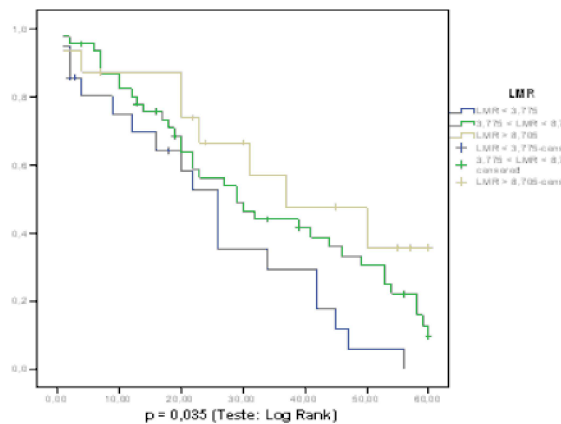


Gráfico 42

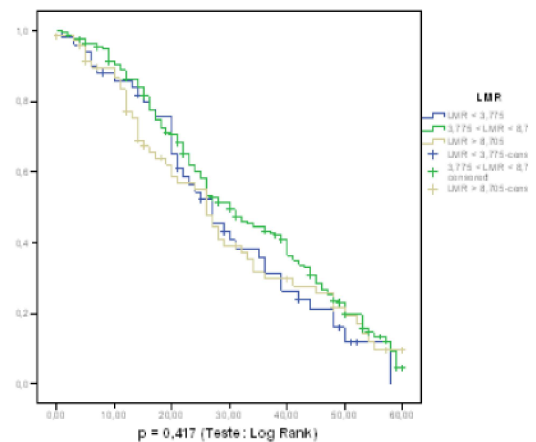


Gráfico 43

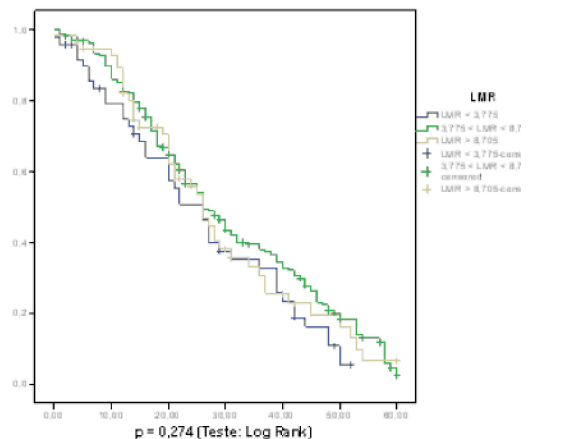
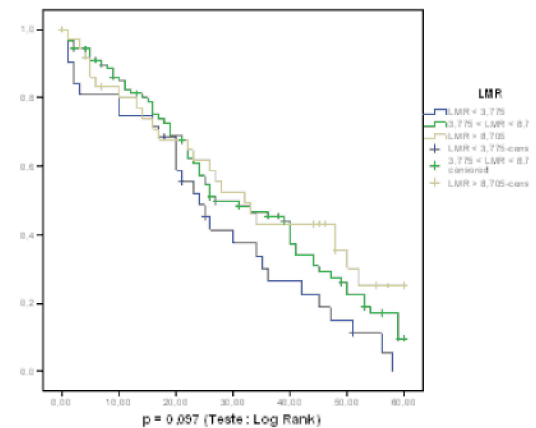


Gráfico 44



Gráficos 45 e 46. Curvas de sobrevida global, das pacientes submetidas à mastectomia e quadrantectomia, em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM > 8,705.

Gráficos 47 e 48. Curvas de sobrevida global, de acordo com os subtipos Luminal, CMTN e HER-2, em função dos pontos de corte da RLM<3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM>8,705.

Gráfico 49. Curva de sobrevida global, no grupo de pacientes submetidas à mastectomia em função, dos respectivos pontos de corte da RNL<1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL> 3,175

Gráfico 50. Curva de sobrevida global, de acordo com a radioterapia em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL>3,175

