UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Giovana Diniz de Oliveira Bonetti

# Resposta Patológica Completa e Razão Neutrófilo-Linfócito em câncer de mama: uma análise retrospectiva no cenário neoadjuvante

Porto Alegre
2023

**Giovana Diniz de Oliveira Bonetti**

# Resposta Patológica Completa e Razão Neutrófilo-Linfócito em câncer de mama: uma análise retrospectiva no cenário neoadjuvante

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestra.

Orientadora: Claudia Giuliano Bica
Coorientador: Rafael José Vargas Alves

**Porto Alegre**
**2023**

Catalogação na Publicação

Bonetti, Giovana Diniz de Oliveira
Resposta Patológica Completa e Razão Neutrófilo-Linfócito em câncer de mama: uma análise retrospectiva no cenário neoadjuvante / Giovana Diniz de Oliveira Bonetti. -- 2023.
36 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2023.

Orientador(a): Claudia Giuliano Bica ; coorientador(a): Rafael José Vargas Alves.

1. Razão Neutrófilo-Linfócito. 2. Resposta Patológica Completa. 3. Câncer de mama. 4. Biomarcador. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**Resumo**

**Introdução:** O atual cenário do câncer de mama demanda novas soluções para diagnóstico e acompanhamento. A Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL) tem sido estudada como um biomarcador para predição de prognóstico em tumores sólidos. Devido à facilidade de obtenção desses valores a partir de um hemograma, a RNL pode ser uma útil ferramenta na conduta clínica. **Objetivos:** Analisar a relação entre a RNL e a Resposta Patológica Completa (RPC) em pacientes com câncer de mama ductal, submetidas à quimioterapia neoadjuvante e cirurgia entre 2017 e 2019 na instituição hospitalar de referência (n=1.230). **Material e Métodos:** Foi realizado um estudo transversal retrospectivo com dados provenientes de registros médicos e resultados laboratoriais. Com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obtivemos uma amostra final de 114 pacientes. **Resultados:** A área sob a curva (ROC) não apresentou área estatisticamente significativa (AUC=0,546), com IC95%=0,417-0,676. Não foi possível observar relação entre RNL e RPC (p=0,631), de forma que RNL não se comporta como um bom biomarcador de RPC nessa população. Com relação ao padrão de RNL para os diferentes subtipos histológicos, não foi encontrada alteração estatisticamente significativa entre os subtipos (p=0,929). **Conclusão:** A RNL não se comportou como um bom biomarcador de RPC nessa população, no entanto, nossos resultados abrem a possibilidade de futuros estudos sobre os subtipos histológicos e sua relação com RNL e RPC, considerando a heterogeneidade do câncer de mama.

**Palavras-chave:** Razão Neutrófilo-Linfócito; Resposta Patológica Completa; Câncer de Mama; Biomarcador; Curva ROC.

**Abstract**

**Introduction:** The breast cancer scenario is now demanding new solutions for diagnosis and follow-up. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) has been studied as a biomarker for predicting prognosis in solid tumors. Due to the ease of obtaining these values with a blood count, NLR might be useful in clinical conduct. **Aim of study:** This study aimed to analyze the relation between NLR and Pathological Complete Response (PCR) in breast cancer patients that underwent neoadjuvant treatment, including ductal breast cancer patients diagnosed between 2017 and 2019 at the reference hospital institution (n=1.230). **Materials and methods:** We performed a cross-sectional retrospective study, with medical records data and laboratory results. With the inclusion and exclusion criteria, the final sample was 114 patients. **Results:** The Area Under Curve (ROC) showed no statistically significant area (AUC=0.546) with an CI95%=0.417-0.676. It was not possible to observe any relation between NLR and PCR (p=0.631), so that NLR does not behave as a good biomarker of PCR in this population. Concerning the pattern of NLR for different histological subtypes, there was no statistical relation found (p=0.929). **Conclusion:** NLR did not behave as a good biomarker for PCR in this population. Nevertheless, our results open the possibility of future studies on histological subtypes and their relation with NLR and PCR, considering the heterogeneity of breast cancer.

**Keywords:** Neutrophil to lymphocyte ratio; Pathological complete response; Breast cancer; Biomarker; ROC curve.

**Lista de abreviaturas**

| | |
|---|---|
| HER-2 | Receptor 2 do fator de crescimento epidermal humano (*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2)* |
| IARC | Agência Internacional de Pesquisa em Câncer |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |
| ISCMPA | Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre |
| RNL | Razão Neutrófilo-Linfócito |
| RPC | Resposta Patológica Completa |
| UFCSPA | Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre |

**SUMÁRIO**

**1. REFERENCIAL TEÓRICO ..... 7**

1.1. Câncer de mama ..... 7

1.2. Diagnóstico ..... 8

1.2.1. Câncer de mama Luminal A ..... 9
1.2.2. Câncer de mama Luminal B ..... 9
1.2.3. Câncer de mama com Superexpressão de HER-2 ..... 9
1.2.4. Câncer de mama Triplo Negativo ..... 10
1.3. Tratamento ..... 10

1.4. Prognóstico e marcadores tumorais ..... 12

1.5. Razão Neutrófilo-Linfócito e Resposta Patológica Completa ..... 14

1.6. Justificativa ..... 15

**2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 17**

**3. OBJETIVOS ..... 22**

**4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS ..... 23**

**5. CONCLUSÕES ..... 31**

**6. CONSIDERAÇÕES FINAIS ..... 32**

**7. ANEXOS ..... 33**

7.1. Parecer de aprovação do Comitê de Ética da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre ..... 33

# 1. REFERENCIAL TEÓRICO

## 1.1. Câncer de mama

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) aponta o câncer de mama como a forma mais comum de câncer, constituindo a principal causa de mortes por câncer em mulheres. Segundo a Globocan, a incidência do câncer de mama em mulheres ultrapassou a do câncer de pulmão como principal causa de incidência global de câncer em 2020, com 2,3 milhões de novos casos estimados, representando 11,7% de todos os casos de câncer registrados.[1] Dessa forma, o câncer de mama vem constituindo, até o presente momento, o tipo de câncer mais diagnosticado em mulheres, sendo a quinta maior causa de mortalidade por câncer no mundo.[2]

