



ARTIGO ORIGINAL

# Neutrophil-lymphocyte ratios in the prognostication of primary non-metastatic nasopharyngeal carcinoma<sup>☆</sup>



Kong Yew Liew<sup>a,\*</sup> e Abu Bakar Zulkiflee<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Universiti Putra Malaysia, Faculty of Medicine and Health Sciences, Department of Surgery, Otorhinolaryngology Unit, Selangor, Malásia*

<sup>b</sup> *Universiti Malaya, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Kuala Lumpur, Malásia*

Recebido em 26 de maio de 2017; aceito em 17 de setembro de 2017

Disponível na Internet em 17 de fevereiro de 2018

## KEYWORDS

Nasopharyngeal carcinoma;  
Prognosis;  
Survival;  
Neutrophil-lymphocyte ratio;  
Biomarker

## Abstract

**Introduction:** Nasopharyngeal carcinoma is a geographically and racially variable disease which has a high incidence in Malaysia. Based on current concepts in tumour related inflammation the inflammatory marker, neutrophil-lymphocyte ratio was tested to find its relationship with prognosis in nasopharyngeal carcinoma.

**Objective:** To investigate the effect of the neutrophil-lymphocyte ratio on prognosis in non-metastatic primary nasopharyngeal carcinoma patients and to further refine the cut off between high and low neutrophil-lymphocyte ratio values.

**Methods:** The medical charts of patients with histologically confirmed nasopharyngeal carcinoma from 1st January 2005 until 31st December 2009 were reviewed retrospectively and the neutrophil-lymphocyte ratio was calculated to see if there was any association between their higher values with higher failure rates.

**Results:** Records of 98 patients ( $n=98$ ) were retrieved and reviewed. Only neutrophil-lymphocyte ratio ( $p=0.004$ ) and tumor node metastasis staging ( $p=0.002$ ) were significantly different between recurrent and non-recurrent groups, with the neutrophil-lymphocyte ratio being independent of tumor node metastasis staging ( $p=0.007$ ). Treatment failure was significantly higher in the high neutrophil-lymphocyte ratio group ( $p=0.001$ ). Disease free survival was also significantly higher in this group ( $p=0.00077$ ).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.09.004>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Liew KY, Zulkiflee AB. Neutrophil-lymphocyte ratios in the prognostication of primary non-metastatic nasopharyngeal carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:772–9.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [liew.kongyew@gmail.com](mailto:liew.kongyew@gmail.com) (K.Y. Liew).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

**PALAVRAS-CHAVE**

Carcinoma de nasofaringe;  
 Prognóstico;  
 Sobrevida;  
 Relação linfócitos/neutrófilos;  
 Biomarcador

**Conclusion:** High neutrophil-lymphocyte ratio values are associated with higher rates of recurrence and worse disease free survival in non-metastatic nasopharyngeal carcinoma patients undergoing primary curative treatment.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### Relação neutrófilos/linfócitos no prognóstico do carcinoma primário não metastático de nasofaringe

**Resumo**

**Introdução:** O carcinoma de nasofaringe é uma doença variável geográfica e etnicamente, com alta incidência na Malásia. Baseado em conceitos atuais sobre inflamação relacionada a tumores, o marcador inflamatório relação neutrófilos/linfócitos foi testado para verificar sua relação com o prognóstico dessa condição clínica.

**Objetivo:** Investigar o efeito do marcador neutrófilos/linfócitos no prognóstico de pacientes com primários não metastáticos de nasofaringe e refinar o ponto de corte entre valores altos e baixos da relação neutrófilos/linfócitos.

**Método:** Os prontuários médicos dos pacientes com carcinoma de nasofaringe confirmado histologicamente de 1º de janeiro de 2005 até 31 de dezembro de 2009 foram revisados retrospectivamente e a relação neutrófilos/linfócitos foi calculada para verificar se havia alguma associação entre valores maiores e aumento na taxa de falha de tratamento.

**Resultados:** Os dados de 98 pacientes (n=98) foram revisados. Apenas a relação neutrófilos/linfócitos ( $p=0,004$ ) e o estadiamento TNM ( $p=0,002$ ) foram significativamente diferentes entre os grupos recorrentes e os não recorrentes, a relação neutrófilos/linfócitos foi independente do estadiamento TNM ( $p=0,007$ ). A falha de tratamento foi significativamente maior no grupo com relação neutrófilos/linfócitos alta ( $p=0,001$ ). A sobrevida livre de doença também foi significativamente maior nesse grupo ( $p=0,000077$ ).

**Conclusão:** Os altos valores da relação neutrófilos/linfócitos estão associados a maiores taxas de recorrência e menor tempo de sobrevida livre de doença em pacientes com carcinomas não metastáticos de nasofaringe submetidos a tratamento curativo primário.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Introdução**

O carcinoma de nasofaringe (CNF) é uma doença com grande variação geográfica e étnica. Baseado nas estatísticas da Organização Mundial de Saúde (OMS), há cerca de 800 mil novos casos de CNF relatados anualmente, que representam 0,7% de todas as lesões malignas no mundo todo.