Gráfico 45

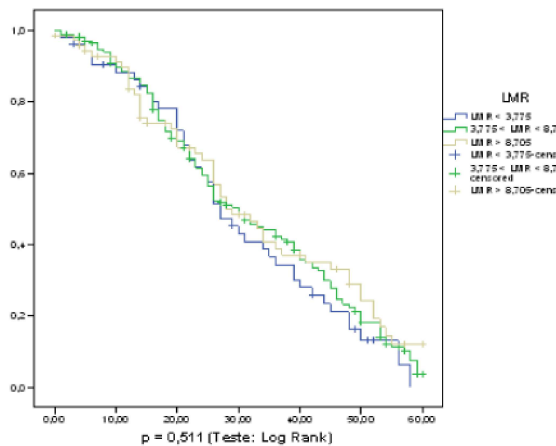


Gráfico 46

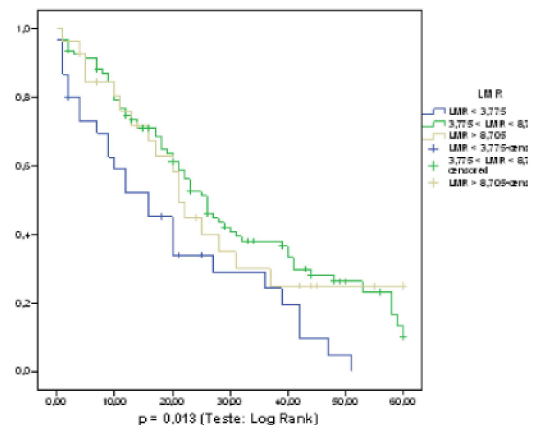


Gráfico 47

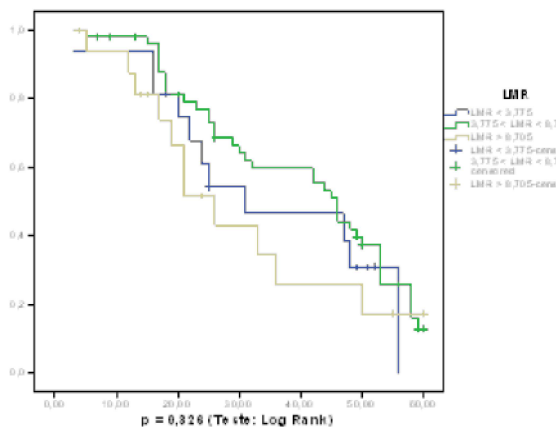


Gráfico 48

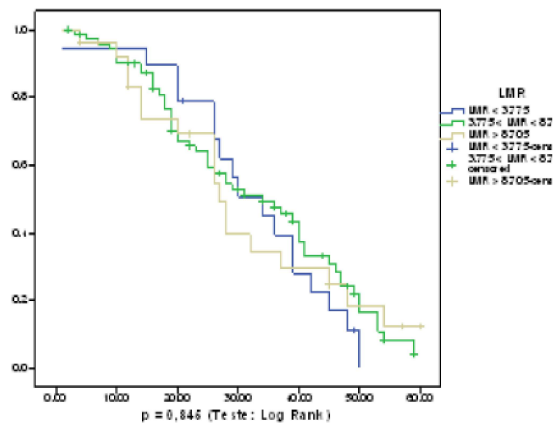


Gráfico 49

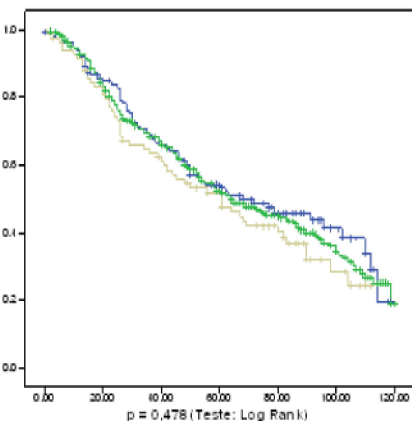


Gráfico 50

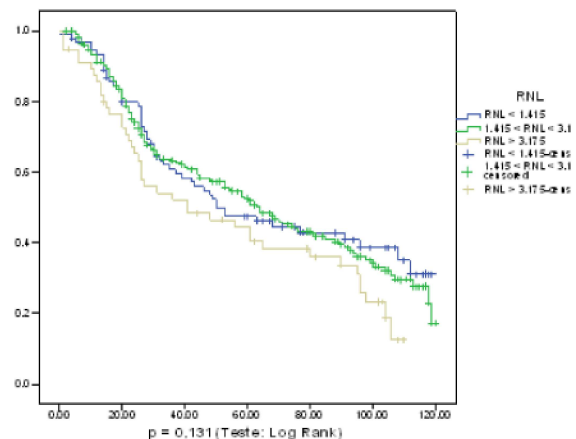


Gráfico 51. Curva de sobrevida global, de acordo com a quimioterapia em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175

Gráfico 52. Curva de sobrevida global, de acordo com a hormonioterapia em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175

Gráfico 53. Curva de sobrevida global, de acordo com o subtipo Luminal em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175

Gráfico 54. Curva de sobrevida global, de acordo com o subtipo HER2 em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175

