

Maria Ana Senra Marto Lopes

Importância da Razão Neutrófilo/Linfócito no Cancro Oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Maria Ana Senra Marto Lopes

Importância da Razão Neutrófilo/Linfócito no Cancro Oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Maria Ana Senra Marto Lopes

Importância da Razão Neutrófilo/Linfócito no Cancro Oral

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau de

Mestre em Medicina Dentária

Porto, 2018

Resumo

A progressão e evolução tumoral está intimamente relacionada com a inflamação e respectiva resposta imune do hospedeiro. É sabido que os neutrófilos se encontram envolvidos na resposta inflamatória pro-tumoral e os linfócitos na resposta imune anti-tumoral. A investigação do cancro tem-se focado na caracterização de marcadores que estejam prontamente disponíveis, sejam pouco dispendiosos e que tenham o potencial de identificar pacientes com alto risco de recorrência e morte por doença. A relação neutrófilo/linfócito tem sido relatada como um fator de prognóstico independente e valioso para diferentes neoplasias como cancro do esófago, gástrico e colorretal. Esta revisão bibliográfica pretende compreender a importância da relação neutrófilo/linfócito no cancro oral e perceber qual a utilidade para o médico dentista. Foi realizada uma revisão da literatura através das bases de dados *PubMed*, *Scielo* e *B-on* entre fevereiro e março de 2018. Assim, e uma vez que é um teste prático, barato e de fácil obtenção, seria uma mais valia a sua introdução na prática clínica corrente.

Palavras-chave: razão neutrófilo/linfócito; cancro oral; prognóstico; valores de referência.

Abstract

The tumor evolution and progression is intimately related with the inflammation and host's immune response. It's known that the neutrophils are involved in the pro-tumoral inflammatory response and lymphocytes are involved in the anti-tumoral immune response. The cancer investigation has focused on characterizing markers that are easily available, inexpensive, and that have the potential to identify patients with high risk of recurrence and death from disease. The neutrophil/lymphocyte ratio has been reported as an independent and valuable prognostic factor for different neoplasms such as oesophageal, gastric and colorectal cancer. The aim of this bibliographic revision was to understand the importance of the relation neutrophil to lymphocyte in the oral cancer and to understand the usefulness for the dentist. It was made a revision of the literature using the data bases PubMed, Scielo and B-on between February and March 2018. Thus, and once it is a practical test, inexpensive and easy to obtain, it would add value to its introduction in current clinical practice.

Keywords: *neutrophil-to-lymphocyte ratio; oral cancer; prognosis; reference values.*

Agradecimentos

Agradeço, de forma reconhecida e especial, à minha mãe e à minha irmã todo o carinho, toda a força, toda a ajuda e dedicação prestadas ao longo de todo este meu percurso. Sem vocês nada disto teria sido possível!

A ti, papá, agradeço todos os valores, toda a força e determinação deixadas. És o meu exemplo de vida, a minha força, o meu Herói! Um profundo, sincero e eterno obrigada.

Agradeço ao meu namorado, por todo o apoio, força e motivação, que foram essenciais neste final de etapa.

Aos meus amigos e colegas de curso, o meu muito obrigada a todos pelos divertidos momentos passados, por toda a amizade e companheirismo. Os nossos momentos serão eternos!

Ao meu orientador, Dr. Palmeira, agradeço toda a orientação, toda a disponibilidade e ajuda prestada, o meu muito obrigada.

Índice Geral

Índice de Figuras	IX
Lista de Abreviaturas	X
I. Introdução	1
II. Materiais e métodos	3
III. Desenvolvimento	4
1. Microambiente tumoral	4
2. Relação Neutrófilo Linfócito (NLR – <i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i>).....	6
3. NLR no Cancro da Cabeça e Pescoço	7
4. NLR na Quimiorradioterapia.....	9
5. NLR e HPV	11
6. NLR e Tumores nas Glândulas Salivares	11
7. NLR e TNM	11
8. Valor Padrão NLR.....	12
IV. Discussão	13
V. Conclusão	15
VI. Referências Bibliográficas	16
VII. Anexo	18

Índice de Figuras

FIGURA 1 - PATOGÉNESE DA NLR	18
---	----

Lista de Abreviaturas

DNA - Ácido Desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic acid*)

HNSCC – Carcinoma Espinocelular da Cabeça e Pescoço (*Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*)

HPV – Vírus do Papiloma Humano

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

N – Gânglios linfáticos

NLR – Relação Neutrófilos/Linfócitos (*Neutrophil to Lymphocyte Ratio*)

OC – Cancro Orofaringeo (*Oropharyngeal Cancer*)

OSCC – Carcinoma Espinocelular Oral (*Oral Squamous Cell Carcinoma*)

PLR – Razão Plaquetas/Linfócitos (*Platelet to Lymphocyte Ratio*)

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio (*Reactive Oxygen Species*)

T – Tumor primário

TIL – Linfócitos Tumoriais Infiltrantes (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*)

TNF α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TNM – *Tumor-Nodes-Metastasis*

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

I. Introdução

O cancro da cabeça e pescoço representa mais de meio milhão de novos casos por ano, classificando-o como o quinto cancro mais comum em todo o mundo (Rachidi, S. *et al.*, 2016). O carcinoma espinocelular é a neoplasia mais comum da cavidade oral, representando cerca de 90% de todas as malignidades orais (Mahalakshmi, R. *et al.*, 2018).

