

Artigo Original

Open Access

# Razão neutrófilo/linfócito e plaquetas/linfócito e desfecho pós primeira quimioterapia de pacientes com câncer de mama em uma cidade de minas gerais

Priscilla Brunelli PUJATTI<sup>1,2</sup>; Arthur Viana VIEIRA<sup>1</sup>; Carlos Gabriel OLIVEIRA<sup>1</sup>; Taynara Maria ALMAS<sup>1</sup>; Thaís Faria LOPES<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME/FUNJOBE), Barbacena, Brasil; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brasil.

Autor correspondente: Pujatti PB, pujatti.pb@gmail.com

Submetido em: 29-02-2024 Reapresentado em: 24-05-2024 Aceito em: 03-06-2024

Revisão por pares duplo-cego

## Resumo

**Objetivo.** Avaliar os fatores associados à resposta inflamatória pré e pós primeira quimioterapia em pacientes oncológicos, por meio da determinação da razão de neutrófilos para linfócitos (RNL) e a razão de plaquetas para linfócitos (RPL) na população com câncer de mama em Barbacena e verificar se essas contribuem para o desfecho observado. **Métodos.** Estudo retrospectivo, incluindo 152 pacientes com câncer de mama referenciados ao hospital Ibiapaba CEBAMS, em Barbacena, MG, entre os anos de 2016 a 2021. Os resultados de hemogramas completo periférico anterior a qualquer procedimento terapêutico (hemograma basal- cirurgia, radioterapia ou quimioterapia) foram coletados; bem como os exames de acompanhamento. Além disso, foram também coletados os dados relativos ao resultado do primeiro tratamento e/ou data da progressão da doença ou óbito. A RNL foi obtida pela razão entre a contagem absoluta de neutrófilos e a contagem absoluta de linfócitos. A RPL foi calculada dividindo o número absoluto de plaquetas pelo número absoluto de linfócitos. Foi calculada a mediana de RNL e RPL e os dados foram processados em software estatístico Jasp v. 16.4.0. **Resultados.** Observou-se que ambas as alterações no RNL e no RPL foram preditoras de desfecho, com pacientes de progressão ou óbito com maior RNL ( $p = 0,034$ ) e RPL ( $p = 0,043$ ) no hemograma pós primeiro ciclo de tratamento. O tamanho de efeito para ambas as relações foi 0,218. **Conclusão.** Conforme esperado, a RNL e a RPL foram úteis como preditoras de desfecho pós primeiro tratamento em pacientes com câncer de mama.

**Palavras-chave.** Câncer de mama; Linfócitos; Plaquetas; Neutrófilos; Prognóstico.

## Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio and outcome after first chemotherapy of patients with breast cancer in a city of minas gerais

## Abstract

**Aim.** To evaluate the factors associated with the pre and post-first chemotherapy inflammatory response in cancer patients, by determining the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in the breast cancer population in Barbacena, and to verify their contribution to the observed outcome. **Methods.** Retrospective study, including 152 breast cancer patients in a reference hospital in Barbacena, MG, between 2016 and 2021. The results of complete peripheral blood counts before any therapeutic procedure (baseline blood count- surgery, radiotherapy, or chemotherapy) were collected, as well as follow-up exams. Additionally, data regarding the outcome of the first treatment and/or date of disease progression or death were also collected. The NLR was obtained by the ratio of the absolute neutrophil count to the absolute lymphocyte count. The PLR was calculated by dividing the absolute number of platelets by the absolute number of lymphocytes. The median NLR and PLR were calculated, and the data were processed using JASP statistical software v. 16.4.0. **Results.** It was observed that both alterations in NLR and PLR were predictors of outcome, with patients showing higher NLR ( $p = 0.034$ ) and PLR ( $p = 0.043$ ) in the post-first cycle of treatment blood count for disease progression or death. The effect size for both relationships was 0.218. **Conclusion.** NLR and PLR are useful as predictors of post-first treatment outcome in breast cancer patients.

**Key words.** Breast cancer; Lymphocytes; platelets; Neutrophils; Prognosis.



## Introdução

O câncer de mama é, atualmente, o segundo câncer mais diagnosticado no mundo<sup>1</sup>, com estimativa de 2,3 milhões de novos casos por ano, e também o segundo mais incidente no Brasil<sup>2</sup>. Apesar da sua sobrevida ter melhorado nos últimos anos em decorrência de melhores técnicas de rastreamento, permitindo um diagnóstico em estágio precoce e melhores formas de tratamento, ele ainda é o quarto mais frequente em termos de mortalidade no mundo, o terceiro no Brasil<sup>1,2,3</sup>.