A Agência aponta, ainda, que as taxas de morte por câncer de mama foram consideravelmente maiores em países em desenvolvimento, quando comparadas a países desenvolvidos.[3] Nesse cenário, mulheres que vivem em países em desenvolvimento possuem taxas de mortalidade 17% mais altas em comparação àquelas que vivem em países desenvolvidos. Isso se deve, principalmente, ao diagnóstico tardio da doença realizado nesses países.[3]

No Brasil, esse tipo de neoplasia também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões do país.[4] O Ministério da Saúde e o Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam os estados das regiões Sudeste e Sul do país como os que possuem maior risco para câncer de mama em 2023. No Rio Grande do Sul, em particular, o câncer de mama é o tipo de câncer com mais diagnósticos previstos para o ano de 2023, com 3.720 diagnósticos estimados.

Diante desse cenário, o câncer de mama constitui um importante problema de saúde pública em cenário mundial, nacional e, especialmente, regional. Dessa forma, é necessário ampliar os estudos nessa área, buscando a consolidação de ferramentas menos invasivas e mais acessíveis que possam auxiliar no diagnóstico e tratamento dessas pacientes.

## 1.2. Diagnóstico

As estratégias de detecção do câncer de mama consistem em rastreamento e diagnóstico precoce, sendo a mamografia considerada o exame padrão para o rastreamento. Mesmo com limitações, ainda é o método mais efetivo para detectar lesões iniciais.[5] O INCA recomenda que a mamografia de rastreio seja realizada em mulheres de 50 a 69 anos a cada dois anos[6], sendo essa a estratégia que demonstrou maior eficácia, maior impacto na redução da mortalidade e melhor balanço entre risco e benefício. No entanto, também há um certo risco cumulativo de exposição à radiação em função das mamografias (especialmente quando realizadas de forma excessiva, fora da idade preconizada ou em periodicidade menor do que a recomendada).[6]

Diagnosticar a doença em fase inicial é o principal benefício do rastreamento do câncer de mama, possibilitando um tratamento mais efetivo e, consequentemente, expectativa de melhores desfechos.[5] O INCA relata que outros métodos já foram avaliados para a realização desse rastreio, como a ultrassonografia, a ressonância magnética e a tomossíntese, porém nenhum se demonstrou tão eficiente quanto a mamografia.

Na literatura, encontramos classificações moleculares de câncer de mama: Luminal A, Luminal B, Superexpressão de HER-2, Luminal-HER-2 e Triplo Negativo. Essa classificação está associada aos diferentes perfis imuno-

histoquímicos apresentados por cada subtipo. Muitas vezes, o curso da doença e sua resposta às diferentes terapias também varia de acordo com esses subtipos moleculares[7], reforçando a importância de se levar em conta essa informação na avaliação das pacientes.

### 1.2.1. Câncer de mama Luminal A

Sotiriou et al. afirmam que o subtipo Luminal A representa aproximadamente 60% dos casos de carcinomas de mama, porém tende a apresentar melhor prognóstico em relação aos demais tipos.[8] Classificam-se como Luminal A os tumores positivos para receptor de estrogênio (RE) e/ou receptor de progesterona (RP), com Ki-67 inferior a 14% e negativos para expressão de HER-2.

### 1.2.2. Câncer de mama Luminal B

Apresentam receptores hormonais positivos, que podem estar expressos em baixos níveis. Também expressam genes associados ao HER-2 e a um maior número de genes de proliferação celular, o que proporciona um pior prognóstico em relação ao Luminal A.[9] A expressão de RE, RP, e de Ki-67 superior a 14% distinguem o subtipo Luminal A do Luminal B.[10]

### 1.2.3. Câncer de mama com Superexpressão de HER-2

Possui elevada expressão de HER-2, com negatividade para receptores hormonais.[11]

### 1.2.4. Câncer de mama Triplo Negativo

Recebe esse nome devido à ausência de imunomarcação de RE, RP e HER-2. Está associado a uma menor sobrevida livre de doença e menor sobrevida global. Conta com alto grau histológico (elevado índice mitótico), presença de necrose e infiltrado linfocitário[12]

## 1.3. Tratamento

O tratamento do câncer de mama ocorre de forma multidisciplinar, compreendendo o procedimento cirúrgico, tratamento radioterápico e tratamentos quimioterápicos neoadjuvantes e adjuvantes. A terapia efetiva do câncer de mama busca a máxima eficácia terapêutica aliada a mínimos efeitos indesejáveis, para que as pacientes possuam uma boa qualidade de vida ao longo do tratamento. A combinação de intervenções terapêuticas possibilita o máximo benefício da terapia, visando reduzir ou eliminar possíveis recidivas, resistência ou efeitos tóxicos.[13]

O tratamento quimioterápico adjuvante é utilizado para controle de focos remanescentes da doença após uma intervenção cirúrgica, buscando a redução das taxas de recorrência e melhorando a sobrevida. Diferentemente, a quimioterapia neoadjuvante (ou pré-operatória) consiste na administração de quimioterapia antes de intervenção cirúrgica.[14] Nessa proposta terapêutica, realiza-se o tratamento com vistas à redução do tumor e consequente possibilidade de realizar uma cirurgia conservadora da mama, trazendo benefícios físicos e psicológicos às pacientes.[15,16]

Atualmente, essa prática está consolidada na clínica médica, tendo sido desenvolvida com o objetivo de tratar pacientes com câncer de mama

localmente avançado e inoperável, na tentativa de possibilitar uma intervenção cirúrgica.[15] No entanto, a técnica também vem sendo amplamente utilizada em casos com estágio intermediário e operável, desempenhando importante papel no desenvolvimento de tratamentos individualizados capazes de maximizar a sensibilidade dos pacientes ao tratamento e melhorar as taxas de sobrevida.[17]