Gráfico 51

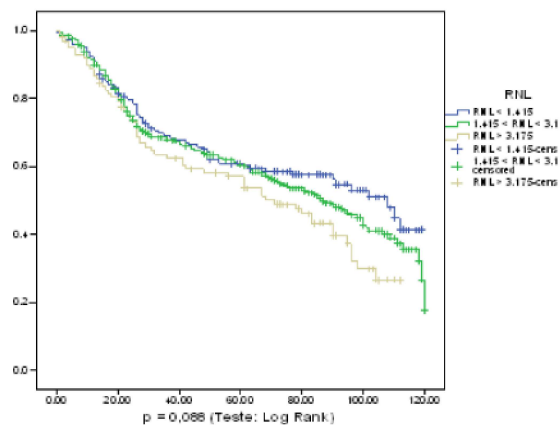


Gráfico 52

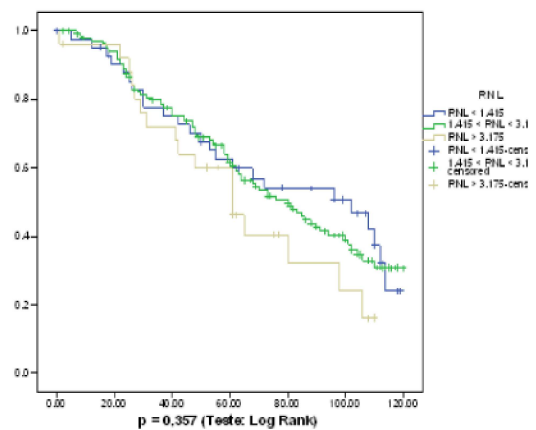


Gráfico 53

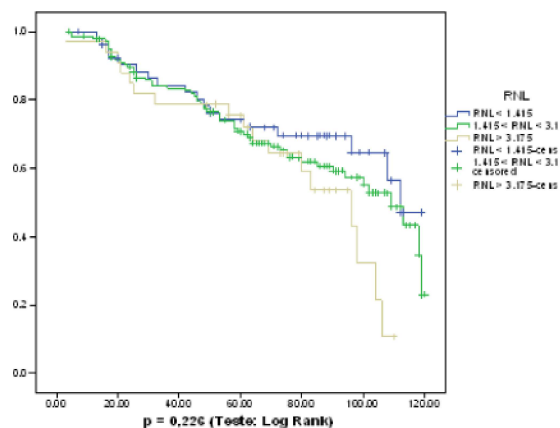
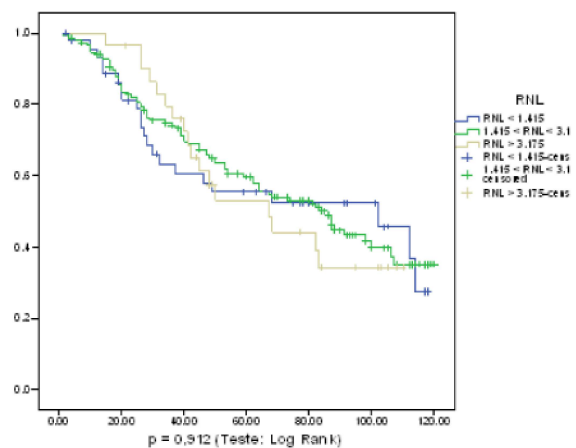


Gráfico 54



Gráficos 55 e 56. Curvas de sobrevida global, das pacientes com os graus histológicos 1 e 2, em função dos pontos de corte da $RNL < 1,415$; $1,415 < RNL < 3,175$; $RNL > 3,175$.

Gráfico 57. Curva de sobrevida global, das pacientes com tamanho tumoral (> 5 cm), em função dos pontos de corte da $RNL < 1,415$; $1,415 < RNL < 3,175$; $RNL > 3,175$.

Gráfico 58. Curva de sobrevida global, das pacientes com número de linfonodos (> 10) em função dos pontos de corte da $RNL < 1,415$; $1,415 < RNL < 3,175$; $RNL > 3,175$.

Gráfico 59. Curva de sobrevida global, das pacientes com estadiamento (T1) em função dos pontos de corte da $RNL < 1,415$; $1,415 < RNL < 3,175$; $RNL > 3,175$.

Gráfico 60. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (T2) em função dos pontos de corte da $RNL < 1,415$; $1,415 < RNL < 3,175$; $RNL > 3,175$.

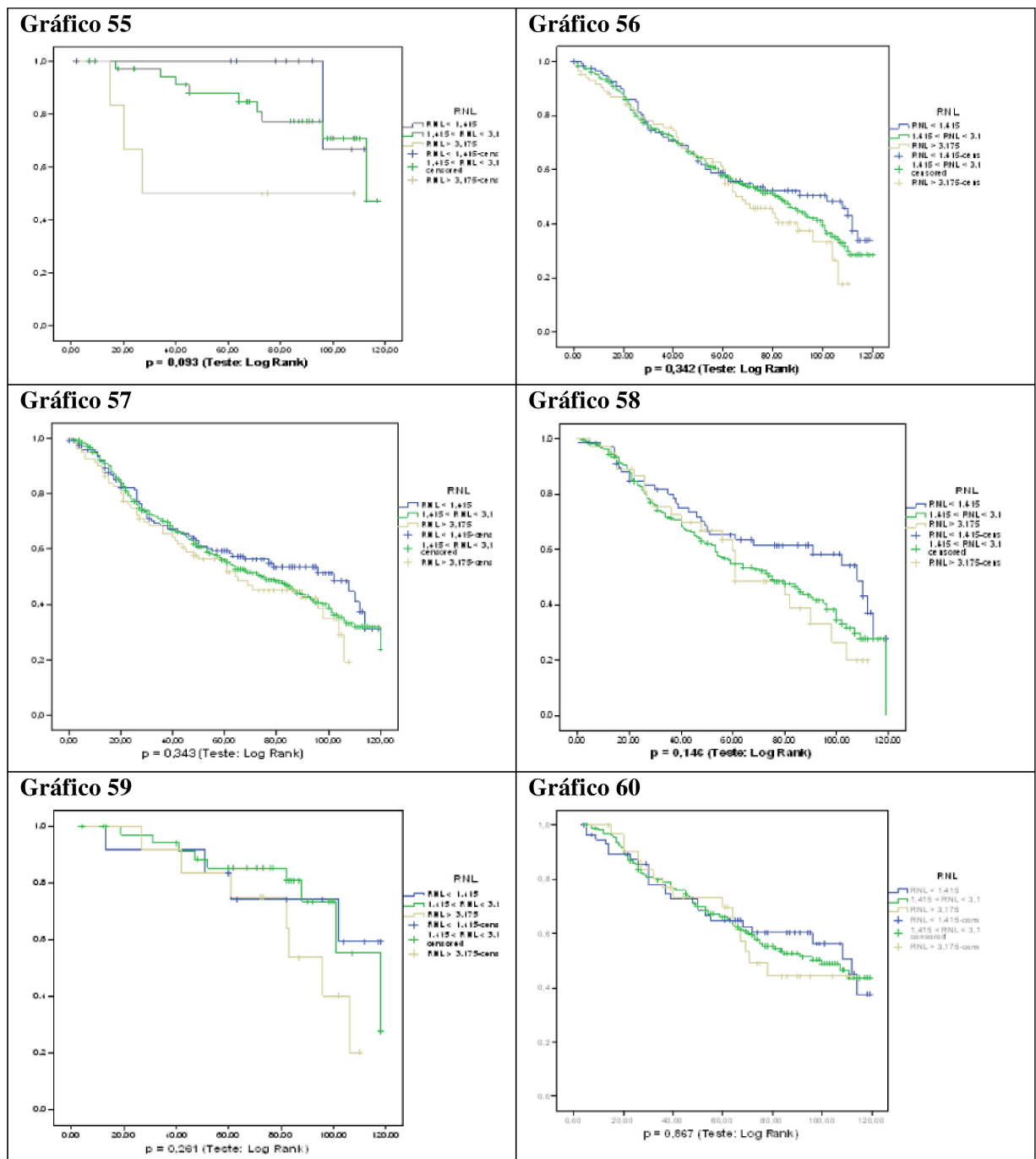


Gráfico 61. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (T3) em função dos pontos de corte da RNL $< 1,415$; $1,415 < \text{RNL} < 3,175$; $\text{RNL} > 3,175$.