Dados epidemiológicos têm estabelecido que o tabagismo, o consumo de álcool ou a infeção pelo HPV são os principais fatores de risco para o cancro da cabeça e pescoço. Mais de 95% destes tumores malignos são carcinomas espinocelulares, originados nas células do epitélio da mucosa do trato aéreo-digestivo superior (Laytragoon Lewin, N. *et al.*, 2017).

O fator de prognóstico mais preditivo é o estágio da doença, que tem em conta o tamanho do tumor primário, o envolvimento dos gânglios linfáticos, a existência de metástases à distância e a invasão extra-capsular e perineural (Rachidi, S. *et al.*, 2016). Estes fatores são geralmente úteis, no entanto, são muitas vezes insuficientes para determinar o prognóstico individual do paciente. Nos últimos anos, a investigação do cancro tem-se focado na caracterização de marcadores inovadores que estejam prontamente disponíveis, que sejam pouco dispendiosos, facilmente reprodutíveis e, o mais importante, devem ter o potencial de identificar pacientes com alto risco de recorrência e morte por doença (Perisanidis, C. *et al.*, 2013).

A inflamação dos tecidos é um evento patológico comum e importante, que pode ocorrer sozinho ou em combinação com a neoplasia. Evidências sugerem que a resposta inflamatória pode desempenhar um papel importante na progressão do cancro, e os indicadores de inflamação podem ter significância prognóstica em diferentes tipos de cancro. A contagem de leucócitos no sangue periférico é um marcador que indica a resposta sistémica de um indivíduo a uma infeção ou inflamação. Elevados valores deste fator podem, também, refletir a resposta imune do hospedeiro à inflamação sistémica em indivíduos com neoplasias malignas (Damar, M. *et al.*, 2016 e Rosculet, N. *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, novos dados foram publicados enfatizando o papel dos neutrófilos e a sua capacidade de adquirir atividade promocional de tumores, incluindo angiogénese, mutagénese e imunossupressão (Mascarella, M. A. *et al.*, 2018).

A relação neutrófilos-linfócitos (NLR) é um marcador simples que poderá refletir o estado da inflamação do hospedeiro e tem sido relatada em vários estudos como sendo um fator de prognóstico independente e valioso para diferentes neoplasias como cancro do esófago, gástrico e colorretal (Damar, M. *et al.*, 2016; Chen, F. *et al.*, 2017 e Mascarella, M. A. *et al.*, 2018).

Assim, e sendo a NLR um teste simples, barato e amplamente disponível, o objetivo desta revisão bibliográfica foi o de tentar compreender a importância da relação neutrófilo/linfócito no cancro oral, como biomarcador de prognóstico tumoral e a sua utilidade para o médico dentista.

II. Materiais e métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e *B-on* entre fevereiro e março de 2018, utilizando os seguintes termos de pesquisa: *neutrophil-to-lymphocyte ratio*; *oral cancer*; *prognosis*; *reference values*, articulados com o marcador booleano “AND”. Como critérios de inclusão considerou-se um limite temporal de 10 anos, de 2008 a 2018; os tipos de artigos científicos – revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, *guidelines*, estudos comparativos e relatos de caso. Excluíram-se todos os artigos que não continham informação relativa à relação do NLR e cancro oral ou da cabeça e pescoço, artigos que não estivessem escritos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola e artigos que não estavam disponibilizados gratuitamente.

Da pesquisa efetuada resultaram um total de 211 artigos. Numa primeira forma de seleção, efetuada pela leitura do título, reduziu-se o número de artigos a 48. Numa segunda fase, após leitura do *abstract*, foram selecionados 36 artigos. No final, e após leitura integral dos artigos, utilizou-se um total de 23 artigos para a elaboração desta revisão bibliográfica.

III. Desenvolvimento

Nas últimas três décadas, tem-se reconhecido cada vez mais a relação entre o cancro e o sistema imunológico. Enquanto a vigilância imunológica é uma forte linha de defesa, a inflamação crónica é um fator de risco estabelecido para o desenvolvimento de vários tipos de cancro, uma vez que é considerada um importante fator que regula a progressão tumoral (Rachidi, S. *et al.*, 2016 e Mahalakshmi, R. *et al.*, 2018).

A inflamação é uma característica essencial da biologia do tumor (Mahalakshmi, R. *et al.*, 2018). Inicialmente, as células inflamatórias atuam como mecanismo intrínseco de defesa contra a formação de tumor; no entanto, a inflamação crónica pode levar à angiogénese e ao dano do DNA, facilitando a proliferação e metástase do tumor e prevenindo a sua apoptose (Damar, M. *et al.*, 2016).

A relação entre cancro e inflamação crónica pode influenciar a contagem diferencial de leucócitos e a sua percentagem antes do tratamento. Em geral, a inflamação ao nível do microambiente tumoral tem um efeito positivo na evolução do tumor, invasão e metástase. Os leucócitos infiltrantes - incluindo neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, mastócitos e linfócitos - desempenham um papel importante nesses processos. Uma vez ativadas, as citocinas promovem a remodelação extracelular (Damar, M. *et al.*, 2016).

