

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

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

TATIANA FALCÃO EYFF

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Bersch Osvaldt

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2017

TATIANA FALCÃO EYFF

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

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Cirúrgicas

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Bersch Osvaldt

Porto Alegre, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Eyff, Tatiana Falcão
O PAPEL DOS MARCADORES IMUNOINFLAMATÓRIOS NO
PROGNÓSTICO E RESSECABILIDADE DO ADENOCARCINOMA
PANCREÁTICO / Tatiana Falcão Eyff. -- 2017.
83 f.

Orientador: Alessandro Bersch Osvaldt.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. adenocarcinoma pancreático. 2. razão
neutrófilos/linfócitos. 3. razão neutrófilos/linfócitos
derivada. 4. razão plaquetas/linfócitos. 5.
prognóstico. I. Osvaldt, Alessandro Bersch, orient.
II. Título.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à minha família pela confiança e encorajamento constantes. A meus pais Teodoro e Sônia, que sempre me estimularam a estudar e me deram todas as bases para que eu atingisse meus objetivos. A meu esposo André, parceiro de vida, de estudos e de profissão. Minha filha Fernanda, que surgiu para tornar este trabalho mais desafiador, mas que também tornou meu mundo muito mais colorido. Meu irmão Guilherme, que estará sempre me apoiando em qualquer situação. A meus sogros Pedro e Maria José e minha cunhada Paula, por fazerem definitivamente parte da minha família.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Alessandro Bersch Osvaldt pelos ensinamentos desde a época de acadêmica de medicina seja na pesquisa, no bloco cirúrgico ou no aconselhamento profissional e por me permitir partilhar da sua paixão pelo pâncreas.

Ao cirurgião geral e, agora, também residente em Cirurgia do Aparelho Digestivo do HCPA Henrique Bosi e à acadêmica do Curso de Medicina da UFRGS Mariana Toni pelo auxílio importantíssimo na coleta de dados para que este trabalho pudesse ser realizado.

À minha colega Mariana Blanck Zilio pelo apoio e companheirismo no dia-a-dia e por partilhar da mesma vontade de inovar e evoluir profissionalmente.

Agradeço ao Prof. Carlos Otavio Corso, que me cedeu espaço para que eu pudesse fazer o estágio docência em sua equipe e acompanhar as discussões de caso.

Agradeço ainda à Dra Vivian Pierri Bersch pelo apoio durante o acompanhamento da Equipe de Vias Biliares e Pâncreas do HCPA e ao Dr André Ferreira pelo auxílio na análise estatística.

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma pancreático é responsável pela maioria das neoplasias pancreáticas e está associado a um prognóstico extremamente pobre tanto devido à alta taxa de diagnósticos em estágio avançado quanto ao elevado índice de recidiva mesmo nos pacientes submetidos à ressecção com intenção curativa. Uma ferramenta que possa prever adequadamente o prognóstico da doença é fundamental para uma melhor estratificação de risco. Evidências tem mostrado que a resposta inflamatória sistêmica está associada ao prognóstico de diversos tipos de câncer, sendo que a razão neutrófilos/linfócitos (NLR) e suas adaptações e a razão plaquetas/linfócitos (PLR) tem se mostrado promissores para este fim.

Objetivo: O objetivo do presente estudo é avaliar o valor prognóstico das razões NLR, NLR derivada (dNLR) e PLR determinados por exames coletados no momento da internação e após tratamento quimioterápico paliativo numa população de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma pancreático, analisando ainda qual o valor de ponto de corte mais adequado para cada parâmetro. Além disso, pretendemos investigar se essas razões podem ter algum valor como fator preditivo de ressecabilidade no adenocarcinoma pancreático.

Métodos: Foram coletados dados de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma pancreático confirmado por exame histopatológico atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2003 e 2013. As razões estudadas foram determinadas com base nos hemogramas coletados na internação dos pacientes e após dois ciclos de quimioterapia naqueles que foram submetidos a tratamento paliativo.

Resultados: Na análise combinada de todos os pacientes incluídos 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). No subgrupo de pacientes submetidos a quimioterapia paliativa, NLR, dNLR e PLR calculados pelos exames realizados após 2 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 mais adequados encontrados foram 4,11 para NLR (sensibilidade 83% e especificidade 75%), 362 para PLR (sensibilidade 91% e especificidade 62,5%) e 2,8 para dNLR (sensibilidade 87% e especificidade 62,5%). Nenhuma das razões se

mostrou estatisticamente significativa como preditor para ressecabilidade (NLR, $P=0,88$; dNLR, $P=0,99$; PLR, $P=0,64$).

Conclusões: As razões NLR, dNLR e PLR são úteis como marcadores prognósticos de sobrevida global em pacientes com adenocarcinoma pancreático submetidos a quimioterapia paliativa. Seu uso como preditor de ressecabilidade das lesões pancreáticas não foi demonstrado.

Palavras-chave: razão neutrófilos/linfócitos, razão neutrófilos/linfócitos derivada, razão plaquetas/linfócitos, adenocarcinoma pancreático, prognóstico.

ABSTRACT

Background: Pancreatic adenocarcinoma is responsible for most of the pancreatic neoplasias and it is associated to an extremely poor prognosis due to diagnosis in advanced stage and the recurrence even among patients treated with curative intention. A prognostic tool is essential for a better risk stratification. Evidence has shown that systemic inflammatory response is associated to the prognosis of a variety of cancers and the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and adaptations and the platelet/lymphocyte (PLR) ratio seem promising for this purpose.

Objective: The objective of this study is to evaluate the prognostic value of NLR, derived NLR (dNLR) and PLR determined by blood counts collected at hospital admission and after palliative chemotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma, analyzing the ideal cutoff value for each parameter. Also, we intend to investigate if those ratios have some role in predicting the resectability of pancreatic adenocarcinoma.

Methods: Data were collected of patients who had diagnosis of pancreatic adenocarcinoma confirmed by histopathologic exam in Hospital de Clínicas de Porto Alegre between 2003 and 2013. The studied ratios were determined by blood counts collected at hospital admission and after two cycles of chemotherapy in patients submitted to palliative treatment.