Por aumentar a taxa de conservação da mama, a introdução da terapia neoadjuvante impactou a pesquisa em câncer de mama. A quimioterapia neoadjuvante resulta em taxas de sobrevida global equivalentes àquelas associadas à quimioterapia adjuvante, enquanto possibilita uma maior chance de cirurgia conservadora da mama, possuindo, assim, maior benefício associado à intervenção cirúrgica e recuperação da paciente do que capacidade de redução da neoplasia em si.[14,18] No estudo de Mieog et al., a taxa de Resposta Patológica Completa (RPC) variou de 4,0% a 29,2% entre os artigos analisados em sua metanálise, representando remissão do tumor em apenas uma pequena parcela da população estudada.[14]

A avaliação do comportamento do tumor durante a terapia neoadjuvante e a correlação desse comportamento com o resultado clínico constituem um bom modelo para determinar o papel preditivo das características básicas e moleculares do tumor.[14] A literatura aponta que alguns subtipos particulares de câncer de mama podem se beneficiar mais da quimioterapia neoadjuvante, possibilitando uma redução significativa do tamanho do tumor e melhora do prognóstico.[14]

Dessa forma, a avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante é crucial para o planejamento cirúrgico da paciente, pois com o aumento do uso dessa prática[19] é importante prever os casos que respondem bem ao

tratamento. Além disso, a previsão de resposta do tumor pode evitar que os pacientes sejam tratados com sessões de quimioterapia em excesso, reduzindo a possibilidade de efeitos colaterais e prejuízos psicológicos.[18]

## 1.4. Prognóstico e marcadores tumorais

Com a necessidade de prever os casos com boa resposta ao tratamento neoadjuvante, em especial àqueles que atingem RPC, a literatura busca por um marcador tumoral capaz de atuar como preditor para esses casos. [20, 21] Marcadores tumorais são substâncias cujo aparecimento ou alteração de concentração estão relacionados à presença de alguma condição patológica (nesse caso, relacionado ao surgimento do tumor).[22] Podem ser representados por proteínas, enzimas, hormônios, entre outros, presentes no sangue ou em outros líquidos biológicos. Esses marcadores podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e estabelecimento de prognóstico.[22]

Como ocorre na maior parte dos tumores malignos, inflamação e imunidade são determinantes chave da carcinogênese e da progressão da doença.[23] A resposta inflamatória representa um componente fundamental do microambiente tumoral, sendo responsável por mediar a rede de comunicação e o fluxo de sinalização molecular, que caracterizam o tecido neoplásico. A neoplasia controla o ambiente tumoral e extratumoral, influenciando o recrutamento de células circulantes para sustentar seu crescimento e a disseminação.[24] Grupos de células inflamatórias são achados histológicos usuais em biópsias tumorais. Dentre elas, podemos destacar os neutrófilos, que podem induzir promoção do tumor, dependendo do seu estado de

diferenciação, além de linfócitos B, mastócitos e células dendríticas.[24] Assim, o processo inflamatório constante do microambiente tumoral regula a proliferação celular e aumenta a sobrevida das células tumorais.[25]

Neutrófilos e linfócitos possuem funções específicas na cascata inflamatória do microambiente tumoral, desempenhando importante papel na progressão das células cancerígenas. Assim, essa resposta do sistema imunológico pode ser usada para observar e prever a progressão, a resposta à quimioterapia e a recorrência dessas células.[26] Dessa forma, a Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL) vem sendo estudada como um marcador prognóstico que pode ser implementado na rotina de avaliação de prognóstico em tumores sólidos.[27] A razão é calculada pela divisão da contagem absoluta de neutrófilos pela de linfócitos em uma amostra de sangue periférico, porém ainda não conta com valores de referência solidificados para o estabelecimento de prognósticos em câncer de mama.

Em diversos tipos de câncer, observa-se uma variação da RNL após a realização de cirurgia ou de intervenções medicamentosas, como a quimioterapia.[28] Pode-se dizer que pacientes que inicialmente apresentam um marcador tumoral em nível elevado e que se normaliza com a intervenção terapêutica, invariavelmente, têm uma resposta favorável quando comparados àqueles que apresentam um marcador tumoral persistentemente elevado ou em ascensão.[22]

Dessa forma, fica evidenciada a relevância desse biomarcador e a facilidade em obter os resultados relativos à RNL das pacientes por meio de um hemograma. A utilização da RNL ao longo do tratamento pode ser facilmente implementada, permitindo sua incorporação nas tomadas de decisão

em condutas clínicas.[29] Essa técnica apresenta benefícios, principalmente, em países subdesenvolvidos, devido ao seu baixo custo e à sua facilidade de execução. Um exame de sangue periférico com biomarcadores confiáveis é capaz de introduzir facilmente esses parâmetros na prática clínica[30], com uma obtenção barata, reprodutível e facilmente acessível[19], colaborando, ainda, com o melhor gerenciamento de custos das pacientes em tratamento.[31]

### 1.5. Razão Neutrófilo-Linfócito e Resposta Patológica Completa

Tendo em vista o potencial da RNL como marcador prognóstico, diversos estudos verificam sua possível relação com a RPC. Nesse sentido, o estudo de Rivas et al. avaliou os níveis de RNL e as taxas de RPC em pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante.[23] Embora os autores não tenham encontrado relação estatisticamente significativa entre os parâmetros, foi observado que níveis mais baixos de RNL antes do tratamento estavam associados a uma maior probabilidade de RPC em pacientes do subtipo Luminal B. Por outro lado, em subtipos não luminais, níveis mais baixos de RNL foram associados a uma menor probabilidade de PCR.[23]

Da mesma forma, no estudo de Grassadonia et al., nenhuma das variáveis analisadas foi significativamente associada à RNL, sendo que nenhuma associação foi observada com RPC.[32] Em um estudo anterior, os mesmos autores verificaram maiores taxas de RPC em pacientes com RNL baixa em uma população que incluiu todos os subtipos de câncer de mama.[33] Da mesma forma, no estudo de Dong et al., as pacientes com baixa RNL obtiveram uma taxa de RPC mais alta.[31]

No trabalho de Tekyol et al. também não foram encontradas diferenças significativas de PCR entre pacientes com RNL baixa ou alta e de acordo com

os subtipos moleculares.[19] Entretanto, os melhores resultados do estudo foram obtidos em pacientes com baixa RNL, especialmente no subtipo HER-2.