Sabe-se que tumores de maiores dimensões com necrose, metástase dos gânglios linfáticos e comprometimento da estrutura óssea presentes, estão relacionados com a resposta inflamatória (Park, Y. M. *et al.*, 2017).

1. Microambiente tumoral

O microambiente do tumor é infiltrado por uma população heterogénea de células do sistema imunológico, cada uma desempenhando um papel diferente na comunicação entre as células cancerígenas e o hospedeiro, favorecendo ou suprimindo a progressão tumoral (Rachidi, S. *et al.*, 2016).

Os leucócitos estão envolvidos na resposta celular, sendo função dos neutrófilos e monócitos protegerem o corpo contra microrganismos, neutralizando possíveis fontes de infeção.

No entanto, quando ocorre uma reação inflamatória, os neutrófilos secretam fatores angiogênicos e induzem linfangiogênese, o que promove invasão e progressão tumoral. Os leucócitos, dentro do microambiente tumoral, secretam uma variedade de citocinas, incluindo a interleucina 6 (IL-6), a interleucina 8 (IL-8) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α – *Tumor Necrosis Factor Alpha*), que estão envolvidos na resposta inflamatória (Damar, M. *et al.*, 2016 e Park, Y. M. *et al.*, 2017).

A IL-6 e o TNF- α são considerados indutores de neutrofilia, promovendo a produção para-neoplásica de fatores de crescimento mielóide por células cancerígenas (Damar, M. *et al.*, 2016).

Os neutrófilos são o tipo mais comum de células inflamatórias presentes no sangue periférico, representando cerca de 60% da população total de leucócitos. São células de curta duração e estão prontas a responder a estímulos quimiotáticos, ajudando o hospedeiro a afastar a infecção. A sua vida pode ser modulada em certos microambientes específicos, como o microambiente tumoral, onde participam a favor da progressão do tumor. Durante este processo, disponibilizam certas enzimas que modificam a matriz extracelular, proporcionando um caminho para a fácil migração para o local da lesão. Os linfócitos B e T e as células NK são os impulsionadores mais importantes e eficientes da inflamação crônica e fazem parte da imunidade mediada por células (Mahalakshmi, R. *et al.*, 2018).

Várias citocinas segregadas por neutrófilos aumentam o crescimento tumoral ao estabelecer um ambiente de tumor adequado para remodelação da matriz extracelular, migração de células endoteliais e dissociação de células tumorais. Além disso, o aumento dos neutrófilos pode inibir a atividade citotóxica das células NK e células T ativadas. Por outro lado, os linfócitos T citotóxicos ativados através de respostas imunes específicas do antígeno estão envolvidos na eliminação de células cancerígenas. Portanto, a diminuição nos linfócitos indica que a imunidade mediada por células e a destruição das células cancerígenas do hospedeiro diminuem (Park, Y. M. *et al.*, 2017).

Os linfócitos são componentes cruciais do sistema imune adaptativo, sendo os linfócitos infiltrantes no tumor (TIL – *Tumor Infiltrating Lymphocytes*) indicativos de uma resposta imune celular anti-tumoral efetiva. Ao contrário dos neutrófilos, os linfócitos fornecem proteção do hospedeiro contra tumores. Assim, a infiltração de linfócitos está associada a um melhor

prognóstico. Em contrapartida, a linfopenia indica comprometimento da imunidade celular contra tumores e está associada a um mau prognóstico (Damar, M. *et al.*, 2016).

2. Relação Neutrófilo Linfócito (NLR – *Neutrophil to Lymphocyte Ratio*)

Os neutrófilos e os linfócitos refletem a resposta inflamatória pró-tumoral do hospedeiro e a resposta imune antitumoral, respetivamente. Uma NLR alta significa uma maior contagem de neutrófilos ou uma diminuição na contagem de linfócitos. De acordo com Chen, F. *et al.* (2017), estudos de base molecular demonstraram que o aumento do número de neutrófilos pode promover a tumorigénese, o crescimento de células tumorais e metástases no cancro oral através da mediação de várias citocinas inflamatórias, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*), a IL- 8 e o TNF (Chen, F. *et al.*, 2017). Os mesmos autores referem, ainda, um estudo de Glogauer, J. *et al.*, 2015 (*cit. in* Chen, F. *et al.*, 2017) descobriu que os neutrófilos poderiam aumentar a invasão do carcinoma espinocelular oral (OSCC – *Oral Squamous Cell Carcinoma*), ativando a via de degradação da matriz. Por outro lado, Wadia *et al.* (2008) (*cit. in* Chen, F. *et al.*, 2017) observaram uma evidente diminuição na proliferação dos linfócitos e a sua espontânea apoptose em pacientes com cancro oral. Além disso, a diminuição do número de linfócitos é favorável à metástase tumoral através da supressão de células NK, prejudicando a resposta imune antitumoral do hospedeiro (Chen, F. *et al.*, 2017).