**Epidemiologia do carcinoma de nasofaringe**

A incidência da doença nos países ocidentais é muito baixa e na América do Norte e na Europa é inferior a 1 por 100.000 habitantes.<sup>1,2</sup> Fora da América e da Europa, no entanto, a doença é endêmica em partes do sul da China e do sudeste da Ásia. Na China, a incidência é variável do norte ao sul, com baixa incidência em áreas como Pequim e Tianjin em comparação com locais mais ao sul, como em Guangdong e Hong Kong.<sup>2</sup> Em comparação, outros países orientais, como o Japão e a Coreia, têm uma taxa muito baixa de CNF.<sup>2</sup> Na Malásia, o CNF é o terceiro câncer mais comum

em homens.<sup>3</sup> A taxa de incidência padronizada por idade (ASR, do inglês *Age Standardized incidence Rate*) em geral para os malaios, de acordo com o Registro Nacional de Câncer de 2006, é de 8,5 por 100.000 para homens e 2,6 por 100.000 para mulheres.<sup>3</sup>

O CNF é classificado em três subtipos histológicos pela classificação da OMS: carcinoma de células escamosas tipo 1 (I) e carcinoma indiferenciado do tipo 2, que é subdividido em 2a (II) carcinoma indiferenciado queratinizante e 2b (III) carcinoma indiferenciado não queratinizante.<sup>1</sup> A maioria, de até 95% dos casos, de CNF é de carcinoma indiferenciado não queratinizado tipo III da OMS, relacionado a áreas de alta incidência, enquanto o restante dos subtipos queratinizantes tende a ocorrer em áreas de baixa incidência e são considerados com uma etiologia diferente.<sup>1,2</sup>

A OMS atualmente recomenda a radioterapia (RT) para o CNF de estágio I e quimiorradioterapia (QRT) concomitante para CNF não metastático estágios II a IV, com ou sem quimioterapia adjuvante. O padrão para a RT é a RT mínima em três dimensões (3D), com RT de intensidade modulada (IMRT) nos centros nos quais está disponível.

## Resultados gerais do tratamento no carcinoma de nasofaringe

De acordo com o manual do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sétima edição, as taxas de sobrevida de cinco anos para o CNF por estágio são: 72% para o estágio I, 64% para o estágio II, 62% para o estágio III e 38% para o estágio IV.<sup>4</sup>

À medida que a tecnologia na RT evoluiu, as taxas de sobrevida aumentam e as taxas de toxicidade diminuem. A conversão da RT em duas dimensões (2D) para RT em 3D e, subsequentemente, IMRT melhorou a sobrevida livre de doença e a sobrevida global para todos os estágios do CNF. Os resultados da RT para pacientes com CNF entre 2004 a 2008 foram publicados por Chee et al. e mostram a sobrevida de cinco anos no estágio I como 81,8%, seguida de 77,9%, 47,4% e 25,9% para o estágio II ao estágio IV, respectivamente.<sup>5</sup> A recorrência geral para todos os estágios foi de 53,4%.<sup>5</sup>

## Inflamação relacionada ao câncer

Desde o século 19, sabe-se que há uma ligação entre a inflamação persistente e o desenvolvimento de lesões malignas.<sup>6</sup> Isso é evidente em casos de lesões malignas secundárias a condições como colite ulcerativa e úlceras de Marjolin. Estima-se que 25% dos cânceres estejam relacionados a inflamação crônica.<sup>7</sup> Mesmo os tumores que não são secundários à inflamação exibem células inflamatórias no interior do seu microambiente.<sup>6,7</sup>

O conceito atual de inflamação relacionada ao câncer é que existem duas vias: uma intrínseca, na qual oncogenes e genes supressores de tumores ativam a expressão de programadores mediados por inflamação; e uma via extrínseca, na qual a inflamação crônica leva à carcinogênese.<sup>6-8</sup> Em relação à inflamação no CNF, alguns estudos *in vitro* têm mostrado que a COX-2 está envolvida no processo multietapas da carcinogênese do CNF e o inibidor de ciclo-oxigenase 2, celecoxib, pode desempenhar um papel na inibição da invasão e migração de células do CNF.<sup>9</sup> O uso de celecoxib também foi capaz de aumentar o efeito da radioterapia.<sup>10</sup> Uma vez que a inflamação está relacionada à carcinogênese, proliferação e invasão, somos capazes de identificar pacientes dentro da população com a doença que apresentam pior inflamação e, por conseguinte, possivelmente piores desfechos?