Results: In the combined analysis including all patients, basal NLR, dNLR and PLR did not have prognostic impact in overall survival ($P=0,394$, $P=0,152$, $P=0,177$ respectively). In subgroup analysis of patients submitted to palliative chemotherapy, NLR, dNLR and PLR determined by blood count collected 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 NLR (sensitivity 83%, specificity 75%), 2,8 for dNLR (sensitivity 87%, specificity 62,5%) and 362 for PLR (sensitivity 91%, specificity 62,5%). None of these ratios has shown to be able to predict resectability (NLR, $P=0,88$; dNLR, $P=0,99$; PLR, $P=0,64$).

Conclusions: NLR, dNLR and PLR 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.

Keywords: neutrophil/lymphocyte ratio, derived neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, pancreatic adenocarcinoma, prognosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Análise de sobrevida através de Kaplan Meier considerando valores de NLR, dNLR e PLR no momento da internação hospitalar.....	43
Figura 2 – Curvas ROC para sobrevida em 180 dias utilizando-se os valores de NLR, dNLR e PLR após tratamento paliativo.....	46
Figura 3 – Análise de sobrevida de Kaplan Meier considerando valores de NLR, dNLR e PLR após tratamento paliativo.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes.....	41
Tabela 2 – Regressão de Cox.....	45

LISTA DE FIGURAS EM INGLÊS

Figure 1 – Kaplan Meier survival analysis considering values of NLR, dNLR and PLR at hospital admission.....	66
Figure 2 – ROC Curve for 180 days survival considering values of NLR, dNLR and PLR after palliative treatment.....	68
Figure 3 – Kaplan Meier survival analysis considering values of NLR, dNLR and PLR after palliative treatment.....	70

LISTA DE TABELAS EM INGLÊS

Table 1 – Patients characteristics.....	64
Table 2 – Cox Regression.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP	Adenocarcinoma pancreático
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CA 19-9	Antígeno carboidrato 19-9
CID	Classificação Internacional de Doenças
cm	Centímetros
CPER	Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada
Dif NLR	Diferença de NLR
DMBA	7,12-dimetilbenzantraceno
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dNLR	Razão neutrófilos/linfócitos derivada
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EE	Ecoendoscopia
g/dL	Gramas por decilitro
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
Gy	Gray
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de massa corporal
IPMN	Neoplasia mucinosa papilar intraductal
Kg	Kilograma
Kg/m ²	kilograma por metro quadrado
µL	Microlitro
mg/dL	Miligramas por decilitro
mm	Milímetro
NLR	Razão neutrófilos/linfócitos

PanIN	Neoplasia intra-epitelial pancreática
PLR	Razão plaquetas/linfócitos
TAM	Macrófago associado a tumor
TC	Tomografia computadorizada
TGF-beta	Fator de crescimento transformador beta
U/mL	Unidades por mililitro
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1. O adenocarcinoma pancreático.....	17
2.2. Papel de marcadores inflamatórios no câncer.....	24
2.3. A razão neutrófilos/linfócitos e suas adaptações.....	25
2.4. A razão plaquetas/linfócitos.....	26
Referências da Revisão da Literatura.....	28
3. OBJETIVOS	31
3.1. Objetivo Geral.....	31
3.2. Objetivos Específicos.....	31
4. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS	32
4.1 Resumo.....	34
4.2. Abstract.....	35
4.3. Introdução.....	36
4.4 Material e Métodos.....	37
4.5. Resultados.....	39
4.6. Discussão.....	48
Referências.....	53
5. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	56
5.1. Abstract.....	58
5.2. Introduction.....	59
5.3. Material and Methods.....	60
5.4. Results.....	62
5.5. Discussion.....	69
References.....	75
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS	80

1 INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma pancreático (ADP) é uma importante causa de morte por câncer^{1, 2}, sendo que sua incidência tem aumentado nas últimas décadas³. A maioria dos pacientes com essa doença é diagnosticada em estágios avançados e, portanto, sem possibilidade de receber um tratamento curativo^{4,5}. Assim, é importante o desenvolvimento de uma ferramenta prognóstica que permita prever a sobrevida dos pacientes de forma a realizar uma melhor estratificação de risco e individualização de terapias^{4,5}.

Há evidências mostrando que a resposta inflamatória sistêmica poderia ter um papel importante no desenvolvimento e progressão de diversos tipos de câncer⁶ e estudos sugerem que ela está intimamente ligada ao prognóstico do paciente com câncer⁷. Diversos parâmetros da resposta inflamatória sistêmica já foram estudados para este fim⁷.

Um destes, a razão neutrófilos/linfócitos (NLR), pode ser facilmente determinada utilizando-se exame do sangue periférico amplamente disponível e vem sendo bastante estudada em várias séries da literatura. Nos pacientes com NLR elevada pode haver um microambiente imune favorável ao tumor, que promove invasão vascular e supressão do sistema imune hospedeiro⁸. Inúmeros artigos avaliaram a eficácia deste marcador prognóstico no câncer de pâncreas tanto no tratamento com intenção curativa^{7, 9, 5, 10} quanto em casos de câncer de pâncreas avançado submetidos a tratamento paliativo^{5, 11, 10, 7, 12}. No entanto, tais estudos ainda divergem no ponto de corte ideal a ser utilizado para tal avaliação. Adaptações da taxa NLR foram desenvolvidas com o objetivo de ampliar seu uso e melhorar sua acurácia prognóstica, ainda com poucos estudos sobre sua aplicabilidade^{13, 14, 15}.

A razão plaquetas/linfócitos (PLR) já foi analisada em meta-análise como fator prognóstico para diversos tipos de câncer. A conclusão foi de que uma PLR elevada prediz um pior prognóstico para sobrevida geral. Porém, na análise de subgrupo, a PLR não se mostrou prognóstica para os casos de câncer de pâncreas⁶. Estudos posteriores obtiveram resultados contrários¹². Por isso esta matéria ainda está em análise.

