

Paulo Sérgio do Valle

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO
CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

Universidade Fernando Pessoa

Escola Superior de Saúde

Porto, 2021

Paulo Sérgio do Valle

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO
CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

Universidade Fernando Pessoa
Escola Superior de Saúde

Porto, 2021

Paulo Sérgio do Valle

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO
CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

Assin.: *Paulo Sérgio do Valle*

Trabalho apresentado a Escola Superior de Saúde da Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre em Análises Laboratoriais Especializadas – Ramo: Análise Biomédica. Sob a orientação do prof. Carlos Alberto Palmeira de Sousa e coorientação prof^ª Maria do Céu dos Santos Silva Costa

RESUMO

O Câncer origina-se de processos multifatoriais, além dos fatores de risco, anormalidades genéticas influenciam no ciclo celular e metabolismo de células somáticas. O Câncer de Esôfago (CE) e o Câncer Gástrico (CG) tem maior predominância em indivíduos do gênero masculino e em geral, o diagnóstico é realizado tardiamente. O microambiente é importante para manter a homeostase normal do tecido ou favorecer o desenvolvimento do tumor e que o intrigante paradoxo do Sistema Imune e a inflamação está associado aos vários tipos de neoplasias. Estudos apontaram para relação entre o câncer e os valores absolutos de células do sangue periférico como: Leucócitos; Neutrófilos; Linfócitos; Monócitos e Plaquetas, bem como das Razões Plaqueta-Linfócito (RPL); Neutrófilo-Linfócito (RNL) e Monócito-Linfócito (RML), principalmente ao que tange a avaliação da sobrevivência. Revelando a utilização destas células como um potencial biomarcador de baixo custo. No entanto, destaca-se que poucos estudos foram encontrados na literatura relacionando o valor prognóstico de células imunoinflamatórias de pacientes com CE e CG submetidos a cirurgia e as Complicações Cirúrgicas (segundo classificação Clavien-Dindo). O significado clínico da contagem destas células e suas relações em pacientes com CE e CG devem ser investigados, buscando relacioná-los com as complicações cirúrgicas e a sobrevivência dos pacientes. Desta forma, este trabalho de pesquisa objetivou investigar a relação do valor prognóstico de células imunoinflamatórias citadas anteriormente em pacientes com CE e CG submetidos a cirurgia e as complicações cirúrgicas, bem como a sobrevivência dos pacientes. Foi desenvolvida uma revisão bibliográfica narrativa, bem como uma pesquisa retrospectiva desenvolvida junto ao Grupo de Patologia e Terapêutica Experimental do Centro de Investigação do Instituto Português de Oncologia do Porto. Foram coletados os dados de hemograma de doentes com CE e CG submetidos a cirurgia, no período de 2016 a 2018. Foram destacados 62 pacientes de ambos os gêneros; maiores de 18 anos. Os resultados obtidos no presente estudo assemelham-se ao classicamente presente na literatura. Com média de idade de 67 anos e maior incidência de pacientes do gênero masculino. Nenhum dos parâmetros analisados revelou valores de sensibilidade e especificidade que permitam associar à ocorrência de complicações cirúrgicas. Excetuando-se as Plaquetas em hemogramas em pacientes que realizaram os exames de hemograma superior a 30 dias antes da cirurgia. Quanto a análise de sobrevivência, embora de forma estatisticamente não significativa, foi possível segundo análise dos gráficos associa-los com sobrevivência dos pacientes. No entanto, deve-se realizar mais estudos de forma a explorar o valor prognóstico desses biomarcadores a fim de incorpora-los à prática clínica. Destaca-se a importância do hemograma no pré-operatório por trazer informações valiosas sobre o estado do paciente e dispensa procedimentos muito invasivos para sua obtenção, além de ser de baixo custo.

Palavras-Chave: Câncer Esôfago; Câncer Gástrico; Biomarcador; Populações Celulares Sanguíneas; Prognóstico; Microambiente; Complicações Cirúrgicas; Sobrevivência.

ABSTRACT

Cancer originates from multifactorial processes, in addition to risk factors, genetic abnormalities influence the cell cycle and metabolism of somatic cells. Esophageal Cancer (EC) and Gastric Cancer (GC) are more prevalent in male individuals and in general, the diagnosis is performed late. The microenvironment is important to maintain normal tissue homeostasis or to favor the development of the tumor and that the intriguing paradox of the Immune System and inflammation is associated with various types of neoplasms. Researchs has pointed to the relation between cancer and the absolute values of peripheral blood cells, such as: Leukocytes; Neutrophils; Lymphocytes; Monocytes and Platelets, as well as Platelet-Lymphocyte Ratio (LPR); Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and Monocyte-Lymphocyte Ratio (MLR), mainly with regard to the assessment of survival, Revealing the use of these cells as a potential low cost biomarker. However, it is noteworthy that few studies have been found in the literature relating the prognostic value of immunoinflammatory cells of patients with EC and GC undergoing surgery and Surgical Complications (according to the Clavien-Dindo classification). The clinical significance of counting these cells and their relationships in patients with EC and GC should be investigated, seeking to relate them to surgical complications and patient survival. Thus, this research work aimed to investigate the relationship between the prognostic value of immunoinflammatory cells previously mentioned in patients with EC and GC submitted to surgery and surgical complications, as well as the patients' survival. A narrative bibliographic review was developed, as well as a retrospective research developed with the Pathology and Experimental Therapeutics Group of the Research Center of the Portuguese Institute of Oncology of Porto. Blood count data were collected from patients with EC and GC who underwent surgery, from 2016 to 2018. 62 patients of both genders were highlighted; older than 18 years. The results obtained in the present study are similar to those classically present in the literature. With a mean age of 67 years and a higher incidence of male patients. None of the analyzed parameters revealed sensitivity and specificity values that could be associated with the occurrence of surgical complications. Except for Platelets in blood counts of patients who underwent the examination more than 30 days before surgery. As for the survival analysis, although not statistically significant, it was possible according to the analysis of the graphs to associate them with patient survival. However, further studies should be carried out in order to explore the prognostic value of these biomarkers in order to incorporate them into clinical practice. The importance of the blood count in the preoperative period is highlighted, as it brings valuable information about the patient's condition and dispenses with very invasive procedures for obtaining it, in addition to being of low cost.

Key words: Esophageal Cancer; Gastric Cancer; Biomarker; Peripheral Blood Cells; Prognosis; Microenvironment; Surgical Complications; Survival.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que de forma direta, ou indireta, tornaram possível a elaboração deste trabalho. Em especial aos doentes e aos seus familiares que Deus possa confortá-los neste momento de dificuldade.

Às instituições que tornaram possível a minha aprendizagem e o meu desenvolvimento durante este mestrado nomeadamente: A Universidade Fernando Pessoa - UFP e o Instituto Português de Oncologia do Porto – IPO.

Também, quero agradecer a todos os docentes que me acolheram e apoiaram ao longo do curso de mestrado realizado em Portugal. Estando sempre disponíveis e dispostos a auxiliar. Em especial, a professora Maria do Céu, ao professor Carlos Palmeira e ao Professor Lucio Lara.

Por último e não menos importante, agradeço à minha família por ter acreditado no meu sonho e nas minhas capacidades. Foram momentos difíceis, em que sempre a saudade aparecia. Tive que abdicar de algumas coisas, muitos dias e meios para que fosse possível concluir mais esta etapa de meu desenvolvimento intelectual.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
ABREVIATURAS	xi
I INTRODUÇÃO	1
II REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 CÂNCER ESÓFAGO E GÁSTRICO	4
2.2 FATORES DE RISCO	8
2.2.1 Refluxo Gastroesofágico e Esôfago de Barrett	9
2.2.2 Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	10
2.2.3 Tabagismo e álcool	11
2.2.4 Alimentação	13
2.3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO	15
2.4 A CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES MALIGNOS	17
2.5 CLASSIFICAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS	19
2.6 A IMPORTANCIA DO HEMOGRAMA	21
2.7 MICROAMBIENTE TUMORAL E CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE	24
2.7.1 Imunovigilância	27
2.7.2 Imunoedição	29
2.8 BIOMARCADOR OU MARCADOR BIOLÓGICO	33
III OBJETIVOS	40
IV MATERIAL E MÉTODOS	41
4.1 REVISÃO DA LITERATURA	41
4.2 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS	42
V RESULTADOS	44
5.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E AS COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS	45
5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E A SOBREVIVÊNCIA	53
IV DISCUSSÃO	59
V CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Curva ROC dos valores absolutos de Plaquetas; Leucócitos; Linfócitos; Neutrófilo e Monócitos e complicações cirúrgicas.	46
Figura 02	Curva ROC de RNL; RPL; RML, com as complicações cirúrgicas.	47
Figura 03	Curva ROC contagem absoluta de Plaquetas; Leucócitos; Linfócitos; Neutrófilo e Monócitos em relação a complicações cirúrgicas, hemogramas menor ou igual 30 dias.	48
Figura 04	Curva ROC dos valores absolutos de Plaquetas; Leucócitos; Linfócitos; Neutrófilo e Monócitos em relação a complicações cirúrgicas para hemogramas, maior 30 dias.	49
Figura 05	Curva ROC de RNL; RPL; RML em relação a complicações cirúrgicas para hemogramas, menor ou igual que 30 dias.	50
Figura 06	Curva ROC de RNL; RPL; RML, em relação a complicações cirúrgicas para hemogramas, maior que 30 dias.	51
Figura 07	Análise de sobrevivência em relação a ocorrência de Complicações Cirúrgicas e a Classificação Clavien-Dindo.	54
Figura 08	Análise de sobrevivência em relação ao valor absoluto de Leucócitos; Neutrófilos; Linfócitos; Monócitos e Plaquetas.	56
Figura 08 (Continuação)	Análise de sobrevivência em relação ao valor absoluto de Leucócitos; Neutrófilos; Linfócitos; Monócitos e Plaquetas.	57
Figura 09	Análise de sobrevivência em relação aos valores absolutos de RML; RNL; RPL.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Classificação TNM	18
Tabela 02	Classificação das Complicações Cirúrgicas de Clavien-Dindo.	20
Tabela 03	Características Clínicas dos Pacientes (n=62)	44
Tabela 04	Valores absolutos de Plaquetas obtidos no cálculo das curvas ROC	52
Tabela 05	Valores de “ <i>Cut-off</i> ” (mediana) dos Parâmetros Hematológicos	53

ABREVIATURAS

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

CE – Câncer de Esôfago

CG – Câncer Gástrico

CID – Classificação Internacional de Doenças

DGS – Direção Geral da Saúde

DNA – *Deoxyribonucleic acid* (Ácido Desoxirribonucleico- ADN)

DRGE – Doença do Refluxo Gastresofágico

EB – Esôfago de Barrett

EBV - Vírus Epstein-Barr

EGF – Fator de Crescimento Epidermal

ESCC – *Esophageal Squamous Cell Carcinoma* (Carcinoma de Células Escamosas de Esôfago)

FBG – Federação Brasileira de Gastroenterologia

FEMAMA - Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama

FGF – Fator de Crescimento de Fibroblastos

G-CSF – Fator estimulador de Colônias de Granulócitos

GIST – *Gastrointestinal Stromal Tumors* (Tumor Estromal Gastrointestinal)

GLOBOCAN - Global Cancer

GM-CSF – Fator Estimulante de Colônias de Macrófagos e Granulócitos

Hp - *Helicobacter pylori*

IARC - *International Agency for Research on Cancer*

IAS – Instituto de Administração da Saúde

IFN – Interferons

IL – Interleucina

IMC - Índice de Massa Corporal

INCA - Instituto Nacional de Câncer

IOM – *Institut of Medicine*

IPO - Instituto Português de Oncologia do Porto

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MAT – Microambiente Tumoral

MEC – Matriz Extracelular

MEDLINE/PubMed - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade

MMP – Metaloproteinase da Matriz

NBEHPM – Núcleo Brasileiro para o Estudo de *H. pylori* e Microbiota

NK – *Natural Killer*

OMS - Organização Mundial da Saúde (World Health Organization - WHO)

PDGF – Fator de Crescimento derivado de Plaquetas

PLP – Países de Língua Portuguesa

RLM – Razão Linfócito – Monócito

RML - Razões Monócitos-Linfócitos

RNA – *Ribonucleic acid* (Ácido ribonucleico ARN)

RNL- Razão Neutrófilo-Linfócito

RNS – *Reactive Nitrogen Species* (Espécies Reativas de Nitrogênio - ERN)

ROC - *Receiver Operating Characteristic*

ROS- *Reactive Oxygen Species* (Espécies Reativas de Oxigênio – ERO)

RPL - Razão Plaquetas-Linfócitos

SciELO - *Scientific Electronic Library Online*

SICAD - Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

TAM - Macrófagos Associados a Tumor

TAN – Neutrófilos Associados a Tumor

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCR - Receptor de Células T

TGF – Fator de Crescimento Transformador

TGF β – Fator de Crescimento Transformante imunossupressor β

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TNM - *Tumor; Lymph Nodes; Metastasis* (Tumor; Linfonodos; metástase)

UFP - Universidade Fernando Pessoa

UICC - *Union for International Cancer Control* (União Internacional Contra o Câncer)

USP – Universidade de São Paulo

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

I INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica o câncer como uma das principais causas de morte no mundo, tornando-se um caso de saúde pública e nesse contexto o Câncer de Esôfago (CE) e o Câncer Gástrico (CG) são uma barreira para o aumento da expectativa de vida (Sung, *et al*, 2021). O CE é o oitavo câncer diagnosticado com maior frequência e o sexto principal causador de mortes pela doença em ambos os sexos em todo o mundo. Sendo responsável por 604 000 novos casos com uma estimativa de 544 000 óbitos em 2020. O CG é o quinto câncer diagnosticado com mais frequência com mais de 1 000 000 de novos casos e a quarta principal causa de mortes por câncer em ambos os sexos em todo o mundo, com estimativa de 769 000 óbitos (GLOBOCAN, 2020). Brasil e Portugal também enfrentam problemas com estes cânceres. Sendo mais predominante em indivíduos do gênero masculino. Em geral, o diagnóstico é realizado tardiamente, o que gera uma maior incidência de CE e CG em pacientes idosos (INCA, 2018; SNS, 2018).

A ocorrência de CE e CG tem sido associada a diversos fatores de risco. Várias ações estão sendo tomadas pelas autoridades ligadas à saúde e pela sociedade. No tocante a prevenção, por exemplo: Exames de rastreio; adoção de hábitos alimentares mais saudáveis e controle do Índice de Massa Corpórea (IMC); realização de atividades esportivas, evitando o sedentarismo; campanhas antitabagismo e contra consumo excessivo de álcool. Nos tratamentos: Programas para realizá-los de forma mais precoces, mais eficazes e disponíveis para todos (INCA, 2018; SNS, 2018; Observatório de Oncologia, 2019).

As classificações utilizadas em pacientes com neoplasias esofágica e gástrica levam em consideração diversos fatores como: A topografia; extensão histológica e até mesmo padrões moleculares. Mais do que agrupar pacientes com características semelhantes de modo a facilitar o prognóstico, essas classificações auxiliam na escolha de tratamento adequado e na comparação entre diferentes linhas de tratamento. A classificação mais utilizada para o estadiamento clinico-patológico é a TNM (Tumor; Linfonodos; Metástases), conforme a *Union for International Cancer Control (UICC)* e *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Estas neoplasias são geralmente diagnosticadas em estádios avançados onde muitas vezes a cirurgia é o mais indicado.

Desta forma, utiliza-se uma classificação para complicações cirúrgicas denominada Clavien-Dindo (Clavien, *et al*, 2009; UICC-2016).

O número absoluto de casos registrados está aumentando a cada ano pois está associado a um melhor diagnóstico por biópsias e endoscopia e principalmente devido ao envelhecimento e ao crescimento de populações de alto risco. Porém, o mau prognóstico permanece elevado e evidente em pacientes com CE e CG em estádios mais avançados (Sung, *et al*, 2021).

O Câncer origina-se de processos multifatoriais, sendo relatados na literatura, além dos fatores de risco, anormalidades genéticas que influenciam no ciclo celular e metabolismo de células somáticas originando células alteradas que poderão dar origem a uma neoplasia (Kontomanolis, *et al*, 2020).

O microambiente é importante para manter a homeostase normal do tecido ou favorecer o desenvolvimento do tumor. Vários estudos estão demonstrando esse intrigante paradoxo do sistema imune e a inflamação associada aos vários tipos de câncer. As células provenientes do sangue periférico são elementos importantes deste ambiente ao redor do tumor. Uma infinidade de células, principalmente as do sistema imune e sua resposta inflamatória estão sendo associadas e reconhecidas como fatores importantes e reguladores da progressão tumoral. (Figueiredo, 2019) Neste cenário, o hemograma é importante no conjunto de dados que devem ser considerados para o diagnóstico médico, no controle evolutivo de doenças infecciosas/crônicas, entre outros (Guimarães, *et al*, 2011; Failace, *et al*, 2009).

Os biomarcadores têm inúmeras aplicações clínicas potenciais, incluindo triagem, avaliação de risco, determinação de prognóstico, monitoramento de recorrência e previsão de resposta ao tratamento. Além disso, os biomarcadores podem contribuir para o desenvolvimento de terapias eficazes (Frederico, 2012). É recente a utilização de biomarcadores analisados em laboratório, esta prática está sendo desenvolvida e aperfeiçoada (Largura, 2020).

Estudos apontaram para relação entre o câncer e os valores absolutos de células do sangue periférico como: Plaquetas; Leucócitos e entre estes os Neutrófilos; Linfócitos e Monócitos, bem como das Razões Plaqueta-Linfócito (RPL); Neutrófilo-Linfócito (RNL) e Monócito-Linfócito (RML), principalmente ao que tange a avaliação da

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

sobrevivência. Revelando a utilização destas células como um potencial biomarcador de baixo custo (Feng, *et al*, 2018; Figueiredo, 2019; Saito, *et al*, 2019).

Para além da sobrevivência global, as complicações cirúrgicas são igualmente um fator importante no prognóstico dos doentes com CE ou CG. Não foram encontrados na literatura estudos conclusivos sobre fatores de prognóstico preditivos de complicações cirúrgicas nestes pacientes. Mais estudos devem ser realizados de forma a avaliar novas biomarcadores de prognóstico nesses dois tipos de câncer, CE e CG, relacionando quer com as complicações cirúrgicas, quer com a sobrevivência global dos pacientes.

Desta forma, este trabalho de pesquisa teve como objetivo investigar o valor prognóstico dos parâmetros hematológicos citados anteriormente em pacientes com CE e CG submetidos a cirurgia, quer relacionado com as complicações cirúrgicas (segundo classificação Clavien-Dindo), quer com a sobrevivência dos pacientes.

II REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CÂNCER ESÓFAGO E GÁSTRICO

Embora conhecido a centenas de anos, foram através dos estudos de Hipócrates, datados do século IV a. C, que o termo Câncer foi cunhado (em analogia ao caranguejo), tido como um tumor duro que mesmo após ser extirpado podia reaparecer, ou que se disseminava para diversas partes do corpo (metástase), levando à morte. Tais estudos apontavam o câncer como um desequilíbrio dos fluidos que compunham o organismo, o que desabonava a realização de cirurgias e uso de medicamentos. Eram indicadas as terapêuticas voltadas para a obtenção do equilíbrio corpóreo (como as sangrias) consideradas mais adequadas ao restabelecimento completo do doente. Com o passar do tempo cirurgias passaram a ser praticadas e diversos estudos realizados, o que possibilitou a vinculação do Câncer às células e seu processo de divisão. Em meados do século XIX, o anatomista Wilhelm Waldeyer mostrou que as células cancerosas se desenvolviam a partir de células normais, e que a metástase, era resultado do transporte das células cancerosas pela corrente sanguínea ou linfática. Posteriormente novas técnicas cirúrgicas e terapias adjuvantes como radioterapia e quimioterapia passaram a ser utilizadas (Teixeira e Fonseca, 2007).

Embora as pesquisas tenham levado ao maior conhecimento sobre o câncer, novas técnicas de tratamento vêm sendo utilizadas, se mostrando mais eficazes, e a prevenção pelo diagnóstico precoce cada vez mais utilizado, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica o câncer como uma das principais causas de morte no mundo, deixando de ser tratado como problema individual para se tornar caso de saúde pública (WHO, 2018).

Mundialmente o Câncer pode ser conhecido por outras denominações como: tumor maligno, cancro, neoplasia maligna, carcinoma. Por exemplo, no Brasil o termo mais usado é câncer, mas nos demais países lusófonos usa-se o termo cancro.

A utilização isolada do termo tumor deve ser evitada, pois tumor corresponde ao aumento de volume observado numa parte qualquer do corpo. Quando o tumor se dá por crescimento do número de células, ele é chamado neoplasia, podendo ser benigna ou maligna. Nas neoplasias benignas são observados: Crescimento celular organizado, em geral lento, e apresentando limites bem nítidos; não invadem os tecidos vizinhos ou desenvolvem metástases. (Exemplos: O lipoma e o mioma). Já o Câncer, neoplasia

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

maligna, apresenta crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. No entanto, podem existir casos do câncer não formar tumor, como por exemplo, a leucemia, onde células cancerosas acometem o sangue e órgãos que produzem as células sanguíneas, podendo chegar a tecidos onde elas irão desenvolver (INCA, 2019a).

Verifica-se também que o Câncer recebe uma denominação segundo o local onde se originou como exemplo, tem-se o Câncer de mama, caso ele se dissemine para o fígado será designado Câncer de mama metastático, e não como Câncer de fígado. Desta forma, existem tipos diferentes de Câncer e pode-se desenvolver a doença em qualquer órgão do corpo (INCA, 2019a; Instituto Oncoguia, 2019a).

Constata-se também que os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Quando começam em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas, são denominados carcinomas. Se o ponto de partida são os tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem, são chamados sarcomas (Instituto Oncoguia, 2019a).

Conforme já exposto o câncer é um grande problema de saúde pública em todo o mundo e segundo dados da Organização Mundial da Saúde – OMS (*World Health Organization - WHO*) o Câncer de Esôfago – CE (*Esophageal Cancer*) é o oitavo câncer diagnosticado com maior frequência e o sexto principal causador de mortes pela doença em ambos os sexos em todo o mundo. Sendo responsável por 604.000 novos casos com uma estimativa de 544 000 óbitos em 2020 (GLOBOCAN, 2020).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer - *INCA* é uma entidade auxiliar do Ministério da Saúde que atua no desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer. Segundo dados deste instituto, em 2019, o Câncer de Esôfago foi o 6º tipo mais frequente em homens e o 15ª entre as mulheres. O número de novos casos foi de 11.390, sendo 8.690 e 2.700 novos casos entre os indivíduos do sexo masculino e feminino, respectivamente (INCA, 2020a).

Em Portugal esta patologia não apresenta números elevados, sendo mais predominante em homens. A incidência aponta para o diagnóstico da doença por volta de 60 a 70 anos de vida. É considerado um câncer extremamente agressivo e com alto grau de mortalidade. Ocupa a 22ª posição entre as doenças oncológicas no país, com 3 casos para cada 100.000 habitantes em 2020 (GLOBOCAN, 2020).

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

Uma das neoplasias mais fatais mundialmente, o CE vem sendo acompanhado pelas principais entidades de saúde. Constatou-se um aumento significativo na sua incidência de forma global, principalmente nos países ocidentais, nas últimas décadas. Não são totalmente compreendidas as razões deste aumento. Como a doença geralmente está em estágio avançado no momento em que é realizado seu diagnóstico, o prognóstico não é muito animador. Uma sobrevivência global em cinco anos de aproximadamente 18% (Mansour, et al, 2017).

O CE pode iniciar-se como uma lesão maligna ou instalar-se em local em que existam lesões pré-malignas, como é o caso do Esôfago de Barrett. Células cancerígenas proliferam-se na camada de revestimento interno do órgão (mucosa). Durante o crescimento, invadem a submucosa, camada muscular e a camada adventícia que cobre a parte externa. Devido à proximidade, passam a comprometer regiões vizinhas (Traqueia e Estômago). Algumas células malignas podem eventualmente ganhar a circulação linfática e atingir os linfonodos ao redor do esôfago, chegando aos linfonodos torácicos e abdominais ou da região cervical. Podem, ainda, produzir focos à distância, especialmente no fígado e pulmões. Somente uma pequena parcela de pacientes recebe o diagnóstico na fase em que a doença ainda se acha restrita ao esôfago. A grande maioria dos pacientes já apresentam outras estruturas comprometidas (Kumar, et al, 2016).