Embora o sistema imunológico exerça importante função na resposta ao câncer, com habilidade para desenvolver respostas antitumorais que contribuem para a erradicação de tumores, também pode exercer participação significativa na sua progressão e desenvolvimento, influenciando na iniciação, crescimento, conversão maligna, invasão e nas metástases, ou seja, impactando em várias etapas da tumorigênese. Ademais, o ambiente imunológico do tumor constitui um dos fatores que pode afetar a resposta à terapia oncológica, trazendo influências no prognóstico<sup>4,5,6,7</sup>.

Os neutrófilos infiltrados nos tumores possuem diferentes funções, podendo agir tanto como antitumorais, quanto como promotores de tumor. Os neutrófilos antitumorais exercem seu papel através da citotoxicidade dependente de anticorpos; produção de ácido hipocloroso (HOCl), óxido nítrico (NO), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e espécies reativas de oxigênio (ROS) que irão resultar em morte direta; inibição de supressores tumorais como a interleucina-17 (IL-17), entre outros. Já a função pró-tumoral é exercida através da produção de quimiocinas como a CCL2 e CCL17 que recrutam células e promovem um ambiente de supressão imunológica; por estimulação da angiogênese tumoral através da liberação de metaloproteinase-9 (MMP-9) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), essencial para a migração de células tumorais e formação de um nicho metastático; produção das NETs (Neutrophil Extracellular Traps) que escoltam células tumorais circulantes e promovem a metástase do câncer, além de se associarem a hipercoagulabilidade; e pela liberação de substâncias como elastina, IL-6, IL-1 $\beta$ , entre outros<sup>8</sup>.

Evidências mostram que os neutrófilos e outros componentes da resposta inflamatória são fundamentais na oncogênese e na metástase do câncer de mama (8). Uma forma de analisar a resposta inflamatória de pacientes consiste no cálculo da razão de neutrófilos para linfócitos (RNL) e na razão de plaquetas para linfócitos (RPL), sendo definidos pela contagem absoluta de neutrófilos dividido pela contagem absoluta de linfócitos e pela contagem absoluta de plaquetas dividido pela contagem absoluta de linfócitos, respectivamente. Alguns estudos compartilham que o RNL maior que o corte mediano em diversas neoplasias pode indicar um pior prognóstico com queda na sobrevida global, da mesma forma que pacientes com diminuição na RNL durante o tratamento possivelmente aumentaram sua sobrevida, uma vez que a baixa proporção entre tais parâmetros revela um contexto reduzido de inflamação, trazendo melhor resposta ao tratamento<sup>9</sup>. No câncer de mama, a RNL tem sido bastante estudada como um marcador da resposta inflamatória sistêmica no desenvolvimento e progressão do câncer de mama, sendo que sua elevação está amplamente associada a um pior prognóstico<sup>10</sup>. Já a RPL já foi estudada como marcador de resposta inflamatória em diversas doenças, além do câncer<sup>11</sup>. Ambas as medidas têm um gasto

relativamente baixo, o que aumenta a sua acessibilidade<sup>5,6</sup>. Estudos relacionados à influência da RNL e RPL e o prognóstico dos pacientes em diferentes populações são úteis para guiar e individualizar o planejamento terapêutico, melhorando os resultados terapêuticos.

Sendo assim, na busca por mais informações, esse estudo avaliou resposta inflamatória, por meio da razão de neutrófilos para linfócitos (RNL) e a razão de plaquetas para linfócitos (RPL), em pacientes com câncer de mama em Barbacena, e sua contribuição para o desfecho observado.

## Métodos

### Tipo e População do Estudo

Estudo retrospectivo, baseado na revisão de prontuários de pacientes com câncer de mama, referenciados para o Hospital Ibiapaba CEBAMS em Barbacena, Minas Gerais, entre 2016 e 2021.

O hospital estudado é referência regional para atendimento do câncer, abrangendo mais 14 municípios: Alfredo Vasconcelos, Antônio Carlos, Alto Rio Doce, Capela Nova, Carandaí, Cipotânea, Desterro do Melo, Ibertioga, Paiva, Ressaquinha, Santa Bárbara do Tugúrio, Santana do Garambéu, Santa Rita do Ibitipoca e Senhora dos Remédios.