## Método

O estudo foi de uma coorte retrospectiva, feito em um hospital terciário de referência, na capital da Malásia. Os objetivos da pesquisa foram os seguintes:

- Verificar se uma relação neutrófilos/linfócitos (RNL) elevada está associada ao aumento de falha no tratamento do carcinoma não metastático de nasofaringe.
- Determinar se a relação neutrófilos/linfócitos (RNL) elevada está associada com o tempo reduzido para recorrência.
- Calcular um valor prognosticamente significativo para identificar uma RNL elevada e, portanto, um prognóstico pior.

A hipótese nula ( $H_0$ ) foi que os pacientes com RNL elevada não apresentam maior risco de falha no tratamento ou recorrência.

## Aprovação do Comitê de Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica de nossa instituição (Mecid n° 20148-478) antes do início do estudo.

## Coleta de dados

Os pacientes diagnosticados com carcinoma de nasofaringe (CNF) de 1º de janeiro de 2005 até 31 de dezembro de 2009 foram identificados. Fez-se uma revisão de seus registros médicos, à procura de informações sobre os dados demográficos (idade, sexo), estadiamento, tipo de tumor segundo a OMS, níveis plasmáticos de neutrófilos e linfócitos e resultados do tratamento.

## Critérios de inclusão

- Diagnóstico histologicamente confirmado de CNF de 1º de janeiro de 2005 até 31 de dezembro de 2009;
- Disponibilidade de hemograma pré-tratamento completo com contagem diferencial;
- Conclusão da quimioterapia, radioterapia ou regimes de tratamento simultâneos prescritos.

## Critérios de exclusão

- Doença metastática no momento do diagnóstico;
- Presença de outras lesões malignas primárias simultâneas;
- Doenças autoimunes ou inflamatórias subjacentes conhecidas;
- Infecção contínua ativa no momento do diagnóstico;
- Tratamento incompleto do CNF.

## Dados coletados

Os seguintes dados foram coletados de pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão:

- Idade no diagnóstico;
- Sexo;
- Etnia;
- Classificação do tumor segundo a OMS; estadiamento;
- Tempo de diagnóstico;
- Tempo total até recorrência, em meses;
- Duração total do seguimento, em meses;
- Porcentagem e contagem absoluta de neutrófilos na contagem diferencial do hemograma pré-tratamento;
- Porcentagem e contagem absoluta de linfócitos na contagem diferencial do hemograma pré-tratamento.

A relação neutrófilos/linfócitos (RNL) foi então calculada, dividiu-se a porcentagem de neutrófilos pela porcentagem de linfócitos.

## Análise de dados

Foi feita com o *software* SPSS, versão 22. Foram estabelecidas estatísticas descritivas da população estudada.

O teste *t* independente foi feito para estabelecer se a falha no tratamento estava relacionada aos níveis da RNL e o teste Anova unidirecional foi feito para determinar se a RNL estava relacionada ao estágio da doença.

Posteriormente, o ponto de corte para níveis altos e baixos da RNL foi determinado a partir de uma curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) e a população do estudo foi dividida em dois grupos, com RNL alta e baixa. Esses dois grupos foram então submetidos ao teste *t* independente para identificar quaisquer outros fatores significativos que pudessem diferir entre os grupos.

Finalmente, as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier foram criadas e o teste de *log rank* foi feito para estabelecer a sobrevida entre os grupos com RNL alta e baixa.

## Resultados

### Estatística descritiva e dados demográficos da população

Foram identificados 98 (n = 98) pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão. Como a Malásia é um país etnicamente diverso, os pacientes foram divididos inicialmente pela etnia. A maioria dos pacientes era de etnia chinesa (81,6%), seguidos por malaaios (11,2%), indianos (4,1%), kadazan (1,0%), iban (1,0%) e eurásianos (1,0%), com 68,4% do sexo masculino e 31,6% do sexo feminino.

A média dos pacientes era de  $49,81 \pm 12,21$  anos (21-77).

Dos casos de CNF diagnosticados, a maioria fora classificada como tumores tipo 3 segundo a OMS (62,2%) e os restantes como OMS tipo 2 (37,8%). Não houve pacientes com tumores OMS tipo 1.

Ao diagnóstico, o estadiamento dos tumores foi: estágio I (3,1%), estágio II (28,6%), estágio III (36,7%), estágio IVa (17,3%) e estágio IVb (14,3%); 33,7% dos pacientes apresentaram falha no tratamento primário, com doença locorregional residual, ou desenvolveram recorrência seis meses após a conclusão do tratamento; 66,3% dos pacientes permaneciam livres de tumor no momento da análise. O tempo médio de recorrência foi de  $31,18 \pm 28,84$  meses e o tempo médio de seguimento para todos os pacientes combinados foi de  $64,85 \pm 32,28$  meses.

A RNL para todos os pacientes variou entre 1,010-6,000. A média foi de  $2,868 \pm 1,141$ .