O presente estudo tem por objetivo analisar o papel dos marcadores inflamatórios, especialmente a razão neutrófilos/linfócitos, a razão neutrófilos/linfócitos derivada e a razão plaquetas/linfócitos, como preditor de ressecabilidade e prognóstico no adenocarcinoma de pâncreas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O adenocarcinoma pancreático

O adenocarcinoma pancreático (ADP) é responsável por mais de 90% das neoplasias do pâncreas¹⁶ e é a quarta causa de morte por câncer nos Estados Unidos^{1,2}. A incidência desta doença tem aumentado nas últimas décadas, sendo que mais de 265.000 pessoas são diagnosticadas anualmente em todo o mundo³. Estima-se que o número anual de casos nos Estados Unidos deva dobrar (de 43.000 para 88.000) entre 2010 e 2030 e que o número de mortes ajustado pela doença nesse período aumente de 36.888 para 63.000¹⁷. Com o aumento da sobrevida para outros tipos de câncer devido a tratamentos mais efetivos, é previsto que o ADP se torne a principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos no ano de 2050². No Brasil, o ADP é responsável por cerca de 2% de todos os tipos de câncer diagnosticados e por 4% do total de mortes por câncer¹⁸.

O ADP parece ter origem no epitélio ductal e resulta do acúmulo sucessivo de mutações genéticas¹⁹. O K-ras é o oncogene mais comumente alterado, ocorrendo em aproximadamente 90% dos casos de ADP¹⁶. A transcrição do K-ras mutante produz uma proteína anormal que fica continuamente na sua forma ativa, resultando em ativação aberrante das rotas de proliferação e sobrevivência celular¹⁹. O CDKN2A, que codifica um regulador do ciclo celular, é o gene supressor tumoral mais frequentemente alterado, com perda da função em mais de 90% dos ADPs²⁰. A sua inativação gera a perda da proteína p16, reguladora da transição G1-S do ciclo celular, causando o aumento da proliferação celular¹⁹. O TP53 é anormal em 50 a 75% dos tumores, permitindo às células passar pelo controle de danificação de DNA e sinalizações de apoptose e contribuindo para a instabilidade do genoma. O DPC4 é perdido em aproximadamente 50% dos ADPs, gerando sinalização aberrante pelos receptores de superfície do fator de crescimento transformador beta (TGF-beta)¹⁹.

O maior fator de risco para o desenvolvimento do ADP é a predisposição genética. Estima-se que aproximadamente 10% dos doentes com ADP tem ou terão pelo menos um parente de primeiro ou de segundo grau acometido¹⁶. O risco relativo para o desenvolvimento do ADP é aumentado por um fator de 2, 6 e 30 em pessoas com um, dois e três familiares afetados, respectivamente²¹. A idade avançada é o mais importante fator de risco demográfico a ser destacado, pois 80% dos ADPs ocorrem entre as idades de 60 e 80 anos¹⁶, é raramente diagnosticado em indivíduos

com menos de 40 anos e a idade mediana ao diagnóstico é 71 anos²¹. O tabagismo é o mais significativo e reprodutível fator de risco ambiental, com a maioria dos estudos de caso-controle relatando aumento de até 5 vezes do risco de apresentar ADP em tabagistas, estando associado em até 30% dos pacientes¹⁶. Diabetes ou intolerância à glicose têm sido observados em até 80% dos doentes com ADP no momento da identificação do tumor. No entanto, essa associação é até hoje motivo de controvérsia, com alguns estudos que corroboram e outros que refutam esta relação¹⁶ e ainda alguns autores que defendem que a diabetes poderia ser uma consequência ao invés de um fator de risco para o ADP^{22, 23}. O diagnóstico de pancreatite crônica por mais de 2 anos apresenta um aumento do risco de ao menos 3 vezes de desenvolver ADP. A força desta associação é consistente para intervalos entre os diagnósticos de pancreatite crônica e de ADP maiores do que 25 anos, o que sugere um papel da inflamação crônica no desenvolvimento de alguns ADPs²⁴.

Semelhante ao câncer do cólon, foi proposto um modelo para descrever a progressão das lesões precursoras até o ADP invasor¹⁶. A lesão denominada neoplasia intra-epitelial pancreática (PanIN) é o precursor histológico mais bem caracterizado¹⁹. A progressão de epitélio minimamente displásico a displasia mais severa e finalmente ao ADP invasor é acompanhada pelo acúmulo sucessivo das mutações que incluem a ativação do oncogene K-ras, inativação do supressor tumoral CDKN2A e, por último, inativação do TP53 e deleção do DPC4¹⁹. PanIN grau 1 é considerado hiperplásico e benigno, PanIN grau 2 é uma displasia de baixo grau e PanIN grau 3 é uma displasia de alto grau ou carcinoma *in situ*. A transição de PanIN-3 ao ADP ocorre quando as células ductais cancerígenas ultrapassam a membrana basal, invadindo o parênquima pancreático adjacente¹⁷. Em séries de necropsias, lesões com PanIN-1 são detectadas na porção de pâncreas não doente, enquanto lesões mais avançadas são tipicamente encontradas adjacentes ao ADP estabelecido²¹. Em estudo de modelo animal com indução do ADP através de 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA), as lesões intra-epiteliais foram detectadas em todos os ratos que desenvolveram ADP e PanIN em graus progressivos foram encontrados em 83% dos ratos. Esses achados reforçam a ideia de que os PanINs são lesões precursoras do ADP²⁵. No entanto, estudos mostraram que 16 a 80% dos adultos apresentam PanINs no tecido pancreático durante a necropsia, o que sugere que essa

lesão seja relativamente comum e não progrida para o câncer invasor na maioria dos casos¹⁷.