Chae et al. sustentam essa tendência, apresentando um aumento na taxa de RPC no grupo de pacientes com RNL baixa, mas exclusivamente em tumores triplo negativos.[34] Esses resultados inconsistentes para o uso da RNL em tumores de mama ressaltam a necessidade de estudos adicionais para a tomada de decisão quanto ao uso deste biomarcador.

## 1.6. Justificativa

Dada a relevância do câncer de mama no atual cenário da saúde, é importante buscar alternativas acessíveis e minimamente invasivas para o acompanhamento das pacientes oncológicas. O diagnóstico e monitoramento do câncer, em geral, requerem técnicas de alto valor agregado (como os exames de diagnóstico por imagem) ou técnicas invasivas (como as biópsias tumorais), que geram altos custos e acarretam prejuízo na qualidade de vida das pacientes. Um exame hematológico acessível e de fácil obtenção surge nesse cenário como uma estratégia para facilitar e agilizar o controle da doença.

Evidências da literatura apontam que as razões celulares sanguíneas mostram-se promissoras na avaliação de diferentes patologias, em especial no acompanhamento prognóstico de vários tipos de câncer. No entanto, a literatura ainda não apresenta consenso quanto a sua utilização, havendo necessidade de estudos adicionais de validação antes que essa técnica possa ser considerada para uso clínico. Poucos estudos investigaram a RNL pré-tratamento como fator preditivo/prognóstico em pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante. Portanto, se faz necessário avaliar o papel desse

biomarcador na resposta ao tratamento e, mais especificamente, a sua associação com RPC.[32]

A RPC à neoadjuvância também é muito variável entre os diferentes subtipos histológicos do câncer de mama, de forma que deve ser avaliada adequadamente para que possa embasar a decisão por uma cirurgia conservadora da mama ou uma mastectomia total.[18] Dessa forma, o presente trabalho buscou analisar a associação entre a RNL e a RPC em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante, analisando hemogramas realizados antes do inicio do tratamento, buscando verificar a capacidade preditora do marcador e uma possibilidade de perfil de RNL para cada subtipo molecular, considerando a heterogeneidade do câncer de mama.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. 2023. [cited 2023 Jul 15]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1.
2. Organização Mundial da Saúde, OMS. Câncer de mama agora forma mais comum de câncer: OMS tomando medidas. [cited 2023 Jul 15]. Available from: https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action.
3. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.
4. Instituto Nacional do Câncer, INCA. Estimativa 2023 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2022.
5. Instituto Nacional do Câncer, INCA. Detecção Precoce do Câncer. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2021.
6. Instituto Nacional do Câncer, INCA. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2015.

7. Iwamoto T, et al. Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer. Chin Clin Oncol. 2020; 9(3):27.
8. Sotiriou C, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Sep 2;100(18):10393-8.
9. Sørlie T, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 8;100(14):8418-23.
10. Cheang MCU, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009 May 20;101(10):736-50.
11. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. Oncologist. 2004;9.
12. Cheang MCU, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res. 2008 Mar 1;14(5):1368-76.
13. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. Pharm Nanotechnol. 2019 Sep;7(3):3-23.
14. Mieog JSD, Hage JA, Velde CJH. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. Br J Surg. 2007 Oct;94(10):1189-200.
15. Costa MADL, Chagas SRP. Quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama operável: revisão da literatura. Rev. Bras. Cancerol. 2013;59(2):261-9.

16. Di Leone A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: An advanced personalized multidisciplinary prehabilitation model (apmp-m) to optimize outcomes. J Pers Med. 2021 Apr 21;11(5):324.
17. An J, et al. New advances in the research of resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Int J Mol Sci. 2021 Sep 6;22(17):9644.
18. Romeo V, et al. Assessment and prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A comparison of imaging modalities and future perspectives. Cancers (Basel). 2021 Jul;13(14):3521.
19. Tekyol KK, et al. Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: The Relationship Between Inflammatory Biomarkers and Molecular Subtypes. Cureus. 2021 Apr;13(4): e14774.
20. Basmadjian RB, et al. Developing a Prediction Model for Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Comparison of Model Building Approaches. JCO Clinical Cancer Informatics. 2022;6:1-10.
21. Spring LM, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clin Cancer Res. 2020 Jun 15;26(12):2838-2848.
22. Almeida JRC, et al. Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura. Rev. Bras. Cancerol. 2007 Set;53(3):305-16.
23. Rivas M, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio predicts the response to neoadjuvant chemotherapy in luminal B breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2019; 20(7):2209-2212.

24. Suarez-Carmona M, et al. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. Mol Oncol. 2017 Jul;11(7):805-823.
25. Pereira Júnior JL. Avaliação da resposta inflamatória sistêmica como marcador de atividade tumoral em pacientes com câncer colorretal. Rev. Int. Est. Exp. 2009;1(4):13-17.
26. Wiguna IGWW, et al. Pretreatment Leukocyte Count Ratios as Metastatic Predictive Factors in Luminal Type Breast Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2022 May 1;23(5):1595-1601.
27. Szor DJ, et al. Evolução da relação neutrófilo-linfócito após gastrectomia curativa por câncer gástrico: análise de subgrupos for gastric cancer: a subgroup analysis. Einstein. 2020; p. 1-7.
28. Alazawi W, et al. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. Ann Surg. 2016 Jul;264(1):73-80.
29. Ocaña A, et al. Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. Front Oncol. 2022 Feb 11;11:827625.
30. Lusho S, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Associated With Favorable Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer: A Study on 120 Patients. Front Oncol. 2021 Jul 20;11:678315.
31. Dong J, et al. Pretreatment systemic inflammation response index is predictive of pathological complete response in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. BMC Cancer. 2021 Jun 14;21(1):700.