Existem dois tipos principais de CE, Carcinoma de células escamosas (Carcinoma Epidermóide Escamoso), responsável por mais 90% dos casos dos tumores de esôfago do terço superior e médio, sendo o tipo mais relacionado com o tabagismo e o álcool; e o Adenocarcinoma, tipo mais comum dos tumores da porção mais inferior do esôfago. Está relacionado com a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e o Esôfago de Barrett. Atualmente, os países ocidentais observaram um aumento acentuado na incidência de adenocarcinoma de esôfago, paralelo aos casos de obesidade. Tipos mais raros incluem: Carcinomas de Pequenas Células, Sarcomas, Linfomas e Tumores Adenoide-Císticos (Alsop e Sharma, 2016).

O Câncer Gástrico - CG (*Gastric Cancer*) é uma das neoplasias gastrointestinais mais comuns e é uma das principais causas de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde o CG em 2020 foi responsável por mais de 1.000.000 de novos casos com uma estimativa de 769 000 mortes, tornando-o

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

ainda o quinto câncer diagnosticado com mais frequência e a quarta principal causa de mortes por câncer em ambos os sexos em todo o mundo (GLOBOCAN, 2020).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer - *INCA* divulgou que em 2019, o Câncer Gástrico foi o terceiro tipo mais frequente entre os homens e o quinto entre mulheres. O número de novos casos no Brasil foi de 21.230, estes foram de 13.360 e 7.870 novos casos entre os indivíduos do sexo masculino e feminino, respectivamente (INCA, 2020b).

Portugal possui elevados números de óbitos por Câncer Gástrico na União Europeia, mesmo com campanhas antitabagismo e contra consumo excessivo de álcool tendo resultados positivos; havendo diminuição no consumo de alimentos defumados ou conservados através do sal ou vinagre, pois os alimentos passam a ser conservados por refrigeração ou congelamento; e o tratamento contra a infecção da bactéria *H. Pylori*. A doença atinge mais homens que mulheres, principalmente acima de 50 anos e a região norte do país é a mais afetada. Segundo dados *Global Cancer Observatory*, considerando as doenças oncológicas, o CG em Portugal possui elevadas taxas de incidência, ocupando a 6ª colocação, tendo sido diagnosticados 11 casos por cada 100.000 habitantes em 2020, deve-se destacar que o número elevado de óbitos está relacionado ao diagnóstico muitas vezes tardio da doença (GLOBOCAN, 2020).

Antes do aparecimento do CG propriamente dito, alterações pré-cancerígenas (exemplo: Gastrite Atrófica e Metaplasia Intestinal e as infecções gástricas pela bactéria *Helicobacter pylori*) ocorrem no revestimento interno do estômago (mucosa). Estas alterações precoces geralmente não causam sintomas e, portanto, passam despercebidas. Instalado, o CG se desenvolve lentamente ao longo de anos. O tipo mais comum é o Adenocarcinoma, sendo responsável por 90% a 95% das neoplasias de estômago. Outros tipos são: Linfomas, cânceres do sistema imunológico que às vezes são encontrados na parede do estômago (o tratamento e prognóstico dependem do tipo do linfoma); Tumor estromal gastrointestinal (GIST), se inicia nas células da parede do estômago denominadas células intersticiais de Cajal, alguns são benignos e outros malignos, essa neoplasia pode ser encontrada em qualquer parte do aparelho digestivo, mas a maioria ocorre no estômago; Tumor carcinoide, se originam nas células do estômago que produzem hormônios. A maioria desses tumores não se dissemina para outros órgãos. Outros tipos de câncer também podem iniciar no estômago como o carcinoma de células

escamosas, carcinoma de pequenas células e leiomiossarcoma, mas são muito raros (Kumar, et al, 2016).

Por estar ligado a maioria dos cânceres em estômago o adenocarcinoma incorporou os termos Câncer de Estômago ou Câncer Gástrico. Esses cânceres se desenvolvem a partir das células que formam a camada mais interna do estômago (mucosa). Nas fases iniciais geralmente não há sintomas; e quando existem, tendem a ser confundidos com os das gastrites e das indisposições digestivas que melhoram com o uso de antiácidos e de bloqueadores da produção de ácido. O crescimento das células cancerígenas é lento; pode durar alguns anos. Por isso, países como o Japão, com alta incidência desse tipo de câncer, incentivam a população a participar de programas preventivos de detecção precoce através da endoscopia (Banks, et al, 2019; Instituto Vencer o Câncer, 2019a).

Mas, a maioria dos países não realiza o diagnóstico precoce. Perdida a oportunidade, a proliferação de células cancerígenas se torna mais rápida, e a formação de úlceras na mucosa podem ocorrer, adentram as camadas mais profundas do estômago e atingem os linfonodos ao redor do órgão, responsáveis pela drenagem linfática. Com o crescimento desregulado, pode haver invasão das regiões vizinhas por proximidade: esôfago, duodeno, pâncreas e baço. Posteriormente, a doença se torna disseminada, comprometendo linfonodos torácicos e abdominais, fígado, peritônio, pulmões, ovário etc (Instituto Vencer o Câncer, 2019a).

2.2 FATORES DE RISCO

Sendo uma doença de etiologia multifatorial e ainda não totalmente compreendida, a ocorrência do Câncer Esofágico (CE) e Câncer Gástrico (CG) tem sido associada a fatores de risco. Considera-se um fator de risco algo que possa aumentar a chance de uma pessoa de contrair uma doença como o câncer. Cada tipo de câncer pode apresentar um ou mais fatores de risco, e certos fatores podem ser agrupados em hereditários, ambientais e comportamentais (SNS, 2019a). Além disso, países desenvolvidos e em desenvolvimento, a idade é o principal fator de risco para as doenças como: Doenças Cardiovasculares; Neurodegeneração e Câncer. Outros fatores também

podem estar relacionados com o câncer como: Gênero; Etnia; entre outros (Niccoli e Partridge, 2012; Jaillon, et al, 2019).

A predisposição genética deve ser considerada, a pessoa que possui familiares próximos com cancro, pode ter um risco mais elevado de desenvolver a doença, entretanto não se deve afastar a hipótese de exposição dos membros da família a uma causa comum. Alguns grupos étnicos parecem estar protegidos/suscetíveis de certos tipos de câncer. Por exemplo, o CG tem maior prevalência em orientais (SNS, 2019a).

Quanto ao ambiente, existem fatores relacionados aos produtos químicos (poluentes atmosféricos; produtos sintéticos; alguns químicos presentes em alimentos processados, etc) e aspectos físicos (radiação sol, a raio-X e outros).

Os fatores comportamentais são aqueles ligados ao estilo de vida da pessoa. Hábitos considerados incorretos como: Maus hábitos alimentares; tabagismo; ingerir bebidas alcoólicas em excesso e o sedentarismo, são considerados fatores de risco elevados para o cancro (INCA, 2018; SNS,2019a; Baú e Huth, 2013).

Deve-se observar que um fator de risco pode ser associado a várias doenças – o tabagismo e a obesidade, por exemplo, são fatores de risco para diversos cânceres, além de doenças cardiovasculares e respiratórias. Além disso, dois ou mais fatores de risco podem estar ligados a origem de uma mesma doença. Por exemplo, a associação entre álcool e tabaco e o Câncer Gástrico (INCA, 2018).

Alguns exemplos de fatores de risco são: o Refluxo Gastroesofágico; Esôfago de *Barrett*; infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*; a baixa qualidade da dieta com pouca ingestão de frutas e vegetais, bem como o alto consumo de sal; ingestão de bebida alcoólica e tabagismo.

2.2.1 Refluxo Gastroesofágico e Esôfago de *Barrett*

O Refluxo Gastroesofágico caracteriza-se pelo retorno involuntário do conteúdo gástrico para o esôfago, podendo inclusive alcançar a boca, a laringe e os pulmões. Estas estruturas, ao contrário do estômago, não são preparadas para receber substâncias ácidas e irritantes. Quando o refluxo ocorre de forma repetitiva surge a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE). Esta patologia está frequentemente associada a fragilidade das

estruturas musculares existentes na região e alterações no esfíncter que separa o esôfago do estômago (óstio cárdico) (Henry, 2014).

A DRGE está associada a um alto risco de desenvolvimento do Esôfago de *Barrett* (EB) e probabilidade de agravar para adenocarcinoma de esôfago. O Esôfago de *Barrett* é uma alteração metaplásica no revestimento do epitélio distal do esôfago, caracterizado pela substituição do epitélio escamoso normal pela metaplasia intestinal especializada. A presença de EB aumenta o risco de adenocarcinoma de esôfago várias vezes (Iyer e Kaul, 2019).

2.2.2 Infecção por *Helicobacter pylori*

A bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori* ou *Hp*) é um bacilo gram negativo capaz de sobreviver à acidez do suco gástrico, de infectar a mucosa do estômago e causar sérias complicações a saúde, sendo predominantemente conhecida por sua forte associação com a úlcera péptica e o desenvolvimento de Câncer Gástrico (Murray, Rosenthal e Pfaller, 2017).

Em Portugal, na cidade do Porto, Bastos *et al* (2013) realizaram um estudo com 2067 voluntários adultos e verificou-se que a prevalência de infecção por *H. pylori* foi de 84,2% (IC 95% 82,4-86,1); aumentando com a idade (18-30 anos 72,6%, ≥ 71 anos 88,1%; $p < 0,001$) e diminuindo com a escolaridade (≤ 4 anos de escolaridade 100,0%; $\geq 10^{\circ}$ ano de escolaridade 72,6%; $p < 0,001$). Os autores concluíram que a prevalência de infecção pela bactéria entre adultos ainda é muito alta em Portugal, sugerindo que as taxas de câncer de estômago permanecerão altas nas próximas décadas.

Um estudo realizado na China, por Li *et al* (2019), descreveu os efeitos do tratamento contra *H. pylori* e suplementação de vitaminas e alho na incidência e mortalidade por CG, utilizando um total de 2258 participantes soropositivos para anticorpos contra *H. pylori*. Após quase 15 anos de acompanhamento, o estudo relatou uma redução estatisticamente significativa na incidência de CG e uma redução não estatisticamente significativa nas mortes por CG associado ao tratamento com *H. pylori*. Este estudo foi reconhecido como o primeiro a mostrar uma clara redução na incidência de CG com o tratamento contra *H. pylori*.

No Brasil, em 2018, foi realizada a IV Conferência de Consenso Brasileiro sobre a infecção por *Helicobacter pylori*. A Conferência foi finalizada com a publicação do Relatório de Consenso do Núcleo Brasileiro para o Estudo de *H. pylori* e Microbiota (NBEHPM). Estima-se que cerca de 80% dos tumores malignos do Estômago estejam relacionados a infecção por esta bactéria e sua erradicação é associada com um decréscimo no índice de Câncer Gástrico (Coelho, *et al*, 2018; Leja, *et al*, 2019; Mattos, 2019).

Diversos estudos apontam como solução para prevenção do Câncer Gástrico a erradicação da bactéria *H. pylori* utilizando antibióticos. Sabe-se que o CG é uma das neoplasias associadas à infecção e alguns estudos apontam que além da bactéria *H. pylori* e o Vírus Epstein-Barr (EBV), outros oncovírus ou bactérias podem ter um papel potencial no desenvolvimento do Câncer Gástrico (Wang, *et al*, 2019). É o que esclarecem os autores deste estudo, *Microbial carcinogenesis: Lactic acid bacteria in gastric cancer* (Vinasco, *et al*, 2019), um aumento consistente na abundância de bactérias do ácido láctico pode ser observado em pacientes com CG, incluindo Streptococcus, Lactobacillus, Bifidobacterium e Lactococcus. Essas bactérias podem influenciar o microambiente do câncer por vários mecanismos que incluem o suprimento de lactato exógeno (uma fonte de combustível para células cancerígenas que promove inflamação, angiogênese, metástase, transição epitelial-mesenquimal e evasão imune) e produção de Espécies Reativas de Oxigênio entre outros.

Dado ao exposto, embora o tratamento para erradicar a *Helicobacter pylori* seja reconhecido como uma estratégia potencial para a prevenção do Câncer Gástrico, grandes incertezas, principalmente no que tange a resistência terapêutica e a interação da microbiota gástrica, exigem esclarecimentos antes que estratégias possam ser implementada em nível comunitário (Lee, *et al*, 2016).

2.2.3 Tabagismo e Álcool

O tabaco é um produto obtido por meio do processamento das folhas de plantas do gênero *Nicotiana*, existem mais de cinquenta espécies diferentes. Seu consumo era realizado de diferentes formas: fumado em cachimbo; mascado; e moído até se tornar pó, bem fino (rapé) que era aspirado pelo nariz (SICAD, 2019). Atualmente, o principal meio de consumo é fumar a folha de tabaco sendo o mais utilizado mundialmente o consumo

de cigarros industrializados. Outras formas incluem charuto, cachimbo, *narghile*, e outros tipos de cigarro manufaturados.

Nos Países de Língua Portuguesa (PLP) a relevância do tabagismo é uniformemente maior em homens, O número de fumantes diários varia entre 19%, 16,8% e 7,2%, nos países africanos, Portugal e Brasil, respetivamente. Em Portugal o consumo vem diminuindo entre os homens e aumentando entre as mulheres (Oliveira, *et al*, 2019).

No Brasil ocorre declínio no uso de tabaco, tal fato ocorre entre homens e mulheres. O país adota uma política pública voltada a publicidade sobre os danos à saúde causados pelo tabaco, restrições ao seu consumo e aumento de impostos para esses produtos, entre outras medidas (Oliveira, *et al*, 2019).

O tabagismo tem relação com vários tipos de câncer, incluindo CE e CG. A presença de nicotina no sistema digestivo dificulta a digestão pois provoca a diminuição das contrações do estômago. Além disso, o tabaco induz a produção de ácido clorídrico facilitando a infecção por bactérias *H. pylori*. Estimula a passagem de sais biliares do intestino para o estomago, o que torna o suco gástrico mais nocivo. No esôfago, o tabagismo está relacionado a redução no tônus do esfíncter esofágico inferior, o que pode gerar a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Não cessando o hábito de fumar corre-se o risco de complicações como o câncer (FBG, 2019).

O álcool é conhecido pela humanidade a muitos séculos, sendo o termo utilizado para designar a substância química etanol ou álcool etílico encontrada em diversas bebidas como: Cervejas, vinhos e bebidas destiladas. O consumo de álcool está relacionado a diversas doenças e lesões, tais como: Cirrose hepática; dependência ao álcool (alcoolismo); doenças cardiovasculares; alguns tipos de câncer. Quanto as lesões podem ser resultantes, por exemplo, de violência e acidentes de trânsito (IAS, 2019).

Em Portugal, os últimos dados disponíveis sobre álcool indicam um ligeiro decréscimo a nível nacional em termos de consumo, entretanto, o consumo de álcool per capita mantém-se bastante elevado, tem-se verificado um consumo crescente de álcool entre jovens e mulheres (Loconte, *et al*, 2018; SNS, 2019b). No Brasil, dados do Ministério da saúde apontam que 17,9% da população adulta no Brasil faz uso abusivo

de bebida alcoólica e que o consumo de álcool entre as mulheres também teve um aumento significativo (Brasil- Ministério da Saúde, 2019a).

Em uma meta-análise intitulada *Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk*, realizada em 2017, incluindo 10 estudos, com o objetivo de avaliar a relação entre o consumo de álcool e o risco de Câncer Gástrico, os autores confirmaram que o consumo de álcool pode aumentar o risco de CG, mesmo em níveis mais baixos de consumo de álcool (Ma, et al, 2017).

Tabaco (nicotina) e álcool são consideradas substâncias psicoativas pois atuam no sistema límbico, no circuito de recompensa, acarretando dependência química e psicológica. Mas sua produção, venda e consumo são legais na maior parte do mundo e geralmente a maioria dos fumantes ingere álcool e estes têm tendência a fumar mais do que os que não bebem. Além disso, deve-se destacar que o efeito sinérgico do álcool associado ao tabaco pode agravar para diversos tipos de câncer (Oliveira, *et al*, 2019).

2.2.4 Alimentação.

Tratando-se de câncer, a alimentação é um assunto instigante. A natureza complexa dos alimentos, assim como os vários fatores alimentares continuam a ser estudados pois, além de determinados alimentos e seus nutrientes, os métodos de conservação, preparo, quantidades e frequência da ingesta têm sido propostos como tendo um papel protetor ou aumentando o risco de câncer (Pestana, 2016).

Em razão da urbanização e do ritmo de vida acelerado das pessoas, mudanças de hábitos alimentares foram acontecendo e o consumo de alimentos prontos ou semiprontos, cresceu. Os alimentos industrializados passaram a ser mais utilizados que os *in natura*. Entretanto, a indústria alimentícia utiliza de aditivos químicos nos alimentos com intuito principal de conservação. Estes aditivos químicos, quando utilizados inadequadamente, podem causar reações adversas à saúde humana. Como exemplo tem-se alguns conservantes de alimentos, utilizados em conservas e diversos embutidos, contendo grandes quantidades de nitratos e nitritos, consideradas substâncias carcinogênicas para o esôfago e estômago. A ingesta habitual de alimentos contendo tais substâncias pode induzir a formação de células tumorais (Souza, *et al*, 2019). Outros

aspectos devem ser observados no tocante a alimentação. O uso de açúcar, sal e gorduras devem ser evitados ou as quantidades diminuídas (Pestana, 2016).

No tocante ao Câncer de Esôfago, um hábito alimentar, praticado principalmente por habitantes da América do Sul (por exemplo, no Uruguai, Brasil e Argentina), consumir frequentemente bebidas muito quentes como chimarrão, chá e café, em temperatura de 65°C ou mais, pode aumentar o risco de CE (INCA, 2020a). Freitas, *et al*, (2016) apontam que o hábito de consumir bebidas em altas temperaturas aumenta o risco de Câncer de Esôfago, podendo ocorrer injúria térmica da mucosa esofágica provocada pelas altas temperaturas, o que desencadeia processos inflamatórios crônicos, que não tratados podem progredir para câncer. Corroborando, um estudo realizado no Irã, indica os mesmos resultados. Foram analisados dados de mais de 50 mil pessoas. Foi relatado uma associação entre o consumo de chá quente (60 graus) e o risco de CE (Islami, *et al*, 2019).

Em Portugal, observando as áreas geográficas do país, o Norte e interior do País registram as maiores taxas de incidência de Câncer Gástrico em ambos os sexos e as taxas de mortalidade também são maiores nestas regiões. Alimentos mal armazenados, com pouca refrigeração, salgados, defumados e embutidos são fatores de risco (DGS, 2017).

Hábitos alimentares saudáveis podem reduzir os riscos de câncer em 75%. Cuidar da alimentação com uma ingesta rica em alimentos de origem vegetal como: Frutas; legumes; verduras; cereais integrais; feijões e outras leguminosas, e pobre em alimentos ultraprocessados, como: Aqueles prontos para consumo ou prontos para aquecer e bebidas açucaradas (Pestana, 2016). Ostam, *et al*, (2015) destacaram que a dieta mediterrânea teria um papel benéfico e preventivo contra o câncer e outras doenças associadas ao aumento de nível de inflamação, dano oxidativo e angiogênese. Praticar atividade física e buscar manter o peso adequado é essencial para ter uma boa saúde, prevenir o câncer ou seu retorno e evitar o desenvolvimento de outro tipo de câncer (Baú e Huth, 2013).

2.3 DIAGNOSTICO E ESTADIAMENTO

O Câncer de Esôfago é considerado um tipo de câncer agressivo, sendo diagnosticado, na maioria dos pacientes já em fase avançada, com sintomas iniciados apenas alguns meses antes. Isto ocorre devido às pessoas, em estágio inicial, serem geralmente assintomáticas, o que acarreta diagnóstico raro, quando se realizam investigações para outras doenças. Mas com a progressão do câncer certos sintomas passam a ocorrer, como: Dor ao engolir; dor retroesternal (atrás do osso do meio do peito); dor torácica; sensação de obstrução à passagem do alimento; náuseas; vômitos e perda do apetite. Também pode haver rouquidão; tosse persistente; soluços; pneumonia; dor óssea e hemorragia (IPO-Lisboa, 2019; Hospital Sírio-Libanês, 2019a).

O sintoma mais importante é a dificuldade de deglutição (disfagia), relatado pelo paciente como se o alimento estivesse preso na garganta. Por causa da disfagia, o paciente tende a substituir alimentos sólidos por pastosos e líquidos, gerando perda de até 10% do seu peso corporal (Hospital Sírio-Libanês, 2019a).

Durante a consulta, se o paciente relatar os sintomas relativos a Câncer de Esôfago, o médico irá inquirir sobre seu histórico clínico e de seus familiares para verificar possíveis fatores de risco e para entender melhor os sintomas apresentados. Também será realizado exame físico, com atenção às áreas do pescoço e do tórax. Se essa avaliação indicar suspeita de Câncer de Esôfago, exames complementares são solicitados, como: Hemograma, para verificar a presença de anemia, que pode ser causada por sangramento digestivo e exame de sangue oculto nas fezes. Se o paciente apresentar disfagia, os exames recomendados são estudo radiológico contrastado e endoscopia com biópsia ou citologia, para confirmação da existência de câncer. Quando necessário o médico poderá requisitar outros exames. Alguns especialistas indicam que pessoas com alto risco de CE, como aquelas com Esôfago de Barrett, façam exame de endoscopia digestiva alta regularmente, visando o rastreio para detecção precoce do câncer (Instituto Oncoguia, 2019b). Com um diagnóstico precoce, as chances de cura chegam a 98% (Hospital Sírio-Libanês, 2019a).

Com relação ao Câncer Gástrico, no geral, os pacientes também são assintomáticos em estágio inicial da doença e assim, apenas 20% dos cânceres de estômago são diagnosticados neste estágio. Com a evolução do câncer certos sintomas

são percebidos como: Perda de peso e de apetite; fadiga; sensação de estômago cheio; azia; indigestão; vômitos; náuseas e desconforto abdominal persistente em geral acima do umbigo (Hospital Sírio-Libanês, 2019b). Entretanto estes sintomas são muitas vezes vagos e bastante comuns, podendo também indicar muitas outras condições médicas como úlcera e gastrite. Com isso, é muito comum que as pessoas se automediquem, levando a demora em procurar ajuda médica (Coimbra, 2017).

Nos estádios mais avançados da doença, pode surgir massa palpável na parte superior do abdômen; dor abdominal; aumento do tamanho do fígado e presença de ‘íngua’ na área inferior esquerda do pescoço; e nódulos ao redor do umbigo. Os sangramentos não são comuns, mas pode ocorrer vômito com sangue em cerca de 10% a 15% dos casos de CG. Outros sinais de sangramento gástrico são: Sangue nas fezes; fezes escurecidas; pastosas e com odor muito forte (Hospital Sírio-Libanês, 2019b).

O procedimento inicial do diagnóstico é semelhante ao realizado com o diagnóstico de Câncer de Esôfago, que inclui os sintomas apresentados, levantamento do histórico clínico e familiar do paciente, existência de fatores de risco, e outras condições clínicas. O médico irá realizar o exame físico do paciente, com especial atenção a região abdominal, com objetivo de identificar qualquer inchaço anormal ou dor. Também se verifica qualquer possível inchaço anormal acima da clavícula esquerda, o que pode indicar disseminação do câncer para os gânglios linfáticos situados naquela região. Se os sinais e sintomas indicarem a presença de CG, serão solicitados outros exames para confirmação da doença, como: A radiografia contrastada do estômago e a endoscopia digestiva alta, que tem como objetivo biopsiar lesões suspeitas, definir a localização primária e o grau de disseminação no órgão. Constatada a existência de tumor, uma ultrassonografia endoscópica (ecoendoscopia) irá avaliar o comprometimento da parede gástrica e a possível propagação das células cancerosas para nódulos linfáticos e outros órgãos (Hospital Sírio-Libanês, 2019b).