As neoplasias mucinosas papilares intraductais (IPMN) são o segundo tipo de precursor do câncer pancreático, nas quais também há mutações do K-ras em 40 a 65% dos casos. Essas lesões císticas e muitas vezes detectáveis por exames de imagem ocorrem em aproximadamente 2% dos adultos e em até 10% dos indivíduos com 70 anos ou mais de idade²¹. Os IPMNs são classificados como de ducto principal (dilatação do ducto pancreático maior de 5mm sem causa obstrutiva), ducto secundário (dilatações maiores do que 5mm que se comunicam com o ducto pancreático principal, mas sem dilatação do principal) ou mistos (satisfazendo critérios para ambos)²⁶. Esses tumores estão associados a um risco geral de malignidade de cerca de 25%²¹, sendo que os de ducto pancreático principal e os mistos tem potencial maligno consideravelmente maior (38%-68%) do que os originados nos ductos secundários (12%-47%)²⁶. A *International Association of Pancreatology*, em seu consenso publicado em 2012, indica a ressecção de todos os IPMNs diagnosticados como de ducto principal ou mistos. Os critérios para indicar ressecção dos IPMNs de ducto secundário são mais conservadores e se baseiam nas chamadas “características preocupantes” (“*worrisome features*”) e nos “estigmas de alto risco” (“*high-risk*”), entre os quais presença de sintomas, presença de nódulo mural, citologia do conteúdo do cisto suspeita ou positiva para malignidade ou quando associados a alterações abruptas do calibre do ducto pancreático principal com atrofia do pâncreas distal²⁷

É fundamental a definição de lesões precursoras para que se possa identificar o ADP em fase inicial, evitando assim, seu diagnóstico durante a fase avançada, o que impossibilita a cura da maioria dos pacientes¹⁶. Atualmente, o desafio permanece em definir a lesão mais precocemente identificável que se possa intervir e que irá progredir para ADP¹⁷. Infelizmente, não é possível o diagnóstico precoce do ADP em um paciente apenas apreciando seus sintomas de forma isolada. Isto se deve ao fato de que os tumores menores que 1 cm se encontram no interior do parênquima, não determinando qualquer sintoma ou sinal que chame a atenção dos médicos¹⁶. O atual momento científico demonstra que não há nenhuma razão para se aplicar estratégias de vigilância para o diagnóstico do ADP em fase inicial para a população geral, devido a sua baixa incidência, à falta de marcadores tumorais diagnósticos, à dificuldade de

acesso ao pâncreas localizado no retroperitônio e à inexistência de um método de imagem que demonstre os benefícios dessa triagem em relação à sobrevida¹⁶. A alta vigilância pode levar ao diagnóstico de tumores com história natural indolente. Esta permanece uma preocupação já que a remoção das lesões normalmente requer cirurgias de grande porte¹⁷.

O papel dos marcadores tumorais é limitado. Nenhum deles, incluindo o antígeno carboidrato 19-9 (CA 19-9), demonstrou ser útil na avaliação de uma população assintomática. Estudo que avaliou a utilidade do CA 19-9 no rastreamento de uma população assintomática de alto risco encontrou um valor preditivo positivo de apenas 0,9% para o ADP, quando um nível maior que 37 UI/mL era detectado¹⁶. O CA 19-9 tem importantes limitações: não é um biomarcador específico para o ADP, pois seu nível pode estar elevado em outras condições, como colestase; ainda, pacientes que não possuem o antígeno de Lewis a ou b (aproximadamente 10% dos pacientes com ADP) são incapazes de sintetizar o CA 19-9 e apresentam níveis indetectáveis¹⁹. Mesmo que a medida dos níveis de CA 19-9 possa ser útil para o acompanhamento de pacientes com ADP reconhecido, seu uso como biomarcador e ferramenta de rastreamento tem mostrado resultados desapontadores¹⁹.

Os exames de imagem de ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética abdominal são ineficazes para a detecção do ADP em fase precoce, pois são métodos não confiáveis para a identificação de tumores menores que 1-2 cm¹⁶. A colangiopancreatografia por ressonância magnética nuclear (colangiressonância) é um avanço da técnica, sendo capaz de produzir imagens semelhantes às obtidas pela colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER), porém existem fatores que limitam seu uso: custo, dificuldade de interpretação e disponibilidade¹⁶. A CPER auxilia no diagnóstico diferencial de lesões obstrutivas periampolares através de sinais radiológicos, da coleta de suco pancreático e realização de escovado para estudo citológico, sendo também a opção terapêutica menos invasiva para a desobstrução biliar, através da drenagem transpapilar endoscópica. A CPER detecta 60% a 90% das massas pancreáticas e permite o diagnóstico diferencial entre doença benigna e maligna em 75% das vezes¹⁶. No entanto, a informação pela CPER baseia-se nas alterações ductais detectadas durante sua realização, por isso ficam prejudicadas a determinação do tamanho e o estadio do tumor¹⁶. A ecoendoscopia (EE) é método preciso na

identificação de massas pancreáticas, podendo detectar 96% dos ADPs. Especialmente em lesões menores que 3 cm (e tão pequenas quanto 0,8 cm), apresenta desempenho individual superior aos métodos de imagem usualmente empregados, detectando tumores não vistos por outras técnicas¹⁶. No entanto, em estudos de necropsia, uma grande proporção de indivíduos com mais de 50 anos de idade apresentou alterações significativas no parênquima pancreático devido à idade, obesidade, fumo, álcool, medicações e outros fatores ambientais. Essas alterações quando vistas pela EE podem obscurecer lesões precursoras, especialmente PanIN-3. Assim, ainda é necessário melhorias do método que possam distinguir lesões precoces verdadeiras de falso-positivas¹⁷.

As definições de “tumor ressecável” e “tumor *borderline*” permanecem em evolução²⁸. Tumores ressecáveis não possuem metástases à distância e sinais de envolvimento da veia mesentérica superior ou da veia porta. Ainda, deve haver plano de gordura em torno da artéria mesentérica superior, artéria hepática e tronco celíaco. Os tumores são geralmente classificados como *borderline* se possuem os seguintes critérios: não há metástases à distância, o contato com a artéria mesentérica superior não excede 180° da circunferência do vaso, qualquer envolvimento venoso da veia mesentérica superior ou veia porta permite ressecção e reconstrução segura, ocorre acometimento da artéria gastroduodenal até a artéria hepática com contato direto ou envolvimento de um segmento curto da artéria hepática sem extensão para o tronco celíaco²⁸.