32. Grassadonia et al. Prognostic Relevance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Luminal Breast Cancer: A Retrospective Analysis in the Neoadjuvant Setting. Cells. 2021 3;10:1685.
33. Graziano 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. The Breast. 2019 26;44:33-38.
34. Chae et al. Neutrophil–lymphocyte ratio predicts response to chemotherapy in triple-negative breast cancer. Curr Oncol. 2018 Apr;25(2):e113-e119.

## 3. OBJETIVOS

GERAL:

Analisar a associação entre a razão neutrófilo/linfócito e o estadiamento patológico em pacientes com câncer de mama que realizaram tratamento neoadjuvante.

ESPECÍFICOS:

a) verificar a existência de perfis de razão neutrófilo/linfócito para os diferentes subtipos histológicos tumorais;
b) verificar a associação entre subtipos histológicos e a presença de resposta patológica completa.

## 4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

# Neutrophil to Lymphocyte Ratio does not behave as a good predictor of Pathological Complete Response in breast cancer: a retrospective analysis in the neoadjuvant setting

Giovana Diniz de Oliveira Bonetti

Vitória de Oliveira Ximendes

Cristhian Ferreira Falleiro

Lidielle Oliveira de Morais

Luiza Trisch da Silva

Rafael José Vargas Alves

Claudia Bica

Enviado para publicação na Revista *Medical Oncology*.

# Neutrophil to Lymphocyte Ratio does not behave as a good predictor of Pathological Complete Response in breast cancer: a retrospective analysis in the neoadjuvant setting

Giovana Diniz de Oliveira Bonetti[1]*, Vitória de Oliveira Ximendes[2], Cristhian Ferreira Falleiro[2], Lidielle Oliveira de Morais[2], Luiza Trisch da Silva[2], Mariana Severo Debastiani[2], Rafael José Vargas Alves[3,2], Claudia Giuliano Bica[2]

[1] Graduate Program in Pathology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre 90050-170, RS, Brazil Graduation Program, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, 90050-170, RS, Brazil
[2] Graduate Program, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, 90050-170, RS, Brazil
[3] Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre 90050-170, RS, Brazil

*Corresponding author. E-mail: giovanadb@ufcspa.edu.br
Contributing authors: vitximendes@gmail.com; cristhianf@ufcspa.edu.br; lidielle.morais@ufcspa.edu.br; luizats@ufcspa.edu.br; marianasdebastiani@gmail.com; rafaelvargas@ufcspa.edu.br; claudia@ufcspa.edu.br

Orcid:
Giovana Diniz de Oliveira Bonetti: https://orcid.org/0000-0002-8991-724X
Vitória de Oliveira Ximendes: https://orcid.org/0000-0003-0229-720X
Cristhian Ferreira Falleiro: https://orcid.org/0000-0001-6767-362X
Lidielle Oliveira de Morais: https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-9524-1218
Luiza Trisch da Silva: https://orcid.org/0009-0003-9328-3993
Rafael José Vargas Alves: https://orcid.org/0000-0002-6294-917X
Claudia Bica: https://orcid.org/0000-0002-6763-6631

**Abstract**

The breast cancer scenario now requires new solutions for diagnosis and follow-up. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has been studied as a possible biomarker for predicting prognosis in solid tumors. Due to the ease of obtaining these values from a blood count, NLR could be useful in clinical practice. Therefore, the aim of this study was to analyze the relation between NLR and pathologic complete response (PCR) in breast cancer patients undergoing neoadjuvant treatment. We performed a cross-sectional retrospective study, including ductal breast cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy and surgery between 2017 and 2019 at the reference hospital institution (n=1,230). Our data were obtained from medical records and laboratory results. Inclusion and exclusion criteria resulted in a final sample of 114 patients. The area under the curve (ROC) showed no statistically significant area (AUC=0.546) with a CI95%=0.417-0.676. No relation between NLR and PCR was observed (p=0.631), indicating that NLR is not a good biomarker for PCR in this population. Regarding the pattern of NLR for different molecular subtypes, no statistical relation was found (p=0.929). Thus, our study supports the literature that suggests there is no relationship between NLR and PCR.

**Keywords:** Neutrophil to lymphocyte ratio; Pathological complete response; Breast cancer; Biomarker; ROC curve.

# 1 Introduction

According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), breast cancer is the most common form of cancer. It is responsible for most deaths among women. In Brazil, it is also the most common cancer among women in all regions of the country [1]. Therefore, it's necessary to expand the current scope of studies on this topic, looking for less invasive and accessible tools to facilitate the diagnosis and treatment of patients.

As with most malignancies, the immune system and inflammation are important components of carcinogenesis and disease progression [2]. Thus, NLR is a prognostic biomarker that can be used in clinical routine to assess prognosis in various solid tumors, such as gastric cancer [3, 4]. The immune response is a parameter that can be used to monitor and predict tumor progression and response to chemotherapy [5]. In most cases, the disease behaves according to its molecular subtype - such as luminal, HER-2 and triple negative [6].

Due to the prevalence of breast cancer in the population and the accessibility of obtaining NLR results through a blood test, the use of this biomarker to follow treatment outcomes can be easily adopted. Because of its low cost and ease of performance, it can be incorporated into clinical routine as one more variable for decision making [7], especially in underdeveloped countries. A peripheral blood count with reproducible biomarkers, which is cheap and widely available, contributes to the implementation in the clinical routine and to the cost management of patients undergoing treatment [8, 9, 10].