Diagnosticado o CE ou CG, deve-se priorizar o tratamento. Mas antes disso vale pontuar que as neoplasias malignas apresentam comportamento biológico semelhantes (fases), caracterizado por crescimento, invasão local, disseminação regional e sistêmica, destruição dos órgãos vizinhos. A duração de cada fase depende do ritmo de crescimento tumoral e de fatores constitucionais do paciente. Desta forma, há necessidade de classificar cada caso de acordo com a extensão do tumor (Brasil - Ministério da Saúde,

2019b). O método utilizado para esta classificação é o estadiamento, que segundo Santana (2019), descreve aspectos do câncer, como localização, se disseminou, e se está afetando as funções de outros órgãos do corpo. Conhecer o estágio do tumor ajuda na definição do tipo de tratamento e a prever o prognóstico do paciente. O estadiamento mais utilizado é o adotado pela *American Joint Committee on Cancer*, conhecido como sistema TNM.

Inicialmente é realizado o estadiamento clínico, que irá avaliar a extensão da doença. Nesta etapa o oncologista irá definir quais condutas serão adotadas. Posteriormente, poderá ser estabelecido o estadiamento patológico, realizado após a cirurgia através da análise anatomopatológica da peça operatória e achados cirúrgicos. Ele determina a extensão da doença com maior precisão, podendo ou não coincidir com o estadiamento clínico. Cabe salientar que o estadiamento patológico não é aplicável a todos os tumores malignos, embora para alguns (ovário, por exemplo) seja o único estadiamento possível (Brasil - Ministério da Saúde, 2019b).

2.4 AS CLASSIFICAÇÕES DOS TUMORES MALIGNOS

O prognóstico do câncer varia conforme o estágio em que ele se encontra, além de fatores ligados ao paciente como: Idade; gênero; condição funcional; hemograma; Índice de Massa Corpórea (IMC). Tem-se a necessidade de classificar de forma mais precisa possível em que parte do corpo o câncer se instalou, sua designação, volume do tumor, se ocorre disseminação regional ou sistêmica, entre outros. Ou seja, todas as informações relativas à doença e paciente são importantes. O tratamento é multidisciplinar e envolve algumas opções terapêuticas como cirurgia e quimioterapia (INCA, 2019b; Instituto Onconguia, 2020b).

Desta forma, a utilização das classificações é um importante guia no auxílio para tomada de decisão sobre o tratamento a ser administrado ao paciente; ajuda na avaliação do prognóstico de um caso em comparação com outros casos similares; serve como mecanismo de comparação de resultados de diferentes procedimentos terapêuticos, em um mesmo hospital ou em estudos colaborativos entre pesquisadores/hospitais (Brasil - Ministério da Saúde, 2019c).

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

A classificação mais utilizada é a TNM, conforme a *Union for International Cancer Control (UICC)* e *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* que estabelece três critérios para determinar estágio do câncer. Onde **T**, indica o tamanho do tumor primário e até onde se disseminou. **N**, descreve se existe disseminação da doença para os linfonodos regionais próximos. **M**, indica se existe presença de metástase em outras partes do corpo, como fígado ou pulmões (UICC, 2016) (Tabela 01).

Tabela 01. Classificação TNM

CLASSIFICAÇÃO TNM	
T	Tumor Maligno Primário
T0	Não há evidencia de tumor primário
T is	Tumor primário “ <i>in situ</i> ”
T (1,2,3,4)	Extensão do tumor primário crescendo
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
N	Linfonodos Regionais
N0	Ausência de comprometimento para linfonodos regionais
N(1,2,3)	Presença de comprometimento para linfonodos regionais
Nx	Não foi possível avaliar os linfonodos regionais
M	Metástase à distância
M0	Não há metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância
Mx	Não foi possível avaliar a presença de metástases à distância

Fonte: adaptado de Instituto ONCOGUIA <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estadiamento/4795/1/>.

Letras e números foram acrescentados após as designações TNM visando uma melhor definição da classificação. A letra x, indica não ser possível uma avaliação. A designação “is” significa “*in situ*” (desenvolvimento de células neoplásicas na camada mais superficial do tecido). Os números estão relacionados com a evolução da doença como tamanho do tumor, disseminação e quantidade de linfonodos atingidos. As categorias T e N podem ser subclassificadas em graduações alfabéticas (a, b, c). A utilização da letra “p” antes da designação TNM visa indicar que a classificação foi realizada pós-cirurgia (INCA, 2019b).

Posteriormente T, N e M são agrupadas em combinações pré-estabelecidas, sendo distribuídas em estádios. O estágio 0 (zero) é o carcinoma in situ, para a maioria dos cânceres. Utilizando números romanos de I a IV os outros estádios são definidos, podendo ainda serem subclassificados usando-se letras. À medida que o estágio aumenta, o prognóstico indica que o câncer é mais avançado do que a fase imediatamente anterior. (Instituto Oncoguia, 2020a).

Importante frisar que o estadiamento inicial do câncer não é alterado após ser estabelecido no diagnóstico. Ou seja, não muda ao longo do tempo, mesmo se a neoplasia diminuir ou aumentar de tamanho, se disseminar ou o paciente tiver recidiva após o tratamento. As informações atualizadas sobre a extensão do câncer devem ser adicionadas e o tratamento é ajustado conforme necessário. Após tratamento pode haver o reestadiamento para determinar a resposta ao tratamento ou avaliar recidiva do câncer e necessidade de intervenções terapêuticas. Descrito com uma letra “r” minúscula antes do novo estágio TNM, o que denota um estágio diferente ao do diagnóstico inicial (Instituto Oncoguia, 2020a).

Devido a um incremento da demanda por serviços na área da saúde, principalmente no que tange a cirurgias (complexidade dos procedimentos, tecnologia empregada, recursos financeiros empregados), tem-se buscado maneiras de se avaliar os índices e referências de qualidade. A mortalidade, por muitos anos, foi o único parâmetro de avaliação dos resultados cirúrgicos. Uma nova metodologia está sendo utilizada para gerar dados sobre a qualidade da saúde, sendo assim houve uma mudança de foco para qualidade de vida do paciente, principalmente as condições pós-cirúrgicas (Pessôa, 2014; Moreira, *et al*, 2016).

2.5 CLASSIFICAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

As neoplasias de esôfago e estômago são geralmente diagnosticadas em estádios avançados e em pacientes idosos, onde muitas vezes a cirurgia é o tratamento disponível. As condições pós-cirúrgicas do paciente são influenciadas por diversas características, por exemplo o tipo de operação e condições inerentes ao próprio paciente, como: Doença concomitante (diabetes, cardíacas, pulmonares); IMC; caqueixa; problemas relacionados ao hemograma (neutropenia, plaquetopenia, trombocitose), o que aumenta a probabilidade de complicações cirúrgicas, que quando estabelecidas podem afetar negativamente a reabilitação do paciente, prolongando o tempo de internação e ocupação de leito hospitalar, aumentando a ingesta de medicamentos, tempo de fisioterapia e a depender da gravidade a complicação cirúrgica pode ser fatal (Araújo, 2019).

Estudos realizados por Clavien, *et al* (1992) propuseram uma classificação para complicações cirúrgicas em procedimentos de colecistectomias. Posteriormente Dindo,

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

et al (2004) aprimoraram os estudos apresentados em 1992 e concluíram que após as modificações sugeridas esta classificação poderia ser considerada um instrumento simples, objetivo e reprodutível para a avaliação dos desfechos cirúrgicos. Em 2009 foi realizado estudo visando análise crítica da classificação alterada em 2004. Chegou-se à conclusão que esta avaliação de 5 anos fornece fortes evidências de que a classificação é válida e aplicável em todo o mundo e em muitos campos da cirurgia (Clavien, *et al*, 2009).

Complicações pós-operatórias correspondem aos fatores mais frequentemente utilizados por diversos autores que avaliam e geram índices de qualidade em cirurgia. A Classificação das Complicações Cirúrgicas de Clavien-Dindo (tabela 02) é importante, pois evita a análise subjetiva das complicações (leve, moderado e severo); padroniza a comunicação entre profissionais; permiti a comparação do desempenho institucional e modalidades de tratamento. É um instrumento útil para análise de estudos e sua aplicação pode contribuir para gerar dados em publicações com elevado nível de evidência (Pessoa, 2014; Moreira, *et al*, 2016).

Tabela 02. Classificação das Complicações Cirúrgicas de Clavien Dindo

Grau de Classificação	Definição	
Grau I	- Qualquer desvio do curso pós-operatório Ideal sem necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenções cirúrgicas, endoscópicas, e radiológicas - Regimes terapêuticos permitidos são: drogas antieméticas, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos, e fisioterapia. Esta categoria também inclui feridas operatórias drenadas à beira do leito	
Grau II	- Requer tratamento farmacológico com drogas diferentes daquelas permitidas para complicações grau I - Transfusão sanguínea e nutrição parenteral total também estão incluídas	
Grau III	Exige intervenção cirúrgica, endoscópica ou intervenção radiológica	III a. Intervenção sem anestesia geral III b. Intervenção sob anestesia geral
Grau IV	Complicação com Risco de vida (incluindo SNC) * Necessidade de UTI	IV a. Disfunção de um só órgão (incluindo diálise) IV b. Disfunção de múltiplos órgãos
Grau V	Morte do Paciente	
Sufixo "d"	Se o paciente persiste com uma complicação no momento da alta o sufixo "d" (para "Deficiência") é adicionado para o respectivo grau de complicação. Esta marca indica a necessidade de seguimento futuro para avaliar completamente a complicação	

Fonte: Adaptado de Moreira, *et al*, 2016.

Possibilita também que pesquisas sejam feitas no intuito de determinar preditores capazes de indicar complicações cirúrgicas. Como exemplo, Ruivo, *et al* (2015), que analisou o valor do suporte nutricional em pacientes pré e pós cirúrgicos com Câncer Gástrico. Mohri, *et al* (2016), pesquisou a relação pré-operatória de Neutrófilos para Linfócitos e complicações infecciosas pós-operatórias na sobrevivência após gastrectomia curativa para CG. Inaoka, *et al* 2017, descreveu a utilidade clínica da relação Plaquetas-Linfócitos como um preditor de complicações pós-operatórias após gastrectomia radical para CG, T2-4 clínico. Wu, *et al* 2019, desenvolveu pesquisa com Marcadores hematológicos como fatores prognósticos em pacientes com CE.

2.6 A IMPORTÂNCIA DO HEMOGRAMA

Uma boa definição de hemograma seria, o conjunto de avaliações das células do sangue (quantitativas e qualitativas) que, reunido aos dados clínicos, permite conclusões diagnósticas e prognósticas de grande número de patologias (Failace, *et al*, 2009).

Alguns profissionais estabelecem o termo hemograma completo, o que na realidade é errôneo. O termo Hemograma já estabelece a avaliação das células vermelhas (Hemácias), células brancas (Leucócitos) e as Plaquetas. Quando se quer avaliar hemácias, o exame pedido é o Eritrograma; no caso dos Leucócitos, Leucograma; e Plaquetas, um Plaquetograma (Rosenfeld, 2012).

O principal objetivo da medicina diagnóstica é proporcionar aos médicos e pacientes um atendimento eficiente e seguro, baseado em laudos técnicos (laboratoriais ou de imagem), liberando resultados rápidos e confiáveis, auxiliando posteriormente na tomada de decisão dos médicos em relação à conduta clínica dos seus pacientes. O hemograma é um dos exames mais solicitados, sendo considerado um exame rápido, de baixo custo, minimamente invasivo e que causa pouco desconforto ao paciente, possuindo grande importância no conjunto de dados que devem ser considerados para o diagnóstico médico, no controle evolutivo das doenças infecciosas e das doenças crônicas, acompanhamento de quimioterapia e radioterapia, entre outros (Guimarães, *et al*, 2011; Failace, *et al*, 2009). O hemograma deve ser realizado com certa antecedência a cirurgia, pois se ocorrer necessidade de avaliação médica complementar com relação a alterações no exame, tem-se tempo hábil de realização do tratamento. (Spiandorello, 2015).

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

Atualmente o hemograma é feito em contadores eletrônicos, utilizando *software* que é constantemente atualizado, ou seja, a avaliação quantitativa é totalmente automatizada (qualitativa é parcialmente). Os dados contidos no *software* permitem que os glóbulos sejam contados e medidos um a um, a hemoglobina dosada por colorimetria, identificação computadorizada da morfologia microscópica dos Leucócitos por comparação com o banco de dados. Tudo realizado com rapidez e exatidão. Detectado algo anormal em um exame, é realizada a avaliação qualitativa, identificação dos subtipos celulares e das anormalidades morfológicas relevantes, especialmente da série vermelha. Tal procedimento deve ser realizado por profissional experiente com utilização de microscópio (Bandeira, *et al*,2014).

Mesmo utilizando sistemas eletrônicos pode se verificar que os resultados dos hemogramas podem exibir uma significativa variação interlaboratorial, pois são dependentes de fatores que incluem a coleta, a qualidade dos equipamentos e reagentes, grau de especialização do pessoal técnico, etc (Failace, *et al*, 2009).

Estudos realizados em oncologia apontaram que células do sistema sanguíneo, como Leucócitos, Neutrófilos e Plaquetas, bem como a relação (razão) entre elas, poderiam estar ligadas a formação e crescimento de cânceres. Algumas destas células poderiam estar atuando de forma pró ou anticancerígena. Estes dados levaram a pesquisas visando avaliar células sanguíneas, consideradas imunoinflamatórias, como biomarcadores em diversos tipos de cânceres. Bem como avaliar possíveis potencialidades no rastreio; diagnóstico; planejamento e monitoração terapêutica; e determinação prognóstica em doentes (Figueiredo, 2019).

O hemograma é utilizado também em terapias adjuvantes e neoadjuvantes de cânceres para avaliar o estado do paciente. Um tratamento é chamado de adjuvante quando administrado após um tratamento considerado definitivo (cirúrgico; mais raramente, radioterápico). Tem como objetivo destruir focos microscópicos de células cancerosas que ainda possam persistir em algum lugar do organismo. Neoadjuvante, quando é realizado antes do tratamento definitivo. Neste caso, o objetivo é reduzir o tamanho do tumor e facilitar o tratamento cirúrgico do paciente. Fazendo com que a cirurgia seja mais simples e menos invasiva para o corpo do paciente, facilitando o processo de cura. Esta terapia também pode ser considerada um tipo de contenção, impedindo que o câncer se espalhe ou se infiltre em outras partes do corpo, até o momento

da remoção. As duas terapias englobam procedimentos como: Quimioterapia; radioterapia; imunoterapia; hormonioterapia e terapia alvo, que podem ser usadas de forma isolada ou em conjunto (Instituto Vencer o Câncer, 2019b; Macêdo, 2018; Chan, *et al*, 2016). Como exemplo, no caso da quimioterapia são utilizados medicamentos anticancerígenos para destruir as células tumorais, entretanto por ser um tratamento sistêmico, a quimioterapia atinge as células cancerígenas e também as células saudáveis do organismo. Com isso, células da medula óssea são atingidas (precursoras dos Leucócitos, Eritrócitos e Plaquetas) e entram em um processo de parada de divisão, porém como há células já prontas, essas garantem a estabilidade do sangue por alguns dias. Depois de alguns dias após o início da quimioterapia (10º ao 14º dia), nota-se a queda na contagem das células de forma mais intensa, denominada nadir de quimioterapia (representa o ponto mais baixo da curva de contagem de células sanguíneas) (Instituto Oncoguia, 2020b; Duarte, *et al*, 2018).

A queda na contagem de células vermelhas pode levar o paciente a um quadro de anemia, que pode ser branda e passar despercebido na maioria das vezes, ou se manifestar com sintomas de tontura, fraqueza, astenia, cabeça leve, desânimo, etc. Quanto a células brancas, a queda na contagem é mais alarmante, pois essas células fazem a defesa do nosso organismo contra agentes considerados estranhos (vírus, bactérias, células alteradas). Embora seja assintomática, deve ter a atenção da equipe médica, principalmente para que o paciente não apresente quadro de leucopenia, o que representa altos riscos de infecções.

Também é observada a queda do número das Plaquetas, que pode ser um pouco mais prolongada, já que as células progenitoras são extremamente sensíveis a quimioterapia. Essa queda é geralmente assintomática, mas pode se manifestar com o aparecimento de petéquias (pequenas hemorragias puntiformes como picadas de agulhas) que atingem principalmente os membros inferiores; ou em casos mais graves, manifestar-se como sangramento importante e de difícil controle. A contagem de Plaquetas pode variar muito, podendo haver riscos ao paciente se estiver em números muito baixos. O fator de maior relevância é a associação de contagem baixa de Plaquetas com sangramento ou petéquias (Silva, *et al*, 2013; Araújo, *et al*, 2020).

Além do hemograma, o sangue coletado do paciente pode ser usado na Biópsia Líquida. Em algumas situações, a Biópsia Líquida assume função similar à de uma

biópsia tradicional, ou seja, definir características moleculares do câncer e monitorar sua evolução. Ao contrário da biópsia tradicional, que consiste em procedimento invasivo para retirada de parte do tumor e posterior análise laboratorial, a Biópsia Líquida é minimamente invasiva. A denominação é proveniente da técnica, além do sangue, outros fluidos corporais podem ser usados como a saliva. Utilizando a biópsia tradicional busca-se receber um laudo para descobrir a existência de célula cancerosa em determinada região, com a líquida, descobre-se no sangue células que se desprenderam da neoplasia, pequenas vesículas repletas de células neoplásicas, conhecidas como exossomos ou fragmentos de DNA (FEMAMA, 2019; Borges, *et al*, 2020).

Cabe salientar que a Biópsia Líquida não substitui a tradicional em todas as indicações, pois a líquida somente detecta cânceres em estágio avançado e não é capaz de detectar todos os tipos de cânceres. A biópsia tradicional ainda é considerada o padrão ouro para detectar mutações em células cancerígenas (FEMAMA, 2019; Borges, *et al*, 2020).

2.7 MICROAMBIENTE TUMORAL E CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE

Após a célula ter sido transformada geneticamente, a sua capacidade de se viabilizar em célula cancerosa é muito pequena, pois depende da mesma “ser aceite” no ambiente celular ou tecidual em que ela está inserida. Na grande maioria das vezes essas células não são aceites e essa não aceitação ocorre por meio de pelo menos dois mecanismos biológicos bem esclarecidos: inviabilidade da célula anormal (célula com tendência tumoral) conviver com células normais do tecido afetado e a eliminação das células com tendência tumoral por meio das defesas imunológicas (Naoum, 2013).

O termo Imunidade é derivado da palavra latina *imunitas*. Historicamente, a imunidade significa proteção contra doenças e, mais especificamente, doenças infecciosas. As células e moléculas responsáveis pela Imunidade constituem o Sistema Imunológico, e sua resposta coletiva e coordenada ao detectar a presença de substâncias estranhas é denominada Resposta Imune (Abbas, *et al*, 2015). Tradicionalmente o Sistema Imune dos vertebrados foi dividido em ramos: Sistema Imunológico Inato e Sistema Imunológico Adaptativo. Apesar da divisão, atuam em conjunto para detectar

antígenos, que podem ser definidos como qualquer substância estranha ao organismo (Netea, *et al*, 2020).

A defesa do organismo é mediada pelas reações iniciais da Imunidade Inata e pelas respostas tardias da Imunidade Adaptativa. A Imunidade Inata (natural ou nativa) constitui a primeira linha de defesa do organismo e caracteriza-se pela rápida resposta à agressão, não necessitando de exposição anterior ao antígeno para ser eficaz. Os principais componentes da Imunidade Inata são: Barreiras Físicas e Químicas, tais como epitélio e agentes antimicrobianos produzidos nas superfícies epiteliais; Células Fagocíticas (Macrófagos, Neutrófilos), Células Dendríticas e NK (*Natural Killer* - assassinas naturais); Proteínas Sanguíneas, incluindo membros do Sistema Complemento e outros mediadores da inflamação (Cruvinel *et al*, 2010; Riviera, *et al*, 2016).

A Imunidade Adaptativa (adquirida ou específica) compreende a linha de defesa específica que é adquirida após o contato com o agente estranho. As principais características que definem a Imunidade Adaptativa são: Memória e Especificidade. A primeira corresponde a habilidade de responder mais vigorosamente a exposições repetidas ao mesmo microrganismo e a segunda de reconhecer e reagir a um grande número de substâncias. Os componentes da imunidade adaptativa são os Linfócitos e produtos secretados (anticorpos) (Mesquita Junior, *et al*, 2010; Song e Deng, 2020).

Cabe salientar que a Imunidade Adaptativa pode ser dividida em dois tipos: Imunidade Humoral, promove a proteção contra micro-organismos extracelulares e suas toxinas. É mediada por Linfócitos B e seus produtos secretados (anticorpos); Imunidade Mediada por Células, responsável pela defesa contra micro-organismos intracelulares, é mediada por Linfócitos T. Ambas as classes de Linfócitos expressão receptores específicos para os antígenos. Os linfócitos B reagem aos antígenos produzindo anticorpos (Alberts *et al* 2017).

O câncer é uma doença heterogênea, resultado da específica combinação de alterações genéticas e epigenéticas em células somáticas, ocorrendo como processo cumulativo ao longo da vida do organismo humano (Lipinski, *et al*, 2016). Cabe ao Sistema Imune o dever de reconhecer e destruir imediatamente células neoplásicas, este

processo é conhecido por imunovigilância (*immunosurveillance*). Porém algumas células cancerígenas conseguem escapar a este mecanismo. De fato, ao aprofundar os estudos na interface imunidade/neoplasia, descobriu-se que o Sistema Imune não atua somente na eliminação de células tumorais, mas também pode agir selecionando ou “editando” os tumores emergentes, este conceito foi denominado imunoedição (Onuchic e Chammas 2010).

Todo este processo gera inflamação que pode afetar cada aspecto do desenvolvimento tumoral assim como influenciar a resposta ao tratamento. A conexão entre inflamação e câncer foi inicialmente reconhecida por Rudolf Virchow no século XIX. Durante os últimos anos pesquisas realizadas nesta área, comprovaram sua hipótese. Atualmente, a inflamação é reconhecida como uma das marcas registradas do câncer, tanto na etiopatogenia quanto no crescimento tumoral contínuo (Figueiredo, 2019; Piazuolo, *et al*, 2019).

Ostan, *et al*, (2015) estabeleceram em suas pesquisas que um estado de inflamação sistêmica crônica de baixo nível era uma característica predominante do envelhecimento humano, aumentando o risco de câncer. No indivíduo idoso ainda ocorre um fenômeno de inflamação de baixo grau, que é chamada de *Inflammaging* (do inglês) e isso também pode ser um fator que contribui para o risco de câncer em idosos. (Navarro, 2019; Lian, *et al*, 2020).

Antes tido como um conjunto de células alteradas em proliferação, hoje o câncer é mais bem entendido como um microambiente, em que as interações entre os elementos celulares e moleculares que o compõem são determinantes na progressão tumoral (Onuchic e Chammas 2010). Agora entendido como uma sociedade tecidual complexa, em que a maioria dos integrantes coopera para a facilitação do crescimento da neoplasia, para a subversão da resistência imune e para o favorecimento da disseminação metastática (Figueiredo, 2019).

Há evidências crescentes de que uma compreensão abrangente da composição molecular do Câncer de Esôfago e Gástrico requer atenção não apenas às células tumorais, mas também ao microambiente tumoral, que contém diversas populações de células, fatores de sinalização e moléculas estruturais que interagem com as células tumorais e suportam todos os estádios da tumorigênese (Lin, *et al*, 2016).

2.7.1 Imunovigilância

Cabe ao Sistema Imune o dever de reconhecer e destruir imediatamente agentes estranhos ao organismo. Sabe-se que o Sistema Imunológico é capaz de reconhecer patógenos potencialmente prejudiciais por meio de antígenos e que ele é selecionado de forma que não responda aos nossos próprios antígenos. No entanto, como as células cancerosas adquirem um grande número de mutações e alterações elas expressam antígenos específicos de tumor que podem ser reconhecidos como não próprios e, assim, ativam o Sistema Imunológico, levando à morte de células cancerosas (Janssen, *et al*, 2017).

A eliminação de células tumorais requer o envolvimento da Imunidade Inata e Adaptativa. Os diferentes componentes do Sistema Imune comunicam-se via interação célula-célula mediada por diversas moléculas de adesão e receptores existentes na superfície celular, bem como por compostos bioquímicos secretados, denominados citocinas (mediadores inflamatórios - imunoestimulador ou imunoinibidor). As citocinas são proteínas responsáveis por mediar as respostas celulares da Imunidade Inata e Adaptativa, sendo secretadas por diferentes tipos de células estromais (endoteliais, fibroblastos), incluindo as próprias células imunes como: Macrófagos e Linfócitos T (Hage, 2017).