### Estabelecimento de uma ligação entre a RNL e falha no tratamento

A população do estudo foi dividida em dois grupos: 1) aqueles que apresentaram falha no tratamento (indicado por doença residual ou recorrente); e 2) aqueles que permaneceram livres de tumor.

No grupo com falha de tratamento, a RNL média foi de  $3,326 \pm 0,992$ , enquanto o grupo livre de tumor apresentou RNL média de  $2,635 \pm 1,147$ . A [tabela 1](#) resume os fatores medidos entre o grupo com falha do tratamento e o grupo sem falha.

O teste *t* independente foi feito para a falha do tratamento contra a RNL e foi considerado estatisticamente

**Tabela 1** Variáveis entre pacientes livres de recorrência e aqueles com recorrência

	Falha do tratamento (n = 33)	Sem falha do tratamento (n = 65)	p-valor
RNL	$3,326 \pm 0,992$	$2,635 \pm 1,147$	0,004
Etnia (%)			0,514
Chinesa	78,8	83,1	
Malaia	12,1	10,8	
Indiana	6,1	3,1	
Kadazan	0	1,5	
Iban	0	1,5	
Eurásiana	3,0	0	
Idade (anos)	$49,48 \pm 10,072$	$49,97 \pm 13,235$	0,854
Sexo (%)			0,114
Masculino	78,8	63,1	
Feminino	21,2	36,9	
Classificação OMS (%)			0,497
OMS 2	42,4	35,4	
OMS 3	57,6	64,6	
Estadiamento (%)			0,002
I	0	4,6	
II	12,1	36,9	
III	30,3	40,0	
IVa	30,3	10,8	
IVb	27,3	7,7	

OMS, Organização Mundial de Saúde; RNL, relação neutrófilos/linfócitos.

significante ( $p = 0,004$ ). Portanto, há uma diferença estatisticamente significativa entre os níveis da RNL no grupo com sucesso do tratamento e o grupo com falha do tratamento.

### Prova de que a RNL não depende do estadiamento

A [tabela 2](#) mostra a RNL média por estágio do CNF diagnosticado. Com base na tabela acima, observa-se que a RNL média aumenta com o avanço do estágio do tumor. O teste Anova unidirecional foi então feito para testar a dependência da RNL em relação ao estadiamento.

O resultado foi estatisticamente significativo ( $p = 0,007$ ), o que mostrou que a RNL e estadiamento são fatores independentes.

### Definição dos pontos de corte para valores "altos" e "baixos" da RNL

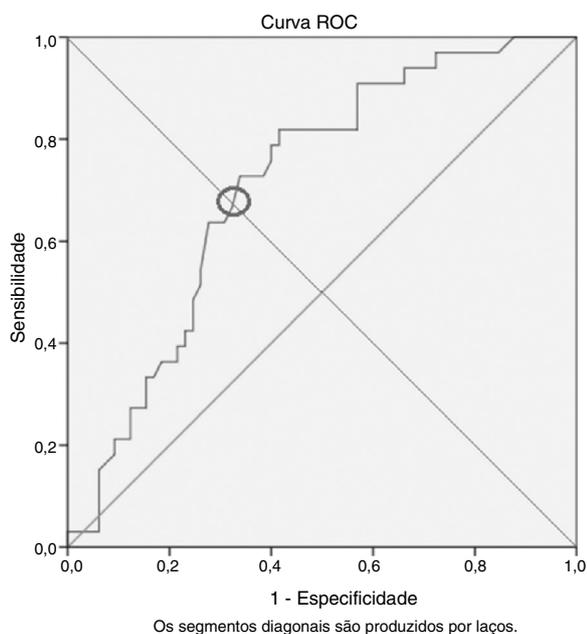
Uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi plotada e identificou-se um ponto de corte adequado para a RNL de 2,995 ( $p = 0,001$ ) ([fig. 1](#)).

Assim, um valor de RNL inferior a 2.995 foi considerado baixo, enquanto os valores maiores do que 2.995 foram agrupados como altos.

**Tabela 2** Valores médios da RNL pelo estadiamento TNM

Estadiamento	RNL média	Desvio-padrão
I	2,257	0,645
II	2,518	1,163
III	2,706	1,032
IVa	3,183	1,064
IVb	3,733	1,102

RNL, relação neutrófilos/linfócitos; TNM, conjunto de metástases do nódulo tumoral.



**Figura 1** Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) da RNL entre grupos com e sem recorrência.

### Resumo dos grupos com RNL alta e baixa

A [tabela 3](#) resume as variáveis entre os grupos com RNL alta ( $n = 43$ ) e baixa ( $n = 55$ ), em comparação com a população total estudada.

### Determinação da associação entre falha no tratamento e RNL alta

O teste qui-quadrado de Pearson foi então feito para testar a falha do tratamento contra os grupos com RNL alta e baixa. O resultado foi estatisticamente significativo ( $p = 0,001$ ) com uma razão de chances (*odds ratio* – OR) de 4,190. Portanto, pacientes com uma RNL maior do que 2,955 têm estatisticamente 4,19 vezes mais probabilidades de apresentar falha na quimioterapia curativa primária ou radioterapia para carcinoma de nasofaringe.

### Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e análise de regressão de Cox

Finalmente, as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier foram plotadas para determinar se havia alguma diferença entre a sobrevida livre de doença (SLD) dos pacientes dos grupos com RNL alta ou baixa. Abaixo encontra-se a curva de Kaplan-Meier que mostra o tempo de sobrevida entre os grupos com RNL alta e baixa ([fig. 2](#)).

O tempo total médio de SLD em meses foi de  $83,218 \pm 4,527$ . O grupo com RNL baixa apresentou SLD média de  $97,85 \pm 4,677$  meses, enquanto o grupo com RNL alta apresentou SLD média de  $62,657 \pm 7,212$  meses. O resultado foi estatisticamente significativo com  $p = 0,000077$ .

A análise de regressão de Cox foi então feita. O *hazard ratio* (HR) foi 3,953, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) de 1,896-8,240, o qual foi estatisticamente significativo com  $p = 0,000246$ .

### Discussão

#### Significância da relação neutrófilos/linfócitos

Desde o século 19 tem havido observações entre inflamação e carcinogênese. O trabalho mais recente demonstrou que a resposta inflamatória aguda desempenha algum papel na carcinogênese, bem como na disseminação local e distante do câncer. No entanto, depois que Walsh, em 2005, demonstrou que os pacientes com uma relação neutrófilos/linfócitos (RNL) elevada mostravam uma associação pior com a sobrevida geral e específica para o câncer, essa relação foi examinada com maiores detalhes em relação a alguns tipos específicos de câncer.<sup>11</sup>

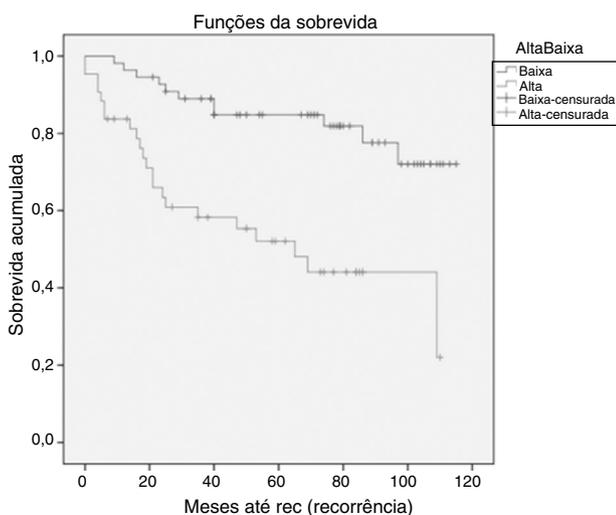
Desde então, vários estudos detalharam como a RNL é útil como indicador prognóstico em vários tipos de câncer. A maioria dos estudos foi feita em câncer colorretal,<sup>11-13</sup> de mama,<sup>14,15</sup> hepático<sup>16</sup> e renal<sup>17,18</sup> mas, recentemente, alguns trabalhos foram publicados sobre a RNL em relação ao carcinoma de nasofaringe (CNF)<sup>19-21</sup> e câncer de cabeça e pescoço em geral.<sup>22-24</sup>

Quase todos os estudos sobre a RNL em câncer chegaram à conclusão de que quanto maior a RNL, pior

**Tabela 3** Variáveis entre grupos com RNL alta e baixa

	População total	RNL alta (n = 43)	RNL alta (n = 55)	p-valor
<b>Etnia (%)</b>				0,070
Chinesa	81,6	74,4	87,3	
Malaia	11,2	14,0	9,1	
Indiana	4,1	7,0	1,8	
Iban	1,0	2,3	0	
Kadazan	1,0	0	1,8	
Eurasiana	1,0	2,3	0	
<b>Idade (anos)</b>	49,81 ± 12,21	49,19 ± 11,41	50,29 ± 12,88	0,659
<b>Sexo (%)</b>				0,259
Masculino	68,4	74,4	63,6	
Feminino	31,6	25,6	36,4	
<b>Classificação OMS (%)</b>				0,116
OMS 2	37,8	46,5	30,9	
OMS 3	62,2	53,5	69,1	
<b>Estadiamento (%)</b>				0,000012
I	3,1	2,3	3,6	
II	28,6	14,0	40,0	
III	36,7	30,2	41,8	
IVa	17,3	25,6	10,9	
IVb	14,3	27,9	3,6	
<b>Falha do tratamento (%)</b>				0,001
Sim	33,7	51,2	20,0	
Não	66,3	48,8	80,0	
<b>Tempo até recorrência (meses)</b>	31,18 ± 28,84	28,90 ± 27,12	41,00 ± 30,77	0,170
<b>Tempo de seguimento (meses)</b>	64,85 ± 32,28	55,19 ± 34,05	72,40 ± 28,93	0,008

OMS, Organização Mundial de Saúde; RNL, relação neutrófilos/linfócitos.