### Coleta de dados

Os prontuários foram selecionados de forma não randomizada, a esmo. Entre 2016 e 2021 foram atendidos 401 novos casos de câncer de mama no Hospital Ibiapaba. Com base nesse número, determinou-se como necessário avaliar 152 prontuários, considerando um erro amostral de 5 %, 95 % de confiança e uma distribuição mais homogênea dos dados.

Foram registradas as variáveis de sexo e idade ao diagnóstico, as variáveis de relatório da patologia tumoral, incluindo seu tamanho e seu tipo, realização de cirurgia, bem como o estadiamento conforme TNM 8ª edição<sup>12</sup>. Avaliou-se os resultados de hemograma completo periférico em dois tempos, o primeiro anterior a qualquer procedimento terapêutico (hemograma basal – cirurgia, radioterapia ou quimioterapia) e o segundo após o primeiro ciclo de quimioterapia. Além disso, coletou-se também, os dados relativos ao resultado do primeiro tratamento e/ou data da progressão da doença ou óbito, para fins de definição de desfecho. Foram excluídos os prontuários de pacientes que não apresentavam dados de, pelo menos, um dos dois hemogramas, pacientes em recidiva ou que já tinham se submetido a quimioterapia prévia, para tratamento de outro tumor primário.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), com número do parecer 4.972.650.

### Análises dos Resultados

Os dados foram registrados em planilha eletrônica do Microsoft Excel<sup>®</sup>. A RNL foi obtida pela razão entre a contagem absoluta de neutrófilos e a contagem absoluta de linfócitos. A RPL foi calculada dividindo o número absoluto de plaquetas pelo número absoluto de linfócitos. Para os pacientes que apresentavam os dois resultados de hemograma, foi determinada alteração dinâmica

na RNL e RPL, por meio da subtração entre os resultados de RNL e RPL do hemograma pré-terapia e pós-primeiro ciclo de quimioterapia. Os dados foram processados em software estatístico Jasp v. 16.4.0.

Foram produzidas tabelas de frequências absoluta e relativa do tipo linhas por colunas. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a suposição de normalidade das variáveis quantitativas. Foram calculadas médias e desvio padrão para as variáveis paramétricas e mediana e intervalos interquartis para variáveis não paramétricas.

O teste *t* de Student ou Mann-Whitney para amostras independentes foi realizado com o objetivo de investigar em que medida os parâmetros de hemograma, a RNL e a RPL eram diferentes entre os desfechos observados para os pacientes. A análise de variância de uma via (ANOVA-*One Way*) com correção de Welch, na ocorrência de falta de homogeneidade de variância, foi utilizada para avaliar se havia diferenças nos resultados de hemograma entre os grupos de variáveis sociodemográficas e clínicas. Em todos os testes a normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk e o pressuposto de homogeneidade de variância foi avaliado por meio do teste de Levene. Além disso, a relação entre variáveis sociodemográficas e clínicas foi verificada pelo teste do Qui-quadrado. Foram consideradas significativas diferenças com  $p < 0,05$ . Para as variáveis que apresentarem diferenças significativas entre os grupos, foi calculado o tamanho de efeito pelo *d* de Cohen, sendo considerado baixo quando  $< 0,5$ ; moderado quando entre 0,5 e 0,7 e alto quando maior que 0,7.

## Resultados

Foram analisados 181 prontuários para obtenção dos 152 necessários, com maior prevalência do sexo feminina (98,7%), maiores de 60 anos (43,4%) com média de 58,5 anos, estado civil “casado” (46%) e escolaridade “alfabetizado” (46,7%).

Os dados clínicos dos pacientes incluídos estão apresentados na Tabela 1. Observa-se que a classificação histopatológica mais comum ao diagnóstico foi a G2 (59,9%), com grande diversidade no estadiamento, com o IIA (29,6%) e o tipo ductal invasivo como os mais prevalentes (77,6%). Em relação aos dados de tratamento, a modalidade mais frequente foi a quimioterapia, sendo mais utilizado o esquema de tratamento que incluía doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel. Em relação ao desfecho, a maioria dos pacientes ainda permanecia em seguimento no momento da análise dos dados (86,8%).