Os mediadores inflamatórios são um grupo muito distinto de proteínas solúveis que podem ser agrupadas em diferentes famílias, baseadas nas diferenças entre as sequências de aminoácidos, características estruturais e de acordo com sua atividade biológica (Hasegawa, *et al*, 2016). As citocinas incluem:

Interleucinas (IL) – Desempenham importante papel na comunicação intercelular entre os Leucócitos. Também podem atuar sobre o crescimento, diferenciação e ativação de células imunes, de modo que podem atuar de forma pró ou anti-inflamatória.

Quimiocinas - Funções quimiotáticas, recruta populações específicas de Leucócitos;

Fatores de Crescimento - Moléculas de sinalização liberadas principalmente no ambiente inflamatório, as quais estimulam as células a proliferarem. Alguns exemplos são: Fator

de Crescimento Epidermal (EGF); Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF); Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF); Fator Estimulante das Colônias 3 (G-CSF); Fator de Crescimento Endotelial (VEGF) e Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF); Fator de Crescimento Transformador (TGF).

Interferons (IFN) - Grupo de moléculas secretadas por todas as células nucleadas presentes em mamíferos. É conhecida pelas suas atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras (Oliveira, 2010).

Fator de Necrose Tumoral (TNF) - Desempenham um papel na regulação imunológica importante na proliferação, sobrevivência e morte celular (Hage, 2017; Vanamee e Faustman, 2018).

Acredita-se que os Macrófagos e Neutrófilos são as primeiras células da Imunidade Inata a entrarem em contato com as células mutadas que poderiam gerar o câncer. Os Macrófagos têm ações antitumorais e pró-tumorais, dependendo dos sinais de ativação, sendo classificados em macrófagos antitumorais "M1" e pró-tumorais "M2" (Sionov, *et al*, 2015). Assim os macrófagos ativos (M1) são capazes de executar inúmeras funções como: Fagocitar células tumorais e atuar como Células Apresentadoras de Antígeno (APCs); secretam citocinas com atividade tumoricida como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) (Errante, 2020).

Os Neutrófilos, semelhante aos Macrófagos, também podem ser classificados em antitumorais e pró-tumorais (N1 e N2). O Fator de Crescimento Transformante Imunossupressor β (TGF β) mostrou promover o fenótipo de neutrófilos N2, enquanto o Interferon β (IFN β) promoveu o fenótipo N1. As células N1 são caracterizadas por atividade citotóxica em relação às células tumorais (liberam Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio – ROS/RNS) e um perfil imunoestimulador. Neutrófilos N1 pró-inflamatórios também mostraram capacidade de recrutar Macrófagos antitumorais e promover o recrutamento e ativação de células T CD8⁺ pela produção de quimiocinas responsáveis por atraírem células T e citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-12, TNF α , GM-CSF e VEGF) (Sinov, *et al*, 2015; Giese, *et al*, 2019).

Durante a resposta Inata as células NK são ativadas por citocinas inflamatórias produzidas pelos Macrófagos; células do Estroma e pelas próprias células tumorais. São capazes de se infiltrar na maioria dos tecidos que contêm células infectadas ou células cancerígenas. Sabe-se que as moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) são divididas em Duas Classes I e II e que as células NK são capazes de reconhecer células malignas ou células infectadas por vírus pela expressão reduzida de moléculas de MHC classe I. Eliminam células cancerígenas por meio de seus grânulos de perforinas, além de moléculas indutoras de apoptose. Também são responsáveis por recrutarem mais células imunes que irão produzir outras citocinas como IL-12 e IFN- γ (Bortoncello *et al*, 2013; Zheng, *et al*, 2019).

As Células Dendríticas são amplamente descritas com alta capacidade na captura, processamento e apresentação de antígenos. Atuando como um sistema de vigilância que conecta os Sistemas Imunológico Inato e Adaptativo. Sua principal função é preparar e ativar células T *naive* para uma resposta Imune Adaptativa (Benites, *et al*, 2019).

Na maioria dos tumores, o reconhecimento de células-alvo tumorais irá depender do contato de Macrófagos e Células Dendríticas que apresentam peptídeos antigênicos tumorais no contexto das moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) classe II, reconhecido pelo Receptor da Célula T (TCR) dos linfócitos T CD4; ou no contexto das moléculas do MHC classe I reconhecido pelo TCR dos linfócitos T CD8 (Errante, 2020).

Os Linfócitos ativados irão migrar para o sítio tumoral onde as células T CD4 (T *helper*) irão fornecer auxílio na forma de citocinas às células T CD8 (T citotóxico) que irão promover a rejeição e destruição do tumor, utilizando perforinas. Esse processo é acelerado pela produção de IFN- γ , que tem efeitos antitumorais; antiproliferativos; antiangiogênicos, além de induzir a apoptose (Barbuto e Bonorino, 2013; Teixeira, *et al*, 2019).

2.7.2 Imunoedição

Tradicionalmente, as células imunes são vistas como protetoras do hospedeiro, onde participam da Vigilância Imune, eliminando infecções microbianas e células potencialmente cancerosas (Sionov, *et al*, 2015). No entanto, ao contrário do que se

esperava algumas células cancerígenas conseguem escapar ao mecanismo de imunovigilância e agem selecionando ou “editando” o ambiente em que estão inseridas. Esse conceito foi chamado de Edição Imunológica ou Imunoedição. Dunn (2004) propôs a Imunoedição em Três Fases: Eliminação, Equilíbrio e Escape, conhecidos como os três “Es” da Imunoedição (Dunn, *et al*, 2004; Onuchic e Chammas, 2010; Mittal, *et al*, 2014).

A Primeira Fase (Eliminação) é exatamente o mesmo processo descrito na teoria inicial da Imunovigilância do câncer. Esta fase pode ser completa (células tumorais são eliminadas) ou incompleta (parte das células tumorais não é eliminada). Neste último caso um Equilíbrio pode então se desenvolver entre o Sistema Imunológico e o tumor em desenvolvimento (segunda fase). Durante esta fase, as células cancerígenas podem entrar em estado de dormência ou continuarem a proliferar, acumulando outras mudanças. À medida que essa fase continua, o Sistema Imunológico exerce uma pressão seletiva, eliminando clones de células cancerígenas suscetíveis, sempre que possível. Entretanto, se esta fase falhar, poderá resultar na seleção de variantes de células capazes de resistir, evitar, ou suprimir a resposta imune antitumoral, levando à fase de Escape. Nesta Terceira Fase, o Sistema Imunológico não é mais capaz de conter o crescimento das células cancerígenas, resultando em um câncer com crescimento progressivo (Swann e Smyth 2007; Mittal, *et al*, 2014; Baxevanis, 2019).

O Escape pode ocorrer por diversos mecanismos como: A diminuição do reconhecimento imunológico, por meio da produção de antígenos pelas células tumorais com menor imunogenicidade; redução da expressão de moléculas de MHC que leva a uma menor capacidade de apresentação de antígenos e falha na ativação de células citotóxicas efectoras; desenvolvimento de um microambiente tumoral imunossupressor, por meio da liberação de citocinas e proliferação de linfócitos T reguladores (Tregs) (Benites, *et al*, 2019).

As células imunes estão associadas a quase todas as etapas do tumorigênese e podem apresentar efeitos opostos ao bloquear ou estimular o crescimento tumoral (Szor, 2019).

Monócitos do sangue periférico ao serem recrutados para o local da inflamação podem promover a tumorigênese e angiogênese e também estão envolvidos em inibir a resposta imune antitumoral. Por isso, valores elevados de Monócitos no sangue periférico são associados ao prognóstico ruim de vários tipos de cânceres (Feng, *et al*, 2018). No

tecido tumoral, em resposta a quimiocinas e fatores de crescimento produzidos por células estromais e tumorais, se diferenciam em Macrófagos Associados ao Tumor (TAMs), os Macrófagos exibem, predominantemente, o perfil M2 e apresentam uma diminuição de sua função imune, inibindo a apoptose e a resposta imune antitumoral mediadas por células T, promovendo o tumor e angiogênese. Os TAMs começam a ser vistos como potenciais biomarcadores, principalmente para o diagnóstico e prognóstico de cânceres (Yang, 2017; Figueiredo, 2019; Malekghasemi, *et al*, 2020).

Macrófagos M2 possuem um perfil de expressão gênica bem diferente se comparados com os M1. Podem expressar citocinas, como as Interleucinas (IL-10, com função imunossupressoras); Fatores de Crescimento Tumoral (EGF; FGF; TGF); Fatores Angiogênicos (VEGF) e quimiocinas envolvidas no recrutamento de células (Treg; Eosinófilos e Basófilos). Os TAMs também podem secretar citocinas que desencadeiam na proliferação de um subconjunto de células T secretoras de IL-17, que aumenta a síntese de quimiocinas a partir de células epiteliais, levando ao aumento de Neutrófilos no tumor (Sionv, *et al*, 2015; Malekghasemi, *et al*, 2020).

Semelhante aos Macrófagos, os Neutrófilos N2, recebem o nome TANs (Neutrófilos Associados a Tumor) e podem promover o crescimento, angiogênese e metástase de tumores através da secreção de uma variedade de citocinas, quimiocinas e fatores angiogênicos. Os Neutrófilos possuem grânulos que contêm várias enzimas, como as Metaloproteinase da Matriz (MMP) que podem degradar a Matriz Extracelular (MEC) sendo importantes para a remodelação da MEC, para posterior promoção da angiogênese e a disseminação de células tumorais (Sionv, *et al*, 2015; Feng, *et al*, 2018).

Sabe-se que células N1 possuem atividade citotóxica em relação às células tumorais liberando Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio (ROS e RNS). Porém a produção de ROS e RNS pode desempenhar um papel pró-tumor contribuindo para danos oxidativos do DNA e instabilidade genética. Os Neutrófilos N2 recrutam outras células imunes que podem ter efeitos diferenciais no microambiente tumoral. Por exemplo, ao secretar quimosina CCL2 que recruta Monócitos e CCL17 que recruta células Treg. Esta última é conhecida por suprimir outras populações de células T, levando ao aumento do crescimento tumoral (Giese, *et al*, 2019).

Foi relatado que os Neutrófilos poderiam promover a adesão entre as células tumorais circulantes e órgãos distantes, aumentando a chance de metástase à distância,

por inibir a função antitumoral das células NK e das células T citotóxicas (Feng, *et al*, 2018; Giese, *et al*, 2019).

Durante a imunoeedição, as células NK no microambiente tumoral são prejudicadas por muitos mecanismos diferentes como: Redução de seu número; desequilíbrios entre receptores ativadores/inibidores e citocinas imunossupressoras. Um exemplo é quando as células Treg inibem diretamente as funções efetoras das células NK, por meio do TGF- β ligado à membrana e consequente regulação negativa dos receptores NKG2D na superfície das células NK, sem os quais não conseguem reconhecer eficientemente as células tumorais (Janssen, *et al*, 2017). Neste contexto, estudos apontam para uma correlação entre baixa frequência de células NK com o aumento do risco de desenvolver câncer, bem como mau prognóstico da doença (Bortoncello, *et al*, 2013; Zheng, *et al*, 2019).

Células tumorais podem evadir da resposta imune fazendo com que Linfócitos T tenham suas funções suprimidas. Isso ocorre pela diminuição do reconhecimento imunológico (células tumorais com menor imunogenicidade); redução da expressão de moléculas de MHC (capacidade comprometida de apresentação de antígenos) que levam a falhas na ativação de células citotóxicas efetoras; e estimular o desenvolvimento de um microambiente tumoral imunossupressor (estimula a proliferação de Linfócitos Treg) (Benites, *et al*, 2019). Estudos apontam que a composição do infiltrado linfocitário pode prever a sobrevivência de pacientes com diversos tipos de câncer, a presença de linfócitos T CD8⁺ e a presença de citocinas como IFN- γ e TNF- α estão relacionados com melhor resultado clínico (Peixoto, 2016).

Outros componentes do microambiente tumoral estão envolvidos na imunovigilância e/ou imunoeedição e estão sendo investigados, como as Plaquetas. Sabe-se que elas são provenientes de Megacariócitos da linhagem de células-tronco da medula óssea, são anucleadas e podem influenciar a inflamação e a regulação imunológica. As Plaquetas são importantes durante o processo de ferimento e também garantem a homeostase. Devido ao tamanho e morfologia distribuem-se próximo às paredes dos vasos, monitoram a integridade vascular e iniciam respostas rápidas às lesões (Menter, *et al*, 2017; Catani, *et al*, 2020; Chen, *et al*, 2021).

Destaca-se que as Plaquetas também agem na imunovigilância. Recentemente, o microRNA derivado de plaquetas foi identificado como um importante regulador do

desenvolvimento tumoral. Micropartículas derivadas de plaquetas transferem miR-24 para células cancerosas que têm como alvo mt-Nd2 e Snora75; desencadeando a regulação mitocondrial e inibindo o crescimento do tumor. Isso mostra que a função plaquetária e os efeitos na progressão do câncer podem ser dependentes do estágio e do contexto em que se encontram (Palacios-Acedo, et al, 2019).

Na imunoeedição, as Plaquetas podem promover o crescimento do tumor aumentando a angiogênese via VEGF, assim dão suporte à metástase tumoral. Altas produção de IL6 no microambiente tumoral estimulam a produção de trombopoietina no fígado e conseqüentemente elevam o número de Plaquetas circulantes por trombopoiese na medula óssea. Já no sistema circulatório as Plaquetas atuam como “guardiãs” das células tumorais evitando sua identificação e eliminação pelo Sistema Imune. Estudos apontam que a P-selectina é expressa na superfície de Plaquetas ativadas e células endoteliais, sendo uma importante molécula de adesão. As células cancerosas podem se ligar à P-selectina plaquetária e formar agregados visando proteger-se de células NK existentes na circulação sanguínea (Palacios-Acedo, et al, 2019). Neste sentido, as Plaquetas promovem o transporte, parada e aderência das células tumorais ao endotélio, dando suporte ao estabelecimento de sítios tumorais secundários (Oliveira, 2013; Menter, et al, 2017).

O desenvolvimento do câncer é um processo de várias etapas e o microambiente é importante para manter a homeostase do tecido normal ou promover o desenvolvimento do tumor. Uma grande quantidade de células imunes estão presentes no microambiente do CE e CG. Algumas destas células podem ser avaliadas através de um simples hemograma, o que levou a explorá-las como possíveis biomarcadores em câncer.

2.8 BIOMARCADOR OU MARCADOR BIOLÓGICO

Sabe-se que a maioria dos casos de CE e CG são diagnosticados em fases avançadas da doença e a taxa de sobrevivência é baixa. Diversos estudos estão sendo realizados para identificar Marcadores Tumorais (Biomarcadores) apropriados e específicos para: Rastreamento populacional (*screening*); Diagnóstico; Seleção de tratamento; Determinação de prognóstico; Monitoramento terapêutico. Também são

utilizados de forma investigativa para o desenvolvimento de medicamentos e para classificar e identificar coortes em ensaios clínicos (Frederico, 2012; Chen, *et al*, 2021).

Existem várias definições para biomarcador, segundo o Programa Internacional de Segurança Química, liderado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e em coordenação com as Nações Unidas e a Organização Internacional do Trabalho, definiu um biomarcador como: “qualquer substância, estrutura ou processo que pode ser medido no corpo ou seus produtos e influenciar ou prever a incidência de resultados ou doenças” (WHO, 2001). Uma definição ainda mais ampla leva em consideração não apenas a incidência e o resultado da doença, mas também os efeitos de tratamentos, intervenções e até mesmo a exposição ambiental não intencional, como produtos químicos ou nutrientes (Strimbu e Tavel, 2010).

A estrutura conceitual de biomarcadores tem evoluído com a rápida expansão da capacidade de análise genômica e proteômica. Alguns pesquisadores consideram um biomarcador de excelência como uma característica que pode ser medida objetivamente e descreve um estado biológico normal ou anormal em um organismo por meio da análise de células e macromoléculas como: DNA, RNA, proteína, peptídeo e modificações químicas de biomolécula. Os biomarcadores podem ser detectados e analisados nos tecidos; na circulação sanguínea e linfática; outros fluidos corporais como: Saliva; urina e fezes (IOM, 2012).

Para facilitar a compreensão, uso e as pesquisas por novos biomarcadores os mesmos podem ser classificados nas seguintes categorias:

Biomarcador Diagnóstico: Usado para identificar se um paciente tem uma condição específica de doença.

Biomarcador Preditivo: Prever a resposta a intervenções terapêuticas específicas.

Biomarcador Prognóstico: Visam informar sobre o risco de desfechos clínicos, como recorrência do câncer ou progressão da doença no futuro (Goossens, *et al*, 2015).

O estudo contínuo de novas estratégias para o diagnóstico precoce, definição do prognóstico e identificação de novos métodos terapêuticos é de grande interesse para vários tipos de câncer, incluindo o esofágico e gástrico.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

A ligação entre câncer e inflamação é alvo de pesquisas a décadas, pois achados histológicos de células inflamatórias são comuns em biópsias tumorais. Com isso, a ideia inicial de que o câncer seria um conjunto de células em proliferação desregulada tem sido substituída pelo conceito de microambiente tumoral (MAT). Este microambiente é constituído por células neoplásicas, células componentes do estroma circundante como: Fibroblastos e Células Endoteliais, além de Células Imunes Inatas (Macrófagos, Neutrófilos e outras) e Células Imunes Adaptativas (Linfócitos T e B). Neste microambiente, passa a existir interações entre células neoplásicas, não neoplásicas e citocinas que modulam esta interação. Devido a relação entre câncer e inflamação, biomarcadores inflamatórios são pesquisados como possíveis indicadores de evolução e desfecho em pacientes com neoplasia (Figueiredo, 2019).

Estudo realizado no Brasil na Universidade Federal do Pará, por Hage (2017), analisou citocinas no soro de pacientes com Câncer Gástrico. Os autores quantificaram proteínas inflamatórias candidatas a biomarcadores no soro de pacientes doentes e saudáveis (grupo controle) objetivando averiguar uma associação da expressão das citocinas em tumores gástricos com a Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Doença. Concluíram que algumas citocinas são potenciais biomarcadores para CG e que a análise de sobrevivência sugere que elevados níveis de IL-10 (Interleucina 10), G-CSF (Fator estimulador de colônias de granulócitos), GM-CSF (Fator estimulante de colônias de macrófagos e granulócitos) e VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular) no soro possam ser utilizados como biomarcadores de prognóstico dos pacientes com Câncer Gástrico.

Outros estudos avaliaram as populações celulares do sangue periférico e CE e CG.

O realizado por Saito, *et al* (2019), com 445 pacientes para determinar a associação entre contagem absoluta de Neutrófilos, Monócitos e Linfócitos no sangue periférico e o prognóstico de pacientes com Câncer Gástrico submetidos a cirurgia. Concluiu que prever o prognóstico pós-operatório dos pacientes é importante para o planejamento de tratamento ideal e que os valores absolutos das células estudadas estão associados ao prognóstico dos pacientes com CG. Destacaram que baixo valor absoluto de Linfócitos, e o aumento do valor absoluto de Neutrófilos ou Monócitos no pré-operatório estão relacionados ao mau prognóstico para CG.

Feng, *et al* (2018) investigaram o valor prognóstico da contagem absoluta de Neutrófilos, Linfócitos, Monócitos e Plaquetas em 3.243 pacientes com Câncer Gástrico com relação a Sobrevivência Global. Estabeleceu que alta contagem absoluta de Neutrófilos, Monócitos e Plaquetas e baixa contagem absoluta de Linfócitos estavam associadas a um mau prognóstico e menor sobrevivência em pacientes com CG.

Wen, *et al*, (2021) realizaram uma meta-análise incluindo 93 artigos e um total de 32.229 pacientes. Foi avaliado o valor prognóstico da contagem absoluta de Monócitos em tumores sólidos. Constataram que uma elevada contagem de Monócitos foi mais observada em indivíduos do gênero masculino e pacientes com histórico de tabagismo. Esta meta-análise concluiu que o valor elevado de Monócitos pode indicar pior resultado a longo prazo em cânceres (baixa sobrevivência global). Valor absoluto de Monócitos pode ser um biomarcador valioso para o prognóstico em pacientes com tumores sólidos.

Outras pesquisas incluíram a Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL), Razão de Monócito-Linfócito (RML) e Razão de Plaqueta-Linfócito (RPL). Abu-Shawar, *et al* (2019), avaliaram a relação entre células inflamatórias do sangue periférico e metástases do Câncer Gástrico em 502 pacientes. Também foram avaliados a contagem absoluta de Neutrófilos; Linfócitos; Eosinófilos; Monócitos. Destacaram que a contagem absoluta de Neutrófilos; Eosinófilos; RNL, RPL estão associados a metástases. Também avaliaram a Sobrevivência Global e concluíram que contagem absoluta de Neutrófilos; RNL; RPL e RML elevados estão associados a baixa Sobrevivência Global.

Zhu, *et al*, (2018) Analisaram 248 pacientes submetidos a gastrectomia curativa. Para avaliar a RNL e RPL pré-operatória na previsão de metástase do linfonodo e prognóstico em pacientes com Câncer Gástrico precoce. Os resultados apontaram que valores de RNL e RPL não puderam prever metástase do linfonodo em pacientes com CG precoce, nem sobrevivência nestes pacientes. Pelo contrário, destacaram que os valores de RNL e RPL pré-operatórios podem ser preditores para metástase do linfonodo e prognóstico em pacientes com CG avançados.

Szor, (2019) realizou pesquisa com 383 pacientes com CG. Concluiu que RNL de valor elevado é um fator de pior prognóstico, indicando menor sobrevivência global em pacientes com CG submetidos à gastrectomia com intuito curativo. Os valores elevados estavam associados com idade elevada, gênero masculino, plaquetose (trombocitose) e

tumores mais invasivos. O RNL pode ser utilizado como um biomarcador de baixo custo, obtido no hemograma, de forma simples e facilmente reprodutível.

Chen, *et al* (2019), realizou estudo no sul de Taiwan com 107 pacientes com Carcinoma de Células Escamosas de Esôfago (ESCC) utilizando dois escores prognósticos baseados em inflamação (RNL e RPL) que foram calculados e correlacionados com parâmetros clínico-patológicos, Sobrevivência Global e Sobrevivência Livre de Doença. Neste estudo, valores elevados de RNL e RPL foram representativos da agressividade do tumor e associados a uma baixa Sobrevivência Livre de Doença. Entretanto, a RPL elevada pode ser útil na prática clínica como valor prognóstico de baixa Sobrevivência Global.

Hirahara, N., *et al*, (2016) teve como objetivo estudar e avaliar o valor clínico de biomarcadores (RLM, RNL e RPL) em 147 pacientes submetidos à ressecção curativa para Câncer de Esôfago. Os autores realizaram análise de sobrevivência e prognóstico em pacientes idosos com 70 anos ou mais e não idosos com menos de 70 anos. Concluíram que o Razão Linfócito-Monócito RLM pré-operatório foi fator prognóstico em pacientes não idosos (<70), mas não em pacientes idosos (≥ 70). Um baixo RLM foi um preditor significativo e independente de má sobrevivência em pacientes não idosos. A RLM obtida de amostras de sangue periférico mostrou-se conveniente, econômico e prontamente disponível, podendo atuar como marcadores de sobrevivência no CE. Segundo os autores mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos precisos que afetam o prognóstico de pacientes com CE em idosos (≥ 70).

Hirahara, T., *et al*, (2019) investigou a Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL) e a Razão Plaqueta-Linfócito (RPL) em 175 pacientes com Câncer Gástrico avançado tratados com quimioterapia e também propuseram avaliar a utilidade clínica de um novo escore sanguíneo combinando o RNL e o RPL (escore RNL-RPL) como preditor da resposta a quimioterapia e prognóstico do CG. Segundo os autores a RNL tem utilidade clínica para prever a progressão do tumor e o prognóstico em pacientes com carcinoma gástrico e carcinoma de células escamosas do esôfago. A RPL está associada à agressividade do tumor em pacientes com várias neoplasias. Concluíram que o novo escore proposto é um marcador sanguíneo útil para prever respostas terapêuticas a quimioterapia e resultados de Sobrevivência Global em pacientes com CG.

