

O PAPEL DOS MARCADORES IMUNOINFLAMATÓRIOS NO PROGNÓSTICO E RESSECABILIDADE DO ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO

The role of immunoinflammatory markers in the prognosis and resectability of pancreatic adenocarcinoma

Tatiana Falcão EYFF^{1,2,3}, Henrique Rasia BOSI², Mariana Sandrin TONI², Mariana Blanck ZILIO^{1,2,3}, Carlos Otavio CORSO^{1,2}, Vivian Pierri BERSCH^{2,3}, Alessandro Bersch OSVALDT^{1,2,3}

Como citar este artigo: Eyff TF, Bosi HR, Toni MS, Zilio MB, Corso CO, Bersch VP, Osvaldt AB. O papel dos marcadores imunoinflamatórios no prognóstico e ressecabilidade do adenocarcinoma pancreático. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(2):e1366. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1366

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ²Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); ³Grupo do Pâncreas, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO - Racional: O adenocarcinoma pancreático apresenta alta taxa de mortalidade. Uma ferramenta que possa predizer adequadamente o seu prognóstico é fundamental para melhor estratificação de risco. A razão neutrófilos/linfócitos e suas adaptações e a razão plaquetas/linfócitos tem se mostrado promissores para este fim. **Objetivo:** Avaliar o valor prognóstico das razões neutrófilos/linfócitos, neutrófilos/linfócitos derivada e plaquetas/linfócitos, analisar os pontos de corte mais adequados e investigar sua utilidade como fator preditivo de ressecabilidade. **Métodos:** Foram coletados dados de pacientes com adenocarcinoma pancreático atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2003 e 2013. As razões estudadas foram determinadas com base nos hemogramas coletados na internação e após dois ciclos de quimioterapia paliativa. **Resultados:** As razões neutrófilos/linfócitos basal, neutrófilos/linfócitos derivada basal e plaquetas/linfócitos basal não tiveram impacto prognóstico na sobrevida ($p=0,394$, $p=0,152$, $p=0,177$ respectivamente). No subgrupo submetido a quimioterapia paliativa, as razões neutrófilos/linfócitos, neutrófilos/linfócitos derivada e plaquetas/linfócitos após dois ciclos de tratamento mostraram-se fatores prognósticos para sobrevida global ($p=0,003$, $p=0,009$ e $p=0,001$ respectivamente). Os pontos de corte encontrados foram 4,11 para neutrófilos/linfócitos (sensibilidade 83% e especificidade 75%), 362 para plaquetas/linfócitos (sensibilidade 91% e especificidade 62,5%) e 2,8 para neutrófilos/linfócitos derivada (sensibilidade 87% e especificidade 62,5%). As razões neutrófilos/linfócitos, neutrófilos/linfócitos derivada e plaquetas/linfócitos não se mostraram estatisticamente significativas como preditores para ressecabilidade ($p=0,88$; $p=0,99$ e $p=0,64$ respectivamente). **Conclusões:** As razões neutrófilos/linfócitos, neutrófilos/linfócitos derivada e plaquetas/linfócitos são úteis como marcadores prognósticos de sobrevida global em pacientes com adenocarcinoma pancreático submetidos à quimioterapia paliativa. Seu uso como preditor de ressecabilidade não foi demonstrado.

DESCRITORES -Carcinoma ductal pancreático. Prognóstico. Mediadores da inflamação

Correspondência:

Tatiana Falcão Eyff
E-mail: tatiefyff@gmail.com;
teyff@hcpa.edu.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 08/02/2018
Aceito para publicação: 29/03/2018

HEADINGS - Carcinoma, pancreatic ductal. Prognosis. Inflammation mediators.

ABSTRACT - Background: Pancreatic adenocarcinoma has a high mortality rate. A prognostic tool is essential for a better risk stratification. The neutrophil/lymphocyte ratio and adaptations and the platelet/lymphocyte ratio seem promising for this purpose. **Aim:** Evaluate the prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio, derived neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio, analyze the ideal cutoff values and investigate their utility in predicting resectability. **Methods:** Data were collected of patients with pancreatic adenocarcinoma in Hospital de Clínicas de Porto Alegre between 2003 and 2013. The studied ratios were determined by blood count collected at hospital admission and after two cycles of palliative chemotherapy. **Results:** Basal neutrophil/lymphocyte ratio, derived neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio did not have prognostic impact in survival ($p=0.394$, $p=0.152$, $p=0.177$ respectively). In subgroup analysis of patients submitted to palliative chemotherapy, neutrophil/lymphocyte ratio, derived neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio determined after two cycles of chemotherapy were prognostic for overall survival ($p=0.003$, $p=0.009$, $p=0.001$ respectively). The ideal cutoff values found were 4,11 for neutrophil/lymphocyte ratio (sensitivity 83%, specificity 75%), 2,8 for derived neutrophil/lymphocyte ratio (sensitivity 87%, specificity 62,5%) and 362 for platelet/lymphocyte ratio (sensitivity 91%, specificity 62,5%). Neutrophil/lymphocyte ratio, derived neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio were not able to predict resectability ($p=0.88$; $p=0.99$; $p=0.64$ respectively). **Conclusions:** Neutrophil/lymphocyte ratio, derived neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio are useful as prognostic markers of overall survival in patients with pancreatic adenocarcinoma submitted to palliative chemotherapy. Its use as resectability predictor could not be demonstrated.

INTRODUÇÃO

 This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

O adenocarcinoma pancreático (ADP) é responsável por mais de 90% das neoplasias do pâncreas² e é um dos tumores mais letais que existem¹. No Brasil, ele é responsável por cerca de 2% de todos os tipos de câncer

diagnosticados e por 4% do total de mortes por câncer¹⁶. Esta doença está associada com prognóstico muito pobre, refletido por sobrevida em cinco anos de menos de 5% quando combinados todos os estágios⁹.