Os dados dos hemogramas pré-terapia (HemG\_01) e após o primeiro ciclo de quimioterapia (HemG\_02) dos pacientes incluídos estão apresentados na Tabela 2. Observa-se, em relação aos hemogramas pré-tratamento, 61 exames válidos apresentando hematócrito, 63 apresentando hemoglobina e 62 apresentando tanto leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas, tendo, respectivamente, uma mediana de 4,47 milhões/mm<sup>3</sup>, 13.2 g/dL, 6830, 3825, 2135, 2135 e 256500/mm<sup>3</sup>. Já em relação aos hemogramas após primeiro o primeiro ciclo de quimioterapia, observa-se que houve 116 exames válidos contendo hematócrito, hemoglobina, leucócitos, neutrófilos e linfócitos e 114 contendo plaquetas, tendo, respectivamente, uma mediana de 4.420, 12.700, 5630.000, 3118.000, 1688.000 e 266500.000.

**Tabela 1.** Dados clínicos dos pacientes com câncer de mama atendidos em Barbacena entre 2016 e 2021 e incluídos no presente estudo (n = 152).

|   | N   | %    |
|---|-----|------|
| Classificação histopatológica                 |     |      |
| G1  | 12  | 7,9  |
| G2  | 91  | 59,9 |
| G3  | 24  | 15,8 |
| Gx  | 15  | 9,9  |
| Sem informação                                | 10  | 6,5  |
| Estadiamento                                  |     |      |
| 0   | 2   | 1,3  |
| IA  | 26  | 17,1 |
| IB  | 2   | 1,3  |
| IIA   | 45  | 29,6 |
| IIB   | 28  | 18,4 |
| IIIA  | 20  | 13,1 |
| IIIB  | 10  | 6,6  |
| IIIC  | 1   | 0,6  |
| IV  | 17  | 11,1 |
| Sem informação                                | 1   | 0,6  |
| Tipo Histológico                              |     |      |
| Ductal invasivo                               | 118 | 77,6 |
| Ductal in situ                                | 18  | 11,9 |
| Lobular invasivo                              | 10  | 6,6  |
| Outros  | 6   | 4,0  |
| Linha de Tratamento                           |     |      |
| Cirurgia e Quimioterapia                      | 20  | 13   |
| Cirurgia Quimioterapia e Hormonioterapia      | 6   | 3,9  |
| Hormonioterapia                               | 10  | 6,5  |
| Quimioterapia                                 | 40  | 26,3 |
| Quimioterapia e Cirurgia                      | 10  | 6,5  |
| Quimioterapia, Radioterapia e Hormonioterapia | 16  | 10,6 |
| Outras combinações                            | 48  | 31,9 |
| Não informado                                 | 2   | 1,3  |
| Quimioterapia                                 |     |      |
| Doxorrubicina Ciclofosfamida e Paclitaxel     | 67  | 44,1 |
| Ciclofosfamida 5FU e MTX                      | 8   | 5,2  |
| Docetaxel e Ciclofosfamida                    | 12  | 7,9  |
| Tamoxifeno                                    | 8   | 5,2  |
| Outros  | 37  | 24,6 |
| Não Informado                                 | 20  | 13   |
| Desfecho pós primeira Quimioterapia           |     |      |
| Seguimento                                    | 133 | 87,5 |
| Progressão                                    | 4   | 2,6  |
| Óbito   | 13  | 8,6  |
| Não Informado                                 | 2   | 1,3  |

A análise dos resultados de desfecho – seguimento (S) ou progressão ou óbito (P/O) conforme resultados do HemG\_01 e HemG\_02 foi realizada por meio do teste *t* de Mann-Whitney e os resultados estão apresentados na Tabela 3. A relação entre o número de plaquetas e linfócitos do hemograma pré-terapia (RPL\_01) e o número absoluto de linfócitos do hemograma após primeiro ciclo de terapia (Linfo\_02) foram significativamente menores ( $p < 0,05$ ) nos pacientes em seguimento, em relação aos pacientes de progressão ou óbito. O tamanho de efeito para essas duas relações foi baixo, de 0,207 para a RPL\_01 e 0,159 para o Linfo\_02.