Mahalakshmi, R. *et al.* (2018) elucidam a patogénese da NLR, explicando que à medida que o tumor aumenta em grau histológico as células tumorais perdem coesão dentro do tumor, diminuindo a sua interação com o tecido conjuntivo circundante. É aceitável que células tumorais indiferenciadas iniciem um processo de canibalismo, resultando na fagocitose dos neutrófilos, como forma de garantir a sua sobrevivência. Quando isto ocorre, dá-se uma transferência horizontal de DNA dos neutrófilos para as células tumorais. Desta forma, a célula tumoral adquire propriedades dos neutrófilos, ficando capacitada de produzir citocinas de forma ectópica; e de exprimir recetores de neutrófilos, podendo, assim, estimular a sua produção e induzir a sua quimiotaxia para o local do tumor. Além do mais, as células tumorais indiferenciadas induzem a apoptose dos linfócitos mediada pelos mediadores Fas, resultando num aumento da NLR. Os neutrófilos podem suprimir a atividade citolítica dos linfócitos T ativados e das células NK, estando o grau de supressão intimamente associado ao número de neutrófilos. O aumento destas células

produz espécies reativas de oxigénio (ROS – *Reactive Oxygen Species*) que induzem instabilidade genómica, o que resulta numa maior perda de diferenciação e maior progressão tumoral. O aumento da infiltração de neutrófilos parece estar envolvido nesta maior instabilidade genómica verificada em casos pouco diferenciados. O tumor, à medida que amadurece, integra a função dos neutrófilos, aumentando ainda mais a proporção destes. Os neutrófilos são considerados uma importante fonte do VEGF, que promove a angiogénese que, por sua vez, promove a formação de metástases (figura 1 em anexo) (Mahalakshmi, R. *et al.*, 2018).

Estudos anteriores, indicam que a NLR é um marcador apropriado para a inflamação sistémica. Uma NLR de pré-tratamento elevada está associada a um mau prognóstico, bem como à progressão tumoral e metástases (Salim, D. *et al.*, 2015; Damar, M. *et al.*, 2016; Rachidi, S. *et al.*, 2016; Caldeira, P. C. *et al.*, 2017; Mahalakshmi, R. *et al.*, 2018; Mascarella, M. A. *et al.*, 2018 e Wang, Y. *et al.*, 2018).

Em vários tipos de tumores, a NLR parece estar relacionada a um estágio mais avançado da doença e a um possível comportamento tumoral mais agressivo. Young, C. A. *et al.* (2014), referem que estudos recentes encontraram níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com NLR elevada e um aumento na infiltração dos macrófagos peri-tumorais. Tais dados sugerem que uma NLR elevada reflete um aumento da resposta imune inata (Young, C. A. *et al.*, 2014).

Diversos estudos relatam que uma elevada NLR está significativamente correlacionada com o aumento do tamanho do tumor (classificação T) e um maior estágio patológico (Park, Y. M. *et al.*, 2017 e Nakashima, H. *et al.*, 2016).

Uma elevada NLR de pré-tratamento foi um biomarcador prognóstico e um promissor preditivo em pacientes com cancro em fase avançada tratados com imunoterapia, sendo o valor elevado da relação associado a uma baixa sobrevivência global e baixa sobrevivência livre de progressão (Jiang, T. *et al.*, 2018).

3. NLR no Cancro da Cabeça e Pescoço

De acordo com Bobdey, S. *et al.* (2017), tanto a NLR como a contagem de monócitos são preditores independentes da sobrevivência global em pacientes com cancro de cavidade oral, sendo

que uma pior sobrevivência global está associada a uma elevada NLR e a uma elevada contagem de monócitos (Bobdey, S. *et al.*, 2017).

A NLR foi identificada como um fator prognóstico independente em termos de sobrevivência global em pacientes com carcinomas espinocelulares da cabeça e pescoço (HNSCC – *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*) recorrente ou com metástase (Salim, D. *et al.*, 2015). Uma NLR elevada em pacientes com HNSCC indica um resultado geral mais fraco e pode afetar o tratamento (Mascarella, M. A. *et al.*, 2018). Dado os valores prognósticos fortes e opostos, observados para neutrófilos e linfócitos, é razoável que uma maior NLR seja associada a uma sobrevivência global mais curta (Rachidi, S. *et al.*, 2016 e Mascarella, M. A. *et al.*, 2018).

Segundo o estudo retrospectivo de Rachidi, S. *et al.* (2016) em HNSCC, por cada aumento de 1 unidade na NLR, o risco de morte aumentou 4% (Rachidi, S. *et al.*, 2016).

Tal como no HNSCC, também em pacientes com carcinoma espinocelular oral (OSCC – *Oral Squamous Cell Carcinoma*), uma NLR pré-operatória significativamente alta foi associada a uma taxa de sobrevivência mais baixa (Caldeira, P. C. *et al.*, 2017; Mahalakshmi, R. *et al.*, 2018 e Wang, Y. *et al.*, 2018).

Caldeira, P. C. *et al.* (2017) observaram, em pacientes com OSCC, a presença de uma maior percentagem de neutrófilos circulantes, uma menor percentagem de linfócitos e, conseqüentemente, uma maior NLR, quando comparados com indivíduos saudáveis. Os autores referem, ainda, que as atividades das células NK e dos neutrófilos são superiores nos pacientes com OSCC enquanto os linfócitos são suprimidos (Caldeira, P. C. *et al.*, 2017). Grimm, M. *et al.* (2016) confirmam, e acrescentam, que a neutrofilia, a linfopenia e o aumento da NLR têm forte impacto na sobrevivência e na resposta ao tratamento (Grimm, M. *et al.*, 2016).