A ressecção cirúrgica é a única forma de tratamento curativo¹⁸, porém, no momento do diagnóstico, apenas 20% dos ADPs são elegíveis para a ressecção²². O diagnóstico em estágio avançado é uma das principais razões para as baixas taxas de sucesso do tratamento¹⁵. Ainda assim, mesmo após ressecção cirúrgica curativa muitos pacientes irão apresentar recidiva e a sobrevida em cinco anos de pacientes com ressecção completa é somente cerca de 25%¹³. Infelizmente, embora já tenham sido identificadas lesões precursoras que poderão evoluir até o adenocarcinoma invasor^{2,3,15,22,26}, as técnicas existentes para sua identificação na população geral são inviáveis face aos seus elevados custos, à baixa incidência da doença e a difícil localização do órgão (retroperitoneal)². Assim, no momento do diagnóstico, grande parte dos pacientes terá como única opção de tratamento a quimioterapia paliativa ou suporte clínico²¹.

É importante o desenvolvimento de uma ferramenta prognóstica que permita prever a sobrevida dos pacientes e individualizar terapias para aqueles com pior desfecho¹⁸. A identificação de novos fatores prognósticos possibilita melhor estratificação de risco para tratamentos adjuvantes após ressecção cirúrgica ou tratamentos mais agressivos em pacientes com doença metastática¹³.

Nos últimos anos, surgiram evidências mostrando que a resposta inflamatória sistêmica poderia ter papel importante no desenvolvimento e progressão de diversos tipos de câncer¹² estando intimamente ligada ao prognóstico¹³.

A razão neutrófilos/linfócitos (NLR) está atraindo crescente atenção¹⁴. Já foi demonstrada a associação entre NLR elevada e pior prognóstico após ressecção ou quimioterapia em uma variedade de tipos de câncer. No ADP, diversos estudos também mostraram essa associação²⁹. A maior parte deles sugere que a NLR representa um fator de mau prognóstico quando acima de 5^{14,18,21,29}; porém, outros pontos de corte já foram demonstrados como eficazes^{5,10,11,20,30}.

Adaptações e derivações da NLR foram desenvolvidas com o objetivo de ampliar sua utilização ou melhorar a acurácia prognóstica. Um exemplo é a razão neutrófilos/linfócitos derivada (dNLR=contagem de neutrófilos/(leucócitos totais - neutrófilos), publicada por Proctor et al em 2012¹⁷. Esse estudo mostrou o uso da dNLR como fator prognóstico em 700 pacientes com tumores de fígado, pâncreas e vias biliares, utilizando-se um ponto de corte de 2,5. Em 2013, Szkandera et al conduziram um estudo para validação externa da dNLR como fator prognóstico em pacientes com câncer de pâncreas, mostrando ser este um fator independente para sobrevida específica quando acima de 2,3 (HR 1,24, IC 95% 1,01-1,51, P= 0,041)²⁴. Outro estudo desenvolveu ainda um escore prognóstico baseado na NLR do sangue coletado dentro de uma semana antes do início da quimioterapia e na diferença de NLR após um ciclo de quimioterapia. Demonstrou-se pior prognóstico quanto maior a NLR basal e quanto menor a queda desta taxa após um ciclo de quimioterapia⁶.

A razão plaquetas/linfócitos (PLR) é outro índice baseado nos parâmetros inflamatórios. Seu valor prognóstico já foi estudado em tumores de diversas origens com resultados controversos. Em 2014, foi publicada uma metanálise que concluiu que a PLR pode atuar como fator prognóstico em diversos tipos de câncer, utilizando-se ponto de corte que variava de 150 a 300²⁸. Sua atuação já foi avaliada especificamente em pacientes com ADP em estágio avançado, sendo útil como fator prognóstico utilizando-se ponto de corte de 200 (PLR<200: sobrevida global 9,1 meses vs. quatro meses se PLR>200, p=0,007)¹⁴.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o valor prognóstico das razões NLR, dNLR e PLR determinados por exames coletados no momento da internação e após tratamento quimioterápico paliativo em população de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma pancreático, analisando ainda qual o valor

de ponto de corte mais adequado para cada parâmetro. Além disso, objetiva investigar se essas razões podem ter algum valor como fator preditivo de ressecabilidade no adenocarcinoma pancreático.

MÉTODOS

Após aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (GPPG 14028-3) foram selecionados pacientes com adenocarcinoma pancreático atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com esse diagnóstico entre janeiro de 2003 e dezembro de 2013. Os dados foram coletados retrospectivamente através do sistema de prontuário eletrônico. Para a busca foram utilizados os seguintes termos através dos códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID): CID C25.0 (neoplasia maligna da cabeça do pâncreas), CID C25.1 (neoplasia maligna do corpo do pâncreas), CID C25.2 (neoplasia maligna da cauda do pâncreas), CID C25.3 (neoplasia maligna do canal pancreático), CID C25.7 (neoplasia maligna de outras partes do pâncreas), CID C25.8 (neoplasia maligna do pâncreas com lesão invasiva) e CID C25.9 (neoplasia maligna do pâncreas, não especificado). Pacientes que não tiveram o diagnóstico confirmado por exame histopatológico foram excluídos.

Todos os pesquisadores envolvidos no estudo e coleta de dados assinaram Termo de Compromisso para Utilização dos Dados, garantindo a privacidade e o anonimato dos pacientes. Foram coletados dados demográficos, informações sobre sintomas, exames de imagem, exames laboratoriais, tratamentos realizados e datas de óbito. Foram registrados os dados dos hemogramas coletado no momento da internação hospitalar, antes da operação ou do início do tratamento quimioterápico e após dois ciclos de quimioterapia paliativa. Todos os casos foram reclassificados conforme estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2010. Para os pacientes que não tinham registro de óbito no sistema do HCPA, os dados foram encaminhados ao Núcleo de Informações em Saúde, da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul, para a confirmação das datas dos óbitos. Para os pacientes cujas datas de óbito não foram encontradas em nenhum destes sistemas, foi utilizada a data do último atendimento registrado no HCPA.