Gráfico 62. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (N0) e os respectivos pontos de corte da RNL $< 1,415$; $1,415 < \text{RNL} < 3,175$; $\text{RNL} > 3,175$.

Gráfico 63. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (N1) em função dos pontos de corte da RNL $< 1,415$; $1,415 < \text{RNL} < 3,175$; $\text{RNL} > 3,175$.

Gráfico 64. Curva de sobrevida global, das pacientes como estadiamento (M0) em função dos pontos de corte da RNL $< 1,415$; $1,415 < \text{RNL} < 3,175$; $\text{RNL} > 3,175$.

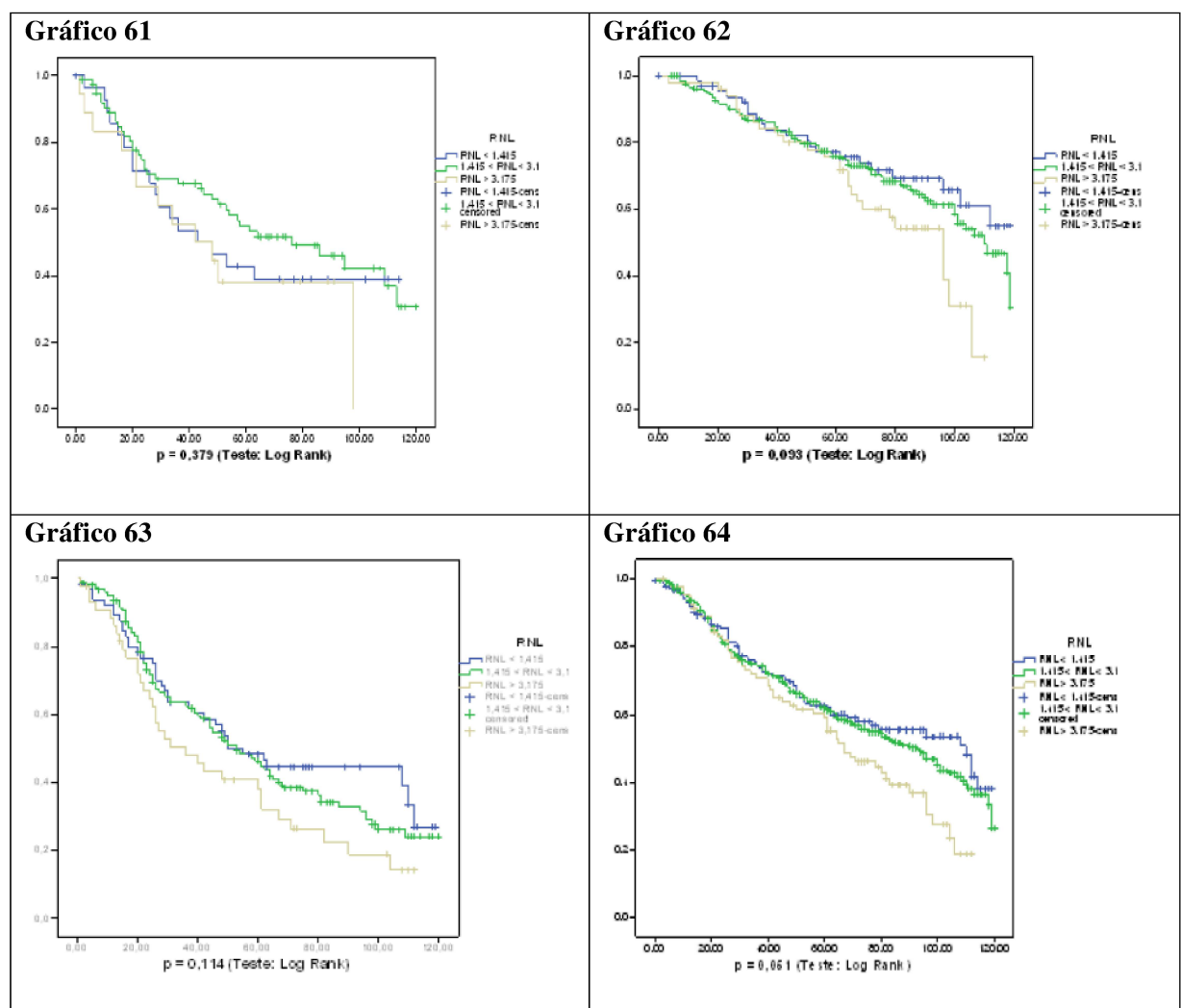
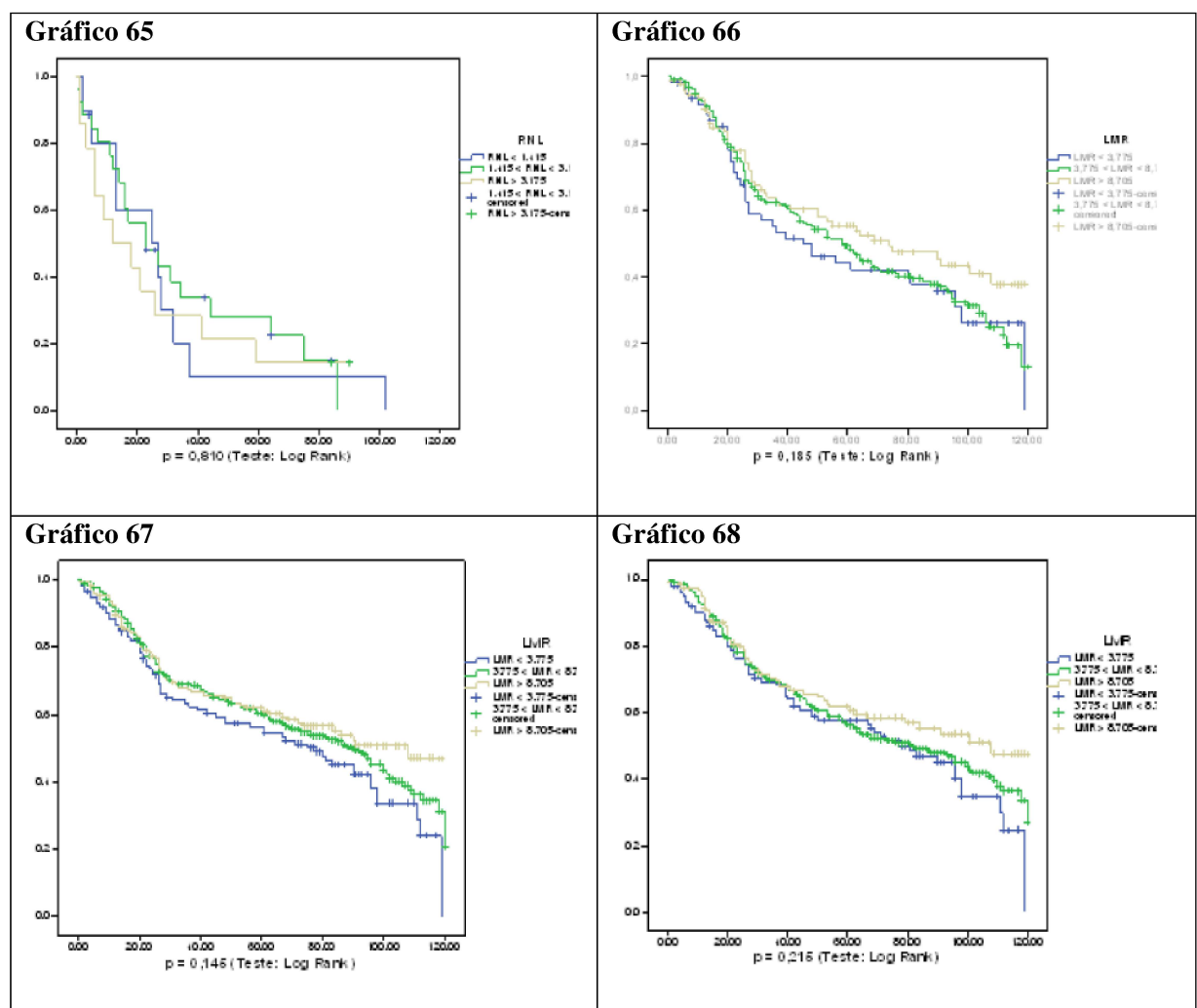