**Figura 2** Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier entre grupos RNL alta e baixa.

o prognóstico.<sup>11-24</sup> Verificou-se que isso é verdade tanto nos cânceres metastáticos como em não metastáticos. No entanto, a heterogenicidade dos dados e as outras variáveis avaliadas (como idade, estadiamento, tipo e local do tumor) dificultam a recomendação da RNL como algo mais do que apenas um indicador útil. Observações importantes de vários estudos foi que as contagens de neutrófilos e linfócitos tendem a ser inversamente proporcionais em natureza, refletem o equilíbrio entre inflamação e a angiogênese (neutrófilos altos) e uma resposta imune protetora do hospedeiro (linfócitos altos).

Vários estudos observaram que níveis mais altos de neutrófilos isoladamente correlacionavam-se com uma pior sobrevida geral (SG), enquanto que uma maior contagem de linfócitos isoladamente se correlacionava com uma melhor sobrevida sem progressão (SSP) e a SG.

Devido à heterogenicidade dos tipos de câncer e das modalidades de tratamento, achamos que o CNF seria uma doença ideal para testar essa hipótese, uma vez que é uma doença de sítio primário único com um único tipo de tratamento primário, que é radioterapia ou quimioterapia e radioterapia combinadas.

A partir de nossos dados, inicialmente objetivamos provar que a RNL era significativamente maior em casos de falha do tratamento, definidos como pacientes com doença residual ou recorrente, do que nos casos em que o tratamento foi bem-sucedido e os pacientes permaneceram livres da doença. A RNL média no grupo de falha do tratamento foi maior,  $3,326 \pm 0,992$ , em comparação com o grupo com sucesso no tratamento, que foi de  $2,635 \pm 1,147$ . A diferença entre a RNL média de ambos os grupos foi estatisticamente significativa no teste *t* independente ( $p = 0,004$ ), indicou que os pacientes com falha no tratamento apresentaram RNL mais alta.

Outros fatores medidos entre o grupo com sucesso no tratamento e o com falha no tratamento neste estudo foram idade, etnia, estadiamento, tipo de tumor da OMS e sexo. Apenas o estadiamento mostrou-se significativamente diferente entre os grupos com sucesso e falha do tratamento ( $p = 0,002$ ), enquanto a idade ( $p = 0,854$ ), etnia ( $p = 0,514$ ), o tipo de tumor da OMS ( $p = 0,497$ ) e sexo ( $p = 0,114$ ) não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos. Como esperado, o estadiamento foi diferente entre os

dois grupos, mas, surpreendentemente, não foram encontrados outros fatores significativamente diferentes entre o grupo com falha do tratamento e aquele com sucesso do tratamento.

Alguns estudos sobre a RNL para câncer não CCP observaram que a RNL é dependente de estadiamento mais grave.<sup>13,15,25</sup> Um resultado como esse eliminaria a necessidade da RNL, pois o estadiamento TNM seria igualmente preciso e já está em uso. No entanto, os estudos feitos para CCP e especificamente CNF verificaram que a RNL não dependia do estadiamento ou de outros dados demográficos.<sup>19</sup> Rassouli et al. combinaram a RNL com a relação plaquetas/linfócitos (RPL) para chegar a um critério de escore que consideram pelo menos tão bom quanto o estadiamento TNM para CCP,<sup>24</sup> enquanto Chang et al. sugeriram um sistema de escore baseado em idade, sexo, estágios T e N, níveis de hemoglobina durante a radioterapia, RNL pré-tratamento e níveis de plaquetas durante a radioterapia, que consideram superior ao estadiamento TNM para CNF.<sup>26</sup>

Nosso objetivo nesse ponto foi demonstrar que a RNL é independente do estadiamento TNM e, como tal, poderia ser usada como um indicador prognóstico independente para o CNF. Os dados descritivos geralmente mostram que a RNL média aumentou com a gravidade correspondente no estágio TNM, de modo que o teste Anova unidirecional foi feito para determinar exatamente se a RNL dependia disso. O valor de  $p$  para Anova unidirecional foi 0,007, o que mostra que estatisticamente a RNL é independente do estadiamento.