Análise estatística

Banco de dados foi criado e analisado no programa estatístico IBM SPSS versão 20.0. As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio-padrão quando de distribuição normal ou como mediana, mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas ou relativas. O nível de significância adotado foi de 5% (p<0,05). Para a análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier e as diferenças foram comparadas através de Log-Rank. Foi utilizada regressão de Cox para avaliação de fatores prognósticos. A análise de pontos de corte foi realizada através de curva ROC. A avaliação da ressecabilidade foi realizada através de Regressão de Poisson com variâncias robustas. A razão neutrófilos/linfócitos (NLR) foi determinada pela contagem de neutrófilos dividida pela contagem de linfócitos de um mesmo hemograma, a razão plaquetas/linfócitos (PLR) foi calculada pela contagem de plaquetas dividida pela contagem de linfócitos e a razão neutrófilos/linfócitos derivada (dNLR) foi definida pela seguinte equação: neutrófilos / (leucócitos totais - neutrófilos). A diferença na NLR pós-palição (DifNLR) foi determinada pelo cálculo NLR pós-palição - NLR pré-tratamento. Os grupos de escore pós-palição eram definidos pela soma dos seguintes escores: NLR basal (escore 0, NLR<2.5; escore 1, NLR 2.5-4.4; escore 2, NLR>4.4) e Dif NLR (escore 0: DifNLR<0; escore 1: DifNLR>0). A sobrevida global foi calculada como o tempo decorrido da data da confirmação diagnóstica por exame histopatológico até a data do óbito por qualquer causa (n=119) ou censurada como a data da última avaliação (n=16).

RESULTADOS

Foram selecionados 135 pacientes com adenocarcinoma pancreático confirmado por exame histopatológico. Desses, 70 eram mulheres (51,9%) e 65 homens (48,1%). A idade média no momento do diagnóstico foi de 64,11 +/- 11,41 anos. História de tabagismo estava presente em 43,7% dos pacientes, alcoolismo em 15,6% e diabetes melito em 26,7%. Entre os sintomas relatados, o mais comum foi perda de peso (75,6%), seguido de dor abdominal (66,7%), icterícia (58,5%), colúria (50,4) e acolia (41,5%). Outros sintomas relatados foram anorexia (39,3%), náusea (29,6%), vômito (23,7%), sensação de plenitude (11,1%), prurido (25,9%), cansaço (17,8%), fraqueza (16,3%) e dispnéia (3,7%). Colangite ocorreu em 6,7% dos pacientes e pancreatite aguda em 5,9%. A média de peso perdido no momento do diagnóstico em relação ao peso habitual foi de 9,2 +/- 7,8 kg, o IMC médio no diagnóstico foi de 24 +/- 4,5 kg/m².

Na maioria dos pacientes (79%) o tumor estava localizado na cabeça ou processo uncinado do pâncreas. Baseando-se nos exames de imagem disponíveis no prontuário eletrônico (n=109), os pacientes foram reclassificados pelo AJCC 2010 em estadios IA (12,6%), IB (8,1%), IIA (14,8%), IIB (12,6%), III (6,7%) e IV (25,9%). Em relação aos tratamentos recebidos, 84 foram operados, sendo que desses 48 (57,1%) tiveram possibilidade de ressecção com intenção curativa e 36 (42,9%) submetidos à operação paliativa ou meramente diagnóstica. Quimioterapia adjuvante foi iniciada no HCPA para 19 pacientes (39,6% dos pacientes submetidos à ressecção curativa), enquanto 49 receberam quimioterapia paliativa (22 considerados primariamente irresssecáveis, 21 submetidos à operação paliativa/diagnóstica e seis pacientes submetidos à ressecção curativa que tiveram recidiva).

Os dados para cálculo das razões neutrófilos/linfócitos e neutrófilos/linfócitos derivada no momento da internação (NLR basal e dNLR basal) estavam disponíveis em 126 pacientes, enquanto o cálculo da razão plaquetas/linfócitos basal foi possível em 110 pacientes. Dos submetidos à quimioterapia paliativa, 31 realizaram hemogramas após dois ciclos de quimioterapia. A NLR basal mediana foi 3,04 (0,8-23), a dNLR basal mediana foi 5,09 (1,18-30,15) e a PLR basal mediana foi 161,77 (44,6-662,8). Após dois ciclos de tratamento com quimioterapia paliativa a NLR mediana foi de 3,1 (0,38-15,92), a dNLR mediana foi 2,04 (0,29-7,34) e a PLR mediana foi 225,38 (70,25-1622,8). Houve queda na NLR após quimioterapia paliativa em 10 dos pacientes submetidos ao tratamento (32,3%). As características demográficas, clínicas, laboratoriais e os tratamentos realizados podem ser visualizados na Tabela 1.

Análise de sobrevida

A sobrevida global foi calculada como o tempo decorrido da data da confirmação diagnóstica por exame histopatológico até a data do óbito por qualquer causa (n=119) ou censurada como a data da última avaliação (n=16). A sobrevida global mediana foi de cinco meses, variando de 0-121 meses nos pacientes que receberam tratamento com intenção curativa e de 0-45 meses nos que receberam tratamento paliativo ou de suporte.

Na análise através de regressão de Cox, considerando toda a população incluída no estudo, NLR basal, dNLR basal e PLR basal não mostraram evidência de ter impacto prognóstico na sobrevida (p=0,394, p=0,152, p=0,177 respectivamente). Resultados semelhantes podem ser vistos através da análise das curvas de Kaplan-Meier, que não mostraram diferença na sobrevida entre os diferentes grupos de NLR (<5, >5), dNLR (<2,3, >2,3) e PLR (<150, >150), utilizando-se pontos de corte já descritos na literatura (Figura 1).

Quando se avaliou o grupo de pacientes submetidos à quimioterapia paliativa, NLR, dNLR e PLR calculados pelos exames realizados após dois ciclos de tratamento mostraram-

se fatores prognósticos para sobrevida global na análise por regressão de Cox (p=0,003, p=0,009 e p=0,001 respectivamente, Tabela 2). Outros fatores que foram analisados foram idade em anos, estadiamento pré-tratamento (estádios I ou II vs. III ou IV), gênero (masculino vs. feminino), peso perdido em kg, IMC, tamanho do tumor em cm, localização do tumor (cabeça/processo uncinado vs. corpo/cauda), níveis de albumina, níveis de CA 19.9, ECOG status (0 ou 1 vs. 2, 3 ou 4), queda na NLR após palição e escore pós-palição (0 ou 1 vs. 2 ou 3).