Gráfico 65. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (M1) em função dos pontos de corte da RNL < 1,415; 1,415 < RNL < 3,175; RNL > 3,175.

Gráfico 66. Curva de sobrevida global, de acordo com a radioterapia em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75 < RLM < 8,705; RLM > 8,705

Gráfico 67. Curva de sobrevida global, de acordo com a quimioterapia em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75 < RLM < 8,705; RLM > 8,705

Gráfico 68. Curva de sobrevida global, das pacientes com idade (0-60 anos) em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75 < RLM < 8,705; RLM > 8,705



Gráficos 69 e 70. Curvas de sobrevida global, das pacientes com os graus histológicos 1 e 2, em função dos pontos de corte da $RLM < 3,775$; $3,75 < RLM < 8,705$; $RLM > 8,705$

Gráfico 71. Curva de sobrevida global, das pacientes com tamanho tumoral ($> 5\text{cm}$) em função dos pontos de corte da $RLM < 3,775$; $3,75 < RLM < 8,705$; $RLM > 8,705$.

Gráfico 72. Curva de sobrevida global, das pacientes com o número de linfonodos comprometidos (> 9) em função dos pontos de corte da $RLM < 3,775$; $3,75 < RLM < 8,705$; $RLM > 8,705$.

Gráfico 73. Curva de sobrevida global, de acordo com o subtipo Luminal e os respectivos pontos de corte da $RLM < 3,775$; $3,75 < RLM < 8,705$; $RLM > 8,705$.

Gráfico 74. Curva de sobrevida global, de acordocom o subtipo HER-2 em função dos pontos de corte da $RLM < 3,775$; $3,75 < RLM < 8,705$; $RLM > 8,705$.