**Tabela 2.** Hemogramas pré-terapia e após primeiro ciclo de quimioterapia dos pacientes com câncer de mama atendidos em Barbacena entre 2016 e 2021 e incluídos no presente estudo (n = 152).

|                         | Hemácias (milhões/mm <sup>3</sup> ) | Hemoglobina (g/dL) | Leucócitos (/mm <sup>3</sup> ) | Neutrófilos (/mm <sup>3</sup> ) | Linfócitos (/mm <sup>3</sup> ) | Plaquetas (/mm <sup>3</sup> ) |
|-------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| <b>HemG-01</b>          |                                     |                    |                                |                                 |                                |                               |
| Exames Válidos          | 61                                  | 63                 | 62                             | 62                              | 62                             | 62                            |
| Mediana                 | 4,470                               | 13,200             | 6830                           | 3825                            | 2135                           | 256500                        |
| Média                   | 4,495                               | 13,214             | 6836                           | 4058                            | 2102                           | 258354                        |
| Desvio Padrão           | 0,482                               | 1,341              | 2176                           | 1929                            | 675                            | 54213                         |
| Valor p de Shapiro-Wilk | 0,584                               | 0,010              | <.001                          | <.001                           | 0,028                          | 0,294                         |
| Mínimo                  | 3,350                               | 8,800              | 2310                           | 1294                            | 696                            | 162000                        |
| Máximo                  | 5,510                               | 15,500             | 16180                          | 14416                           | 4281                           | 389000                        |
| <b>HemG-02</b>          |                                     |                    |                                |                                 |                                |                               |
| Exames Válidos          | 116                                 | 116                | 116                            | 116                             | 116                            | 114                           |
| Mediana                 | 4,420                               | 12,700             | 5630                           | 3118                            | 1688                           | 266500                        |
| Média                   | 4,348                               | 12,658             | 5939                           | 3580                            | 1817                           | 268374                        |
| Desvio Padrão           | 0,442                               | 1,212              | 2483                           | 2047                            | 776                            | 86695                         |
| Valor p de Shapiro-Wilk | 0,013                               | 0,018              | <.001                          | <.001                           | <.001                          | 0,070                         |
| Mínimo                  | 2,820                               | 8,000              | 1300                           | 364                             | 322                            | 6760                          |
| Máximo                  | 5,270                               | 14,900             | 16930                          | 14729                           | 4889                           | 591000                        |

\* Legenda: HemG-01- hemograma 1; HemG-02- hemograma 2.

**Tabela 3.** Relação entre os parâmetros de hemograma pré-terapia (01) e após primeiro ciclo de quimioterapia (02) dos pacientes com câncer de mama atendidos em Barbacena entre 2016 e 2021 e incluídos no presente estudo (n = 152).

|           | Grupo | N   | Média   | Desvio Padrão | p            | Tamanho de Efeito |
|-----------|-------|-----|---------|---------------|--------------|-------------------|
| Hm_01     | S     | 52  | 4,500   | 0,481         | 0,911        |                   |
|           | P/O   | 9   | 4,468   | 0,518         |              |                   |
| Hb_01     | S     | 54  | 13,200  | 1,378         | 0,937        |                   |
|           | P/O   | 9   | 13,300  | 1,163         |              |                   |
| Leuco_01  | S     | 53  | 6,728   | 1,841         | 0,624        |                   |
|           | P/O   | 9   | 7,474   | 3,679         |              |                   |
| Neutro_01 | S     | 53  | 3,892   | 1,442         | 0,369        |                   |
|           | P/O   | 9   | 5,035   | 3,688         |              |                   |
| Linfo_01  | S     | 53  | 2,159   | 662,035       | 0,231        |                   |
|           | P/O   | 9   | 1,767   | 692,682       |              |                   |
| Pq_01     | S     | 53  | 252,679 | 52,492        | 0,080        |                   |
|           | P/O   | 9   | 291,777 | 55,042        |              |                   |
| RNL_01    | S     | 53  | 1,919   | 0,772         | 0,194        |                   |
|           | P/O   | 9   | 4,144   | 6,231         |              |                   |
| RPL_01    | S     | 53  | 122,993 | 41,718        | <b>0,016</b> | <b>0,207</b>      |
|           | P/O   | 9   | 196,021 | 93,699        |              |                   |
| Hm_02     | S     | 101 | 4,357   | 0,451         | 0,434        |                   |
|           | P/O   | 15  | 4,289   | 0,379         |              |                   |
| Hb_02     | S     | 101 | 12,672  | 1,238         | 0,521        |                   |
|           | P/O   | 15  | 12,560  | 1,057         |              |                   |
| Leuco_02  | S     | 101 | 5,775   | 2,363         | 0,058        |                   |
|           | P/O   | 15  | 7,040   | 3,042         |              |                   |
| Neutro_02 | S     | 101 | 3,500   | 2,009         | 0,222        |                   |
|           | P/O   | 15  | 4,116   | 2,286         |              |                   |
| Linfo_02  | S     | 101 | 1,742   | 688,377       | <b>0,032</b> | <b>0,159</b>      |
|           | P/O   | 15  | 2,323   | 1,119         |              |                   |
| Pq_02     | S     | 99  | 263,259 | 86,963        | 0,057        |                   |
|           | P/O   | 15  | 302,133 | 79,504        |              |                   |
| RNL_02    | S     | 101 | 2,348   | 1,848         | 0,567        |                   |
|           | P/O   | 15  | 2,083   | 1,312         |              |                   |
| RPL_02    | S     | 101 | 173,664 | 113,577       | 0,363        |                   |
|           | P/O   | 15  | 171,911 | 129,304       |              |                   |