Para verificar os pontos de corte mais adequados para essa população, foi realizada curva ROC com avaliação de sobrevida 180 dias após o diagnóstico. Foram encontrados os seguintes pontos de corte: NLR=4,11 (sensibilidade 83% e especificidade 75%), PLR=362 (sensibilidade 91% e especificidade 62,5%) e dNLR=2,8 (sensibilidade 87% e especificidade 62,5%). Os gráficos das curvas podem ser visualizados na Figura 2.

Corroborando os resultados encontrados, foi utilizado o método de Kaplan-Meier separando-se a população submetida à quimioterapia paliativa em dois grupos de acordo com os pontos de corte encontrados para cada parâmetro prognóstico. O resultado foi a confirmação de que há diferença de sobrevida entre os grupos (NLR<4,11: sobrevida geral 11 vs. 4 meses, p=0,004; dNLR<2,8: sobrevida geral 10 vs. 5 meses, p=0,012; PLR<362: sobrevida geral 11 vs. 4 meses, p<0,001). As curvas de sobrevida desta população podem ser visualizadas na Figura 3.

Avaliação da ressecabilidade

Com o objetivo de avaliar se as razões NLR, dNLR e PLR podem ter papel preditor na ressecabilidade do adenocarcinoma de pâncreas, foi realizada análise dos pacientes levados a operação com intenção curativa. Um total de 84 pacientes foi submetido ao procedimento cirúrgico. Destes, 48 (57,1%) tiveram possibilidade de ressecção curativa através de pancreatoduodenectomia ou pancreatectomia corpocaudal, enquanto 36 (42,9%) tiveram o achado transoperatório de lesão irresssecável por estar localmente avançada ou devido à presença de metástases.

Na análise por regressão de Poisson com variâncias robustas, nenhuma das razões se mostrou estatisticamente significativa como preditor para ressecabilidade (NLR, p=0,88; dNLR, p=0,99; PLR, p=0,64).

DISCUSSÃO

O ADP é uma das neoplasias que mais causa preocupação devido à sua incidência crescente^{12,22}, alta morbimortalidade⁹, dificuldade de diagnóstico precoce^{2,18} e ausência de tratamento que possa causar melhora substancial nas taxas de sobrevida em longo prazo^{2,4,27}. A identificação de fatores prognósticos nos pacientes com doença avançada serve tanto para aconselhamento do paciente como para auxiliar a equipe médica na tomada de decisões, como por exemplo, indicar um método de drenagem biliar mais invasivo, porém com maior durabilidade nos pacientes com melhor prognóstico e o oposto para aqueles pacientes com sobrevida estimada de algumas semanas a poucos meses. Além disso, há indícios de que as razões estudadas podem ser utilizadas para avaliar a resposta ao tratamento quimioterápico paliativo^{10,14}, informação muito importante para decisão sobre continuidade do tratamento visto as reações adversas e tempo dispendido nas idas ao hospital para aplicações das medicações e realização de exames.

O presente estudo avaliou o papel de marcadores inflamatórios, especificamente as razões NLR, dNLR e PLR, no prognóstico de pacientes com adenocarcinoma pancreático. Esta coorte de pacientes compreendia tanto indivíduos com tumores ressecáveis que foram submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa quanto pacientes com doença avançada submetidos a tratamento paliativo e mesmo indivíduos que pelo estado clínico foram mantidos apenas em tratamento de suporte. Foi demonstrada diferença estatisticamente significativa

TABELA 1 - Características dos pacientes

Parâmetro	n	Valor
Características clínico-demográficas (n=135)		%
Idade (anos)a		64,1 + 11,4
Gênero		
Feminino	70	51,9%
Masculino	65	48,1%
Tabagismo	59	43,7%
Alcoolismo	21	15,6%
Diabete melito	36	26,7%
Escala ECOG (n=82)		
0	8	9,8%
1	43	52,4%
2	16	19,5%
3	12	14,6%
4	3	3,7%
Sintomas (n=135)		%
Perda de peso	102	75,6%
Peso perdido (kg) - (n=78)a		9,2 + 7,9
IMC (kg/m²) - (n=83)a		24,1 + 4,5
Dor abdominal	90	66,7%
Icterícia	79	58,5%
Colúria	68	50,4%
Acolia	56	41,5%
Prurido	35	25,9%
Náusea	40	29,6%
Vômito	32	23,7%
Plenitude	15	11,1%
Anorexia	53	39,3%
Cansaço	24	17,8%
Fraqueza	22	16,3%
Dispnéia	5	3,7%
Colangite	9	6,7%
Pancreatite	8	5,9%
Características tomográficas		%
Tamanho do tumor (cm) - (n=78)a		3,99 + 2,01
Localização (n=98)		
Cabeça/processo uncinado	79	80,6%
Corpo/Cauda	19	19,4%
Invasão vascular (n=105)		
Tronco celiaco	7	6,7%
Artéria mesentérica superior	7	6,7%
Artéria hepática	2	1,9%
Veia mesentérica superior	8	7,6%
Acometimento linfonodal (n=106)	47	44,3%
Metástases (n=110)	33	30%
Estadiamento (n=109)		
IA	17	15,6%
IB	11	10,1%
IIA	20	18,3%
IIB	17	15,6%
III	9	8,3%
IV	35	32,1%
Laboratório - basal		Mediana (mín-máx)
Hemoglobina (g/dl) - (n=127)a		12,2 + 1,9
Leucócitos totais (x 10 ³ /µl) - (n=126)		7,81 (2,09-34,26)
Linfócitos (x 10 ³ /µl) - (n=126)		1,52 (0,54-4,32)
Neutrófilos (x 10 ³ /µl) - (n=126)		5,09 (1,18-30,15)
Plaquetas (x 10 ³ /µl) - (n=126)		247 (82-613)
Bilirrubina total (mg/dl) - (n=122)		9,6 (0,3-57,7)
Albumina (g/dL) - (n=100)		3,8 (1-5)
Ca 19.9 (U/ml) - (n=43)		354,9 (0,6-12530)
NLR (n=126)		3,05 (0,8-23,02)
dNLR (n=126)		5,09 (1,18-30,15)
PLR (n=110)		161,77 (44,61-662,82)
Tratamento	n	%
Cirurgia (n=84)		
Ressecção curativa	48	57,1%
Paliativa/Diagnóstica	36	42,9%
Quimioterapia (n=65)		
Adjuvante	19	29,23%
Paliativa	49	75,38%
Laboratório - pós-palição		Mediana (mín-max)
Leucócitos totais (x 10 ³ /µl) - (n=32)		7,88 (2,85-15,71)
Neutrófilos (x 10 ³ /µl) - (n=32)		5,17 (1,02-11,78)
Linfócitos (x 10 ³ /µl) - (n=31)		1,6 (0,57-3,28)
Plaquetas (x 10 ³ /µl) - (n=32)		337,5 (117-1313)
NLR (n=31)		3,17 (0,38-15,92)
dNLR (n=31)		2,05 (0,29-7,34)
PLR (n=31)		225,39 (70,25-1622,81)
Dif NLR (n=31), n %		
< 0	10	32,3%
> 0	21	67,7%
Grupo score pós-palição (n=31), n %		
0	3	9,7%
1	16	51,6%
2	9	29%
3	3	9,7%