Gráfico 69

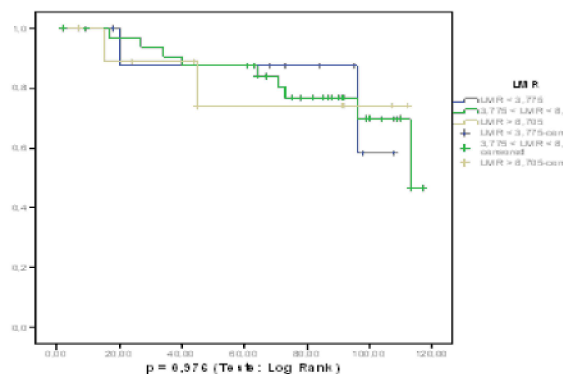


Gráfico 70

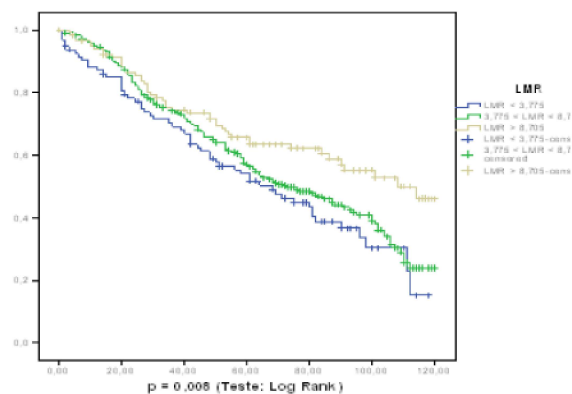


Gráfico 71

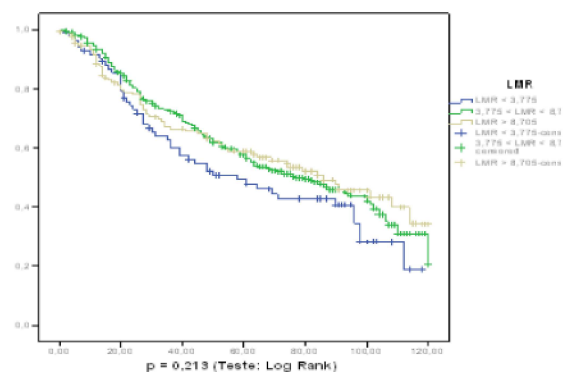


Gráfico 72

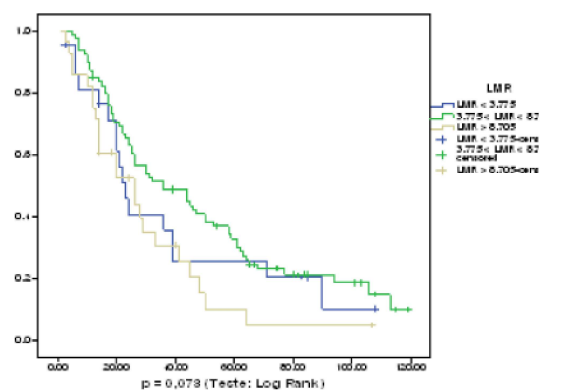


Gráfico 73

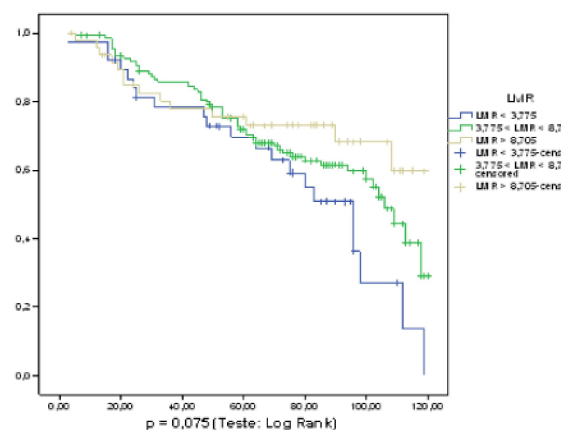


Gráfico 74

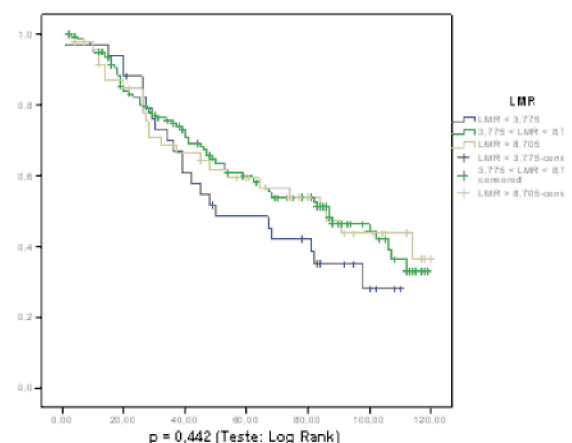


Gráfico 75. Curva de sobrevida global, de acordo com o subtipo CMTN em função dos pontos de corte da RLM $< 3,775$; $3,75 < \text{RLM} < 8,705$; $\text{RLM} > 8,705$.

Gráfico 76. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (T1) em função dos pontos de corte da RLM $< 3,775$; $3,75 < \text{RLM} < 8,705$; $\text{RLM} > 8,705$.

Gráfico 77. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (T2) em função dos pontos de corte da RLM $< 3,775$; $3,75 < \text{RLM} < 8,705$; $\text{RLM} > 8,705$.

Gráfico 78. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (T3) em função dos pontos de corte da RLM $< 3,775$; $3,75 < \text{RLM} < 8,705$; $\text{RLM} > 8,705$.