Pathologic complete response (PCR) is a marker of efficacy for NAC and has been used as the primary endpoint in many NAC trials [11, 12]. Therefore, the aim of this study was to analyze the association between NLR and PCR in patients with breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy.

# 2 Materials and methods

## 2.1 Patients and study design

We performed a retrospective, cross-sectional study that included all female patients diagnosed with invasive ductal carcinoma, as it is the most common type of breast cancer. Patients should have undergone neoadjuvant chemotherapy, surgical treatment and hemogram monitoring at an oncology hospital in Porto Alegre from 2017 to 2019. To verify the predictive power of the biomarker, we included results from hemograms performed before the first cycle of NAC. We traced a ROC curve to analyze the relation between the values of NLR before NAC and PCR obtained in our data collection. Approval was granted by the Ethics Committee of the reference hospital of the study (525.170/2014).

## 2.2 Participants

Our inclusion criteria was being a woman over 18 years of age at diagnosis with hemogram monitoring at the reference hospital. We excluded patients who did not receive neoadjuvant chemotherapy.

## 2.3 Variables

Data collected using the TASY® electronic medical record system included identification, date of birth, sex, date of surgery, neoadjuvant treatment period (start and end), anatomopathologic results, immunohistochemical results, hemogram, and date of death (if applicable). The expected outcome was a pathologic complete response (PCR). We used the T0N0 criteria [12] to classify the patient as PCR.

### 2.4 Bias control

We included blood counts performed at our reference laboratory, which is accredited by the Brazilian Clinical Laboratory Accreditation Program and Controllab. To avoid analytical discrepancies, all the tests must be performed there to ensure the same analytical method on the results.

To reduce bias in data collection, the medical records and examinations of the included patients were analyzed in a double-check methodology by different researchers, seeking to maximize accuracy and information security.

### 2.5 Statistical analysis

Data analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS). A $p<0.05$ was considered statistically significant. Due to the lack of normality of the NLR, we applied non-parametric tests (Mann-Whitney and Kruskal-Wallis). We traced an ROC curve to analyze the PCR and applied T-Student and Chi-square tests to relate it to the variables.

## 3 Results

### 3.1 Sample

The initial database provided by the hospital included 1,230 patients (387 in 2017, 438 in 2018, and 405 in 2019). After applying the inclusion and exclusion criteria, our final sample was composed of 114 patients. The baseline characteristics of the included patients were: age at diagnosis, classified into <40 (n=12, 10.5%), 40-60 (n=61, 53.5%), and ≥60 (n=41, 36%); molecular subtype, considering luminal A (n=17, 14.9%), luminal B (n=39, 34.2), HER-2 (n=9, 7.9%), triple negative (n=33, 28.9%) and luminal HER-2 (n=16, 14%); death (n=13, 11.4%) and PCR (n=10, 8.8%). Therefore, most of the patients in this study were between 40 and 60 years of age, had luminal B subtype, had not died and had not reached RPC.

### 3.2 Establishment of ROC Curve

For the ROC curve (Figure 1), we made a correlation between the sensibility and specificity of NLR to PCR. In this analysis, there was no statistically significant area under the curve (AUC=0.546) with CI95%=0.417-0.676.

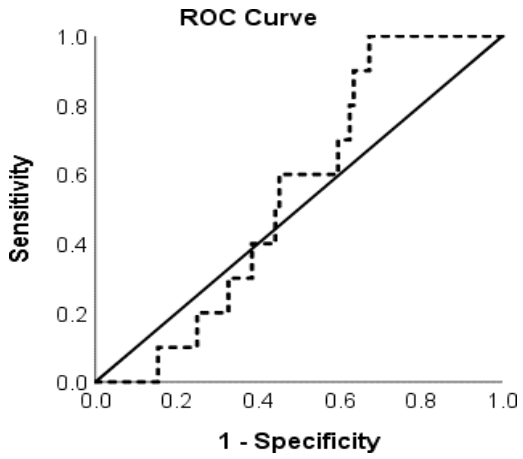


**Fig. 1** ROC curve to PCR

### 3.3 Pathological Complete Response

We performed an analysis correlating PCR with our variables and NLR before NAC (Table 1). Regarding age at diagnosis, most patients with PCR had 40-60 years (p=0.174). According to Fisher's exact test, there was no association between PCR and NLR (p=0.631, CI 95%=0.417 - 0.676).

**Table 1** Patient characteristics according to Pathological Complete Response

| | | Pathological Complete Response | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | No | | Yes | | |
| | | n | % | n | % | p-value |
| **Age at diagnosis** | | | | | | 0.174 |
| | < 40 | 11 | 10.6% | 1 | 10.0% | |
| | 40 - 60 | 53 | 51.0% | 8 | 80.0% | |
| | ≥ 60 | 40 | 38.5% | 1 | 10.0% | |
| **NLR before NAC (median)** | | | 2.15 (1.54 - 2.93) | | 1.99 (1.75 - 2.43) | 0.631 |

*Values are given with 95 percent confidence intervals.

### 3.4 Neutrophil to Lymphocyte Ratio and molecular subtypes

To evaluate the behavior of the biomarker in different molecular subtypes, we tested whether there was a difference between their means. The molecular subtypes showed similar mean NLR values, being luminal A=2.23 (SD=1.23); luminal B=2.22 (SD=0.92); HER-2=2.50 (SD=1.46); triple negative=2.49 (SD=1.4) and luminal-HER-2=2.66 (SD=1.56). The median also showed a discrete difference between the different subtypes, being luminal A=2.04; luminal B=2.16; HER-2=1.97; triple negative=2.14 and luminal-HER-2=2.22. However, there was no statistical significance in the association of NLR with molecular subtypes (p=0.929).

Among the 10 patients with PCR, 5 were Luminal HER-2, 3 Luminal B, 1 Luminal A and 1 HER-2. There were no triple negative patients with PCR. Thus, we plotted an ROC curve for the molecular types with more occurrences of PCR: Luminal B (AUC=0.537, p=0.833, CI95%=0.354 - 0.720) and Luminal-HER2 (AUC=0.727, p=0.157, CI95%=0.476-0.978), both showing non-statistically significant results. Therefore, there is no evidence that molecular subtype is associated with NLR.