aDados apresentados como média +/- desvio-padrão; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IMC=índice de massa corporal; Ca 19.9=antígeno carboidrato 19.9; NLR=contagem de neutrófilos/contagem de linfócitos; dNLR=contagem de neutrófilos/(leucócitos totais - contagem de neutrófilos); PLR=contagem de plaquetas/contagem de linfócitos; DifNLR=NLR pós-palição; NLR pré-tratamento.

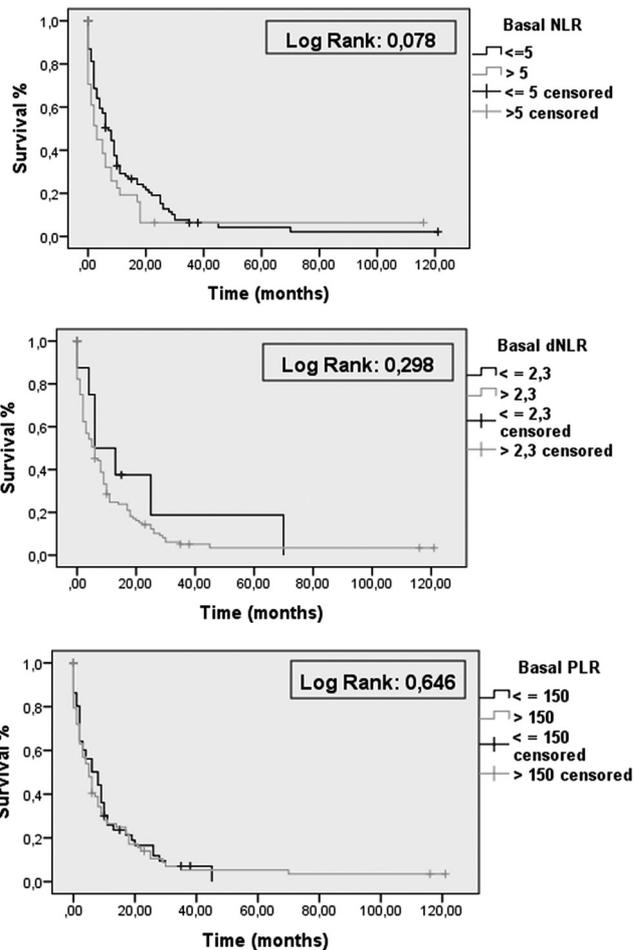


FIGURA 1 - Sobrevida por Kaplan-Meier basal, NLR, dNLR e PLR na internação hospitalar

TABELA 2 - Regressão de Cox

Variável	HR (IC 95%)	p
Idade (anos)	1 (0,96-1,04)	0,9
Estadiamento TC		
I / II		
III / IV	2,88 (1,25-6,67)	0,01
Gênero		
Feminino	2,39 (1,1-5,16)	0,02
Masculino		
Peso perdido (kg)	1,01 (0,97-1,05)	0,59
IMC	1,05 (0,93-1,2)	0,4
Tamanho TC (cm)	1,05 (0,75-1,48)	0,76
Localização TC		
Cabeça/uncinado		
Corpo/cauda	2,18 (0,88-5,38)	0,09
Albumina	1,75 (0,48-6,36)	0,39
CA 19.9	1 (0,99-1,002)	0,94
ECOG		
0 / 1		
2 / 3 / 4	4,18 (1,46-11,94)	0,00
NLR pós-palição	1,28 (1,08-1,52)	0,00
PLR pós-palição	1,004 (1,002-1,006)	0,00
dNLR pós-palição	1,57 (1,09-2,28)	0,01
DifNLR		
< 0		
> 0	1,87 (0,84-4,14)	0,12
Score pós-palição		
0 / 1		
2 / 3	2,72 (1,19-6,25)	0,01

HR=hazard ratio; IC 95%=intervalo de confiança 95%; p<0,05 considerado estatisticamente significativo

