

Rácio neutrófilos/linfócitos como preditor da sobrevida no carcinoma da laringe

Artigo Original

Autores

Joana Barreto

Hospital Pedro Hispano, ULS de Matosinhos, Portugal

Pedro Marques Gomes

Hospital Pedro Hispano, ULS de Matosinhos, Portugal

Delfim Duarte

Hospital Pedro Hispano, ULS de Matosinhos, Portugal

Miguel Viana

Hospital Pedro Hispano, ULS de Matosinhos, Portugal

Correspondência:

Joana Barreto
joanaccabarreto@gmail.com

Artigo recebido a 16 de Julho de 2024.
Aceite para publicação a 26 de Setembro de 2024.

Resumo

Introdução: O rácio de neutrófilos/linfócitos (RNL) é um marcador inflamatório e está associado a pior prognóstico em várias neoplasias. Recentemente foi também associado a pior prognóstico no carcinoma da laringe.

Objectivo: Avaliar a associação entre o RNL com a sobrevida dos pacientes com carcinoma da laringe na nossa instituição.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo que incluiu 118 doentes com carcinoma da laringe tratados na nossa instituição. Foi avaliado o RNL antes do tratamento, para além de características demográficas e estágio prognóstico da American Joint Committee on Cancer (AJCC). Foram excluídos os doentes que apresentavam infeções agudas no momento do estudo analítico. Foi utilizada a regressão de Cox para cada uma das variáveis isoladamente para estudar a associação entre estas e a sobrevida. De seguida, as variáveis com um resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$) foram incluídas numa análise multivariada para exclusão de potenciais fatores de confundimento.

Resultados: Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o RNL e a sobrevida, independente do estágio prognóstico, com um Hazard Ratio ajustado de 1,22 ($p < 0,001$).

Conclusão: O RNL é um factor prognóstico independente para a sobrevida dos doentes com carcinoma da laringe. O RNL pode servir como um biomarcador de prognóstico custo-efetivo.

Palavras-chave: Rácio neutrófilos/linfócitos; carcinoma da laringe; sobrevida.

Introdução

O cancro da laringe é a segunda neoplasia mais comum do trato aero-digestivo superior, a seguir ao carcinoma da cavidade oral¹. Em 2020 em Portugal, foram detetados 529 novos casos e foi responsável por 329 mortes¹. Afeta mais indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino, numa proporção global de 7:1¹. O prognóstico varia entre pacientes com o mesmo estágio, variando com o estado imune

e o tipo histológico². Uma vez que os diferentes estádios da doença têm as suas próprias características, o estadiamento por si só não é suficiente para prever o prognóstico e o risco de recorrência do carcinoma da laringe³.

As respostas inflamatórias desempenham um papel vital no desenvolvimento e na progressão de um elevado número de tumores⁴.

O rácio de neutrófilos/linfócitos (RNL) é um marcador inflamatório e está associado a pior prognóstico em várias neoplasias³⁻⁵. Recentemente foi também associado a pior prognóstico no carcinoma da laringe^{6,7}.

Sendo os neutrófilos células inflamatórias, uma possível explicação é que eles representem o estado inflamatório do tumor^{2,8}. Os neutrófilos produzem fatores de crescimento endotelial vascular, promovendo a angiogénese, crescimento celular e facilitando a invasão e metástases tumorais^{2,9,10}. Para além disso, os neutrófilos podem secretar espécies reativas de oxigénio, óxido nítrico e arginase⁹ que por sua vez podem suprimir os linfócitos e as células natural killer². Por outro lado, os linfócitos são um componente fundamental do sistema imunitário, que podem suprimir a proliferação de células tumorais e metástases, sendo que uma descida nos linfócitos pode indicar um pior prognóstico^{2,10,11}.

Neste estudo foi realizada uma avaliação entre o RNL e a sobrevida dos pacientes com carcinoma da laringe tratados no nosso centro. Na literatura existe muita heterogeneidade no ponto de *cutoff* usado para o RNL a partir do qual se considera existir maior risco de mortalidade. A meta-análise mais recente sobre o tema estipula um *cutoff* de 3².