Kim e Song, (2020) analisaram a RNL pré-operatório e pós-operatório como prognóstico em 1.227 pacientes com CG submetidos à cirurgia curativa. Concluíram que o RNL pré-operatório elevados, e especialmente se esta elevação for persistente no pós-operatório foram fatores prognósticos significativos para uma pior sobrevivência. Foi sugerido que a RNL deve ser incluída na avaliação operatória de rotina de pacientes com CG e que a identificação de pacientes de alto risco permitiria intervenção precoces possibilitando reduzir o risco de recidiva e melhorar os desfechos oncológicos.

Pirozzolo, *et al*, (2019) realizou uma meta-análise incluindo 20 estudos com um total de 6.457 pacientes. O valor de corte de RNL variou de 1,7 a 5,0. Este estudo demonstrou que RNL pré-operatório elevado está associado a pior sobrevivência no Câncer de Esôfago, como já foi sugerido em vários tipos de tumores sólidos. Destacou que seu uso na prática clínica ainda é subestimado e que são necessários mais estudos para avaliar o ponto de corte mais eficaz no prognóstico de sobrevivência e a relevância da RNL nas complicações pós-operatórias.

Ramos-Esquivel, *et al* (2018) realizou estudo em quatro hospitais da Costa Rica com um total de 381 pacientes com CG. Concluiu que uma RNL ≥ 5 ou RPL ≥ 350 foram associadas com baixa sobrevivência livre de doença e pior sobrevivência, independente do estágio clínico. Ainda Destacaram que essas associações foram raramente avaliadas em outras populações como as hispânicas que mostram importantes diferenças clínico-patológicas se comparados com pacientes asiáticos e caucasianos. Estudos futuros deveriam explorar o valor prognóstico desses biomarcadores a fim de incorporá-los à prática clínica.

No entanto, destaca-se que poucos estudos foram encontrados na literatura relacionando o valor prognóstico de células imunoinflamatórias de pacientes com CE e CG submetidos a cirurgia com Complicações Cirúrgicas (segundo classificação Clavien-Dindo) e Sobrevivência. O significado clínico da contagem absoluta de Leucócitos, Neutrófilos, Linfócitos, Monócitos e Plaquetas bem como das Razões Plaqueta Linfócito (RPL); Neutrófilo-Linfócito (RNL) e Monócito-Linfócito (RML) em pacientes com CE e CG permanece indefinido.

Cabe salientar que um biomarcador útil é aquele que consegue passar as informações que se deseja de uma maneira melhor, mais rápida ou mais barata do que as

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

abordagens existentes, além de ser aplicável, ou seja, a tecnologia deve ser acessível (Machado, 2017). É recente a utilização de biomarcadores analisados em laboratório, tal prática ainda está em desenvolvimento e sendo aperfeiçoada. O grande empecilho está em determinar a relação entre um biomarcador mensurável e resultados clínicos relevantes (Largura, 2020).

III OBJETIVOS

Explorar o hemograma como conjunto de avaliações das células do sangue em busca de novas interpretações relevantes ao ambiente hospitalar.

Estimar o valor prognóstico da contagem absoluta de Plaquetas, Leucócitos, Linfócitos, Neutrófilo e Monócitos do sangue periférico em doentes com Câncer de Esófago e Gástrico em relação as complicações cirúrgicas (classificação Clavien-Dindo) e sobrevivência dos pacientes.

Avaliar a importância prognóstica das Relações Neutrófilo-Linfócito (RNL), Relação Plaqueta-Linfócito (RPL) e a Relação Monócito-Linfócito (RML) associados as complicações cirúrgicas (classificação Clavien-Dindo) e sobrevivência dos pacientes.

IV MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 REVISÃO DA LITERATURA

Para este trabalho foi realizada uma revisão narrativa da literatura. As três principais bases de dados pesquisadas foram: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO.org). A escolha dessas bases foi realizada por serem de grande importância científica. Apesar da base de dados SciELO.org ser registrada na LILACS, pesquisou-se também na base SciELO.org, que envolve a América Latina, considerou-se que a sua inclusão propiciou maior abrangência à pesquisa ao permitir a adição de alguns artigos que não apareciam na base LILACS. Foi utilizada na busca dos trabalhos a combinação dos descritores, recorrendo-se para isso, aos operadores booleanos “and” e “or”.

Foram incluídos os estudos publicados nos últimos dez anos, com exceção de estudos científicos que tratavam de assuntos relevantes ao tema, mas eram anteriores ao período citado. Houve restrição quanto ao idioma, sendo utilizados o Inglês; Português e Espanhol.

Foram excluídos os artigos que não tratavam do tema, os estudos que não atendiam ao período fixado e publicações que não tratavam de pesquisa científica, os resumos de eventos, relatos de caso, editoriais e artigos de opinião e ainda os artigos que por ventura não estavam na íntegra. Os artigos que constavam em dois ou mais bancos de dados foram utilizados apenas uma única vez.

Além das bases de dados, foram realizadas pesquisas em livros, revistas e periódicos da área de saúde como: INCA, Revista de Medicina (USP), Revista Científica da DGS, Revista Portuguesa de Gastroenterologia, entre outros.

4.2 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

A pesquisa foi desenvolvida junto ao Grupo de Patologia e Terapêutica Experimental do Centro de Investigação do Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO- Porto) os dados foram coletados entre os dias 09 de Setembro a 31 de Outubro de

2019. Esta pesquisa baseou-se em um estudo retrospectivo, recolheu-se os dados de hemograma de doentes com Câncer de Esôfago e Câncer Gástrico submetidos a cirurgia, no período de 2016 a 2018. O seguimento foi realizado de 2016 a 2019. Desta análise, foram recolhidos os dados relativos à contagem absoluta dos seguintes parâmetros: Plaquetas; Leucócitos; Linfócitos; Neutrófilos e Monócitos. A partir destes valores foram definidas as seguintes razões: Neutrófilo-Linfócito (RNL); Plaqueta-Linfócito (RPL); Monócito-Linfócito (RML), dividindo cada valor da contagem Neutrófilo, Plaqueta e Monócito pela contagem de linfócitos, respectivamente. As unidades de medida de cada parâmetro são as referências do laboratório que realizou a determinação do hemograma (IPO-Porto)

Este trabalho recebeu o número 91/019 da Comissão de Ética e Saúde do IPO (CES IPO) Em respeito aos princípios éticos tais dados foram manipulados por um funcionário especializado sendo os dados pessoais dos pacientes omitidos para garantir a segurança e o sigilo dos mesmos. Desta forma, os nomes foram categorizados numericamente. Cabe salientar que todos os dados foram revisados para evitar possíveis erros de inserção. Por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi necessário a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram destacados 62 pacientes de ambos os gêneros; maiores de 18 anos; fazendo uso ou não de quimioterapia/radioterapia; submetidos a cirurgia. Os dados clínicos do último hemograma realizado pelo doente antes da cirurgia foram acrescentados em uma planilha de Excel e revisados.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS versão 25 fornecido pela Universidade Fernando Pessoa. Para avaliar a associação (sensibilidade e especificidade) entre os parâmetros hematológicos e as complicações cirúrgicas foi utilizado o teste estatístico das curvas de ROC (*Receiver Operating Characteristic*). As complicações cirúrgicas foram definidas conforme a classificação Clavien-Dindo (Categorizados em: 0 sem complicação; 1 - grau I; 2 grau II; 3 grau IIIa; 4 grau IIIb; 5 grau IVa; 6 grau IVb; 7 grau V, correspondendo ao óbito do paciente).

Os parâmetros anteriores também foram analisados de acordo com a diferença das datas da cirurgia e do último hemograma categorizados em: menor ou igual a 30 dias e maior a 30 dias.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

Para análise da associação dos parâmetros hematológicos e a sobrevivência global, foi obtida a mediana para determinar o ponto de corte para cada parâmetro hematológico e utilizou-se o teste *Kaplan-Meier* e a comparação entre as curvas foi obtida pelo teste de *Log-Rank (Mantel-Cox)*. O valor de “p” foi considerado estatisticamente significativo em 5% ($p=0,05$).

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

V RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 62 pacientes de ambos os sexos no período de 2016 a 2018; categorizados numericamente de 1 a 62; maiores de 18 anos, com idades entre 44 a 87 anos; classificados em Câncer Esofágico e Gástrico; com ou sem complicações cirúrgicas conforme a classificação Clavien-Dindo. Na tabela 03 são apresentadas as características clínicas gerais dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 03: Características Clínicas dos Pacientes (n=62)

	n	%
GÊNERO		
Masculino	43	(69,36)
Feminino	19	(30,64)
IDADE		
Média	67 anos	
TIPO DE CÂNCER		
Esófago (CE)	12	(19,35)
Gástrico (CG)	50	(80,65)
GENERO POR TIPO DE CÂNCER		
Masculino (CE)	10	(83,3)
Feminino (CE)	02	(16,7)
Masculino (CG)	33	(66)
Feminino (CG)	17	(34)
COMPLICAÇÕES CIRURGICAS POR TIPO DE CÂNCER		
Não (CE)	03	(25)
Sim (CE)	09	(75)
Não (CG)	25	(50)
Sim (CG)	25	(50)
CLASSIFICAÇÃO CLAVIEN-DINDO		
Sem Complicações	28	(45,16)
Grau I	02	(3,22)
Grau II	17	(27,42)
Grau III a	07	(11,3)
Grau III b	02	(3,22)
Grau IV a	02	(3,22)
Grau IV b	01	(1,61)
Grau V	03	(4,84)
STATUS DO PACIENTE POR TIPO DE CÂNCER		
Vivo (CE)	06	(50)
Óbito (CE)	06	(50)
Vivo (CG)	30	(60)
Óbito (CG)	20	(40)
DIF. DATA CIRURGIA E HEMOGRAMA (Dias)		
≤ 30	38	(61,30)
> 30	24	(38,70)

Para efeito de tratamento estatístico e devido ao número limitado de pacientes os dois tipos de cânceres foram agrupados. A maior prevalência entre os cânceres foi do gênero masculino (69,36%). A idade média dos pacientes foi de 67 anos, sendo que o Câncer Gástrico (80,65%) teve maior incidência que o Câncer de Esôfago (19,35%). A maioria dos pacientes teve complicações cirúrgicas (54,84%). Até a última data de seguimento (final de 2019) 58,07% dos pacientes estavam vivos (Tabela 03).

5.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E AS COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

A partir da contagem absoluta dos parâmetros hematológicos estudados: Plaquetas, Leucócitos, Linfócitos, Neutrófilos e Monócitos foi realizada a análise de curva ROC para verificar se havia uma associação entre estes parâmetros e as complicações cirúrgicas, observadas após a cirurgia. Conforme se observa pelas curvas ROC (Figura 01) nenhum dos parâmetros analisados revelou valores de sensibilidade e especificidade que permitam associar à ocorrência de complicações cirúrgicas.

O mesmo se observou relativamente a Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL); Razão Plaquetas/Linfócitos (RPL); Razão Monócito/Linfócitos (RML). Conforme se pode observar pelas curvas da figura 02 estas razões não se associaram com as complicações cirúrgicas.

Novas análises de curva ROC foram realizadas de acordo com a categorização da diferença das datas da cirurgia e do último hemograma: ≤ 30 dias e >30 dias. Tanto para as contagens absolutas das Plaquetas; Leucócitos; Linfócitos; Neutrófilo e Monócitos (figura 03 e 04) como para as razões acima referidas (figura 05 e 06). Não foram encontrados valores de sensibilidade e especificidade para a ocorrência de complicações cirúrgicas, no grupo de hemogramas mais recentes ou no grupo de hemogramas mais antigos.

Uma exceção foi observada relativamente a contagem das Plaquetas (figura 4, gráfico A), onde foi encontrada uma associação entre o risco aumentado de ter complicações cirúrgicas e a baixa quantidade de Plaquetas em pacientes que realizaram os exames de hemograma superior a 30 dias antes da cirurgia. Desta forma, encontramos que os pacientes com valores inferiores a 246 mil Plaquetas, podem desenvolver

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

complicações cirúrgicas, com uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 73,7%
(Tabela 04).

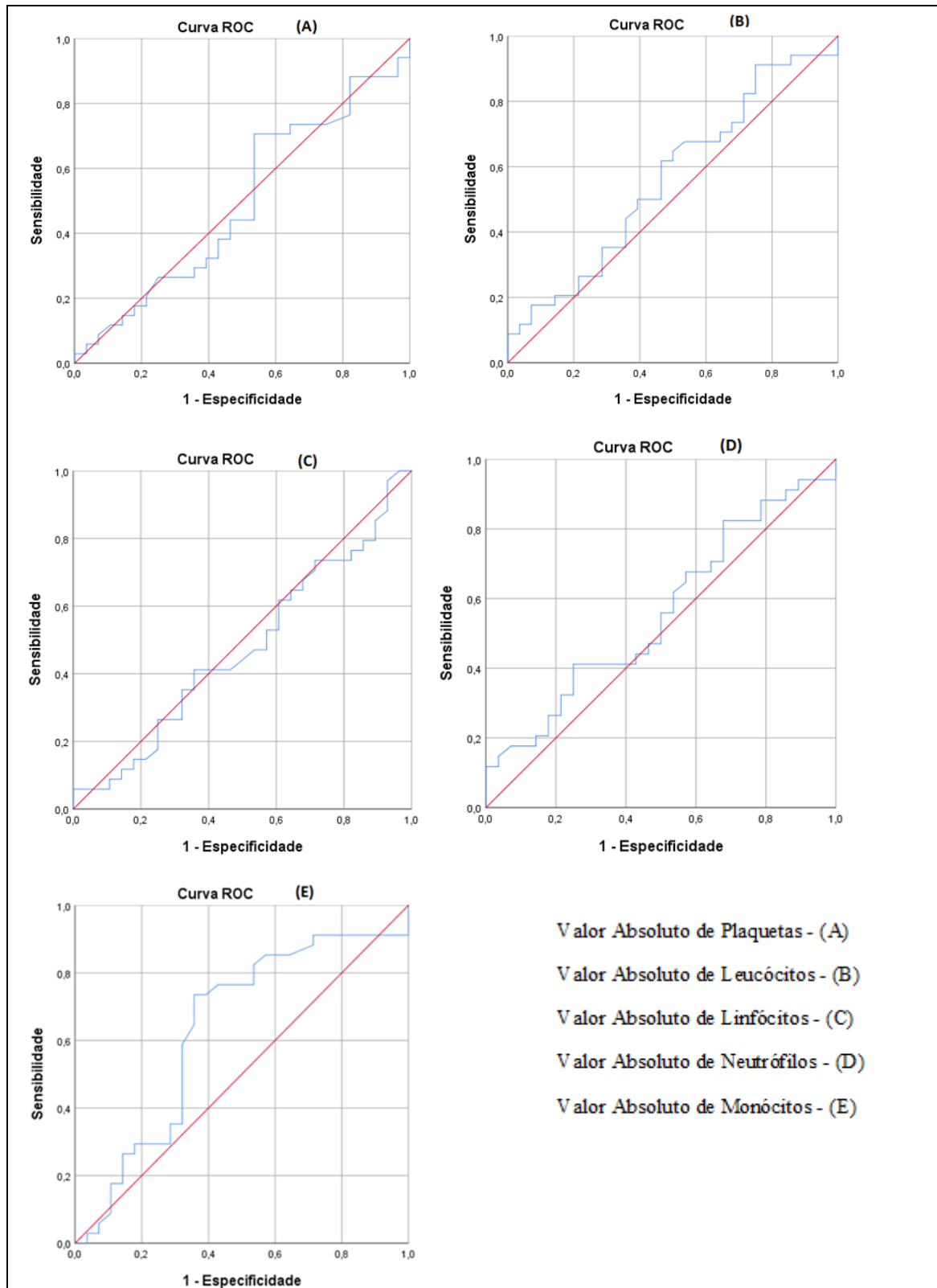


Figura 01 - Curva ROC dos valores absolutos de Plaquetas; Leucócitos; Linfócitos; Neutrófilo e Monócitos e complicações cirúrgicas.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

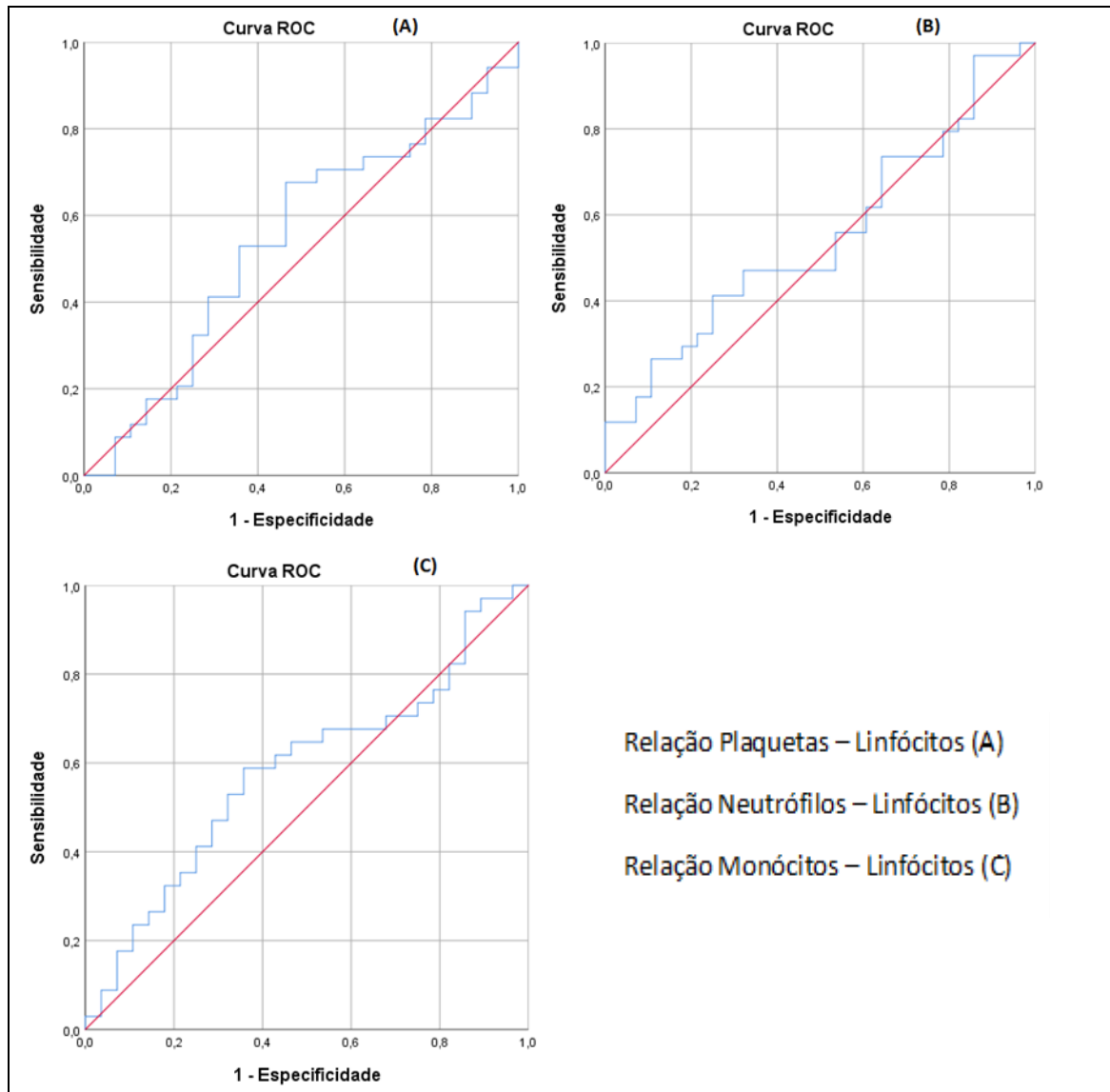


Figura 02 - Curva ROC de RNL; RPL; RML, com as complicações cirúrgicas.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

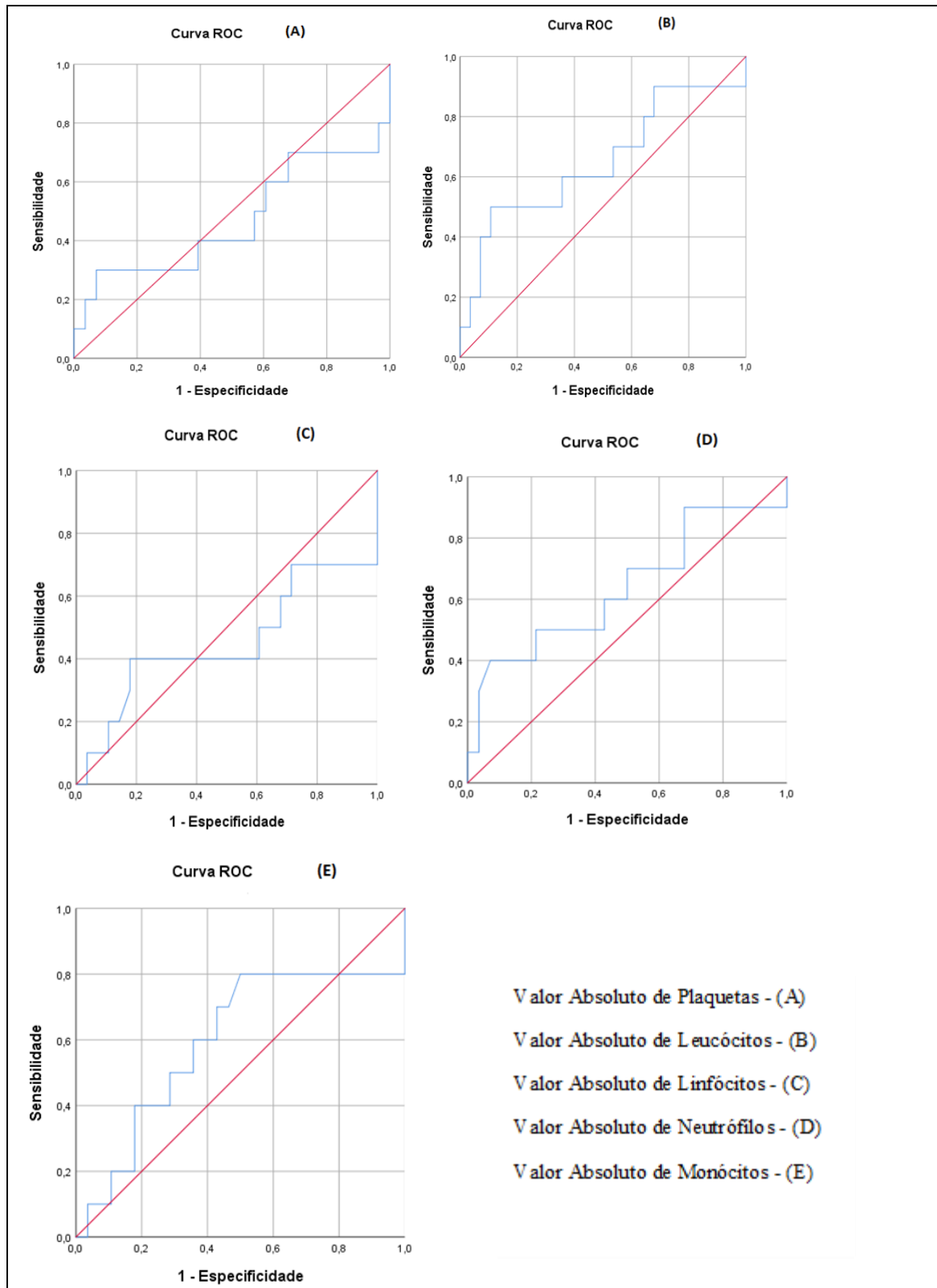


Figura 03: Curva ROC contagem absoluta de Plaquetas; Leucócitos; Linfócitos; Neutrófilo e Monócitos em relação a complicações cirúrgicas, hemogramas menor ou igual 30 dias.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