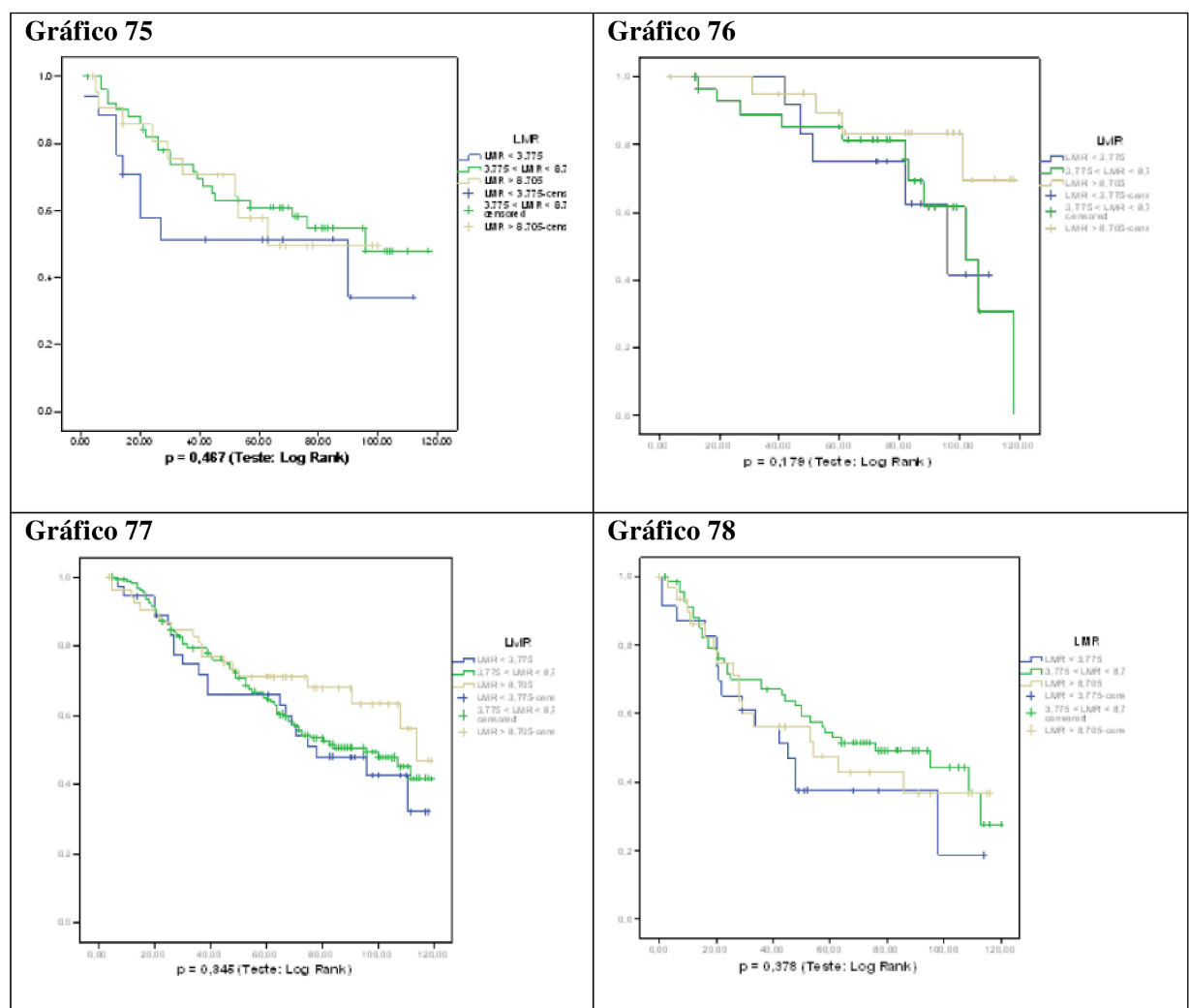
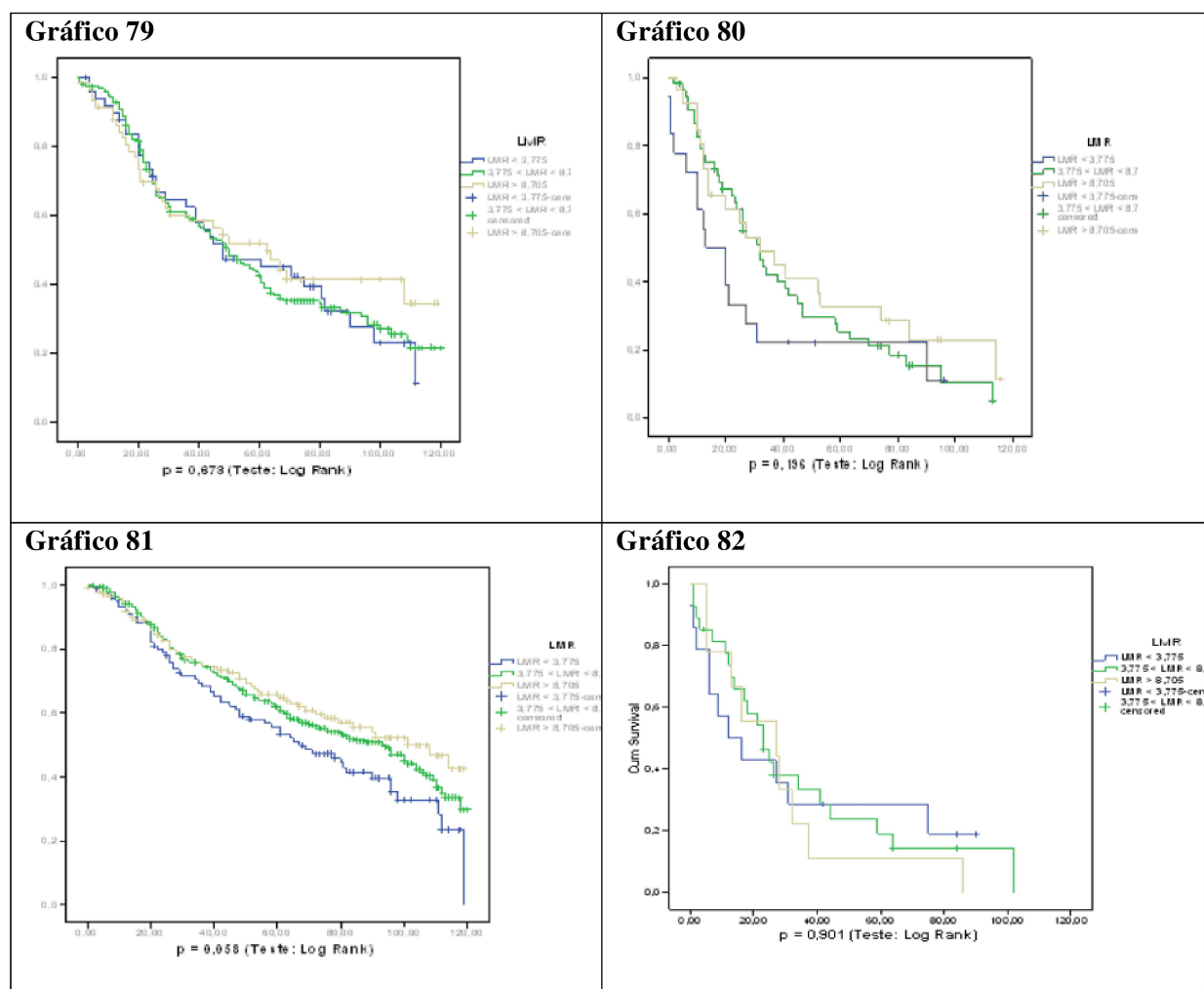