Para pacientes com lesões ressecáveis, a cirurgia permanece o tratamento de escolha¹⁹. As técnicas cirúrgicas para o ADP incluem pancreatoduodenectomia, pancreatectomia distal com esplenectomia e pancreatectomia total. Não há evidência de melhora na sobrevida com a realização de ressecções estendidas, incluindo ressecção ampla dos linfonodos para-aórticos e plexo nervoso. A intervenção via laparoscópica tem sido utilizada em alguns centros especializados²⁰. A taxa de mortalidade, complicações, tempo de internação, *status* da margem cirúrgica, sobrevida e custo total após pancreatoduodenectomia está relacionada ao volume de cirurgias realizadas. Portanto, é recomendado que essa cirurgia seja feita em centros de referência que realizam um grande número (>15-20) de ressecções pancreáticas anuais²⁰.

Em centros especializados, a ressecção em bloco da veia porta ou veia mesentérica superior é comumente praticada com segurança nos tumores considerados *borderline*. Estudos mostram que os resultados de ressecção venosa e reconstrução vascular em pacientes com envolvimento limitado da veia mesentérica superior e veia porta são similares aos resultados de pacientes sem comprometimento venoso¹⁹. No entanto, quando há contato do tumor com artéria principal, como artéria mesentérica superior, a ressecção cirúrgica frequentemente resulta em margem cirúrgica positiva²⁰.

Na tentativa de melhorar a sobrevida após ressecção cirúrgica, o papel da terapia adjuvante foi extensivamente avaliado. A terapia adjuvante inclui terapia sistêmica para reduzir o risco de metástases à distância e quimiorradioterapia para reduzir o risco de falha locorregional. Uma série de estudos estabeleceu que 6 meses de quimioterapia com gemcitabina ou fluorouracil, quando comparado a observação, melhora a sobrevida geral (aumento de 10 para 20% a sobrevida em 2 anos comparando-se observação vs fluorouracil + radioterapia; aumento de 10,4 para 20,7% a sobrevida em 5 anos comparando-se observação vs gemcitabina)²¹.

A relativa alta porcentagem de pacientes com ADP que se apresentam com doença localmente avançada bem como o grande número de ressecções cirúrgicas com margens microscopicamente comprometidas provocam a discussão para a terapia neoadjuvante²⁹. O papel da neoadjuvância no ADP foi analisado através de uma meta-análise que avaliou 111 estudos e um total de 4.394 pacientes²⁹. Quimioterapia foi aplicada em 96,4% dos estudos, sendo os agentes mais utilizados gemcitabina, 5-FU e seus análogos orais, mitomicina C e compostos de platina. Em 93,7% dos estudos os pacientes receberam radioterapia neoadjuvante com doses variando entre 24 a 63 Gy²⁹. Os achados mais importantes são que, no grupo de pacientes considerados ressecáveis, as taxas de ressecção e de sobrevida após terapia neoadjuvante são similares àquelas observadas em pacientes com tumores primariamente ressecados e tratados por terapia adjuvante. Em contraste, em pacientes inicialmente estadiados como localmente avançados, aproximadamente um terço deles poderá ser submetido à ressecção após terapia neoadjuvante com taxas de sobrevida comparáveis às de pacientes estadiados como ressecáveis antes do tratamento. Devido à heterogeneidade dos protocolos, os dados a respeito do melhor regime de tratamento neoadjuvante não puderam ser definidos²⁹.

Como já mencionado anteriormente, devido à alta taxa de diagnósticos em estágios avançados, grande parte dos pacientes terá como única opção de tratamento a quimioterapia paliativa⁵. Gemcitabina tem sido o padrão da quimioterapia paliativa para o ADP, e diversos estudos tem comparado novos regimes à monoterapia com gemcitabina. Em um desses estudos, o FOLFIRINOX (oxaliplatina, leucovorin, irinotecan e fluorouracil) se mostrou melhor que a gemcitabina em termos de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida geral em pacientes com ADP metastático³⁰. Ainda que o benefício de sobrevida seja atrativo, deve ser notado que o FOLFIRINOX foi associado a aumento do risco de neutropenia febril, neuropatia sensorial e toxicidade gastrointestinal³⁰. Portanto, este regime é recomendado somente para pacientes com idade de 75 anos ou menos com boa *performance* e sem risco significativo de colestase ou colangite²⁰. Em outro estudo, gemcitabina e nab-paclitaxel, comparados com gemcitabina sozinha, também foi associado a um aumento da sobrevida geral³¹. Atualmente, FOLFIRINOX ou a combinação de gemcitabina e nab-paclitaxel é considerado o tratamento padrão para pacientes com boa *performance* que não tenham comorbidades²¹. A monoterapia com gemcitabina permanece indicada em pacientes com *performance* comprometida²⁰.

O ADP está associado a um prognóstico extremamente pobre. A sobrevida mediana é de 5 a 8 meses no momento do diagnóstico e, no geral, ao redor de 5% em 5 anos²⁹. A ressecção cirúrgica é a única forma de tratamento curativo, porém a maioria dos pacientes são diagnosticados em estágios avançados e, portanto, com lesões consideradas irresssecáveis⁴. Apenas 20% dos ADPs são elegíveis para a ressecção no momento do diagnóstico e o tamanho médio de um ADP ressecado é de 30 mm¹⁷. A possibilidade técnica de completar a remoção cirúrgica de todo o tecido tumoral (“cirurgia com intenção curativa”) geralmente promove benefício na sobrevida, mas, na sua maioria, não se traduz em sobrevida em longo prazo e é raramente curativa de fato¹⁷. Mesmo após cirurgia com intenção curativa, muitos pacientes irão apresentar recidiva e a sobrevida em 5 anos dos pacientes submetidos à ressecção é somente cerca de 25%²⁰. Em estudo publicado em 2012 sobre os desfechos das ressecções pancreáticas realizadas no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* em Nova York, a sobrevida mediana dos pacientes que estavam vivos após o primeiro ano de acompanhamento pós-operatório foi de 23,2 meses, 25,6 meses e 24,5 meses nas décadas de 1980, 1990 e 2000 respectivamente³². Similarmente, estudo que

relatou os resultados das ressecções de tumores periampolares no *Johns Hopkins Hospital*, em Baltimore, entre 1980 e 2011, encontrou uma sobrevida mediana de 19 meses e sobrevida global em 5 anos de 18% nos pacientes com ADP. A comparação entre as décadas de 1980, 1990 e 2000 não mostrou diferenças na sobrevida desses pacientes³³. Isso demonstra que apesar de taxas de mortalidade e morbidade operatórias decrescentes, sobretudo em centros de referência, a sobrevida desses doentes a longo prazo continua insatisfatória¹⁶.