# 4 Discussion

The main objective of our study was to verify the possibility of using NLR as a biomarker for PCR in patients with breast cancer. Another aim was to verify the association of NLR with the molecular subtype of the patients. For both analyses, no association was found between the studied parameters (p=0.631 and p=0.929, respectively).

We emphasize that the main strength of our study is that we did not perform molecular subtype restrictions, allowing a comparison of all subtypes in the same analysis. Thus, our results open the possibility for future studies on molecular subtypes and their relation with NLR and PCR. The divergence of data in the literature [8,13,14,15] increases the need to expand the studies by including all molecular subtypes in parallel.

Many studies point out that it is difficult to demonstrate therapeutic improvement in the setting of neoadjuvant chemotherapy, as long follow-up is required to observe the number of events required from a statistical point of view [12]. The study by Kaytaz Tekyol et al. (2021) [9] included 150 patients who underwent neoadjuvant treatment, and found no significant PCR differences between patients with low or high NLR and according to molecular subtypes. Similarly, in the study of Grassadonia (2021) [16] with 168 luminal patients, none of the variables were significantly associated with NLR, and no association was observed with PCR. Thus, the results obtained in our study support the findings of these authors.

In contrast, Fan et al. (2022) [17] analyzed 190 patients and indicated that the pathological statement in breast cancer was associated with high levels of NLR. These inconsistent results for the use of NLR in breast tumors highlight the need for additional studies for decision making, regarding the use of this biomarker.

As a limitation of our study, we had only 10 patients in our sample who achieved PCR, with neoadjuvant chemotherapy achieving a pathologic complete response rate of around 10% to 30% in the Brazilian population [18]. Another limitation was the study period (from 2017 to 2019), which was chosen to avoid the year 2020 (the beginning of the COVID-19 pandemic in Brazil) because of the possible increase in loss to follow-up, which would represent an important bias in our results.

Our results are useful to assist health professionals in treatment and follow-up, but it's important to emphasize that new studies related to other neoplasia sites and other types of treatment may present different results of NLR and PCR. In general, we observed that NLR does not act as a good biomarker of PCR in the population studied, but this is the first study we found with this type of association, opening space for similar analyses in other populations that can consolidate the results related to these biomarkers, considering the heterogeneity of breast cancer.

## 4.1 Statements and Declarations


- *Funding* The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.
- *Conflict of interest* The authors declare no conflict of interest.

- *Competing interests* The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.
- *Author Contributions* All authors contributed to the study conception and development. GDOB: design, methodology, data collection, data analysis, writing, review. VOX, CFF, LOM, LTS: methodology, data collection, review. MSD: data analysis, writing, review. RJVA, CGB: design, methodology, review. All authors read and approved the final manuscript.
- *Ethics approval* This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of the reference hospital of the study (525.170/2014) and by the Research Commission of Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (066/2018).

## References

[1] National Cancer Institute of Brazil. Estimativa 2023 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Brazilian Ministry of Health; 2022.

[2] Rivas M. et al. The neutrophil to lymphocyte ratio predicts the response to neoadjuvant chemotherapy in luminal B breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2019; 20(7):2209-2212.

[3] Szor DJ et al. Evolução da relação neutrófilo-linfócito após gastrectomia curativa por câncer gástrico: análise de subgrupos for gastric cancer: a subgroup analysis. 2020; p. 1–7.

[4] Rönnau ADRO et al. Platelet Concentration and Platelet/Lymphocyte Ratio as Prognostic Indicators in Luminal Breast Cancer. J Mol Pathol. 2023; 4(1):15-27.

[5] Wiguna IGWW. et al. Pretreatment Leukocyte Count Ratios as Metastatic Predictive Factors in Luminal Type Breast Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2022; 23(5):1595– 1601.

[6] Iwamoto T et al. Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer. Chin Clin Oncol. 2020; 9(3):27.

[7] Ocaña A et al. Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. Front Oncol. 2022 February; 11:1–8.

[8] Lusho S et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with Favorable Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer: A Study on 120 Patients. Front Oncol. 2021 July; 11:1-14.

[9] Kaytaz Tekyol K et al. Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: The Relationship Between Inflammatory Biomarkers and Molecular Subtypes. Cureus. 2021; 13(4).

[10]Dong J et al. Pretreatment systemic inflammation response index is predictive of pathological complete response in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. BMC Cancer. 2021; 21(1):1-8.

[11] Basmadjian, R. B. et al. Developing a Prediction Model for Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Comparison of Model Building Approaches. JCO Clinical Cancer Informatics, n. 6, p. 1–10, 2022.

[12] Spring, L. M. et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Clinical Cancer Research, v. 26, n. 12, p. 2838–2848, 2020.

[13] Von Au A et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte-ratio in neoadjuvant- treated patients with breast cancer. Arch Gynecol Obstet. 2022 (0123456789).

[14] Gago-Dominguez M et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and breast cancer risk: analysis by subtype and potential interactions. Sci Rep. 2020; 10(1):1-11.

[15] Shao B et al. Prognostic Value of Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Curr Oncol. 2022; 29(9):6154-6166.

[16] Grassadonia A et al. Prognostic relevance of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in luminal breast cancer: A retrospective analysis in the neoadjuvant setting. Cells (Basel, Switzerland). 2021; v. 10, n. 7, p. 1685.

[17] Fan S et al. The predictive value of preoperative serum neutrophil-to-lymphocyte ratio and tumor markers for early breast cancer patients: A retrospective study. Medicine (United States). 2022; 101(32): E30011.

[18] Rolim C. Retrospective analysis on full pathological response after breast neoplasm neoadjuvant chemotherapy in a service offered by the unified health system of Brazil (SUS). Revista Brasileira de Oncologia Clínica. 2013; v.9, n.32, p.55-60.