Nos casos que mostraram envolvimento das margens cirúrgicas e gânglios linfáticos também foi encontrada uma maior NLR; sendo que, pacientes com maior NLR apresentavam uma maior taxa de recorrência do tumor (Mahalakshmi, R. *et al.*, 2018). Com isto, e segundo Mahalakshmi, R. *et al.* (2018), a NLR pode ser usada como forma de previsão da sobrevivência, recorrência, *status* ganglionar e *status* de margem no OSCC (Mahalakshmi, R. *et al.*, 2018). No entanto, e apesar dos resultados satisfatórios até então obtidos com o estudo da NLR, o estudo de

Chen, S *et al.* (2016), que tinha como objetivo avaliar o valor prognóstico da razão plaquetas-
linfócitos (PLR – *Platelet to Lymphocyte Ratio*) e da NLR, em pacientes com OSCC submetidos a
cirurgia, sugere que a PLR tem valor prognóstico superior à NLR (Chen, S. *et al.*, 2016).

Com o objetivo de analisarem o valor prognóstico da NLR e outros determinantes clínico-
patológicos no cancro da língua em estágio inicial (cT1 / T2N0), Wu, C. N. *et al.* (2017),
concluíram que os doentes com $NLR \geq 2,95$ demonstravam maior possibilidade de características
clínicopatológicas agressivas, tais como: tumores maiores, invasão perineural e metástases
positivas no pescoço, conduzindo a uma taxa de sobrevivência reduzida. Ou seja, a sobrevivência
global foi determinada principalmente pela espessura do tumor, densidade dos gânglios linfáticos
e NLR (Wu, C. N. *et al.*, 2017).

Da mesma forma, e tal como verificado em HNSCC e OSCC, Ozturk, K. *et al.* (2016)
demonstraram, em pacientes operados a carcinomas das espinocelular da língua em fase inicial,
que o aumento da NLR afetava negativamente a sobrevivência e o período livre de doença. Os
autores detetaram, ainda, que a NLR, a PLR e o valor obtido da multiplicação da contagem de
neutrófilos pela PLR apresentavam um valor prognóstico significativo na recorrência local de
cancros da língua em estágio inicial (Ozturk, K. *et al.*, 2016).

4. NLR na Quimiorradioterapia

A influência prognóstica da NLR aparenta estar associada a uma biologia tumoral mais
agressiva, tendo sido relatada no contexto de uma variedade de tratamentos, incluindo cirurgia,
quimioterapia, quimioterapia neoadjuvante, radioterapia e durante o *follow-up* (Young, C. A. *et al.*,
2014).

Em pacientes com cancro oral que recebem quimiorradioterapia pré-operatória, uma NLR
de pré-tratamento elevado mostrou ser um preditor significativo de menor sobrevivência específica
da doença (Perisanidis, C. *et al.*, 2013 e Chen, F. *et al.*, 2017). Ou seja, uma NLR alta está associada
a um risco aumentado de morte em comparação com uma NLR baixa. No entanto, o estudo de
Chen, F. *et al.* (2017), verificou que pacientes com elevada NLR quando receberam quimioterapia
pós-operatória apresentaram uma melhor sobrevivência global, comparativamente aos pacientes
que não realizaram terapia adjuvante (Chen, F. *et al.*, 2017).

No estudo de Nakashima, H. *et al.* (2016), com o propósito de determinar a significância clínica da NLR em pacientes com OSCC, são referidas três principais descobertas. Um aumento da NLR no pré-tratamento correlaciona-se com o estágio T e com a resistência à quimiorradioterapia baseada em 5-FU. Expõem, também, que um aumento da NLR no pré-tratamento relaciona-se com uma sobrevivência livre de doença menor nos pacientes submetidos à quimiorradioterapia pré-operatória com 5-FU. Por fim, encontraram uma correlação positiva entre a concentração circulante de IL-6 no sangue periférico e o valor de NLR, que aparenta ter o potencial de mediar a resposta inflamatória sistêmica em pacientes com OSCC (Nakashima, H. *et al.*, 2016). Os resultados obtidos por Rosculet, N. *et al.* (2017), reforçam parte dos resultados apresentados por Nakashima, H. *et al.* (2016), onde referem que uma NLR alta, em pacientes com HNSCC tratados com radioterapia primária e quimioterapia, está significativamente associada a tempos de sobrevivência sem recorrência de doença mais curtos e a uma menor sobrevivência global. Acrescentam, ainda, que esta correlação é independente do sexo, classificação T e diagnóstico de diabetes (Rosculet, N. *et al.*, 2017).

Num outro artigo, em pacientes com câncer orofaríngeo (OC – Oropharyngeal Cancer), verificou-se que a NLR se mantém como um fator prognóstico independente para estes pacientes quando submetidos a radioterapia, independentemente do volume tumoral (Panje, C. *et al.*, 2017). O estudo de Young, C. A. *et al.* (2014), completa que a NLR é um fator de prognóstico independente para o controle locorregional neste mesmo câncer, quando tratado com quimiorradioterapia. Na análise multivariada do mesmo estudo, uma NLR elevada foi associada a um menor controle local e regional (Young, C. A. *et al.*, 2014).