Ainda que esteja ocorrendo avanços também em termos de tratamento paliativo, os agentes quimioterápicos disponíveis continuam tendo apenas efeitos modestos no curso da doença, e a maioria dos pacientes tem sobrevida de menos de 1 ano após o diagnóstico¹⁴. Portanto, é importante o desenvolvimento de uma ferramenta prognóstica que permita prever a sobrevida dos pacientes e individualizar terapias para aqueles com pior desfecho⁴. A identificação de novos fatores prognósticos possibilitará uma melhor estratificação de risco para tratamentos adjuvantes após ressecção cirúrgica ou tratamentos mais agressivos em pacientes com doença metastática⁵.

2.2 Papel de marcadores inflamatórios no câncer

A presença de leucócitos no interior de tumores, observada no século XIX por Rudolph Virchow foi a primeira indicação de uma possível ligação entre inflamação e câncer. No entanto, somente nas últimas décadas foram obtidas evidências de que a inflamação tem um papel crítico na tumorigênese, tornando claro que o microambiente inflamatório é um componente essencial em todos os tumores³⁴.

Foi demonstrado que as células inflamatórias poderiam liberar substâncias químicas, notavelmente reativas de oxigênio, as quais são ativamente mutagênicas para as células cancerígenas adjacentes, acelerando sua evolução genética a um estado de aumentada malignidade³⁴. Adicionalmente, a inflamação foi evidente como o estado mais precoce de progressão neoplásica e se mostrou capaz de acelerar o desenvolvimento de neoplasias incipientes em câncer estabelecido³⁵. A ativação da inflamação sistêmica exercida pelas células cancerígenas antecipa a progressão tumoral via indução da proliferação celular e de metástases ou promovendo angiogênese e reparo de DNA¹⁰. Além disso, a inflamação pode afetar a imunidade e resposta a terapia⁶.

Ratos que tiveram ablação genética de GM-CSF e interferon gama, cuja perda compromete a resposta imune adquirida a patógenos, desenvolvem uma vasta diversidade de tipos de câncer³⁵. Esses dados sugerem que o sistema imune está normalmente em equilíbrio, mas uma vez que os controles da resposta imune ficam comprometidos, resulta numa resposta inflamatória persistente a organismos normalmente comensais. Esta inflamação por sua vez cria um microambiente promotor da tumorigênese³⁵. Um trabalho de modelo animal em ADP revelou que a inflamação sistêmica diminui os efeitos benéficos da gemcitabina. Os macrófagos associados a tumor (TAMs), que são abundantes no tecido de tumores pancreáticos, induzem resistência a gemcitabina nas células tumorais pancreáticas. Portanto, a inflamação sistêmica pode alterar a resposta aos agentes quimioterápicos e afetar a sobrevida do paciente⁴.

Estudos sugerem que a resposta inflamatória sistêmica está intimamente ligada ao prognóstico do paciente com câncer. Diversos parâmetros da resposta inflamatória sistêmica, como níveis de proteína C reativa, razão neutrófilos/linfócitos (NLR), NLR derivada (dNLR), razão plaquetas/linfócitos (PLR) e score prognóstico de Glasgow modificado, foram reportados como bons indicadores prognósticos em câncer de pulmão, rim, estômago, colorretal, melanoma e hepatocelular⁷. No ADP, esses parâmetros parecem ter valor prognóstico tanto no câncer operável quanto metastático⁴.

2.3 A razão neutrófilos/linfócitos e suas adaptações

A razão neutrófilos/linfócitos (NLR), que pode ser rapidamente determinada utilizando exame do sangue periférico amplamente disponível, vem sendo estudada em várias séries da literatura. A elevação da NLR é usualmente causada por neutrofilia e linfopenia. 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 a um melhor prognóstico. Também foi reportado que as células tumorais podem inibir a infiltração dos linfócitos T citotóxicos por produzir citocinas imunossupressoras, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), TGF-beta e interleucina 10 (IL-10), e por reduzir a interleucina 2 (IL-2), que mantem a função dos linfócitos T citotóxicos. Os neutrófilos, inversamente, foram reportados como sendo a fonte primária de VEGF circulante, que mostrou ter um papel crucial na angiogênese tumoral e, portanto,

mantem uma íntima relação com invasão vascular e metástases no câncer. Os neutrófilos de doadores saudáveis demonstraram inibir a habilidade citolítica dos linfócitos, quando coculturados *in vitro*, e a magnitude da supressão foi relacionada ao número de neutrófilos. A NLR elevada gera um microambiente imune favorável ao tumor, que promove invasão vascular e supressão do sistema imune hospedeiro⁸.

Já foi demonstrada a associação entre NLR elevada e um pior prognóstico após ressecção ou quimioterapia em uma variedade de tipos de câncer. No ADP, um número crescente de estudos também mostrou essa associação¹¹. Inúmeros artigos avaliaram a eficácia deste marcador prognóstico no câncer de pâncreas tanto no tratamento com intenção curativa^{7, 9, 5, 10} quanto em casos de câncer de pâncreas avançado submetidos a tratamento paliativo^{5, 11, 10, 7, 12}. No entanto, tais estudos ainda divergem no ponto de corte ideal a ser utilizado para tal avaliação.

Adaptações 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 2012¹³. Esse estudo mostrou o uso da dNLR como fator prognóstico em 700 pacientes com tumores hepatopancreatobiliares. 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 em um ponto de corte de 2,3¹⁴.