Material e Métodos

Estudo retrospectivo que incluiu 118 doentes com carcinoma da laringe tratados na nossa instituição. O RNL foi calculado através da divisão do número de neutrófilos pelo número de linfócitos. Foi avaliado o RNL antes do tratamento, para além de características demográficas e estágio prognóstico da American Joint Committee on Cancer. O estudo analítico foi obtido entre uma a

duas semanas antes da cirurgia ou início de tratamento médico. Foram excluídos os doentes que apresentavam infeções agudas no momento do estudo analítico. Foi utilizada a regressão de Cox para cada uma das variáveis isoladamente para estudar a associação entre estas e a sobrevida. De seguida, as variáveis com um resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$) foram incluídas numa análise multivariada para exclusão de potenciais fatores de confundimento.

Foi ainda utilizado o método de Kaplan-Meier para comparação da sobrevida entre grupos com RNL menor que 3 ou maior ou igual a 3.

Resultados

A caracterização demográfica da população estudada e respetivo estágio prognóstico está sumarizada na tabela 1.

Obtivemos um valor mediano de RNL na nossa amostra de 2,57, com uma amplitude interquartílica de 2,18.

Quando avaliamos a possível associação com a sobrevida das variáveis idade, sexo, hábitos tabágicos, hábitos etílicos, localização do tumor e tipo histológico, através da regressão de Cox, não obtivemos resultados estatisticamente significativos.

Por outro lado, o estágio prognóstico definido pela AJCC e o RNL apresentaram, isoladamente, uma associação estatisticamente significativa com a sobrevida, e mantiveram essa associação após uma regressão multivariada (tabela 2). Ou seja, existe uma associação estatisticamente significativa entre o RNL e a sobrevida, independente do estágio prognóstico, com um Hazard Ratio ajustado de 1,22 ($p < 0,001$).

Quando comparámos, utilizando as curvas de Kaplan-Meier, os grupos de doentes com RNL menor que 3 e doentes com RNL maior ou igual a 3, subcategorizados por estágio, obtivemos resultados estatisticamente significativos para os estádios mais avançados, III e IV, com $p = 0,049$ e $p = 0,019$, respetivamente, no teste de Log-Rank (figura 1), mas não obtivemos resultados significativos para os estádios precoces.

Tabela 1
Características demográficas e estágio prognóstico

	(n=118)			
Idade (anos) - média e DP	62,8 ± 9,4		Estadiamento - M - n (%)	
Sexo - n (%)			M0	111 (94,9)
Masculino	115	(97,5)	M1	6 (5,1)
Feminino	3	(2,5)	Estádio prognóstico - n (%)	
Tempo de observação (anos) - mediana e AIQ	2,9	(5,4)	0	2 (1,7)
Tabaco - n (%)			I	26 (22,2)
não fumador	6	(5,6)	II	18 (15,4)
ex-fumador	21	(19,6)	III	22 (18,8)
fumador ao diagnóstico mas deixou	60	(56,1)	IVa	31 (26,5)
fumador ao diagnóstico e manteve	20	(18,7)	IVb	12 (10,3)
Hábitos etílicos - n (%)	58	(87,9)	IVc	6 (5,1)
Tipo histológico - n (%)			Localização - n (%)	
Carcinoma epidermóide	115	(97,5)	Supraglote	35 (29,7)
Variante sarcomatóide	2	(1,7)	Glote	82 (69,5)
Variante verrucoso	1	(0,8)	Subglote	1 (0,8)
Estadiamento - T - n (%)			Tratamento Principal - (%)	
Tis	2	(1,7)	TLM	42 (35,6)
T1	26	(22,0)	Laringectomia Total	50 (42,4)
T2	23	(19,5)	QTRT	14 (11,9)
T3	35	(29,7)	RT	4 (3,4)
T4a	30	(25,4)	Tratamento paliativo	8 (6,8)
T4b	2	(1,7)	Tratamento Adjuvante pós-operatório - n (%)	
Estadiamento - N - n (%)			não aplicável	26 (22,0)
N0	77	(65,8)	vigilância	46 (39,0)
N1	7	(6,0)	RT	29 (24,6)
N2a	5	(4,3)	QTRT	17 (14,4)
N2b	9	(7,7)	Neoplasias síncronas ou metácrônicas - n (%)	
N2c	8	(6,8)	RNL - mediana e AIQ	2,57 (2,2)
N3a	3	(2,5)		
N3b	8	(6,8)		