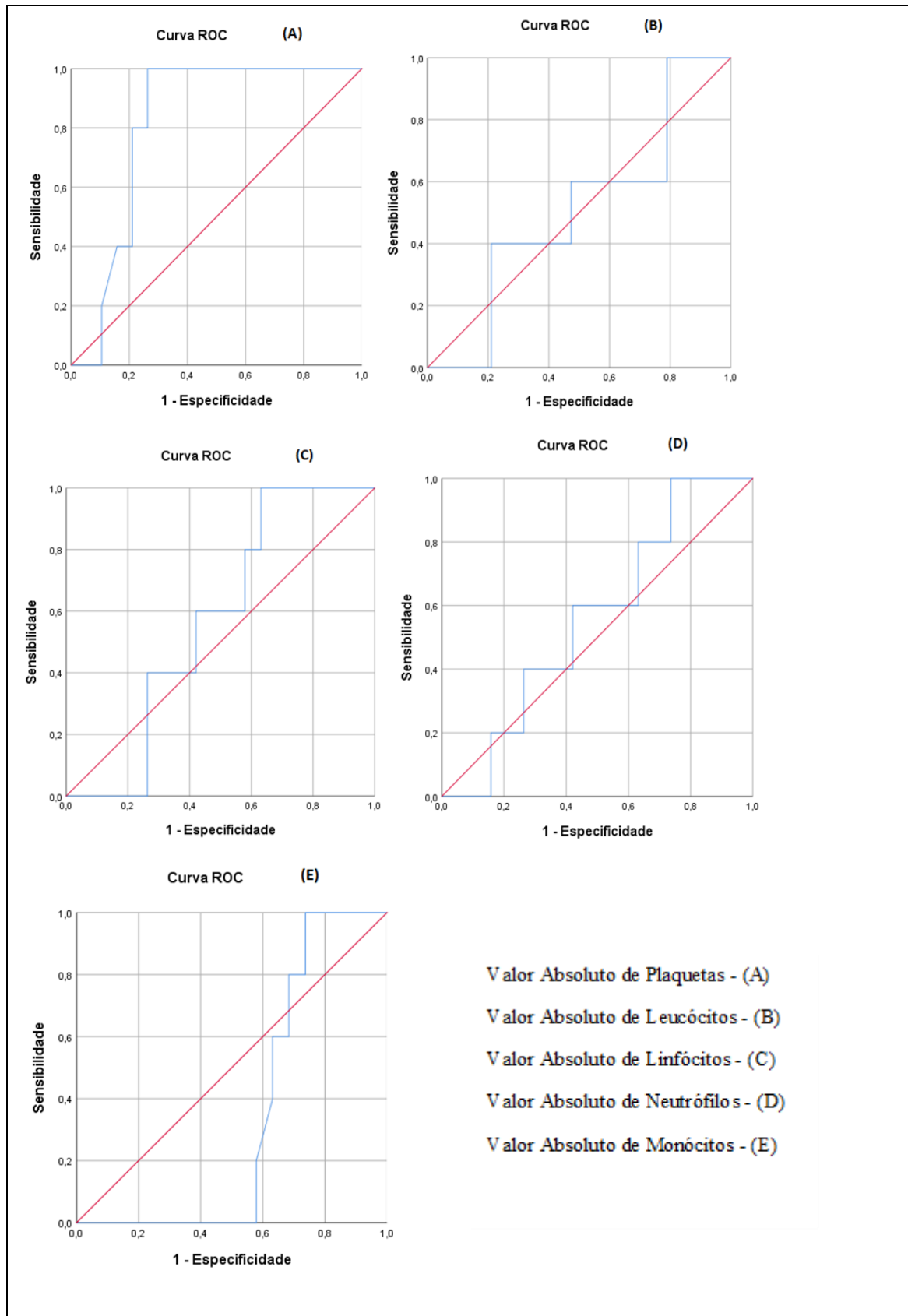


Figura 04: Curva ROC dos valores absolutos de Plaquetas; Leucócitos; Linfócitos; Neutrófilo e Monócitos em relação a complicações cirúrgicas para hemogramas, maior 30 dias.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

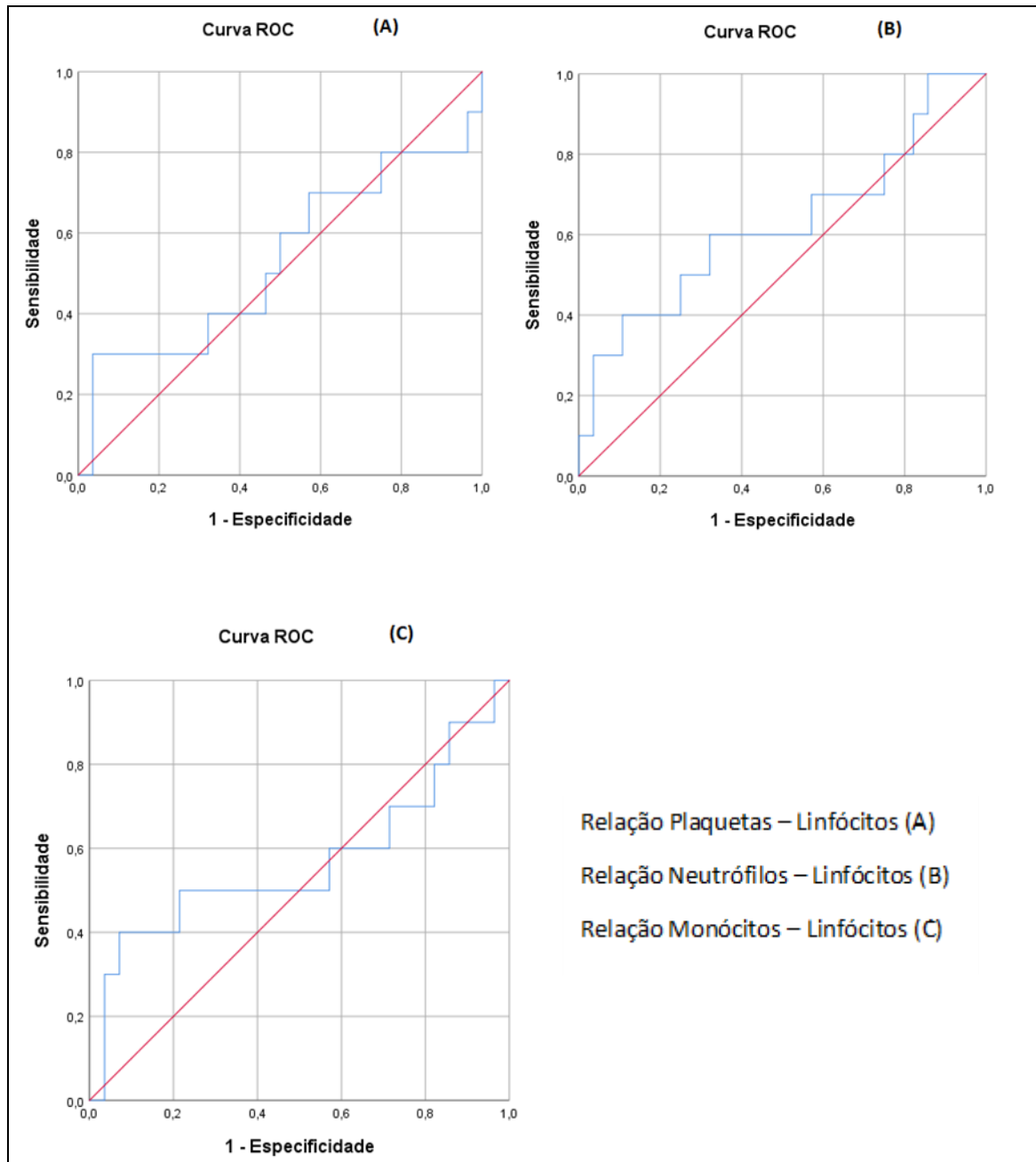


Figura 05: Curva ROC de RNL; RPL; RML em relação a complicações cirúrgicas para hemogramas, menor ou igual que 30 dias.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

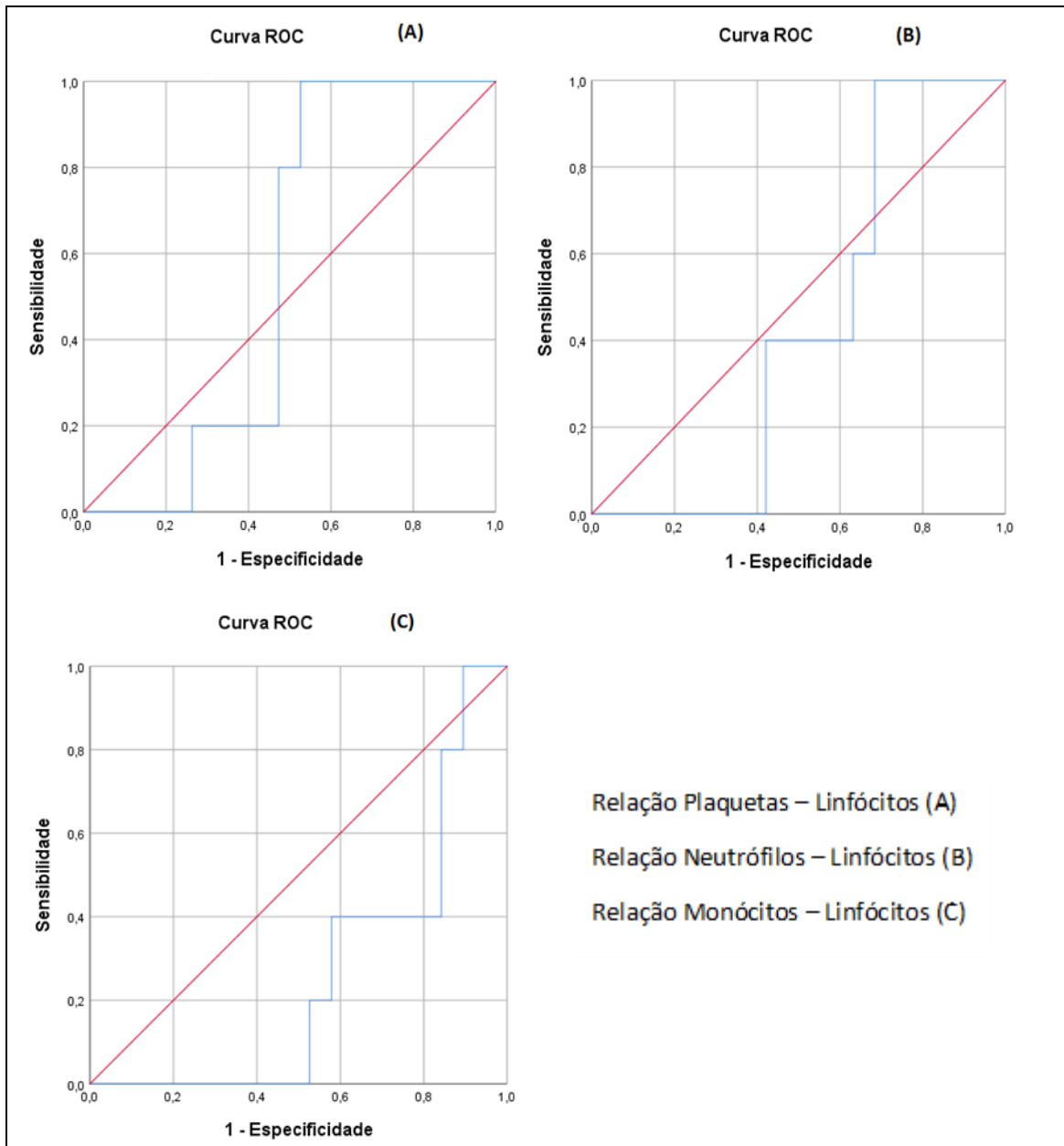


Figura 06: Curva ROC de RNL; RPL; RML, em relação a complicações cirúrgicas para hemogramas, maior que 30 dias.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

Tabela 04: Valores absolutos de Plaquetas obtidos no cálculo das curvas ROC

Positivo se maior ou igual a ^b	Sensibilidade	1 - Especificidade
121,00	1,000	1,000
140,00	1,000	,947
164,50	1,000	,895
176,00	1,000	,842
182,00	1,000	,737
186,50	1,000	,684
197,00	1,000	,632
207,50	1,000	,579
211,50	1,000	,526
217,50	1,000	,474
225,50	1,000	,421
232,50	1,000	,368
240,00	1,000	,316
246,00	1,000	,263
253,00	,800	,263
263,50	,800	,211
283,00	,600	,211
298,00	,400	,211
309,50	,400	,158
337,50	,200	,105
362,50	,000	,105
384,00	,000	,053
400,00	,000	,000

5.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E A SOBREVIVÊNCIA

Para as análises de sobrevivência foi utilizado como valor a mediana das contagens absolutas de Plaquetas; Leucócitos; Linfócitos; Neutrófilos e Monócitos, bem como das razões RNL; RPL; RML conforme tabela 05, nesta tabela são apresentados os valores “*Cut-off*” para os parâmetros hematológicos estudados.

Tabela 05: Valores de “*Cut-off*” (mediana) dos Parâmetros Hematológicos

Parâmetros Hematológicos	Mediana	Valores Mín - Máx	*Valores de Referência Mín - Máx	Unidade
Leucócitos	6,95	2,33 – 16,83	4,0 – 11,00	x10 ⁹ /L
Neutrófilos	4,25	1,47 – 15,44	2,00 – 7,50	x10 ⁹ /L
Linfócitos	1,75	0,5 – 3,43	1,50 – 4,00	x10 ⁹ /L
Monócitos	0,64	0,11 – 1,73	0,20 – 0,80	x10 ⁹ /L
Plaquetas	237,50	62 – 579	150 – 400	x10 ⁹ /L
RML	0,36	0,20 – 0,87	–	–
RNL	2,43	0,81 – 25,31	–	–
RPL	135,84	22,71 – 384,06	–	–

*Valores de referência utilizados pelo Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO).

As observações sobre a sobrevivência foram inicialmente realizadas quanto a associação com as complicações cirúrgicas. Os pacientes foram classificados em: 0 e 1 respectivamente, sem complicações e com complicações cirúrgicas. Segundo a figura 07 A, os pacientes sem complicações cirúrgicas tiveram melhor sobrevivência que os pacientes com complicações (p=0,044). A associação entre a classificação de Clavien-Dindo e sobrevivência global (figura 07 B) confirmou o que já havia sido proposto quando a classificação foi estabelecida, ou seja, a numeração em ordem crescente corresponde ao aumento da complicação cirúrgica. O gráfico mostra que quanto menor a classificação Clavien-Dindo, melhor a sobrevivência (p<0,001).

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

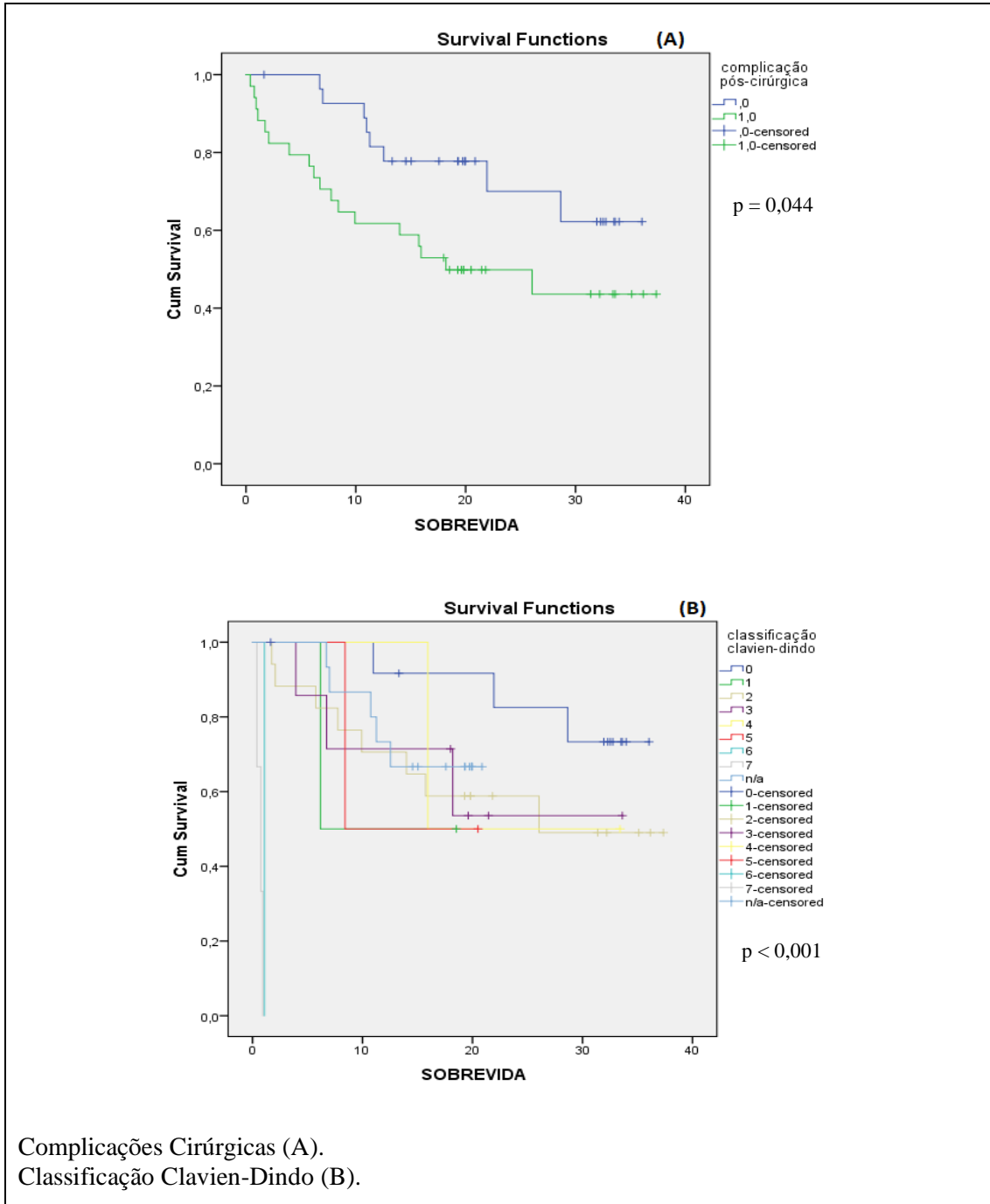


Figura 07: Análise de sobrevivência em relação a ocorrência de Complicações Cirúrgicas e a classificação Clavier-Dindo.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

Para a análise da associação entre os parâmetros hematológicos e a sobrevivência, cada parâmetro foi categorizado em baixo e alto, em função da mediana (valor *cut-off*) dos respectivos valores absolutos. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas em algumas das associações. No entanto, ao observar os dados de sobrevivência associados aos valores absolutos de Leucócitos ($p=0,388$); Neutrófilos ($p = 0,335$); Monócitos ($p = 0,131$) e Plaquetas ($p = 0,418$), verificou-se que valores acima dos *cut-off* estavam relacionados a pior sobrevivência. Pelo contrário, o gráfico relativo ao valor absoluto de Linfócitos ($p = 0,105$), mostrou-se de forma diferente, pacientes com valores mais altos de linfócitos (valores acima do ponto de corte) apresentaram melhor sobrevivência (Figura 08).

A associação entre sobrevivência e as razões propostas neste estudo, RML ($p = 0,683$); RNL ($p = 0,307$); e RPL ($p=0,124$), indicaram que os valores superiores ao *cut-off* estavam relacionados com menor sobrevivência dos pacientes. (Figura 09).

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

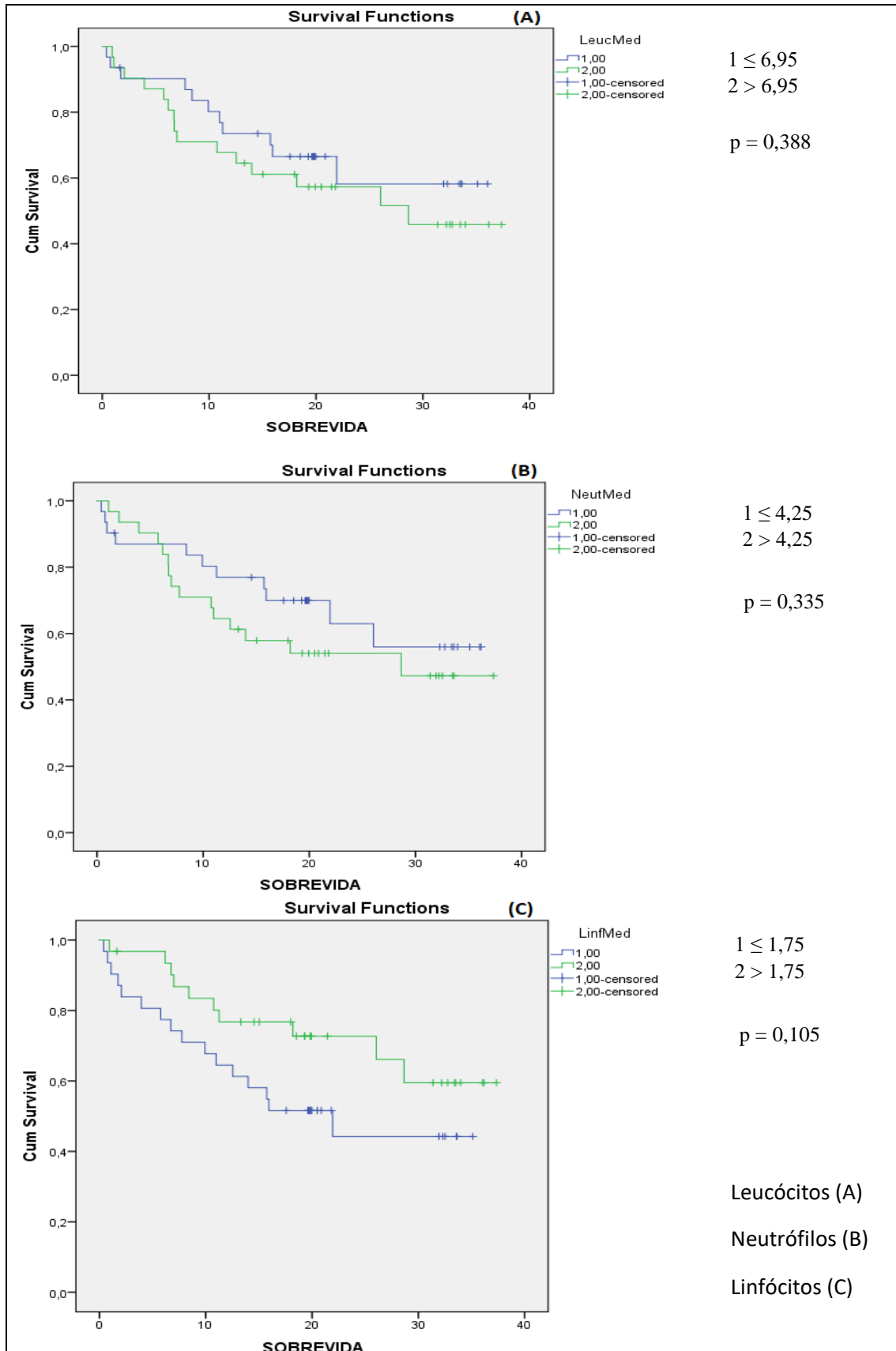


Figura 08: Análise de sobrevivência em relação ao valor absoluto de Leucócitos, Neutrófilos, Linfócitos, Monócitos e Plaquetas.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