## 5. CONCLUSÕES

O principal objetivo deste estudo foi verificar a possibilidade de utilização da RNL como um biomarcador para RPC em pacientes com câncer de mama. Buscou-se também verificar a associação da RNL com o subtipo histológico das pacientes. Para ambas as análises, não encontramos relação entre os parâmetros estudados (p=0,631 e p=0,929, respectivamente). Analisando esses resultados, é importante ressaltar que foram incluídos diferentes números de pacientes com cada subtipo histológico, conforme seu comportamento de ocorrência na população, podendo constituir um viés analítico.

Por outro lado, nosso principal ponto forte é o fato de não realizarmos restrições de subtipos histológicos, buscando a comparação de todos os subtipos na mesma metodologia de análise. Dessa forma, nossos resultados abrem a possibilidade de estudos futuros a respeito dos subtipos histológicos e sua relação com RNL e RPC, consolidando resultados que considerem a heterogeneidade do câncer de mama.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, existe pouca literatura associando essas variáveis, e, quando encontradas, possuem divergência nos resultados apresentados, o que evidencia a necessidade de ampliar os estudos que incluam todos os subtipos moleculares em paralelo. Dessa forma, nossos resultados são úteis para auxiliar os profissionais da saúde no tratamento e acompanhamento das pacientes, ao observarmos que a RNL não atuou como um bom biomarcador de RPC na população estudada, mas este é o primeiro estudo que encontramos com esse tipo de associação, abrindo espaço para análises semelhantes em outras populações que possam consolidar os resultados relacionados a esses biomarcadores.

# 7. ANEXOS

## 7.1. Parecer de aprovação do Comitê de Ética da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Este projeto está inserido em um estudo maior intitulado “Estudo dos marcadores tumorais no câncer de mama”, o qual foi submetido à Comissão de Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), tendo sido aprovado sob o número 066/2018 e no Comitê de Ética da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) sob o parecer de número 525.170.

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo dos marcadores tumorais no câncer de mama.
**Pesquisador:** Claudia Giuliano Bica
**Área Temática:**
**Versão:** 2
**CAAE:** 22396713.1.0000.5335
**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre - ISCMPA
**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 525.170
**Data da Relatoria:** 22/01/2014

**Apresentação do Projeto:**
A proposta da presente pesquisa apresenta dois desenhos, subdivididos de acordo com a metodologia a ser adotada, sendo um estudo transversal e um estudo de coorte prospectiva. O câncer de mama trata-se de uma doença heterogênea que possui uma etiologia complexa. Nos últimos anos o câncer de mama foi considerado um problema de saúde pública, sendo o segundo tipo de neoplasia mais frequente no mundo e o de maior frequência entre as
mulheres. As alterações no estilo de vida, bem como a adoção de hábitos não saudáveis da população, podem ajudar a responder o aumento de casos de câncer na população mundial. O advento da tecnologia de microarranjos de DNA complementar, com a análise paralela de milhares de genes, tem permitido correlacionar perfis de expressão gênica dos cânceres de mama com a evolução clínica das pacientes e com as respostas às terapias utilizadas. Painéis imunohistoquímicos têm sido propostos para a identificação desses subtipos, buscando reproduzir com certa aproximação os perfis de expressão gênica. Essas descobertas têm proporcionado importantes informações prognósticas e preditivas e uma melhor percepção sobre os complexos mecanismos biológicos da tumorigênese. Tamanho da amostra de 1320 pacientes.

**Objetivo da Pesquisa:**
Objetivo: Investigar marcadores preditivos do câncer de mama.

**Endereço:** R. Profº Annes Dias,285 Hosp.Dom Vicente Scherer
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

Objetivo Secundário:
# descrever o perfil sócio-demográfico das pacientes com câncer de mama;
# verificar os fatores ambientais, hormonais e hereditários das pacientes com câncer de mama;
# comparar os fatores ambientais, hormonais e hereditários das pacientes no subtipo triplo-negativo e não triplo-negativo;
#estudar marcadores tumorais relacionados ao subtipo triplo negativo;
# correlacionar a expressão dos marcadores tumorais ao tamanho tumoral, tipo histológico, TNM;
# associar os marcadores tumorais ao prognóstico e sobrevida das pacientes com câncer de mama;
# correlacionar à expressão dos marcadores tumorais com o risco câncer de mama metastático;
# identificar marcadores do tumor primário e do sítio metastático, e correlacionar
sua expressão à taxa de sobrevida;
# correlacionar os marcadores com os possíveis sítios de metástases e verificar o valor preditivo no desenvolvimento das metástases;
# acompanhar a evolução e o desfecho da doença nas pacientes por 5 anos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**
Riscos: Os riscos associados a esta pesquisa são coleta de sangue, onde poderá haver dor ou incomodo decorrente da punção venosa e complicações rotineiras, como deslocamento da agulha, extravasamento de sangue, podem ocasionar algum desconfortos e hematomas.

Benefícios: As pacientes não terão nenhum benefício imediato com esta pesquisa, entretanto os dados científicos gerados contribuirão para o maior conhecimento desta importante neoplasia que acomete mulheres em todo o mundo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**
A proposta da presente pesquisa apresenta dois desenhos, subdivididos de acordo com a metodologia a ser adotada, sendo um estudo transversal e um estudo de coorte prospectiva.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**
Foi apresentado uma declaração de responsabilidade de utilização dos materiais biológicos que expresse um especial cuidado para não exterminar com a amostra durante os estudos.

**Recomendações:**
Sem comentários adicionais.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise do projeto acima descrito, recomenda-se aprovar. Os demais itens atendem a Resolução 466/2012 do CNS/MS.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

PORTO ALEGRE, 10 de Fevereiro de 2014

**Assinador por:**
**Claudio Teloken**
**(Coordenador)**

**Endereço:** R. Profº Annes Dias,285 Hosp.Dom Vicente Scherer
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br