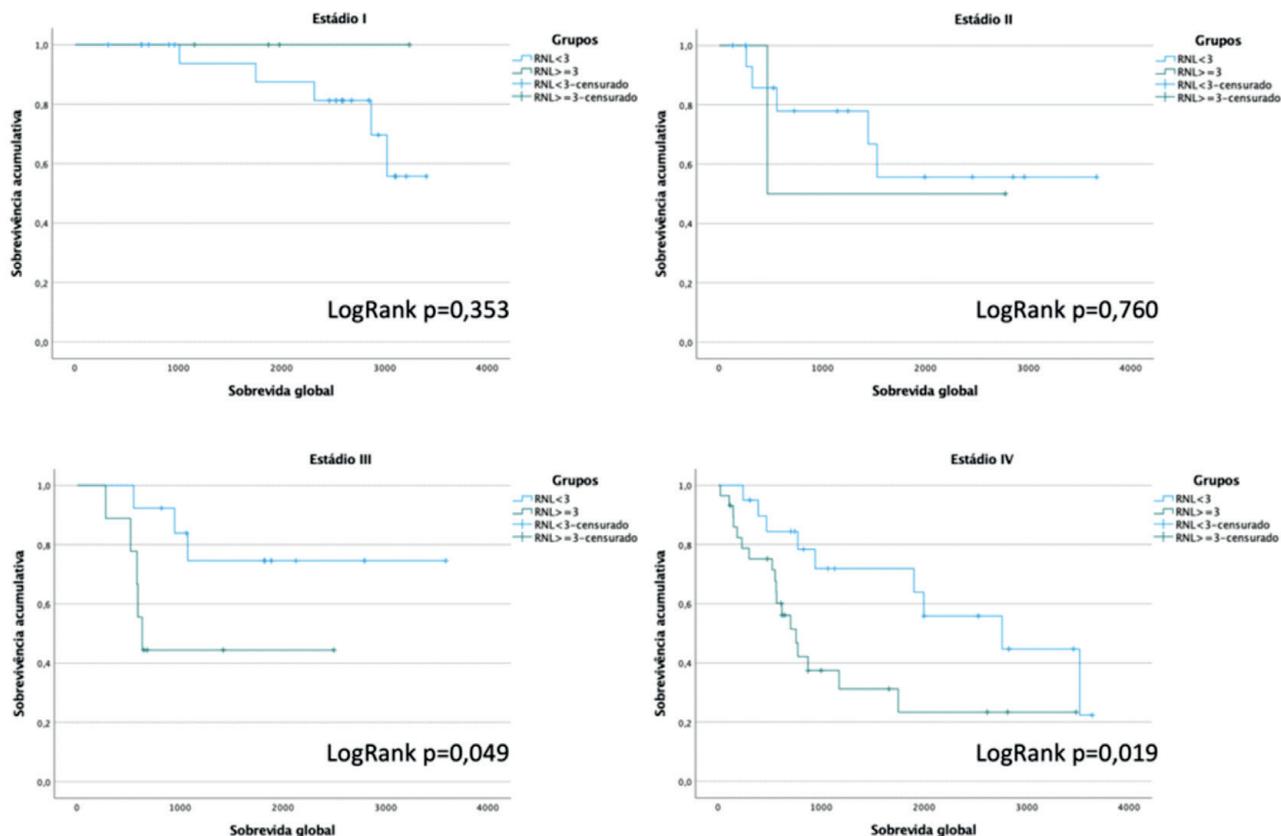
Nota: AIQ - Amplitude Inter-Quartilica; DP - Desvio Padrão; TLM - Transoral Laser Microsurgery; QTRT - Quimiorradioterapia; RT - Radioterapia; RNL - Rácio neutrófilos/linfócitos. *11 valores em falta para tabaco; 52 valores em falta para hábitos etílicos; 1 valor em falta para estadiamento - N; 1 valor em falta para estadiamento - M; 1 valor em falta para estágio prognóstico.

Tabela 2
Hazard Ratios (HR)

	HR bruto	IC 95%	valor p	HR ajustado	IC 95%	valor p
Estádio prognóstico						
I	0,035	0,009 - 0,127	<0,001	0,047	0,012 - 0,177	<0,001
II	0,097	0,029 - 0,321	<0,001	0,093	0,026 - 0,331	<0,001
III	0,08	0,025 - 0,257	<0,001	0,12	0,037 - 0,391	<0,001
IVA	0,14	0,049 - 0,402	<0,001	0,119	0,040 - 0,354	<0,001
IVB	0,279	0,087 - 0,895	0,032	0,28	0,085 - 0,921	0,036
IVC	1	1	1	1	1	1
Rácio Neutrófilos/Linfócitos	1,209	1,141 - 1,282	<0,001	1,218	1,137 - 1,303	<0,001

Figura 1

Curvas de Kaplan-Meier por estádios prognósticos, comparando os doentes com um RNL <3 com o grupo com RNL ≥3