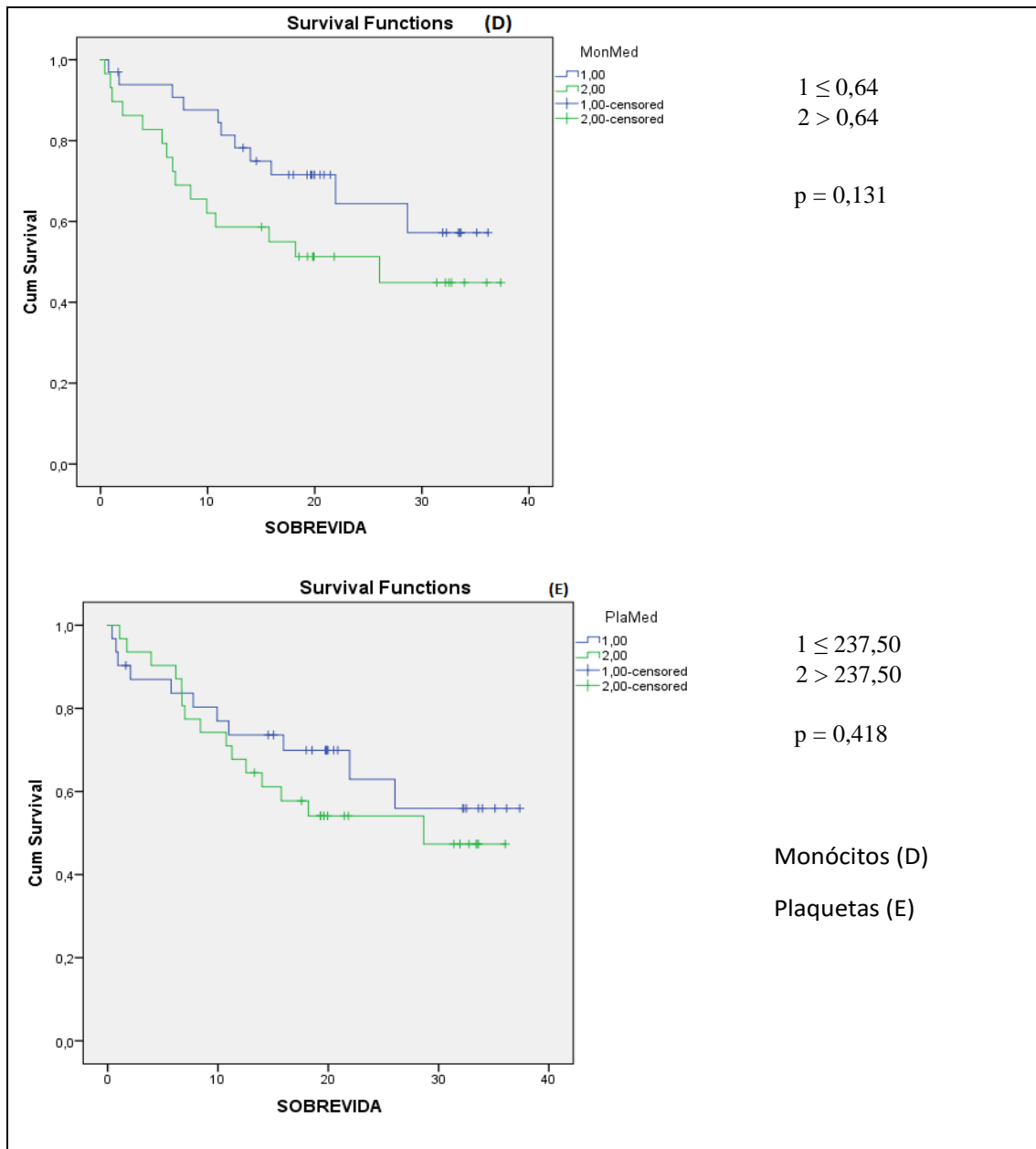


Figura 08: (Continuação): Análise de sobrevivência em relação ao valor absoluto de Leucócitos, Neutrófilos, Linfócitos, Monócitos e Plaquetas.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

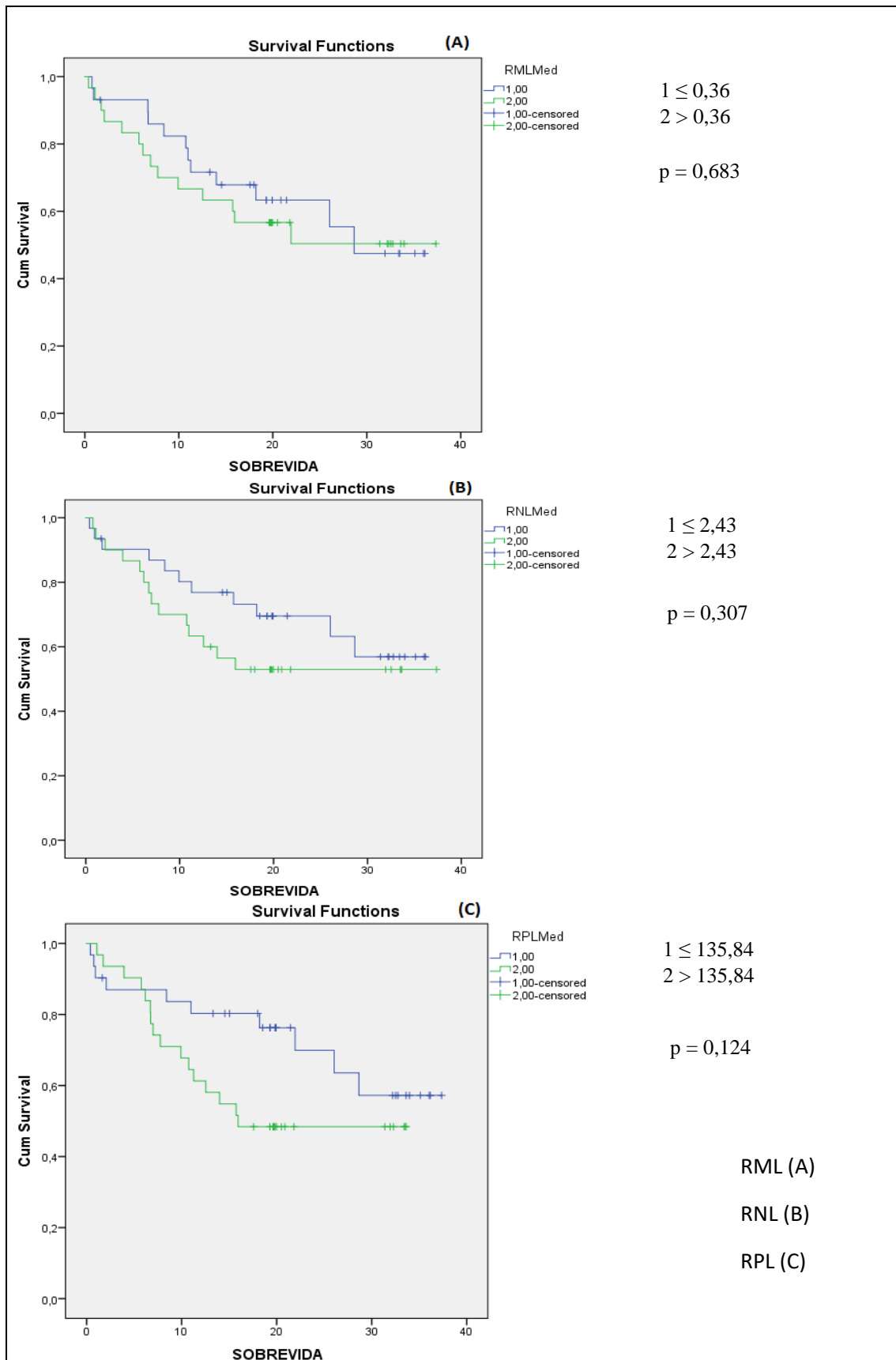


Figura 09: Análise de sobrevivência em relação aos valores absolutos de RML; RNL; RPL.

VI DISCUSSÃO

Os dados epidemiológicos fornecidos pela OMS apontam o CE como o 8º câncer diagnosticado com maior frequência e o 6º principal causador de mortes pela doença em ambos os sexos. O CG é uma das principais causas de mortalidade relacionada ao câncer, tornando-o ainda o 5º câncer diagnosticado com mais frequência e a 4ª principal causa de mortes por câncer em ambos os sexos. Desta forma, pode-se observar que o CG é mais prevalente do que o CE. No Brasil o CE é o 18º tipo mais frequente e o CG o 9º câncer diagnosticado com mais frequência. Em Portugal, considerando as doenças oncológicas, o CE ocupa a 22ª posição e o CG com elevadas taxas de incidência, ocupando a 6ª colocação. Em ambos os países CE e CG são mais frequentes entre os homens com idade elevada (GLOBOCAN, 2020).

O presente estudo, realizado com 62 pacientes do IPO-Porto, apresentou similaridade com os dados da OMS, do Brasil e Portugal. Foram 12 pacientes com CE (19,35%) e 50 pacientes com CG (80,65%). A média de idade foi de 67 anos, compatível com dados apresentados pelos órgãos oficiais de saúde (SNS, INCA, OMS) que apontam a idade como um dos principais fatores de risco para desenvolver CE e CG. Pode-se verificar que o acúmulo de exposições a fatores de risco ambientais (exposição ocupacional às radiações, agentes químicos e pesticidas.) e comportamentais (fumo, álcool, sedentarismo, alimentação inadequada) ao longo da vida e as próprias alterações biológicas no organismo podem influenciar, desencadeando o câncer. Além disso, o processo de formação do câncer, em geral, acontece lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa se prolifere e dê origem a um tumor visível (Baú e Huth, 2013).

Entretanto, segundo análises do Observatório de Oncologia (2019), nas últimas décadas vem aumentando as taxas de incidência e mortalidade por câncer na população com menos de 50 anos. Esta situação é particularmente importante ao considerar que todos os cânceres analisados que apresentaram aumento da incidência ou da mortalidade na população com menos de 50 anos estão fortemente associados com um ou mais fatores de risco relacionados ao estilo de vida. Desse modo, parte significativa dos casos incidentes e óbitos por câncer nesta população poderiam ter sido evitados. Sendo necessário a implementação de políticas públicas voltadas para a redução dos fatores de

risco relacionados ao estilo de vida, principalmente fumo, álcool e alimentação inadequada.

Outro dado que deve ser observado é que com o passar do tempo o Sistema Imunológico do idoso vai se tornando enfraquecido, com a diminuição de sua função. Essas alterações no Sistema Imunológico, naturais da idade, são denominadas de imunossenescência. Como consequência deste processo, o corpo vai perdendo a capacidade de responder aos danos celulares e as infecções. Além disso, também ocorre uma diminuição na capacidade de produzir anticorpos. No indivíduo idoso ainda ocorre um fenômeno de inflamação de baixo grau, que é chamada de *Inflammaging* (do inglês) e isso também pode ser um fator que contribui para o risco de câncer (Navarro, 2019).

Ostan, *et al*, (2015) estabeleceram em suas pesquisas que um estado de inflamação sistêmica crônica de baixo nível era uma característica predominante do envelhecimento humano, aumentando o risco de câncer e que afetava todos os estádios do câncer. Destacaram que uma alimentação balanceada poderia trazer benefícios à saúde prevenindo o risco de doenças, e facilitando a recuperação e a sobrevivência. A dieta mediterrânea teria um papel benéfico e preventivo no aparecimento de câncer e outras doenças associadas ao aumento do nível de inflamação, dano oxidativo e angiogênese. Lian, *et al*, (2020) em seus estudos envolvendo a imunossenescência e o desenvolvimento do câncer, observou que é necessário compreender melhor o impacto da imunossenescência na progressão tumoral e compreender melhor seu papel no tratamento e na condução da progressão tumoral. Como exemplo, a redução da produção de células T causada pela degeneração tímica pode ser alterada por meio da intervenção com fatores imunorreguladores (suplementação de IL-7), restaurando assim a produção de células T e a função tímica.

Ainda segundo os dados obtidos pela investigação a maior incidência de CE e CG foi em indivíduos do gênero masculino. Esta prevalência pode estar relacionada a aspectos estruturais da sociedade, que embora tenha registrado avanços no tocante a igualdade de gêneros, permanece mais permissiva aos homens certos hábitos comportamentais como o consumo de álcool e tabaco. Embora Dados recentes apontam que o consumo de álcool e tabaco estejam aumentando entre mulheres. (SNS-2019a; Loconte, *et al*, 2018)

Os tumores têm sido um problema mundial há séculos, não apenas devido às suas características biológicas complexas, mas também à dificuldade de diagnóstico precoce. Embora existam certos indicadores bioquímicos e imunológicos, que são utilizados no diagnóstico precoce de alguns tumores, estes possuem limitações. Novos indicadores laboratoriais rápidos e econômicos são urgentemente necessários para a triagem clínica e o diagnóstico precoce. (Chen, *et al*, 2021) Neste contexto, o hemograma é explorado por ser um dos exames mais solicitados, sendo considerado um exame rápido, de baixo custo, minimamente invasivo e que causa pouco desconforto ao paciente, possuindo grande importância no conjunto de dados que devem ser considerados para o diagnóstico médico, no controle evolutivo das doenças infecciosas e das doenças crônicas, acompanhamento de quimioterapia e radioterapia, entre outros. (Guimarães, *et al*, 2011; Failace, *et al*, 2009) Alguns índices prognósticos baseados em células imunoinflamatórias estão sendo propostos e avaliados em diversos tipos de tumores como: Linfócitos; Plaquetas; RNL; RPL; RML; entre outros (Abu-Shawer, *et al* 2019; Saito, *et al* 2019; Szor, 2019;) Desta forma, a utilização de dados encontrados no hemograma não implicaria em sobrecarga no sistema de saúde.

É importante realizar o hemograma com antecedência, o quanto antes da cirurgia, pois se ocorrer alguma necessidade de avaliação médica complementar com relação a alterações no exame (anemia, glicose alterada, trombocitopenia), tem-se tempo hábil de realização do tratamento. (Spiandorello, 2015). Não foi encontrada durante a pesquisa nenhuma norma quanto a validade do hemograma, tal validade estaria sujeita a critérios médicos, baseada em alguns parâmetros como a finalidade do exame (cirurgia ou uma avaliação de rotina) e as condições gerais do paciente. Para cirurgias, geralmente são aceitos exames até 03 meses de validade e nos exames de avaliação de rotina, 06 meses. Feng, *et al* (2018), estabeleceram exame de sangue pré-operatório realizado dentro de 7 dias antes da cirurgia. Chen, *et al*, (2021) utilizaram dados laboratoriais gerados dentro de 2 semanas antes da cirurgia, obtidos do sistema de informações hospitalares. Szor (2019) incluiu em sua pesquisa pacientes com hemograma disponível em um período de até 100 dias antes da cirurgia.

Com relação a associação entre os Parâmetros Hematológicos e as Complicações Cirúrgicas nenhum das variáveis analisadas revelou valores de sensibilidade e especificidade que permitam associar à ocorrência de complicações

cirúrgicas. Uma exceção foi observada relativamente a contagem das Plaquetas, que são pequenas células anucleadas presentes no organismo humano, seu papel típico na hemostasia primária é bem descrito na literatura. (Menter, *et al.*, 2017; Catani, *et al.*, 2020). Evidências sugerem que elas têm papéis criticamente importantes na progressão do câncer e inflamação, e a contagem elevada de plaquetas está associada ao desenvolvimento do câncer, pois podem promover seu crescimento e aumentar a angiogênese via VEGF, dando suporte à metástase tumoral. Já no sistema circulatório as Plaquetas atuam como “guardiãs” das células tumorais evitando sua identificação e eliminação pelo Sistema Imune (as células cancerosas podem se ligar as plaquetas e formar agregados visando proteger-se de células NK existentes na circulação sanguínea). (Feng, 2018; Palacios-Acedo, *et al.*, 2019)

Entretanto, neste estudo, foi encontrada uma associação entre o risco aumentado de ter complicações cirúrgicas e a baixa quantidade de Plaquetas em pacientes que realizaram os exames de hemograma superior a 30 dias antes da cirurgia. Desta forma, valores inferiores a quantidade de $246 \times 10^9/L$ Plaquetas equivalem a uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 73,7% de prováveis complicações cirúrgicas. Não foi encontrado na literatura nenhum estudo específico sobre o assunto.

Pode-se inferir que o resultado da pesquisa pode estar relacionado aos pacientes. No hemograma os valores de referência variam de acordo com o laboratório, mas no geral, os valores normais para Plaquetas são 150 a $450 \times 10^9/L$. Embora os níveis abaixo de $246 \times 10^9/L$ de plaquetas encontrados na pesquisa não possam ser considerados como trombocitopenia, níveis baixos de Plaquetas podem afetar o paciente principalmente na cirurgia e no pós-cirúrgico no tocante a intercorrências, como hemorragias e maior tempo para cicatrização, (Instituto ONCOGUIA, 2020b) refletindo na classificação de complicações cirúrgicas, aumentando o tempo de hospitalização e recuperação.

Os casos de CE e CG são geralmente diagnosticados em fase avançada da doença e o paciente pode apresentar sintomas como disfagia, náuseas e dores abdominais, dificultando a alimentação, o que pode gerar anemias e perda de peso (Hospital Sírio Libanês, 2019a). Além disso, muitos pacientes têm necessidade de terapias neoadjuvantes. Estes problemas podem levar a uma queda nos valores absolutos de células imunoinflamatórias, incluído as plaquetas, levando a um tempo mais prolongado de internação hospitalar para que os níveis voltem ao normal (Macêdo, 2018).

Os pacientes, principalmente idosos, podem apresentar outras condições clínicas não favoráveis à cirurgia como alterações na pressão arterial e diabetes, sendo necessário um tratamento prévio, o que acarreta maior tempo de internação. Durante este período, pode ocorrer que o estado de saúde do paciente se agrave, necessitando de procedimento cirúrgico de emergência, sem a realização de novo hemograma (Gouveia, 2019). Todas estas situações podem ter relação com o fato do hemograma ter sido realizado a mais de 30 dias e a contagem absoluta de plaquetas baixa.

Com relação a associação entre os Parâmetros Hematológicos e a Sobrevivência, as análises dos gráficos indicaram que os valores absolutos de Leucócitos; Neutrófilos; Monócitos e Plaquetas, apesar de não se observarem diferenças estatisticamente significativas, havia uma tendência para os casos com valores acima do *cut-off* apresentarem pior sobrevivência. O inverso aconteceu com o valor absoluto de Linfócitos, pacientes com valores acima do ponto de corte apresentaram melhor sobrevivência. Os resultados do presente trabalho estão de acordo com o exposto em diversos estudos, demonstrando que contagem absoluta de Leucócitos, Neutrófilos, Linfócitos, Monócitos e Plaquetas podem ser utilizados como biomarcadores em CE e CG (Feng, *et al*, 2018; Saito, *et al*, 2019; Wen, *et al*, 2021).

Conforme exposto no subcapítulo Microambiente Tumoral e Células do Sistema Imune, o Sistema Imune atua na eliminação de células tumorais, mas durante a Imunoedição ocorre o desenvolvimento de um microambiente tumoral imunossupressor. Assim alguns tipos de células passam a ser pró-tumorais, contribuindo no desenvolvimento e propagação do tumor. Plaquetas, Neutrófilos, Monócitos são exemplos. Células neoplásicas podem evadir da resposta imune fazendo com que Linfócitos (antitumorais) tenham suas funções suprimidas, diminuindo a produção de citocinas (por exemplo, IFN- γ), acelerando sua apoptose e reduzindo a proliferação das células T efectoras. Desta forma, o decréscimo do número de Linfócitos levará a uma pior resposta antitumoral, refletindo em pior sobrevivência.

Quanto a associação entre sobrevivência e as razões propostas neste estudo, RML; RNL; e RPL, os gráficos indicaram que os valores acima do *cut-off* estavam relacionados com a menor sobrevivência dos pacientes, apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas. Estes achados assemelham-se com os descritos na

literatura. podendo ser utilizados como biomarcadores em CE e CG (Zhu, *et al*, 2018; Abu- Shaver, *et al*, 2019; Szor, 2019; Kim e Song, 2020).

O estudo utilizou como ponto de corte para as variáveis os valores obtidos nas curvas ROC, quanto a associação com as Complicações cirúrgicas e a mediana quanto a associação com a sobrevivência. No entanto, analisando outras pesquisas foi possível verificar que diferentes valores de corte são considerados para avaliação de populações semelhantes. Szor, (2019) utilizou em sua pesquisa a Curva de Lausen para cálculo do valor de corte. Feng, et al, (2018) fizeram uso do software X Tile. Chen, et al, (2021) também utilizaram as curvas ROC para selecionar valores de corte ideais. Isso leva a uma variação nos valores de corte, o que causa dificuldades em analisar diversos estudos.

VII CONCLUSÃO

Alguns dos resultados obtidos durante o estudo, assemelham-se ao classicamente presente na literatura, como a idade avançada em pacientes com CE e CG (média de 67 anos) e maior incidência em indivíduos do gênero masculino.

Em relação à associação entre os parâmetros hematológicos e a sobrevivência, os resultados são igualmente concordantes com o descrito na literatura. Apenas o aumento da contagem de Linfócitos se associa a um melhor prognóstico contrariamente a todos os outros parâmetros estudados.

Relativamente a associação destes parâmetros e ocorrência de complicações cirúrgicas (segundo classificação Clavien-Dindo), apenas o valor absoluto das Plaquetas em hemogramas de pacientes com o exame superior a 30 dias antes da cirurgia revelou uma associação. Valores abaixo de $246 \times 10^9/L$, apresentaram sensibilidade de 100% e especificidade de 73,7% para prováveis complicações cirúrgicas.

Estes resultados sugerem a necessidade de realizar mais estudos, com maior número de pacientes e protocolos terapêuticos homogêneos, de forma a explorar o valor prognóstico destes biomarcadores, possibilitando a sua incorporação na prática clínica.

Destaca-se a importância do hemograma no pré-operatório por trazer informações valiosas sobre o estado do paciente e dispensa procedimentos muito invasivos para sua obtenção, além de ser de baixo custo.

Este trabalho teve algumas limitações: Foi uma análise retrospectiva com tamanho amostral relativamente limitado; não foram recolhidos dados relativos a utilização ou não de tratamento neoadjuvante; o valor de corte pode ser calculado por meio de diversos métodos, incluindo Curva ROC e valor mediano e que o método utilizado para cálculo deste valor é motivo de discussão na literatura e que foge do objetivo compará-los nesta pesquisa; o valor prognóstico dos parâmetros hematológicos após a cirurgia não foi avaliado.

REFERÊNCIAS

- Abbas, A. K., *et al.* (2015). *Imunologia Celular e Molecular*. 8ª ed. Rio de Janeiro. Elsevier.
- Abu-Shawer, O., *et al.* (2019). *Hematologic markers of distant metastases in gastric cancer*. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31183204/>>. Consultado em: 30/11/2020.
- Alberts, B., *et al.* (2017). Tradução. Andrade, A. E. B. *et al.* *Biologia Molecular da célula*. 6ª ed. Porto alegre. Artmed.
- Alsop, B. R. e Sharma, P. (2016). *Esophageal Cancer*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27546839/>>. Consultado em: 18/10/2019.
- Araújo, B. P. (2019). *Fatores associados às complicações em pós-operatório de cirurgia oncológica do sistema digestivo*. Disponível em: <<https://www.riuni.unisul.br/bitstream/handle/12345/9711/Artigo%20TCC%20-%20Bruno%20Pinho%20Ara%C3%BAjo.pdf?sequence=1>>. Consultado em: 11/11/2020.
- Araújo, D. F. B., *et al.* (2020). *Análise de toxicidade hematológica e bioquímica da quimioterapia em mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero*. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442020000100421&script=sci_arttext&tlng=pt>. Consultado em: 02/02/2021.
- Bandeira, R., *et al.* (2014). *Interpretação dos Critérios de Liberação dos Resultados de Hemograma Através de Contadores Automatizados em Laboratório de Urgência*. Disponível em: <<https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/3608>>. Consultado em: 29/01/2021.
- BanksA, M., *et al.* (2019). *British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709778/>>. Consultado em: 07/12/2019.
- Barbuto, J. A. M. e Bonorino, C. B. C. (2013). *Imunologia do Câncer*. In *Tratado de Oncologia*. Editor: Hoff, P. M. G. São Paulo. Atheneu.
- Bastos, J., *et al.* (2013). *Sociodemographic Determinants of Prevalence and Incidence of Helicobacter pylori Infection in Portuguese Adults*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725608>>. Consultado em: 23/11/2019.
- Baú, F. C.; Huth, A. (2013). *Fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento do câncer gástrico e de esôfago*. Disponível em: <<https://revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/382>>. Acesso em: 02/03/2021.
- Baxevanis, C.N. (2019). *T-cell recognition of non-mutated tumor antigens in healthy individuals: connecting endogenous immunity and tumor dormancy*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955066/>>. Consultado em: 24/02/2021.