Vários foram os autores que mostraram não encontrar associação significativa com os parâmetros clinicopatológicos, como a idade, sexo, localização do tumor primário, estágio N, estágio clínico ou diferenciação (Perisanidis, C. *et al.*, 2013; Nakashima, H. *et al.*, 2016 e Park, Y. M. *et al.*, 2017). De acordo com Nakashima, H. *et al.* (2016), estes resultados demonstram que o *status* de NLR está associado ao comportamento biológico das células cancerígenas, especialmente ao crescimento do tumor e à resistência à quimiorradioterapia pré-operatória (Nakashima, H. *et al.*, 2016).

5. NLR e HPV

Segundo Rosculet, N. *et al.* (2017), é possível que a presença do vírus do Papiloma Humano (HPV) em tumores HPV-positivos module a resposta imune à neoplasia, já que há um subconjunto significativo de tumores da HNSCC que estão associados a infecção viral. Isto teria um impacto claro sobre a NLR, uma vez que os níveis de neutrófilos e de linfócitos seriam influenciados. Além disso, os estudos demonstraram que HNSCC HPV-positivo têm uma carga mutacional menor do que o HNSCC HPV-negativo (Rosculet, N. *et al.*, 2017).

Também Rachidi *et al.* (2016) verificaram que a NLR foi menor em pacientes com tumores HPV-positivos do que em pacientes com os HPV-negativos. Estes autores, através da análise dos resultados do seu estudo, concluíram que há uma maior correlação positiva entre a NLR e a sobrevivência no grupo HPV-positivo do que a observada no grupo HPV-negativo (Rachidi, S. *et al.*, 2016).

6. NLR e Tumores nas Glândulas Salivares

No estudo de Damar, M. *et al.* (2016), com o intuito de avaliar os níveis de pré-tratamento nas contagens e percentagens de leucócitos e na NLR em tumores benignos e malignos de glândulas salivares, investigaram se a NLR seria um marcador inflamatório útil na distinção de tumores de baixo ou alto grau de malignidade da glândula parótida. Para tal, a amostra foi dividida em três grupos, tendo sido separados em tumores benignos, tumores de baixo grau de malignidade e tumores de alto grau de malignidade. Neste estudo, os autores verificaram que a percentagem média de neutrófilos e a NLR foram significativamente maiores em pacientes com tumores malignos das glândulas salivares do que em pacientes com tumores benignos e que a contagem média e a percentagem de linfócitos foram menores. Desta forma, concluíram que uma NLR elevada pode ser um marcador inflamatório para distinguir tumores das glândulas parótidas de alta ou baixa malignidade (Damar, M. *et al.*, 2016).

7. NLR e TNM

Como atrás referido, a classificação TNM do tumor é o princípio fundamental para a decisão do tratamento, apesar da variação significativa no desfecho clínico.

Lee C. C. *et al.* (2017), constataram que uma alta NLR e invasão perineural eram fatores prognósticos independentes para pacientes com OSCC após grande cirurgia com intenção curativa. Com isto, foi proposto que a classificação TNM poderá ser complementada, melhorando a precisão da estimativa de sobrevivência, usando biomarcadores associados à inflamação (Laytragoon Lewin, N. *et al.*, 2017 e Lee, C. C. *et al.*, 2017).

8. Valor Padrão NLR

Os valores da NLR encontrados nos diversos estudos consultados são valores diferentes, com diferentes métodos e em diferentes populações, não havendo nenhum valor de referência universal. Forget, P. *et al.* (2017), foram os únicos autores encontrados que se dedicaram ao estudo dos valores da NLR em populações saudáveis (Forget, P. *et al.*, 2017).

No estudo de Forget, P. *et al.* (2017), que tinha como objetivo a determinação dos limites dos valores da NLR numa população adulta, não geriátrica, e sem qualquer doença aguda e/ou debilitante crónica, definiram que os valores normais de NLR se encontravam no intervalo de 0,78 a 3,53. No entanto, os autores referem que a idade é um limite, uma vez que foram testados apenas adultos, com idades compreendidas entre os 21 e os 66 anos (Forget, P. *et al.*, 2017).

IV. Discussão

A progressão e evolução tumoral está intimamente relacionada com a inflamação e respetiva resposta imune do hospedeiro. É sabido que os neutrófilos se encontram envolvidos na resposta inflamatória pro-tumoral e os linfócitos na resposta imune anti-tumoral. Consequentemente, alterações nos valores destas células podem ser importantes no estudo e predição do desfecho clínico.

A NLR é um marcador biológico que tem demonstrado ser um fator de prognóstico independente em vários tipos de cancro, nomeadamente em cancros da cabeça e pescoço. Quando encontrada em valores considerados elevados tem sido associada a um pior desfecho clínico, isto é, a um mau prognóstico. Este aumento na relação pode ser devido a um aumento no número de neutrófilos (neutrofilia) ou a uma diminuição no número de linfócitos (linfopenia).

Relativamente ao tratamento, vários estudos encontraram uma associação entre o valor da NLR e a resposta ao tratamento neoadjuvante/adjuvante, sugerindo que este parâmetro seria uma mais valia na decisão e definição do plano de tratamento (Nakashima, H. *et al.*, 2016; Chen, F. *et al.*, 2017 e Rosculet, N. *et al.*, 2017).