Em 2016, Choi et al. desenvolveram ainda um escore prognóstico baseado na NLR do sangue coletado dentro de 1 semana antes do início da quimioterapia e na diferença de NLR após 1 ciclo de quimioterapia (Dif NLR= NLR pré-tratamento – NLR pós quimioterapia). Era dada uma determinada pontuação para cada parâmetro (NLR < 2,5=0, NLR entre 2,5-4,4=1, NLR > 4,4=2; Dif NLR < 0=0, Dif NLR > 0=1). A soma da pontuação NLR e Dif NLR determinava um escore de 0, 1, 2 ou 3, entre os quais houve diferença significativa de sobrevida global (Sobrevida mediana escore 0: 9,7 meses, escore 1: 7,9 meses, escore 2: 5,7 meses e escore 3: 2,6 meses)¹⁵.

2.4 A razão plaquetas/linfócitos

A relação entre o mau prognóstico e a elevação de plaquetas pode ser explicada pelo processo inflamatório causado pelas células cancerígenas⁶. A trombocitose é causada pelo estímulo dos megacariócitos secundário à liberação de mediadores pró-inflamatórios (principalmente IL-1, IL-2 e IL-6) e está associada a um pior prognóstico potencialmente refletindo a contagem elevada de plaquetas como um indicador indireto de uma resposta inflamatória sistêmica exagerada¹².

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 metástases¹². Por outro lado, os linfócitos exercem um grande papel na vigilância imune, que previne o desenvolvimento tumoral. A inflamação relacionada ao câncer causa supressão da imunidade antitumoral por recrutamento de células T regulatórias e ativação de quimiocinas resultando em progressão do tumor⁶.

Zhou et al. publicaram uma meta-análise 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 uma PLR elevada prediz um pior prognóstico para sobrevida geral com uma *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)⁶. Estudos posteriores obtiveram resultados contrários¹². Por isso esta matéria ainda está em análise.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Karanikas M, Esemipidis A, Chasan ZT, et al. Pancreatic Cancer from Molecular Pathways to Treatment Opinion. *J Cancer*. 2016;7(10):1328-1339.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):10-29.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
4. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016;122(14):2158-2167.
5. Stotz M, Gerger A, Eisner F, 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):416-421.
6. 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.
7. Inoue D, Ozaka M, Matsuyama M, 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):61-66.
8. Cheng H, Long F, Jaiswar M, Yang L, Wang C, Zhou Z. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:11026.
9. Stevens L, Pathak S, Nunes QM, 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):285-291.
10. 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):2807-2815.
11. Xue P, Kanai M, Mori Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Med*. 2014;3(2):406-415.
12. 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):676-682.

13. 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):695-699.
14. Szkandera J, Stotz M, Eisner F, 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.
15. Choi Y, Oh DY, Park H, 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.
16. Ardengh JC, Coelho N, Osvaldt AB. Early pancreatic cancer: can the methods currently available identify this disease? *Arq Gastroenterol*. 2008;45(2):169-177.
17. 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.
18. Tipos de câncer: Pâncreas. 2013. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pancreas>. Accessed August, 16, 2016.
19. Manuel Hidalgo MD. Pancreatic Cancer.pdf. *The new england journal of medicine*. 2010;362.
20. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016;388(10039):73-85.
21. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1039-1049.
22. Magruder JT, Elahi D, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas*. 2011;40(3):339-351.
23. Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):1928-1937.
24. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2012;23(11):2964-2970.

25. Osvaldt AB, Wendt LR, Bersch VP, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma induced by DMBA in mice. *Surgery*. 2006;140(5):803-809.
26. Stark A, Donahue TR, Reber HA, Hines OJ. Pancreatic Cyst Disease: A Review. *JAMA*. 2016;315(17):1882-1893.
27. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12(3):183-197.
28. Bliss LA, Witkowski ER, Yang CJ, Tseng JF. Outcomes in operative management of pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2014;110(5):592-598.
29. 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.
30. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-1825.
31. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-1703.
32. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):169-175.
33. He J, Ahuja N, Makary MA, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB (Oxford)*. 2014;16(1):83-90.
34. Grivnickov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-899.
35. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010;141(1):39-51.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o papel prognóstico de marcadores inflamatórios dosados em sangue periférico de pacientes com adenocarcinoma pancreático.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o papel da NLR, dNLR e PLR como fator prognóstico de sobrevida geral para os casos de adenocarcinoma pancreático submetidos a tratamento curativo ou paliativo.

- Determinar o ponto de corte ideal a ser utilizado para a NLR, dNLR e PLR

- Avaliar o papel do *score* combinado utilizando-se NLR basal e Dif NLR como fator prognóstico de sobrevida geral para os casos de adenocarcinoma pancreático avançado, submetido a tratamento paliativo.

- Avaliar o papel da NLR, dNLR e PLR como preditor de ressecabilidade nos pacientes com adenocarcinoma pancreático submetidos a cirurgia com intenção curativa.

O papel dos marcadores imunoinflamatórios no prognóstico e ressecabilidade do adenocarcinoma pancreático

Tatiana F Eyff¹, Henrique R Bosi², Mariana S Toni³, Mariana B. Zilio⁴,
Carlos O. Corso⁵, Vivian P. Bersch⁶, Alessandro B. Osvaldt⁷

Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Tatiana Falcão Eyff

¹ Cirurgiã do Aparelho Digestivo, Grupo do Pâncreas do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil; Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Henrique Rasia Bosi

² Cirurgião Geral; Residente em Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brasil.

Mariana Sandrin Toni

³ Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Aluna de Iniciação Científica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brasil

Mariana Blanck Zilio

⁴ Cirurgiã do Aparelho Digestivo, Grupo do Pâncreas do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil; Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Carlos Otavio Corso

⁵Professor Associado, Departamento de Cirurgia e Curso de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Vivian Pierri Bersch

⁶Cirurgiã do Grupo de Vias Biliares e Pâncreas do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) e do Grupo de Pâncreas do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil. Mestre e Doutora em Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Alessandro Bersch Osvaldt

⁷ Chefe do Grupo de Vias Biliares e Pâncreas do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA); Cirurgião do Grupo de Pâncreas do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil; Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

4.1 Resumo

Introdução: O adenocarcinoma pancreático apresenta alta taxa de mortalidade. Uma ferramenta que possa prever adequadamente o prognóstico da doença é fundamental para uma 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 2 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 a quimioterapia paliativa. Seu uso como preditor de ressecabilidade não foi demonstrado.