O estudo original de Walsh et al. mencionou uma RNL alta como maior do que 5 e uma RNL baixa como inferior a 5.<sup>11</sup> Outros estudos usaram o valor da RNL de 5 ou a partir de seus cálculos sugeriram um valor diferente. Esse valor varia de 2,2-4,27. Especificamente para o CNF, An et al. calcularam seu valor de corte como 3,73.<sup>19</sup> Outros estudos usaram a RNL como uma variável contínua e expressaram o valor em tercís ou quartís, o que resulta em vários grupos, cada um com um prognóstico discretamente pior.<sup>14,20,21</sup>

Tínhamos decidido tentar estabelecer um valor de corte para definir RNL "alta" e "baixa", de modo a permitir um prognóstico mais fácil durante a investigação clínica, já que valores normais "reais" não haviam sido estabelecidos para a RNL antes disso. A partir da curva ROC, o valor encontrado foi 2,955, significativo com  $p = 0,001$ . Esse valor da RNL é bastante próximo do encontrado em vários outros estudos, como uma metanálise para carcinoma de células renais (CCR) por Hu et al.,<sup>17</sup> e um estudo sobre câncer de mama de Krenn-Pilko et al.,<sup>15</sup> que encontrou um ponto de corte igual a 3 para a RNL.

Quando a população do estudo foi dividida em grupos com RNL alta e baixa, verificou-se que idade, sexo, etnia, tipo de tumor da OMS, tempo de recorrência e duração do seguimento não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. Houve diferenças significantes entre o estadiamento ( $p = 0,000012$ ) e a falha do tratamento ( $p = 0,001$ ) entre os dois grupos. Isso indicou que os pacientes com RNL elevada são estatisticamente mais propensos a ter uma doença em estágio superior e a apresentar falha no tratamento.

O OR para falha no tratamento no grupo com RNL alta foi de 4,1290, o que significa que pacientes com um valor de RNL superior a 2,955 são 4,19 vezes mais propensos a ter doença residual ou recorrente após a conclusão da radioterapia curativa ou quimiorradioterapia concomitante.

Outros fatores investigados neste estudo foram idade, etnia, estadiamento, tipo da OMS e sexo. Apenas o estadiamento mostrou-se significativamente diferente entre o grupo com sucesso no tratamento e aquele com falha no tratamento ( $p = 0,002$ ), enquanto a idade ( $p = 0,854$ ), etnia ( $p = 0,514$ ), tipo da OMS ( $p = 0,497$ ) e sexo ( $p = 0,114$ ) não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. Como esperado, o estadiamento foi diferente entre os dois grupos, mas, surpreendentemente, não foram encontrados outros fatores significativamente diferentes entre o grupo com falha do tratamento e aquele com sucesso do tratamento.

### Comparação a RNL com outros métodos prognósticos

Nos últimos anos, muitos esforços foram feitos em testes genômicos e moleculares para auxiliar o prognóstico de diferentes tipos de câncer, inclusive o CNF. Um dos biomarcadores que têm recebido mais atenção recentemente é o teste de DNA do vírus de Epstein-Barr (EBV). O teste é feito através de reação de polimerase em cadeia (PCR) e há algumas evidências que sugerem que ele é um teste prognóstico útil para o tratamento do CNF. Estudos verificaram que os títulos de DNA do EBV provavelmente correspondem à carga tumoral<sup>27</sup> e demonstraram ser um fator prognóstico independente para recorrência e metástases a distância, com níveis que aumentam até seis meses antes da detecção clínica da recorrência.<sup>28</sup> Os níveis elevados durante o tratamento também foram associados a falhas no tratamento.<sup>29</sup> Infelizmente, o DNA do EBV foi detectado em 93% dos tumores e apenas em tipos não queratinizantes (OMS 2 e 3).<sup>29</sup> É um fator prognóstico útil para tumores nos quais os títulos são detectáveis, mas não são adequados para todos os casos. Além disso, a disponibilidade do teste de PCR e o custo dos testes para detectar o DNA do EBV ainda não foram avaliados e isso pode ser um problema no sistema de saúde da Malásia.

A proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) também foi estudada como um biomarcador para complementar o teste de DNA do EBV.<sup>30</sup> A hs-CRP tem sido usada principalmente em estudos cardíacos para determinar o prognóstico de pacientes com doença cardíaca isquêmica. Níveis elevados revelaram um pior prognóstico para câncer gastroesofágico, câncer colorretal, câncer de mama e câncer de pulmão inoperável. Tang et al. observaram que a hs-CRP era um marcador independente para a sobrevivência em CNF e recomendaram que a hs-CRP fosse usada junto com o teste de DNA do EBV para permitir um melhor prognóstico, mas nenhum sistema de escores foi criado.<sup>30</sup> Infelizmente, como a hs-CRP é geralmente usada como um fator de prognóstico cardíaco, houve uma preocupação de que os resultados fossem confundidos com o aumento do perfil de risco cardíaco da população de teste. Se tanto a hs-CRP quanto o EBV-DNA fossem altos, haveria um aumento de cinco vezes no risco.<sup>30</sup>

Sozinha, a RNL mostrou ser um fator prognóstico independente para o CNF, mas provavelmente poderia ser melhorada se pudesse ser incorporada a um modelo de escore com outros testes já disponíveis. Chang et al. recomendaram um sistema de escore de 19 pontos baseado em gênero, idade,

estágios T ou N, anemia ou trombocitose durante a radioterapia, redução contínua da hemoglobina e RNL elevada antes da radioterapia, mas não incluíram seu sistema de escore para análise.<sup>26</sup> Um sistema simplificado que pode ser útil inclui a triagem com a RPL antes de implantar a RNL, como usado por Rassouli para CCP.<sup>24</sup>

## Conclusão

A RNL elevada pré-tratamento é um bom indicador prognóstico negativo em NPC e aceita H<sub>1</sub>. Pacientes com um valor de RNL superior a 2,995 apresentaram SDL reduzida com um HR de 3,953 (IC 95%: 1,896-8,240).