Diversos estudos parecem indicar uma relação entre tumores HPV-positivos e o valor da NLR, tendo sido relatado uma menor NLR e maior sobrevivência nos casos HPV-positivos (Rachidi, S. *et al.*, 2016 e Rosculet, N. *et al.*, 2017). No entanto, alguns dos autores referem a necessidade de mais estudos, com populações maiores.

Poder-se-á distinguir, através da análise do valor da NLR, tumores nas glândulas salivares de alta ou baixa malignidade, considerando que elevadas percentagens da NLR estão associadas a tumores malignos (Damar, M. *et al.*, 2016).

Atualmente, não existem valores padronizados da NLR. Contudo, há um estudo que define, para uma população adulta saudável, como possíveis valores da NLR, o intervalo entre 0,78 e 3,53 (Forget, P. *et al.*, 2017). Posto isto, e de forma a facilitar a análise, seria importante a definição de valores padrão universais, eventualmente, estratificando pela idade.

Como tem sido demonstrado, variações no valor da NLR poderão ser importantes na estimativa de um melhor ou pior prognóstico. Desta forma, e tendo em vista a facilidade de acesso, de determinação e pensando na obtenção de um plano de tratamento mais correto e personalizado, seria uma boa ideia incluir esta relação na prática clínica.

Para além do conhecimento que o médico dentista deve ter para a interpretação dos valores de um hemograma, nomeadamente os valores de neutrófilos e linfócitos, a NLR poderá, também, ajudar a perceber como é que o indivíduo se encontra em termos de capacidade de resposta inflamatória e de resposta imunológica. Desta forma, esta informação poderá ser uma ajuda útil no acompanhamento do doente durante os tratamentos que está a realizar, permitindo ao médico dentista ajustar e melhorar o planeamento da sua atividade.

V. Conclusão

Deste modo, e tendo em conta o que anteriormente foi mencionado, é correto concluir que:

- ✓ O estudo do estado da inflamação e resposta imune, através da NLR, poderá ser um importante aliado na deteção e no prognóstico de tumores na cabeça e pescoço;
- ✓ A TNM poderá ser complementada com a NLR, melhorando a precisão da estimativa da sobrevivência;
- ✓ O estudo pré-operatório da NLR poderá ser uma mais valia na definição e decisão do plano de tratamento;
- ✓ Indivíduos HPV-positivos parecem apresentar valores da NLR menores e estarem associados a maior sobrevivência;
- ✓ Na prática médico-dentária esta razão poderá ajudar o médico dentista na definição de um plano de tratamento mais correto e personalizado.

Assim, e uma vez que é um teste prático, barato e de fácil obtenção, seria uma mais valia a sua introdução na prática clínica corrente.

VI. Referências Bibliográficas

1. Bobdey, S. *et al.* (2017). Role of Monocyte Count and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Survival of Oral Cancer Patients. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 21(1), pp. 21–27.
2. Caldeira, P. C. *et al.* (2017). Immunophenotype of neutrophils in oral squamous cell carcinoma patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, (March), pp. 703–709.
3. Chen, F. *et al.* (2017). Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Large-Sample Prospective Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(6), pp. 1275–1282.
4. Chen, S. *et al.* (2016). The preoperative platelet-lymphocyte ratio versus neutrophil-lymphocyte ratio: Which is better as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma? *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 8(3), pp. 160–167.
5. Damar, M. *et al.* (2016). Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Salivary Gland Tumors Is Associated with Malignancy. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 155 (6), pp. 988-996.
6. Forget, P. *et al.* (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*. BioMed Central, 10(1), p. 12.
7. Grimm, M. *et al.* (2016). Standardized pretreatment inflammatory laboratory markers and calculated ratios in patients with oral squamous cell carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(10), pp. 3371–3384.
8. Jiang, T. *et al.* (2018). Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of advanced-stage cancer patients treated with immunotherapy: a meta-analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 67(5), pp. 713–727.
9. Laytragoon Lewin, N. *et al.* (2017). The use of rapid and cost-effective blood-based biomarkers in combination with tumour TNM stage for individual head and neck cancer patient treatment selection. *Medical Oncology*, 34(4), p. 63.
10. Lee, C. C. *et al.* (2017). Prognostic performance of a new staging category to improve discrimination of disease-specific survival in nonmetastatic oral cancer. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 143(4), pp. 395–402.
11. Mahalakshmi, R. *et al.* (2018). Neutrophil-to-lymphocyte Ratio: A Surrogate Marker for Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 39(1), pp. 8–12.
12. Mascarella, M. A. *et al.* (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*, 40(5), pp. 1091-1100.
13. Nakashima, H. *et al.* (2016). Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio predicts the chemoradiotherapy outcome and survival in patients with oral squamous cell carcinoma: A retrospective study. *BMC Cancer*, 16(1), p. 41.
14. Ozturk, K. *et al.* (2016). The effect of preoperative neutrophil, platelet and lymphocyte counts on local recurrence and survival in early-stage tongue cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(12), pp. 4425–4429.
15. Panje, C. *et al.* (2017). Neutrophil-lymphocyte ratio complements volumetric staging as prognostic factor in patients treated with definitive radiotherapy for oropharyngeal cancer. *BMC Cancer*, 17(1), p. 643.
16. Park, Y. M. *et al.* (2017). A prognostic scoring system using inflammatory response biomarkers in oral cavity squamous cell carcinoma patients who underwent surgery-based treatment. *Acta Oto-Laryngologica*, 138(4), pp. 422–427.
17. Perisanidis, C. *et al.* (2013). High neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent marker of poor disease-specific survival in patients with oral cancer. *Medical Oncology*, 30(1), p. 334.
18. Rachidi, S. *et al.* (2016). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and overall survival in all sites of head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck*, 38(Suppl 1), pp. E1068–E1074.