\* Legenda: Hm – hemácias; Hb – hemoglobina; Leuco – leucócitos; Neutro – neutrófilos; Linfo – linfócitos; Pq – plaquetas; RNL - razão neutrófilo/linfócito; RPL - razão plaquetas/linfócito; S-seguimento; P/O- progressão ou óbito.

Para os pacientes que apresentavam os dois resultados de hemograma, foi avaliada a influência da alteração dinâmica na RNL e RPL no desfecho observado, por meio da subtração entre os resultados do HemG\_01 e HemG\_02. Observou-se que as alterações no RNL e no RPL foram preditoras de desfecho, com pacientes de progressão ou óbito com maior RNL (p = 0,034) e RPL (p = 0,043) no segundo hemograma. O tamanho de efeito para ambas as relações também foi baixo: - 0,218. Adicionalmente, avaliou-se a relação entre idade e as alterações dinâmicas da RNL e RPL, não tendo sido encontrada relação significativa entre elas (Tabela. 4).

**Tabela 4.** Relação entre a alteração dinâmica na RNL e RPL e o desfecho dos pacientes com câncer de mama atendidos em Barbacena entre 2016 e 2021 e incluídos no presente estudo (n = 152).

|               | Grupo | N  | Média   | Desvio Padrão | p     | Tamanho de efeito |
|---------------|-------|----|---------|---------------|-------|-------------------|
| RNLO1 - RNLO2 | S     | 51 | -0,382  | 1,789         | 0,034 | 0,218             |
|               | P/O   | 8  | 2,285   | 5,412         |       |                   |
| RPL01 - RPL02 | S     | 51 | -49,997 | 131,029       | 0,043 | 0,218             |
|               | P/O   | 8  | 38,207  | 94,682        |       |                   |

\* Legenda: RNL - razão neutrófilo/linfócito; RPL - razão plaquetas/linfócito; S-seguimento; P/O- progressão ou óbito.

Por fim, analisou-se a frequência dos desfechos conforme idade, tipo de câncer de mama, classificação histológica e estadiamento clínico por meio de teste do Qui-quadrado. Apenas o estadiamento clínico apresentou relação com o desfecho, sendo a progressão ou óbito mais frequentes em estadiamentos mais avançados, acima de IIIB (p < 0,001).

## Discussão

Neste trabalho avaliou-se a relação entre a RNL e RPL medidas em dois momentos – pré e pós-primeiro ciclo de quimioterapia e o prognóstico de pacientes com câncer de mama e observou-se que a RPL pré-terapia encontrava-se aumentada nos pacientes que apresentaram progressão da doença ou foram a óbito. Entretanto,

o tamanho do efeito foi baixo (0,207). Um estudo transversal incluindo 288 pacientes, analisando biomarcadores inflamatórios e resposta completa patológica em pacientes com câncer de mama e tratados com quimioterapia neoadjuvante, observou que a resposta patológica completa foi significativamente maior no grupo RPL baixo em comparação com o grupo RPL elevado, sendo assim, pacientes com câncer de mama com baixa razão de plaquetas para linfócitos tratados com quimioterapia neoadjuvante, alcançam maior resposta patológica completa, independentemente do subtipo molecular do tumor primário<sup>13</sup>. Outro estudo avaliando a RPL em 177 pacientes com câncer de mama e tratados com quimioterapia neoadjuvante mostrou que o grupo com menor RPL apresentou maior taxa de resposta patológica completa, teve uma maior sobrevida livre de doenças e sobrevida global em comparação ao grupo com RPL elevado, concluindo, portanto, que em pacientes com câncer de mama tratados com quimioterapia neoadjuvante, uma baixa RPL indicou alta sensibilidade à quimioterapia, sugerindo que a RPL poderia servir como um marcador preditivo do efeito terapêutico da quimioterapia neoadjuvante, porém, o tamanho do efeito em relação a resposta patológica completa foi baixo, sendo observado em 67 pacientes, ou seja, 37,9% da amostra<sup>14</sup>. Um estudo realizado com 102 pacientes diagnosticados com câncer de mama inflamatório revelou que a alta RNL ou RPL estavam associadas à redução da sobrevida geral e sobrevida livre de doença nesse tipo de câncer não metastático<sup>15</sup>.