- Benites, B. D., *et al.* (2019). *Small Particles, Big Effects: The Interplay Between Exosomes and Dendritic Cells in Antitumor Immunity and Immunotherapy*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6952774/>>. Consultado em: 20/02/2021.
- Borges, R. T., *et al.* (2020). *Qual é o nível de concordância entre biopsia líquida e biopsia tecidual como fonte de material biológico para a detecção de mutações no gene egfr em pacientes com câncer de pulmão?* Disponível em: <<https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/11437/6698>>. Consultado em: 10/02/2021.
- Bortoncello, B. P., *et al.* (2013). *Células Natural Killer e seu potencial na imunoterapia contra o câncer*. Disponível em: <<https://www.metodista.br/revistas/revistas-ipa/index.php/CMBS/article/viewFile/151/111>>. Consultado em: 23/02/2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2019a). *Consumo abusivo de álcool aumenta 42,9% entre as mulheres*. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45613-consumo-abusivo-de-alcool-aumenta-42-9-entre-as-mulheres>>. Consultado em: 25/09/2019.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2019b). Secretaria de Atenção à Saúde. *Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais – 25ª Edição*. Brasília. Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2019c). *Codificação de tumores e classificações utilizadas em registros de câncer*. Disponível em: <<http://www1.saude.rs.gov.br/dados/1156340810601AulaCodificacaoTNM2006%5Binca%5D.pdf>>. Consultado em: 10/12/2020.
- Catani, M. V., *et al.* (2020). *The “Janus Face” of Platelets in Cancer*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7037171/#B72-ijms-21-00788>>. Consultado em: 01/03/2021.
- Chan, B. A., *et al.* (2016). *Improving Outcomes in Resectable Gastric Cancer: A Review of Current and Future Strategies*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27422110/>>. Consultado em: 2/01/2021.
- Chen, L., *et al.* (2019). *Platelet-to-lymphocyte ratio is an independent prognosticator in patients with esophageal squamous cell carcinoma receiving esophagectomy*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6940253/>>. Consultado em: 27/11/2020.
- Chen, Y. *et al.* (2021). *Economical and easily detectable markers of digestive tumors: platelet parameters*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33474972/>>. Consultado em: 13/03/2021.
- Clavien, P. A., *et al.* (1992). *Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. Surgery*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1598671/>>. Consultado em: 10/10/2019.
- Clavien, P. A., *et al.* (2009). *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638912/>>. Consultado em: 10/10/2019.

Coelho, L. G. V., *et al.* (2018). *IVTH Brazilian Consensus Conference on Helicobacter Pylori Infection*. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30043876?dopt=Abstract>>. Consultado em: 25/11/2019.

Coimbra, F. J. F. (2017). *Sintomas iniciais do câncer de estômago são inespecíficos*.

Disponível em: <<https://www.accamargo.org.br/noticias/sintomas-iniciais-do-cancer-de-estomago-sao-inespecificos>>. Consultado em: 15/10/2019.

Cruvinel, W. M., *et al.* (2010). *Sistema Imunitário – Parte I: Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória*. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n4/v50n4a08.pdf>>. Consultado em: 02/02/2021.

DGS. (2017). Portugal - Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. *Programa Nacional para as Doenças Oncológicas*. Lisboa. Direção Geral da Saúde.

Dindo, D., *et al.* (2004). *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann Surg*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15273542/>>. Consultado em: 10/10/2019.

Duarte, B. G., *et al.* (2018). *Avaliação perioperatória de indivíduos em quimioterapia com necessidade de intervenção cirúrgica odontológica*. Disponível em: <<http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/viewFile/256/41>>. Consultado em: 30/01/2021.

Dunn G. P., *et al.* (2004). *The three Es of cancer immunoediting*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15032581>>. Consultado em: 2/02/2021.

Errante, P. R. (2020). *Imunovigilância e Mecanismos de Evasão Tumoral*. Disponível em: <<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/1243/u2020v17n46e1243>>. Consultado em: 22/02/2021.

Failace, R., *et al.* (2009). *Hemograma: Manual de interpretação*. 5ª ed. Porto Alegre. Artmed.

FBG (Federação Brasileira de Gastroenterologia). (2019). *Federação Brasileira de Gastroenterologia alerta sobre malefícios do tabaco para a saúde digestiva*. Disponível em: <<http://www.fbg.org.br/Publicacoes/noticia/detalhe/1272>>. Consultado em: 20/09/2019

FEMAMA. (2019). *Biópsia líquida é pouco invasiva e permite detectar e acompanhar o câncer*. Disponível em: <<https://www.femama.org.br/site/br/noticia/biopsia-liquida-e-pouco-invasiva-e-permite-detectar-e-acompanhar-o-cancer->>. Consultado em: 09/02/2021.

Feng, F., *et al.* (2018). *Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer*. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6180580/>>. Consultado em: 23/09/2019.

Figueiredo, C. R. L. V. (2019). *O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização*. Disponível em: <<https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676->

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

24442019000300321&script=sci_arttext&tlng=pt#:~:text=Em%201863%2C%20o%20
patologista%20alem%C3%A3o,tumores(1%2C2) >. Consultado em: 04/11/2019.

Frederico, I. K. S. (2012). *Biomarcadores de Câncer*. Disponível em:
<http://petdocs.ufc.br/index_artigo_id_215_desc_Oncologia_pagina__subtopico_40_bu_sca_>. Consultado em: 16/12/2019.

Freitas, R. A., et al. (2016). *O consumo de chimarrão e o câncer de esôfago*. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20160503_164934.pdf>. Consultado em: 20/09/2019.

Giese, M., et al. (2019). *Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898857/>>. Consultado em: 23/02/2021.

GLOBOCAN. (2020) Global Cancer Observatory (GCO). *Cancer Today - Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020*. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/home>>. Consultado em: 01/03/2021.

Goossens, N., et al. 2015. *Cancer biomarker discovery and validation*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511498/#R7>>. Consultado em: 11/11/2020.

Gouveia, Y. R., (2019). *Revisão integrativa como estratégia para descrever os principais motivos, que levam a suspensão de cirurgias eletivas*. Disponível em: <<https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/24236/1/Revis%C3%A3oIntegrativaEstategica.pdf>>. Consultado em: 20/01/2021.

Guimarães, A. C., et al. (2011). *O laboratório clínico e os erros pré-analíticos*. Disponível em: <<https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/13899/11507>>. Consultado em: 08/02/2021.

Hage, P. A. M. (2017). *Análise de citocinas no soro de pacientes com câncer gástrico*. Universidade Federal do Pará, Núcleo de Pesquisas em Oncologia, Belém. Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas. Disponível em: <<http://repositorio.ufpa.br/jspui/handle/2011/10379>>. Consultado em: 15/02/2021.

Hasegawa, H., et al. (2016). *Expanding Diversity in Molecular Structures and Functions of the IL-6/IL-12*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5095122/>>. Consultado em: 16/02/2021.

Henry, M. A. C. A. (2014) *Diagnóstico e Tratamento da Doença do Refluxo Gastroesofágico*. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abcd/v27n3/pt_0102-6720-abcd-27-03-00210.pdf>. Consultado em: 22/11/2019.

Hirahara, N., et al. (2016). *Prognostic value of preoperative inflammatory response biomarkers in patients with esophageal cancer who undergo a curative thoracoscopic esophagectomy*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5028997/>>. Consultado em: 01/12/2020.

- Hirahara, T., *et al.* (2019). *Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286873/>>. Consultado em: 01/12/2020.
- Hospital Sírio-Libanês. (2019a). *Câncer de Esôfago*. Disponível em: <<https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/hospital/especialidades/centro-oncologia/esofago/Paginas/diagnosticos.aspx>>. Consultado em: 12/10/2019.
- Hospital Sírio-Libanês. (2019b). *Câncer de Estomago*. Disponível em: <<https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/hospital/especialidades/centro-oncologia/estomago/Paginas/diagnosticos.aspx>>. Consultado em: 12/10/2019.
- IAS (instituto de Administração da Saúde - Portugal). (2019). *Álcool*. Disponível em: <<http://www.iasaude.pt/ucad/index.php/substancias-psicoactivas/alcool>>. Consultado em: 20/09/2019.
- Inaoka, K., *et al.* (2017). *Utilidade clínica da relação plaquetas-linfócitos como um preditor de complicações pós-operatórias após gastrectomia radical para câncer gástrico T2-4 clínico*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28465636/>>. Consultado em: 19/12/2020.
- INCA. (2018). *Prevenção e fatores de risco*. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/prevencao-e-fatores-de-risco>>. Consultado em: 20/11/2019.
- INCA. (2019a). *O que é Câncer*. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Consultado em: 08/10/2019.
- INCA. (2019b). *Estadiamento*. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estadiamento>>. Consultado em: 09/12/2020.
- INCA. (2020a). *Câncer de Esôfago*. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-esofago>>. Consultado em: 14/12/2020.
- INCA. (2020b). *Câncer de Estômago*. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-estomago>>. Consultado em: 14/12/2020
- Instituto ONCOGUIA. 2019a. *O que é Câncer*. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer/12/1/>>. Consultado em: 10/10/2019.
- Instituto ONCOGUIA. 2019b. *Como prevenir o Câncer de esôfago*. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/como-prevenir-o-cancer-de-esofago/7602/895/>>. Consultado em: 12/10/2019.
- Instituto ONCOGUIA. (2020a). *Estadiamento do Câncer*. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estadiamento/4795/1/>>. Consultado em: 14/12/2020
- Instituto ONCOGUIA. (2020b). *Quimioterapia para Câncer de Estômago*. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia-para-cancer-de-estomago/942/275/>>. Consultado em: 10/09/2020.
- Instituto VENCER O CÂNCER. (2019a). *Tipos de câncer*. Disponível em: <<https://vencerocancer.org.br/tipos-de-cancer/cancer-de-estomago-tipos-de>>

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

cancer/cancer-de-estomago-o-que-e-2/?catsel=tipos-de-cancer>. Consultado em: 10/11/2019.

Instituto VENCER O CÂNCER. (2019b). *Tratamento adjuvante e neoadjuvante*. Disponível em: <<https://vencerocancer.org.br/cancer/tratamento/tratamento-adjuvante-e-neoadjuvante/?catsel=tipos-de-cancer>>. Consultado em: 2/01/2021.

IOM – (Institute of Medicine). (2012). *Evolution of Translational Omics: Lessons Learned and the Path Forward*. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=bliqvad40cYC&oi=fnd&pg=PR1&ots=K-NW52HYPE&sig=8VnnY04QxvfdIFpq_gSguIY7ef8&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false>. Consultado em: 20/11/2020.

IPO-Lisboa. (2019). *Cancro de Esôfago*. Disponível em: <<http://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/alguns-tipos-de-cancro/cancro-do-esofago/>>. Consultado em: 10/10/2019.

Islami, F., et al. (2019). *A prospective study of tea drinking temperature and risk of esophageal squamous cell carcinoma*. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijc.32220>>. Consultado em: 20/10/2019.

Iyer, P. G. e Kaul, V. (2019). *Barrett Esophagus*. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025619619301247>>. Consultado em: 25/10/2019.

Jaillon, S., et al. (2019). *Sexual Dimorphism in Innate Immunity*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963611/>>. Consultado em: 30/11/2019.

Janssen, L. M. E., et al. (2017). *The immune system in cancer metastasis: friend or foe?* Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5644253/>>. Consultado em: 17/02/2021.

Kim, E. Y. e Song, K. Y. (2020). *The preoperative and the postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratios both predict prognosis in gastric cancer patients*. Disponível em: <<https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-020-02059-4>>. Consultado em: 09/03/2021.

Kontomanolis, E. N., et al. (2020). *Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109539/>>. Consultado em: 10/01/2021.

Kumar, V., et al. (2016). *Robbins & Cotran -Patologia: Bases patológicas das doenças*. Rio de Janeiro. Elsevier.

Largura, A. (2020). *Biomarcadores ou Marcadores Biológicos*. Disponível em: <<https://www.revistasaudenews.com.br/post/88>>. Consultado em: 20/11/2020.

Lee, Y., et al. (2016). *Mass Eradication of Helicobacter pylori to Prevent Gastric Cancer: Theoretical and Practical Considerations*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694730/>>. Consultado em: 10/09/2019.

- Leja, M., *et al.* (2019). *Review: Epidemiology of Helicobacter pylori infection*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31486242>>. Consultado em: 20/11/2019.
- Li, W., *et al.* (2019). *Effects of Helicobacter pylori treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31511230>>. Consultado em: 23/11/2019.
- Lian, J. *et al.* (2020). *Immunosenescence: a key player in cancer development*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33168037/>>. Consultado em: 07/03/2021.
- Lin, E. W., *et al.* (2016). *The tumor microenvironment in esophageal cancer*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003768/>>. Consultado em: 28/01/2021.
- Lipinski, K. A., *et al.* (2016). *Cancer Evolution and the Limits of Predictability in Precision Cancer Medicine*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26949746/>>. Consultado em: 29/01/2021.
- Loconte, N. K. *et al.* (2018). *Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology*. [ASCO]. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112463/>>. Consultado em: 09/03/2021.
- Ma, K., *et al.* (2017). *Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk; A Meta-Analysis*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28087989>>. Consultado em: 03/10/2019.
- Macêdo, K. L. S. (2018). *Alterações hematológicas proveniente do uso de quimioterápicos uma revisão integrativa*. Disponível em: <<http://www.sistemasfacenern.com.br/repositorio/admin/acervo/eb71f5e6a9c505e37116da4d5150c75d.pdf>>. Consultado em: 21/01/2021.
- Machado, L. F. A. (2017). *Pesquisa de Biomarcadores como Fator Prognóstico nos Tumores da família do sarcoma de Ewing*. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5140/tde-10112017-115117/publico/LucasFariaAbrahamoMachado.pdf>>. Consultado em: 19/10/2019.
- Malekghasemi, S., *et al.* (2020). *Tumor-Associated Macrophages: Protumoral Macrophages in Inflammatory Tumor Microenvironment*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33062602/>>. Consultado em: 20/02/2021.
- Mansour, N. M., *et al.* (2017). *Esophageal Adenocarcinoma: Screening, Surveillance, and Management*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618753>>. Consultado em: 13/10/2019.
- Mattos, L. A. G. J. (2019). *Quarto Consenso Brasileiro sobre Infecção por H.Pylori (Artigos da AGRJ - Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro)*. Disponível em: <<https://socgastro.org.br/novo/2019/06/quarto-consenso-brasileiro-sobre-infeccao-por-h-pylori-3/>>. Consultado em: 24/11/2019.

Menter, D. G., *et al.* (2017). *Platelet "first responders" in wound response, cancer, and metastasis*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730545/>>. Consultado em: 18/02/2021.

Mesquita Júnior, D., *et al.* (2010). *Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B*. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042010000500008&script=sci_abstract&tlng=pt>. Consultado em: 05/02/2021.

Mittal, D., *et al.* (2014). *New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24531241/>>. Consultado em: 21/02/2021.

Mohri, Y., *et al.* (2016). *Impacto da proporção pré-operatória de neutrófilos para linfócitos e complicações infecciosas pós-operatórias na sobrevivência após gastrectomia curativa para câncer gástrico: um estudo de coorte institucional único*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26986164/>>. Consultado em: 20/12/2020

Moreira, L. F., *et al.* (2016). *Adaptação cultural e teste da escala de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo traduzida para o Português do Brasil*. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-69912016000300141&script=sci_arttext&tlng=pt>. Consultado em: 28/11/2020.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S. e Pfaller, M. A. (2017). **Microbiologia médica**. 8. ed. Rio de Janeiro. Elsevier.

Naoum, P. C. (2013). *Imunologia do Câncer*. Disponível em: <<http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/imunologia/imunocancer.pdf>>. Consultado em: 28/01/2021.

Navarro, K. C. L. T. (2019). *Envelhecimento do sistema imune inato*. In *Imunossenescência: Envelhecimento do sistema imune*. Moisés Evandro Bauer [organizador]. Porto Alegre. EDIPUCRS.

Netea, M. G., *et al.* (2020). *Defining trained immunity and its role in health and disease*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186935/>>. Consultado em: 03/02/2021.

Niccoli, T. e Partridge L. (2012). *Ageing as a risk factor for disease*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22975005/>>. Consultado em: 13/11/2019.

Observatório de Oncologia. (2019). *Câncer antes dos 50: Como os dados podem ajudar nas políticas de prevenção?* Disponível em: <<https://observatoriodeoncologia.com.br/cancer-antes-dos-50-como-os-dados-podem-ajudar-nas-politicas-de-prev/>>. Consultado em: 14/01/2020.

Oliveira, E. R. A. (2010). *Estudo da atividade biológica do interferon alfa-2b em linhagem de células hep-2C para aplicação em ensaios de determinação de potência*. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/9559>>. Consultado em: 18/02/2021.

Oliveira, G. M. M., *et al.* (2019). *Recomendações de 2019 para a redução do consumo de tabaco nos países de língua portuguesa*. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255119302264>>. Consultado em: 20/09/2019.

Oliveira, I. (2013). *Platelets: traditional and nontraditional roles in hemostasis, inflammation and cancer*. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=698570&indexSearch=ID>>. Consultado em: 13/02/2021.

Onuchic, A. C. e Chammas R. (2010). *Câncer e o microambiente tumoral*. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/46269>>. Consultado em: 24/01/2021.

Ostan, R. et al. (2015). *Inflamação e câncer: um desafio para a dieta mediterrânea*. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425163/>>. Consultado em: 04/03/2021.

Palacios-Acedo, A. L. et al. (2019). *Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy*. *Frontiers in immunology*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31417569/>>. Consultado em: 18/02/2021.

Peixoto, L. C. (2016). *Desenvolvimento de um sistema condicional de ativação de linfócitos T baseado em CARs ativadores e inibitórios*. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sus-35843>>. Consultado em: 21/02/2021.

Pessôa, M. C. M. (2014). *Validação em língua portuguesa da escala de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo*. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/114989>>. Consultado em: 10/10/2019.

Pestana, C. A. R. (2016). *Alimentação e Carcinoma gástrico*. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10316/35174>>. Consultado em: 28/10/2019.

Piazuelo, M. B., et al. (2019). *Resolution of Gastric Cancer-Promoting Inflammation: A Novel Strategy for Anti-cancer Therapy*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6602908/>>. Consultado em: 04/02/2021.

Pirozzolo, G. et al. (2019). *Relação neutrófilo-linfócito como marcador prognóstico no câncer de esôfago: revisão sistemática e meta-análise*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6688029/>>. Consultado em: 01/03/2021.

Ramos-Esquível, et al. (2018). *The Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Hispanic Patients with Gastric Adenocarcinoma*. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12029-018-0134-z>>. Consultado em: 01/03/2021.

Riviera, A., et al. (2016). *Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002843/>>. Consultado em: 04/02/2021.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

- Rosenfeld, R. (2012). *Hemograma*. Disponível em:
<https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442012000400001>. Consultado em: 01/02/2021.
- Ruivo, A. E., et al. (2015). *Impacto do suporte nutricional precoce na morbimortalidade em doentes submetidos a cirurgia de ressecção por adenocarcinoma gástrico*. Revista Portuguesa de Cirurgia. Disponível em:
<<http://www.scielo.mec.pt/pdf/rpc/n34/n34a05.pdf>>. Consultado em: 20/12/2020.
- Saito, H., et al. (2019). *Score of the preoperative absolute number of lymphocytes, monocytes, and neutrophils as a prognostic indicator for patients with gastric cancer*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31062094>>. Consultado em: 27/11/2019.
- Santana, D. P. (2019). *Estadiamento*. Disponível em:
<<https://www.drdanielp santana.com.br/estadiamento>>. Consultado em: 10/01/2020.
- SICAD. (2019). (Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências). *Tabaco*. Disponível em:
<<http://www.sicad.pt/PT/Cidadao/SubstanciasPsicoativas/Paginas/detalhe.aspx?itemId=15>>. Consultado em:09/09/2019.
- Silva, S. R., et al. (2013). *Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidas à quimioterapia antineoplásica*. Disponível em:
<<http://seer.uftm.edu.br/revistaelectronica/index.php/enfer/article/view/385> >. Consultado em: 02/02/2021.
- Sionov, R. V., et al. (2015). *The Multifaceted Roles Neutrophils Play in the Tumor Microenvironment*. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4714999/>>. Consultado em: 22/02/2021.
- SNS. (2018). *Dados do cancro em Portugal*. Disponível em:
<<https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/02/02/dados-do-cancro-em-portugal/>>. Consultado em: 05/10/2019.
- SNS. (2019a). *Fatores de risco para o cancro*. Disponível em:
<<https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-oncologicas/fatores-de-risco-para-o-cancro/>>. Consultado em: 20/11/2019.
- SNS. (2019b). *Sensibilização sobre consumo álcool*. Disponível em:
<<https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/07/21/sensibilizacao-sobre-consumo-de-alcool/>>. Consultado em:21/11/2019.
- Song, J. e Deng, T. (2020). *The Adipocyte and Adaptive Immunity*. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7728694/>>. Consultado em: 05/02/2021.
- Souza, B. A., et al. (2019). *Aditivos Alimentares: Aspectos Tecnológicos e Impactos na Saúde Humana*. Revista Contexto & Saúde. Disponível em:
<https://www.researchgate.net/publication/334402996_ADITIVOS_ALIMENTARES_ASPECTOS_TECNOLOGICOS_E_IMPACTOS_NA_SAUDE_HUMANA>. Consultado em: 10/10/2019.

- Spiandorello, V. (2015). *Exames pré-operatório. Quanto tempo antes da cirurgia devo realizá-los?* Disponível em:
<<http://www.clinicaideal.com.br/vsplastica/blog/2015/08/07/exames-pre-operatorio-quanto-tempo-antes-da-cirurgia-devo-realiza-los/#:~:text=A%20validade%20m%C3%ADnima%20dos%20exames,s%C3%A3o%20fundamentais%20para%20sua%20seguran%C3%A7a.>>. Consultado em: 03/03/2021.
- Strimbu, K. e Tavel, J. A. (2010). *What are biomarkers?* Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078627/>>. Consultado em: 02/10/2019.
- Sung, H., et al. (2021). *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.* Disponível em:
<<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660#:~:text=Worlwide%2C%20an%20estimated%2019.3%20million,cancer%2C%20with%20an%20estimated%202.3>>. Consultado em: 01.03.2021
- Swann, J. B. e Smyth, M. J. (2007). *Immune surveillance of tumors.* Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1857231/>>. Consultado em: 24/02/2021.
- Szor, D. J. (2019). *Avaliação da relação Neutrófilo - linfócito como fator prognostico em pacientes com câncer gástrico submetidos à gastrectomia potencialmente curativa.* Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde-09032020-143134/publico/DanielJoseSzor.pdf>>. Consultado em: 10/01/2021.
- Teixeira, H. C., et al. (2019). *Immune checkpoint proteins as new target for cancer immunotherapy: literature review.* Disponível em:
<<https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/download/28820/19838/>>. Consultado em: 19/02/2021.
- Teixeira, L. A. e Fonseca, C. M. O. (2007). *De Doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do Câncer no Brasil.* Rio de Janeiro. Ministério da Saúde.
- UICC – (Union for International Cancer Control). (2016). *What is the TNM cancer staging system?* Disponível em: <<https://www.uicc.org/resources/tnm>>. Consultado em: 01/04/2020.
- Vanamee, É. S. e Faustman, D. L. (2018). *Structural principles of tumor necrosis factor superfamily signaling.* Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29295955/>>. Consultado em: 18/02/2021.
- Vinasco, K., et al. (2019). *Microbial carcinogenesis: Lactic acid bacteria in gastric cancer.* Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31394110>>. Consultado em: 22/11/2019.
- Wang, R., et al. (2019). *Associations between gastric cancer risk and virus infection other than Epstein-Barr virus.* Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709195/>>. Consultado em: 24/11/2019.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS COMO FATORES DE PROGNÓSTICO NO CÂNCER
ESOFÁGICO E CÂNCER GÁSTRICO

- Wen, *et al.* (2021). *Elevated peripheral absolute monocyte count related to clinicopathological features and poor prognosis in solid tumors: Systematic review, meta-analysis, and meta-regression*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33591628/>>. Consultado em: 10/03/2021.
- WHO. (2001). *International Programme on Chemical Safety Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation*. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>>. Consultado em: 01/10/2019.
- WHO. (2018). *Casos de câncer devem aumentar 70% até 2038, calcula OMS*. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/casos-de-cancer-devem-aumentar-70-ate-2038-calcula-oms/>>. Consultado em: 30/09/2019.
- Wu, Y., *et al.* (2019). *Hematologic Markers as Prognostic Factors in Nonmetastatic Esophageal Cancer Patients under Concurrent Chemoradiotherapy*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30834254/>>. Consultado em: 18/12/2020
- Yang, L. (2017). *Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241846/>>. Consultado em: 22/02/2021.
- Zheng, Y., *et al.* (2019). *TNF- α -induced Tim-3 expression marks the dysfunction of infiltrating natural killer cells in human esophageal cancer*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6528366/>>. Consultado em: 23/02/2021.
- Zhu, G.S., *et al.* (2018). *Preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio Cannot Predict Lymph Node Metastasis and Prognosis in Patients with Early Gastric Cancer: a Single Institution Investigation in China*. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30074155/>>. Consultado em: 30/09/2019.