Gráfico 79. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (N1) em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM > 8,705.

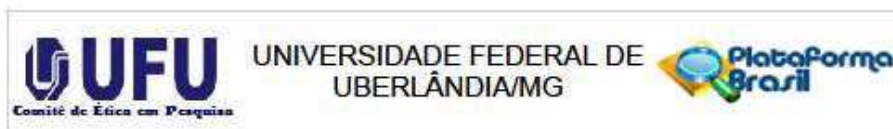
Gráfico 80. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (N2) em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM > 8,705.

Gráfico 81. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (M0) em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM > 8,705.

Gráfico 82. Curva de sobrevida global, das pacientes com o estadiamento (M1) em função dos pontos de corte da RLM < 3,775; 3,75<RLM<8,705; RLM > 8,705.



**ANEXO 4 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
– PLATAFORMA BRASIL**



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELAÇÃO NEUTRÓFILO / LINFÓCITO COMO PREDITOR DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: Paulo Cesar Fernandes Junior

Versão: 2

CAAE: 44894615.8.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 113281/2015

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Fwd: Fw : Article accepted: ecancermedicalscience submission (ecms/2335)

Sara Socorro Faria

seg 21/11/2016 16:32Giovanny Humberto Silvano (giovannydigitacao@hotmail.com)

----- Forwarded message -----

From: **Forget Patrice** <forgetpatrice@yahoo.fr>

Date: 2016-11-16 10:18 GMT-02:00

Subject: Fw : Article accepted: ecancermedicalscience submission (ecms/2335)

To: sarasfaria@gmail.com

Congrats!

Patrice

Prof. Dr. Patrice Forget, M.D., Ph.D.
Vrije Universiteit Brussel (VUB), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel)
Anesthesiology and Perioperative Medicine
Laarbeeklaan 101,
1090 Brussels, Belgium
@Patrice_Forget

--- En date de : Mer 16.11.16, ecancer <editor@ecancer.org> a écrit :

> De: ecancer <editor@ecancer.org>

> Objet: Article accepted: ecancermedicalscience submission (ecms/2335)

> À: forgetpatrice@yahoo.fr

> Date: Mercredi 16 novembre 2016, 12h40

>

> Untitled Document

>

> Dear Patrice Forget

>

> RE: Article accepted

>

> The neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review

>

> Sara Socorro Faria¹; Paulo César Fernandes Jr²; > Marcelo Silva^{1,2}; Wagner Fontes³, Ruffo Freitas Junior³; > Patrice Forget⁴;

>

> Thank you for your recent submission to ecancermedicalscience. I have now received a full set of reports, which are copied below. After careful review of the referee reports, I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication in ecancermedicalscience. Since the referees have not requested any major modifications to your article, your manuscript is now being processed for publication. You should receive the proofs within the next two weeks.

>

> If you want to promote your article via an author interview we will be attending these conferences during the next few months, so please do contact me if you would like to be filmed talking about your article.

>

> Once published, we will be happy to publicise your paper on social media, if you have a twitter name, please can you send it to us?

>

> We would be grateful if you could let us know how you heard of ecancermedicalscience and what made you choose to submit your article to the journal.

>

> Thank you for submitting to ecancermedicalscience and I look forward to receiving your next submission soon.

>

> Best wishes

>

> Audrey Nailor

>

> Journal Editor

>

> ecancermedicalscience

>

> editor@ecancer.org

>

> Published by Cancer Intelligence Ltd; registered in England and Wales at office 11 Alma Vale Road, Bristol, UK, BS8 2HL. Company number: 04595666

>

> Supported by ecms Foundation: registered in Switzerland at office ecms Foundation, c/o Lienhard AG, Bleicherweg 45 CH-8002 Zurich,

> Switzerland. Company number: CH-020.7.001.485.1

>

> Supported

> by ecancermedicalscience AG, registered

> in Switzerland at

> office c/o Lienhard AG, Bleicherweg 45 CH-8002 Zurich,

> Switzerland

>

>