No presente estudo, a RNL medida nos dois momentos não apresentou relação com o desfecho observado e o número absoluto de linfócitos após o primeiro ciclo de quimioterapia tenha se apresentado aumentado nos pacientes em progressão ou óbito, também com baixo tamanho de efeito. Uma coorte retrospectiva incluindo 312 pacientes foi realizada tendo como método a avaliação de hemogramas completos pré-tratamento para avaliar os índices inflamatórios de pacientes com câncer de mama e tendo como variável de desfecho a sobrevida em 5 anos, observando que a RNL pré-tratamento foi considerada um preditor útil de sobrevida global no câncer de mama<sup>16</sup>. Uma análise retrospectiva de 862 pacientes com câncer de mama invasivo tratados com quimioterapia neoadjuvante, dos quais foram incluídos 151 pacientes e analisados a razão da contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos no sangue periférico, e a resposta completa patológica a quimioterapia neoadjuvante mostrou que a RNL pré-tratamento pode fornecer informações adicionais sobre a probabilidade de alcançar uma resposta completa patológica à quimioterapia neoadjuvante<sup>17</sup>.

Uma metanálise realizada com 15 estudos, incluindo 8.563 pacientes com câncer de mama e explorando a associação de RNL e sobrevida geral ou sobrevida livre de doença revelou que a alta RNL está associado a uma pior sobrevida geral e sobrevida livre de doença, com maior efeito na doença com receptor de estrogênio ou HER2-negativa<sup>10</sup>. Em estudo que analisou 204 metanálises de 86 estudos que investigaram a associação entre RNL ou neutrófilos associados ao tumor e desfechos de câncer, observou que 29% das metanálises apresentaram evidências fortes ou altamente sugestivas de que a alta RNL associa-se a piores desfechos. Entretanto, quando se considera o tamanho de efeito, significância e vieses, somente 9 % dos estudos apresentaram forte evidência. Os autores avaliaram que, embora os resultados promissores, estudos adicionais são requeridos para formação de evidência robusta, identificação de causalidade e determinação da validade clínica da medida<sup>18</sup>.

A análise da alteração dinâmica da RNL e RPL demonstrou que ambas as alterações no RNL e no RPL foram preditoras de desfecho, com pacientes de progressão ou óbito com maior RNL ( $p = 0,034$ )

e RPL ( $p = 0,043$ ) no segundo hemograma. O tamanho de efeito para ambas as relações foi 0,218. Esse resultado é corroborado pela literatura atual, embora não tenha sido publicado estudo avaliando alteração dinâmica no curto prazo e os estudos não tragam cálculo de tamanho de efeito, o que seria útil para fins comparativos. Um estudo realizado com 600 pacientes com câncer de mama triplo negativo, avaliando a RNL em quatro momentos diferentes do tratamento (antes da cirurgia, antes da quimioterapia, antes da radioterapia e 1 ano após a cirurgia), observou que a RNL aumentou no grupo de progressão da doença de antes da cirurgia ou radioterapia para um ano após a cirurgia, confirmando que mudanças na RNL podem refletir o prognóstico dos pacientes com câncer de mama triplo negativo<sup>19</sup>. Ademais, outro estudo realizado com 533 pacientes com câncer de mama demonstrou que a RNL e RPL persistentemente elevadas após o tratamento inicial têm prognóstico significativamente pior em termos de metástase tardia<sup>20</sup>.

Como pontos fortes do presente trabalho, destaca-se o fato de os pacientes serem atendidos em um centro referência na região, com padronização da abordagem e mesma equipe de atendimento. As limitações foram a coleta de dados de forma retrospectiva, a heterogeneidade dos cânceres de mama e tratamentos dos pacientes incluídos e dados incompletos para parte dos pacientes, que reduziram a amostra analisada e impossibilitaram análises estratificadas. Além disso, o número reduzido de pacientes no grupo de progressão / óbito pode ter contribuído para o baixo tamanho de efeito observado para os parâmetros estatisticamente significativos. A ausência de dados de tamanho de efeito na literatura impediu a análise comparativa da relevância dos dados encontrados. Estudos prospectivos deverão ser conduzidos para confirmação e melhor análise dos achados.