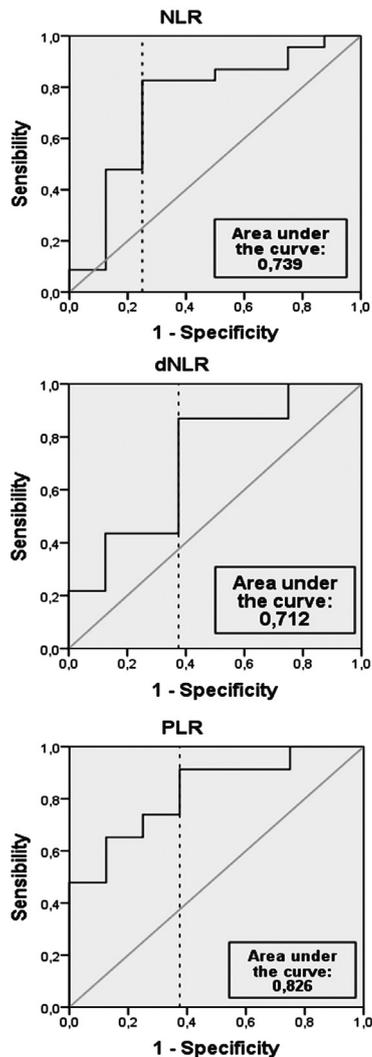


FIGURA 2 - Curva ROC, sobrevida em 180 dias, NLR, dNLR e PLR após dois ciclos de quimioterapia

na sobrevida global dos pacientes submetidos à quimioterapia paliativa utilizando-se para cálculo os exames realizados após dois ciclos de quimioterapia, sendo identificados como ponte de corte para mau prognóstico os valores de 4,11 para a razão NLR, 2,8 para a dNLR e 362 para a PLR. Quando analisados todos os pacientes em conjunto utilizando-se para base de cálculo os exames realizados no momento da internação, diferenças na sobrevida não puderam ser detectadas. Na avaliação dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, as razões NLR, dNLR e PLR não demonstraram utilidade para prever a ressecabilidade das lesões.

Um fator crucial que gerou grande interesse pelas razões apresentadas nesse estudo é a facilidade de obtê-las através de coleta de sangue periférico e realização de hemograma. Assim, elas podem tornar-se ferramentas de fácil implantação, mesmo em áreas com recursos limitados.

A relação entre a razão NLR e o prognóstico de doenças malignas já foi avaliado em diversos estudos. Clark et al, em 2007, avaliou 44 pacientes com câncer de pâncreas primariamente ressecados e não encontrou relevância prognóstica para NLR elevada⁷. Outro estudo negativo incluindo 51 pacientes primariamente ressecados foi reportado por Sanjay et al em 2012¹⁹. Em contraste com esses estudos, Wang et al encontrou pior prognóstico em 177 pacientes com câncer de pâncreas, independentemente da estratégia terapêutica, quando havia NLR elevada²⁵ e Garcea et al também pôde comprovar o papel da NLR como parâmetro prognóstico significativo para sobrevida livre de doença em 74 pacientes com câncer de pâncreas⁸. Stotz²¹,

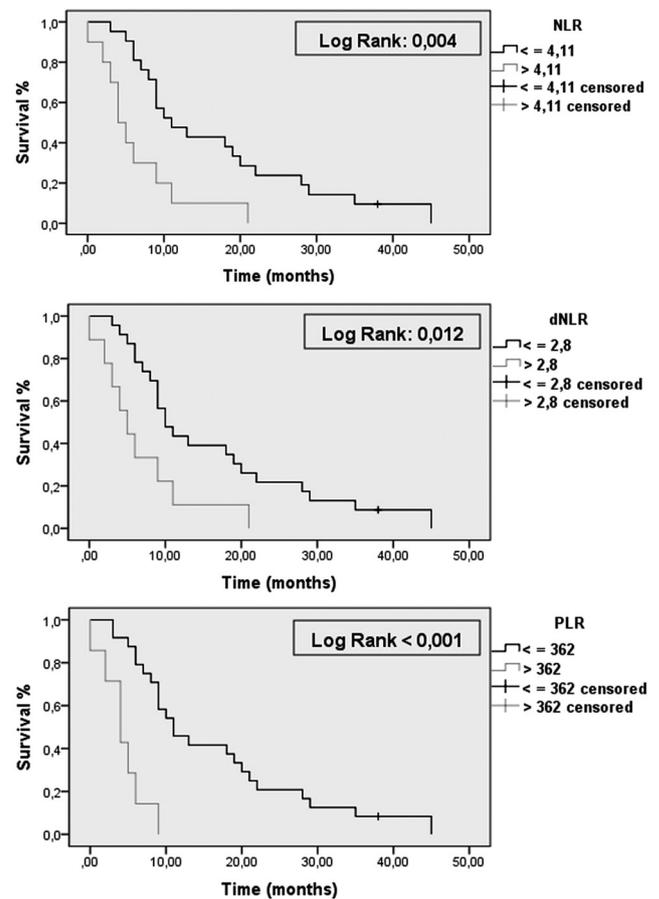


FIGURA 3 - Sobrevida por Kaplan-Meier pós-palição, NLR, dNLR e PLR após dois ciclos de quimioterapia

em 2013, realizou um estudo que tinha como objetivo validar a NLR como parâmetro prognóstico em grande coorte de 371 pacientes com câncer de pâncreas. Foi demonstrado que NLR elevada é fator de mau prognóstico para pacientes com câncer de pâncreas primariamente operável ou metastático²¹. Em outro estudo realizado por Xue et al em 2014²⁹, a NLR não só se mostrou como fator independente de mau prognóstico em pacientes com ADP submetidos à quimioterapia como também a queda desse valor após o primeiro ciclo de quimioterapia sugeriria melhor resposta ao tratamento. Nesse estudo, a sobrevida global mediana foi de 12,8 meses nos pacientes que apresentaram NLR < 5 e de seis meses nos quais os valores eram acima de 5. Ainda, pacientes cujos valores de NLR eram > 5 pré-tratamento e caíram para < 5 após o primeiro ciclo de quimioterapia tiveram significativamente maior tempo até falha do tratamento (4,3 vs. 1,4 meses) e maior sobrevida global (9,3 vs. 2,4 meses) quando comparados com os pacientes cujos valores de NLR mantiveram-se > 5²⁹.

Em 2015, Cheng et al⁵ conduziram uma metanálise avaliando NLR elevada como fator de mau prognóstico para sobrevida global de pacientes com ADP. Foram incluídos nove artigos e os pontos de corte utilizados para considerar NLR elevada variaram entre 2 e 5. Foi demonstrada menor sobrevida quando a NLR estava acima do ponto de corte, HR 1,587 (1,411 - 1,785, $p < 0,01$)⁵. Outra metanálise foi conduzida por Yang et al.³⁰ Os pontos de corte para NLR variaram de 2,3 a 5. Houve diferença na sobrevida global, sendo demonstrada HR de 1,2 nos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica e de 2,08 nos submetidos à quimioterapia paliativa³⁰. Neste estudo, o ponto de corte ideal encontrado foi de 4,1, o que se assemelha aos valores encontrados nos estudos prévios.