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Chan JKC, Bray F, McCarron P, Foo W, Lee AWM, Yip T, et al. Nasopharyngeal carcinoma. In: Barnes L, Evenson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Publications; 2005. p. 85–97.
- Chang E, Adami H. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1765–77.
- Aminuddin MY. Nasopharyngeal cancer screening: background. In: *Health technology assessment report: nasopharyngeal carcinoma screening*. Putrajaya: Ministry of Health Malaysia; 2011. p. 1–2. Available at <http://www.moh.gov.my/update2017/6570.pdf>
- American Joint Committee on Cancer. Pharynx. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Green FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 41–9.
- Chee Ee Phua V, Loo WH, Yusof MM, Wan Ishak WZ, Tho LM, Ung NM. Treatment outcome for nasopharyngeal carcinoma in University Malaya Medical Centre from 2004–2008. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:4567–70.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436–44.
- Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol*. 2012;22:33–40.
- Solinas G, Marchesi F, Garlanda C, Mantovani A, Allavena P. Inflammation-mediated promotion of invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29:243–8.
- Tan KB, Putti TC. Cyclooxygenase 2 expression in nasopharyngeal carcinoma: immunohistochemical findings and potential implications. *J Clin Pathol*. 2005;58:535–8.
- Zhang SX, Qiu QH, Chen WB, Liang CH, Huang B. Celecoxib enhances radiosensitivity via induction of G<sub>2</sub>-M phase arrest and apoptosis in nasopharyngeal carcinoma. *Cell Physiol Biochem*. 2014;33:1484–97.
- Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91:181–4.
- Ozdemir Y, Akin ML, Sucullu I, Balta AZ, Yuçel E. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:2647–50.
- Galizia G, Lieto E, Zamboli A, De Vita F, Castellano P, Romano C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: a propensity score-matched analysis. *Surgery*. 2015;158:112–20.
- Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *Br J Cancer*. 2015;113:150–8.
- Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, Kapp KS, et al. The elevated preoperative derived neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in breast cancer patients. *Tumor Biol*. 2016;37:361–8.
- Xue TC, Zhang L, Xie XY, Ge NL, Li LX, Zhang BH, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary liver cancer: a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2014;9:e96072.
- Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5:e006404.
- de Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, Waldert M, Shariat SF, Belldegrün AS, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized nonclear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2013;190:1999–2004.
- An X, Ding PR, Wang FH, Jiang WQ, Li YH. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Tumor Biol*. 2010;32:317–24.
- He JR, Shen GP, Ren ZF, Qin H, Cui C, Zhang Y, et al. Pre-treatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2012;34:1769–76.
- Jin Y, Ye X, He C, Zhang B, Zhang Y. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictor of survival for patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2015;37:69–75.
- Haddad CR, Guo L, Clarke S, Guminski A, Back M, Eade T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015;59:514–9.
- Rachidi S, Wallace K, Wrangle JM, Day TA, Alberg AJ, Li Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and overall survival in all sites of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38:E1068–74.
- Rassouli A, Saliba J, Castano R, Hier M, Zeitouni AG. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;37:103–10.
- Pine JK, Morris E, Hutchins GG, West NP, Jayne DG, Quirke P, et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. *Br J Cancer*. 2015;113:204–11.
- Chang H, Gao J, Xu BQ, Guo SP, Lu RB, Li G, et al. Haemoglobin, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet count improve prognosis prediction of the TNM staging system in nasopharyngeal carcinoma: development and validation in 3237 patients from a single institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25:639–46.
- Chan KC. Plasma Epstein-Barr virus DNA as a biomarker for nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2014;33:598–603.
- Lo YM, Chan LY, Chan AT, Leung SF, Lo KW, Zhang J, et al. Quantitative and temporal correlation between circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA and tumor recurrence in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*. 1999;59:5452–5.
- Leung SF, Chan KC, Ma BB, Hui EP, Mo F, Chow KC, et al. Plasma Epstein-Barr viral DNA load at midpoint of radiotherapy course predicts outcome in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*. 2014;25:1204–8.
- Tang LQ, Li CF, Chen QY, Zhang L, Lai XP, He Y, et al. High-sensitivity C-reactive protein complements plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid prognostication in nasopharyngeal carcinoma: a large-scale retrospective and