## Conclusão

Os resultados deste trabalho sugerem que a RPL pré-terapia e as alterações da RNL e RPL do momento pré-tratamento para o pós-primeiro ciclo são úteis na previsão de desfecho pós primeira quimioterapia em pacientes com câncer de mama, corroborando achados da literatura e apresentando, de forma inédita, a alteração dinâmica de curto prazo como um marcador possível de prognóstico.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Hospital Ibiapaba – CEBAMS, em especial aos profissionais da Oncologia Clínica e do Registro Hospitalar do Câncer (RHC), os quais foram fundamentais no processo de coleta dos dados.

## Contribuição dos autores

PBP foi responsável pela concepção da ideia original, análise e interpretação dos resultados e revisão crítica do manuscrito final; AVV, CGMO, TMMA, TFRL foram responsáveis pela coleta e tabulação dos dados e redação do manuscrito.

## Declaração Conflito de interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.



## Referências

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2024; 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2023.
3. Pedersen RN, Esen BÖ, Mellekjær L, *et al.* The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. J Natl Cancer Inst. 2022; 114(3):391-399. DOI: 10.1093/jnci/djab202.
4. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140(6):883-899. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
5. Graziano V, Grassadonia A, Iezzi L, *et al.* Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Breast. 2019; 44:33-38. DOI: 10.1016/j.breast.2018.12.014.
6. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014;106(6):dju124. DOI: 10.1093/jnci/dju124.
7. Abbas, AK; Lichtman, AH; Pillai, S. Imunologia Celular e Molecular. 8ª Edição. Elsevier, 2015.
8. Zhang W, Shen Y, Huang H, *et al.* A Rosetta Stone for Breast Cancer: Prognostic Value and Dynamic Regulation of Neutrophil in Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2020;11:1779. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01779.
9. Li M, Spakowicz D, Burkart J, *et al.* Change in neutrophil to lymphocyte ratio during immunotherapy treatment is a non-linear predictor of patient outcomes in advanced cancers. J Cancer Res Clin Oncol. 2019;145(10):2541-2546. DOI: 10.1007/s00432-019-02982-4.
10. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res. 2017;19(1):2. DOI: 10.1186/s13058-016-0794-1.
11. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. Platelets. 2015;26(7):680-1. DOI: 10.3109/09537104.2014.979340.
12. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2018;25(7):1783-1785. DOI: 10.1245/s10434-018-6486-6.
13. Cuello-López J, Fidalgo-Zapata A, López-Agudelo L, *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive factor of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. PLoS Um. 2018; 13(11):e0207224. DOI: 10.1371/journal.pone.0207224.
14. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, *et al.* Platelet-Lymphocyte Ratio as a useful predictor of the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer. PLoS Um. 2016;11(7):e0153459. DOI: 10.1371/journal.pone.0153459.
15. Al Jarroudi O, El Bairi K, Abda N, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of outcomes in inflammatory breast cancer. Biomark Med. 2021;15(14):1289-1298. DOI: 10.2217/bmm-2020-0717. Epub 2021 Sep 6.
16. Silva SHK da, Oliveira LC de, Peres WAF, *et al.* A relação neutrófilo-linfócito pré-tratamento tem valor prognóstico em pacientes com câncer de mama. RSD [Internet];11(9):e17611931783. Available in: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31783>. Accessed on 22 November 2022.
17. von Au A, Shencoru S, Uhlmann L, *et al.* Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte-ratio in neoadjuvant-treated patients with breast cancer. Arch Gynecol Obstet. 2023; 307(4): 1105-1113; . DOI: 10.1007/s00404-022-06726-7.
18. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. BMC Med. 2020;18(1):360. DOI: 10.1186/s12916-020-01817-1.
19. Kim JH, Son NH, Lee JS, *et al.* Sequenciamento temporal da Relação Neutrófilo-Linfócito para Prever Prognóstico do Câncer de Mama Triplo-Negativo. Cânceres (Basileia). 2021;13(14):3472. DOI: 10.3390/cancers13143472.
20. Kim JY, Jung EJ, Kim JM, *et al.* Dynamic changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predicts breast cancer prognosis. BMC Cancer. 2020;20(1):1206. DOI: 10.1186/s12885-020-07700-9.