Choi, em 2016⁶, publicou um estudo retrospectivo com 396 pacientes com ADP metastático que receberam quimioterapia paliativa. Foram avaliados os hemogramas dentro de uma

semana anterior ao ciclo de quimioterapia e após o primeiro ciclo. Foi criado um escore baseado no valor da NLR pré-tratamento e na queda ou não desse valor após o primeiro ciclo de quimioterapia. Foi demonstrada diferença significativa na sobrevida global considerando os diferentes valores de NLR pré-tratamento (sobrevida mediana NLR < 2,5: 9 meses, 2,5-4,4: 7,2 meses, > 4,4: 3,9 meses) e também quando avaliados de acordo com o escore (sobrevida mediana grupo a (score 0) 9,7 meses, b (score 1) 7,9 meses, c (score 2) 5,7 meses e d (score 3) 2,6 meses)⁶. Neste estudo, foi demonstrada diferença significativa na sobrevida global dos pacientes paliativos quando aplicados os escores e comparados os grupos a e b vs. grupos c e d, porém o n de pacientes submetidos ao tratamento paliativo era pequeno para que se fizesse análise comparando cada categoria.

A razão dNLR surgiu da vontade de se utilizar bancos de dados de estudos com tratamento paliativo. Quando os pacientes entram nos estudos sobre quimioterapia, somente a contagem de leucócitos totais e de neutrófilos são rotineiramente registradas. Na tentativa de eliminar esse problema e possibilitar utilização mais ampla dos escores baseados nos parâmetros inflamatórios nesses cenários, foi desenvolvida a da NLR derivada. Proctor et al¹⁷ avaliaram o papel prognóstico da dNLR em grande coorte de 12118 pacientes com diferentes tipos de câncer, incluindo ADP, e demonstraram claramente que a dNLR tem efeito similar à NLR no prognóstico, mostrando pior desfecho clínico em pacientes com a razão elevada e podendo ser utilizada para prever a sobrevida¹⁷. Para validar a relevância prognóstica deste marcador, Szkandera et al²⁴ conduziram um estudo em 2013 investigando o valor prognóstico da dNLR pré-tratamento na sobrevida específica por câncer em grande coorte de pacientes com ADP. Foi validado o valor de ponto de corte publicado previamente de 2²⁴. Em 2015, Suzuki et al²³ publicaram um estudo demonstrando que a dNLR é também marcador preditivo confiável para avaliar a resposta a quimioterapia com gemcitabina em pacientes com ADP irressecável. Nesse estudo, o ponto de corte utilizado foi 2,5.

A razão PLR é provavelmente o segundo método baseado nos parâmetros inflamatórios mais estudado após a NLR. Xin Zhou et al²⁸ publicaram uma metanálise que avaliou a PLR como fator prognóstico para diversos tipos de câncer. Foram incluídos 26 estudos de 10 países que utilizaram pontos de corte para a PLR entre 100 e 300 e incluíram tumores de diversos sítios (mama, ovário, colorretal, esôfago, estômago, pâncreas, hepatocarcinoma, mesotelioma pleural, pulmão, rim). A conclusão foi de que PLR elevada prediz pior prognóstico para sobrevida geral com hazard ratio (HR) combinada de 1,6. No entanto, na análise de subgrupo, a PLR não se mostrou prognóstica para os casos de câncer de pâncreas (HR=1)²⁸. Martin et al¹⁴ avaliaram a PLR como fator prognóstico especificamente em população com ADP avançado. O ponto de corte utilizado para a PLR foi de 200 e foi encontrada HR=1,64 para a PLR elevada com sobrevida mediana de 4 vs. 9,1 meses para aqueles que tinham PLR < 200¹⁴. Neste estudo, o valor de ponto de corte encontrado por curva ROC para a PLR foi de 362, acima do usualmente utilizado na literatura,

Até onde se sabe, esse é o primeiro estudo a avaliar os marcadores inflamatórios em câncer pancreático na população brasileira. Outro ponto positivo deste estudo é a confirmação da data exata do óbito na maioria dos pacientes, o que torna a informação mais fidedigna. Ainda, os resultados se mostraram consistentes mesmo com n reduzido para a população de pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico paliativo.

Biologicamente, a explicação para encontrar-se valor prognóstico nas razões estudadas se deve ao desequilíbrio entre a habilidade protetora da infiltração linfocitária no leito tumoral e o efeito de estimulação da proliferação causada por substâncias liberadas pelos neutrófilos e pelas plaquetas. Os linfócitos exercem grande papel na vigilância imune, que previne o desenvolvimento tumoral²⁹. A linfopenia indica severidade da

doença e está ligada ao escape imune das células tumorais do infiltrado linfocitário tumoral. Foi demonstrado que maiores níveis de infiltrado linfocitário tumoral no sítio primário está associado ao melhor prognóstico⁵. Os neutrófilos, inversamente, foram reportados como sendo a fonte primária de VEGF circulante, que mostrou ter papel crucial na angiogênese tumoral e, portanto, mantém íntima relação com invasão vascular e metástases no câncer⁵. Similarmente aos neutrófilos, as plaquetas podem liberar diversos fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaquetas, fator plaquetário 4, TGF-beta, VEGF e trombospondina. Esses fatores de crescimento podem funcionar como potentes mitógenos e estimular a proliferação de células tumorais e a adesão a outras células levando ao crescimento tumoral e disseminação de metástase²⁹. Com esta associação entre a presença de neutrófilos e de plaquetas e o potencial de disseminação tumoral, imagina-se que as razões estudadas possam ter alguma relação com o estadiamento e o potencial de ressecabilidade das lesões. Neste trabalho, essa relação não pôde ser verificada. No entanto, acredita-se que essa possibilidade deva ser explorada em futuros trabalhos prospectivos.