Discussão

O estágio prognóstico definido pela AJCC e o RNL apresentaram, isoladamente, uma associação estatisticamente significativa com a sobrevida, e mantiveram essa associação após uma regressão multivariada. Ou seja, existe uma associação estatisticamente significativa entre o RNL e a sobrevida, independente do estágio prognóstico, com um Hazard Ratio ajustado de 1,22 ($p < 0,001$), do qual podemos inferir que por cada acréscimo de 1 unidade no RNL, existe 22% mais risco de morte. Na literatura existe muita heterogeneidade no ponto de cutoff usado para o RNL a partir do qual se considera existir maior risco de mortalidade em várias neoplasias, incluindo nos carcinomas epidermóides da cabeça e pescoço^{2,4}, variando entre 1,88 e 4,00². A meta-análise mais recente sobre o tema estipula um cutoff de 3². Quando comparámos, utilizando as curvas de Kaplan-Meier os grupos de doentes com RNL menor

que 3 e doentes com RNL maior ou igual a 3, subcategorizados por estágio, obtivemos diferenças estatisticamente significativas para os estádios mais avançados, III e IV, com $p = 0,049$ e $p = 0,019$, respetivamente, no teste de Log-Rank. Isto sugere que, o RNL elevado atua como um factor de mau prognóstico particularmente nos estádios mais avançados. Isso não significa que essa relação não exista nos estádios precoces, mas não obtivemos resultados significativos no nosso estudo.

Em suma, o RNL reflete o equilíbrio entre a resposta inflamatória do tumor e a resposta imunitária anti-tumor. A sua subida indica uma resposta imunitária inadequada e a formação de um microambiente favorável ao crescimento tumoral, que se reflete no seu valor prognóstico, e isso parece ser mais relevante nos estádios avançados. É um marcador simples e de baixo custo que está amplamente disponível através de um estudo analítico. Este indicador poderá eventualmente

ser utilizado para estratificação de doentes com maior risco, por exemplo, na indicação para tratamento complementar.

Conclusão

O RNL é um factor prognóstico independente para a sobrevivência dos doentes com carcinoma da laringe. O RNL pode servir como um biomarcador de prognóstico custo-efetivo. Contudo, são necessários mais estudos que avaliem a praticabilidade desta avaliação.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Hu X, Tian T, Sun Q, Jiang W. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in laryngeal cancer: what should we expect from a meta-analysis? *Front Oncol.* 2022 Aug 10;12:945820. doi: 10.3389/fonc.2022.945820.
3. Zhao Y, Qin J, Qiu Z, Guo J, Chang W. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio to laryngeal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022 Sep-Oct;88(5):717-724. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.09.015.

4. Du J, Liu J, Zhang X, Chen X, Yu R, Gu D. et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with laryngeal cancer. *Oncol Lett.* 2018 Feb;15(2):1664-1672. doi: 10.3892/ol.2017.7501.
5. Cai H, Zhang ZH, Zhou YJ, Liu J, Chen HQ, Lin RY. The prognostic value of preoperative plasma fibrinogen and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Ear Nose Throat J.* 2021 Dec;100(10):731-736. doi: 10.1177/0145561320920746.
6. Chen L, Zeng H, Yang J, Lu Y, Zhang D, Wang J. et al. Survival and prognostic analysis of preoperative inflammatory markers in patients undergoing surgical resection for laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2018 Aug 13;18(1):816. doi:10.1186/s12885-018-4730-x.
7. Bojaxhiu B, Templeton AJ, Elicin O, Shelan M, Zaugg K, Walser M. et al. Relation of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio to survival and toxicity in head and neck cancer patients treated with (chemo-) radiation. *Radiat Oncol.* 2018 Nov 6;13(1):216. doi: 10.1186/s13014-018-1159-y.
8. Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer.* 2011 Jun 28;105(1):93-103. doi: 10.1038/bjc.2011.189.
9. Xun Y, Wang M, Sun H, Shi S, Guan B, Yu C. Prognostic analysis of preoperative inflammatory biomarkers in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Ear Nose Throat J.* 2020 Jul;99(6):371-378. doi: 10.1177/0145561319876910.
10. Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer.* 2016 Jul;16(7):431-46. doi: 10.1038/hrc.2016.52.
11. Wang J, Wang S, Song X, Zeng W, Wang S, Chen F. et al. The prognostic value of systemic and local inflammation in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2016 Nov 21;9:7177-7185. doi: 10.2147/OTT.S113307.