19. Rosculet, N. *et al.* (2017). Neutrophil-to-lymphocyte Ratio: Prognostic indicator for head and neck squamous cell carcinoma. *Head and Neck*, 39(4), pp. 662–667.
20. Salim, D. K. *et al.* (2015). Neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, 3(4), pp. 839–842.
21. Wang, Y. *et al.* (2018). Meta-analysis of the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(4), pp. 353-358
22. Wu, C. N. *et al.* (2017). Prognosis of neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical early-stage tongue (cT1/T2N0) cancer. *Oncotargets and Therapy*, 10, pp. 3917–3924.
23. Young, C. A. *et al.* (2014). The Prognostic Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Oropharyngeal Carcinoma Treated with Chemoradiotherapy Caroline. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 8, pp. 81–86.

VII. Anexo

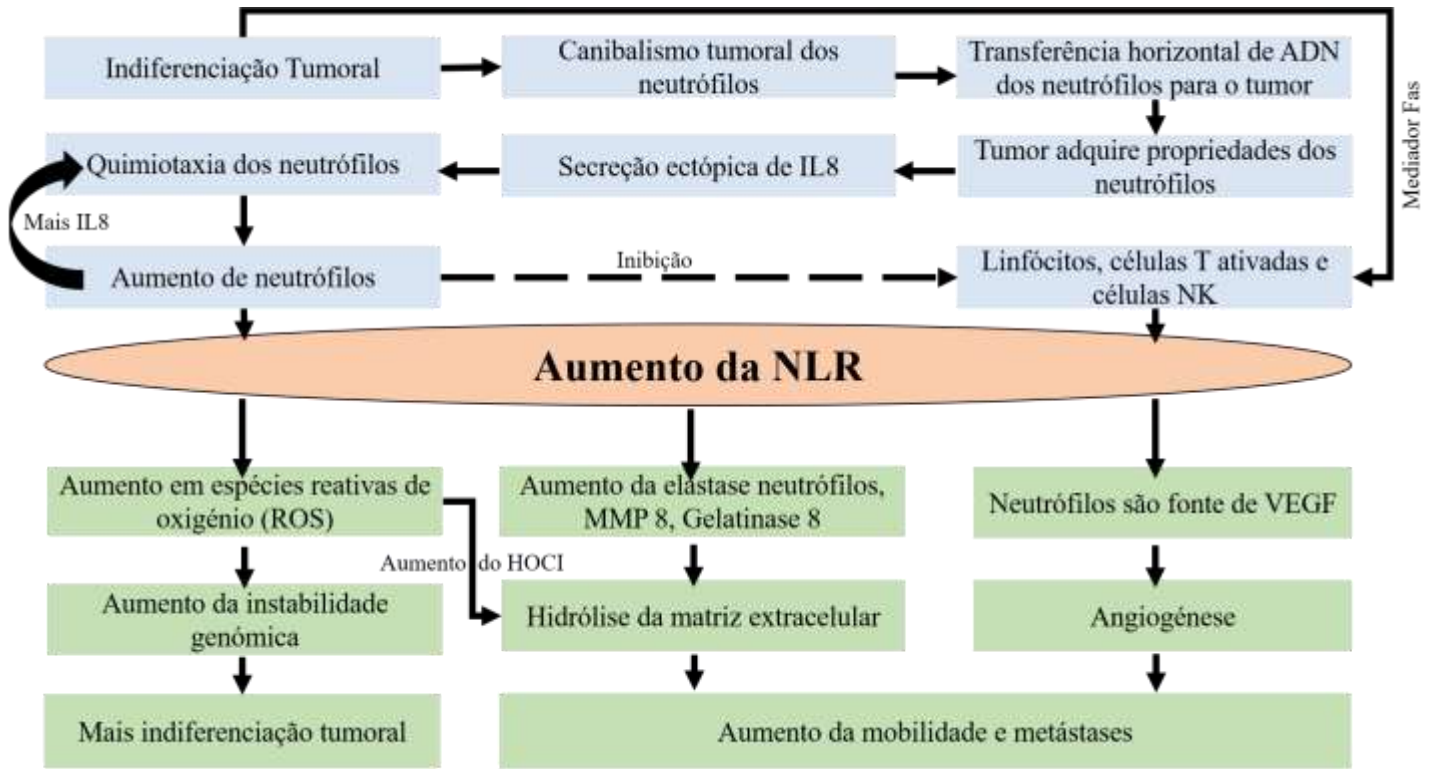


Figura 1 - Patogénese da NLR (adaptado de Mahalakshmi, R. et al., 2018).