CONCLUSÃO

Os parâmetros apresentados demonstraram claramente prever diferenças de sobrevida nos pacientes submetidos à quimioterapia paliativa. No entanto, avaliando-se todos os pacientes em conjunto, o papel das razões estudadas não foi demonstrado. Isso pode dever-se as diferenças no momento da avaliação, com alguns pacientes já com quadro avançado e outros que se tornaram sintomáticos próximo do atendimento registrado. Definir o momento ideal para se utilizar esses parâmetros para avaliação prognóstica permanece um desafio.

REFERÊNCIAS

1. Alemar B, Izetti P, Gregorio C, Macedo GS, Castro MA, Osvaldt AB, et al. miRNA-21 and miRNA-34a Are Potential Minimally Invasive Biomarkers for the Diagnosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2016;45(1):84-92.
2. Ardengh JC, Coelho N, Osvaldt AB. Early pancreatic cancer: can the methods currently available identify this disease? *Arq Gastroenterol*. 2008;45(2):169-77.
3. Bersch VP, Osvaldt AB, Edelweiss MI, Schumacher Rde C, Wendt LR, Abreu LP, et al. Effect of nicotine and cigarette smoke on an experimental model of intraepithelial lesions and pancreatic adenocarcinoma induced by 7,12-dimethylbenzanthracene in mice. *Pancreas*. 2009;38(1):65-70.
4. Bliss LA, Witkowski ER, Yang CJ, Tseng JF. Outcomes in operative management of pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2014;110(5):592-8.
5. Cheng H, Long F, Jaiswar M, Yang L, Wang C, Zhou Z. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyteratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:11026.
6. Choi Y, Oh DY, Park H, Kim TY, Lee KH, Han SW, et al. More Accurate Prediction of Metastatic Pancreatic Cancer Patients' Survival with Prognostic Model Using Both Host Immunity and Tumor Metabolic Activity. *PLoS One*. 2016;11(1):e0145692.
7. Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2007;9(6):456-60.
8. Garcea G, Ladwa N, Neal CP, Metcalfe MS, Dennison AR, Berry DP. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg*. 2011;35(4):868-72.
9. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010;7(4):e1000267.
10. Hasegawa S, Eguchi H, Tomokuni A, Tomimaru Y, Asaoka T, Wada H, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a predictive marker for pathological response to preoperative chemoradiotherapy in pancreatic cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(2):1560-6.
11. Inoue D, Ozaka M, Matsuyama M, Yamada I, Takano K, Saiura A, et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and level of C-reactive protein in a large cohort of pancreatic cancer patients: a retrospective study in a single institute in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(1):61-6.

12. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90
13. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2016;388(10039):73-85.
14. Martin HL, Ohara K, Kiberu A, Van Hagen T, Davidson A, Khattak MA. Prognostic value of systemic inflammation-based markers in advanced pancreatic cancer. *Intern Med J.* 2014;44(7):676-82.
15. Osvaldt AB, Wendt LR, Bersch VP, Backes AN, de Cassia ASR, Edelweiss MI, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma induced by DMBA in mice. *Surgery.* 2006;140(5):803-9.
16. Portal - Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2013 [acesso em 16 de agosto de 2016]. Tipos de câncer. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pancreas>
17. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2012;107(4):695-9.
18. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer.* 2016;122(14):2158-67.
19. Sanjay P, de Figueiredo RS, Leaver H, Ogston S, Kulli C, Polignano FM, et al. Preoperative serum C-reactive protein levels and post-operative lymph node ratio are important predictors of survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *JOP.* 2012;13(2):199-204.
20. Stevens L, Pathak S, Nunes QM, Pandanaboyana S, Macutkiewicz C, Smart N, et al. Prognostic significance of pre-operative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2015;17(4):285-91.
21. Stotz M, Gerger A, Eisner F, Szkandera J, Loibner H, Ress AL, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013;109(2):416-21.
22. Suresh T, Chari KK, Michael A, Hollingsworth, Sarah P, Thayer, David A, Ahlquist, Dana K, Andersen, Surinder K, Batra, Teresa A, Brentnall, Marcia Canto, Deborah Cleeter, Matthew A. Firpo, Sanjiv Sam Gambhir, Vay Liang W. Go, O. Joe Hines, Barbara J. Kenner, David S. Klimstra, Markus M. Lerch, Michael J. Levy, Anirban Maitra, Sean J. Mulvihill, Gloria M. Petersen, Andrew D. Rhim, Diane M. Simeone, Sudhir Srivastava, Masao Tanaka, Aaron I. Vinik and David Wong. Early Detection of Sporadic Pancreatic Cancer.pdf. *Pancreas.* 2015;00(00):1-20.
23. Suzuki R, Takagi T, Hikichi T, Konno N, Sugimoto M, Watanabe KO, et al. Derived neutrophil/lymphocyte ratio predicts gemcitabine therapy outcome in unresectable pancreatic cancer. *Oncol Lett.* 2016;11(5):3441-5.
24. Szkandera J, Stotz M, Eisner F, Absenger G, Stojakovic T, Samonigg H, et al. External validation of the derived neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker on a large cohort of pancreatic cancer patients. *PLoS One.* 2013;8(11):e78225.
25. Wang DS, Luo HY, Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS, Wang FH, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol.* 2012;29(5):3092-100.
26. Wendt LR, Osvaldt AB, Bersch VP, Schumacher Rde C, Edelweiss MI, Rohde L. Pancreatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma induced by DMBA in mice: effects of alcohol and caffeine. *Acta Cir Bras.* 2007;22(3):202-9.
27. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, D'Angelica MI, Dematteo RP, Fong Y, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):169-75.
28. Xin Zhou. YD, Zebo Huang., Jun Xu, Tianzhu Qiu, Jian Wang, Tongshan Wang, Wei Zhu., Liu P. Prognostic value of PLR in various cancers a meta-analysis.pdf. *PLOS ONE.* 2014;9(6):1-8.
29. Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Med.* 2014;3(2):406-15.
30. Yang JJ, Hu ZG, Shi WX, Deng T, He SQ, Yuan SG. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(9):2807-15.