Palavras-chave: razão neutrófilos/linfócitos, razão neutrófilos/linfócitos derivada, razão plaquetas/linfócitos, adenocarcinoma pancreático, prognóstico.

4.2 Abstract

Introduction: 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.

Objective: 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.

Keywords: neutrophil/lymphocyte ratio, derived neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, pancreatic adenocarcinoma, prognosis.

4.3 Introdução

O adenocarcinoma pancreático (ADP) é responsável por mais de 90% das neoplasias do pâncreas¹ e é um dos tumores mais letais que existem². No Brasil, o ADP é responsável por cerca de 2% de todos os tipos de câncer diagnosticados e por 4% do total de mortes por câncer³. Esta doença está associada a um prognóstico extremamente pobre, refletido por uma sobrevida em 5 anos de menos de 5% quando combinados todos os estágios⁴.

A ressecção cirúrgica é a única forma de tratamento curativo⁵, porém, no momento do diagnóstico, apenas 20% dos ADPs são elegíveis para a ressecção⁶. O diagnóstico em estágio avançado é uma das principais razões para as baixas taxas de sucesso do tratamento⁷. Ainda assim, mesmo após ressecção cirúrgica curativa muitos pacientes irão apresentar recidiva e a sobrevida em 5 anos de pacientes com ressecção completa é somente cerca de 25%⁸. Infelizmente, embora já tenham sido identificadas lesões precursoras que poderão evoluir até o adenocarcinoma invasor^{1,6,7,9,10}, 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)¹. Assim, no momento do diagnóstico, grande parte dos pacientes terá como única opção de tratamento a quimioterapia paliativa ou suporte clínico¹¹.

É importante o desenvolvimento de uma ferramenta prognóstica que permita prever a sobrevida dos pacientes e individualizar terapias para aqueles com pior desfecho⁵. A identificação de novos fatores prognósticos possibilita uma melhor estratificação de risco para tratamentos adjuvantes após ressecção cirúrgica ou tratamentos mais agressivos em pacientes com doença metastática¹¹.

Nos últimos anos, surgiram evidências mostrando que a resposta inflamatória sistêmica poderia ter um 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 um pior prognóstico após ressecção ou quimioterapia em uma variedade de tipos de câncer. No ADP, diversos estudos também mostraram essa associação¹⁵. A maior parte deles sugere que a NLR

representa um fator de mau prognóstico quando acima de 5^{5,11,15, 16}, porém outros pontos de corte já foram demonstrados como eficazes^{17, 14, 18, 19, 13}.

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 2012²⁰. 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 2,5²⁰. 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)²¹. Outro estudo desenvolveu ainda um escore prognóstico baseado na NLR do sangue coletado dentro de 1 semana antes do início da quimioterapia e na diferença de NLR após 1 ciclo de quimioterapia. Demonstrou-se um pior prognóstico quanto maior a NLR basal e quanto menor a queda desta taxa após 1 ciclo de quimioterapia²².

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 controversos¹². Em 2014, foi publicada uma meta-análise que concluiu que a PLR pode atuar como fator prognóstico em diversos tipos de câncer, utilizando-se um ponto de corte que variava de 150 a 300¹². Sua atuação já foi avaliada especificamente em pacientes com ADP em estágio avançado, sendo útil como fator prognóstico utilizando-se um ponto de corte de 200 (PLR < 200: sobrevida global 9,1 meses vs 4 meses se PLR > 200, P =0,007)¹⁶.

O objetivo do presente estudo é avaliar o valor prognóstico das razões NLR, dNLR e PLR determinados por exames coletados no momento da internação e após tratamento quimioterápico paliativo numa população de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma pancreático, analisando ainda qual o valor de ponto de corte mais adequado para cada parâmetro. Além disso, pretendemos investigar se essas razões podem ter algum valor como fator preditivo de ressecabilidade no adenocarcinoma pancreático.

4.4 Material e 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 diagnóstico entre janeiro de 2003 e dezembro de 2013. Os dados foram coletados retrospectivamente através do sistema de prontuário eletrônico. Para a busca de pacientes no prontuário eletrônico 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 cirurgia 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.

O 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 $NLR \text{ pós-palição} - NLR \text{ pré-tratamento}$. 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: $DifNLR \geq 0$).

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 ($n=16$).

4.5 Resultados

Foram selecionados 135 pacientes com adenocarcinoma pancreático confirmado por exame histopatológico. Desses, 70 eram mulheres (51,9%) e 65 eram homens (48,1%). A idade média no momento do diagnóstico foi de $64,11 \pm 11,41$ 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 $9,2 \pm 7,8$ kg, o IMC médio no diagnóstico foi de $24 \pm 4,5$ 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 pacientes foram operados, sendo que desses

48 (57,1%) tiveram possibilidade de ressecção com intenção curativa e 36 (42,9%) foram submetidos a cirurgia paliativa ou meramente diagnóstica. Quimioterapia adjuvante foi iniciada no HCPA para 19 pacientes (39,6% dos pacientes submetidos a ressecção curativa), enquanto 49 pacientes receberam quimioterapia paliativa (22 considerados primariamente irresssecáveis, 21 submetidos a cirurgia paliativa/diagnóstica e 6 pacientes submetidos a 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 era possível em 110 pacientes. Dos pacientes submetidos a quimioterapia paliativa, 31 realizaram hemogramas após 2 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 2 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 mediana foi de 5 meses, variando de 0 a 121 meses nos pacientes que receberam tratamento com intenção curativa e de 0 a 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 mostram diferença na sobrevida entre os diferentes grupos de NLR (≤ 5 , >5), dNLR ($\leq 2,3$, $>2,3$) e PLR (≤ 150 , >150), utilizando-se pontos de corte já descritos na literatura (Figura 1).

Tabela 1. Características dos pacientes (continua)

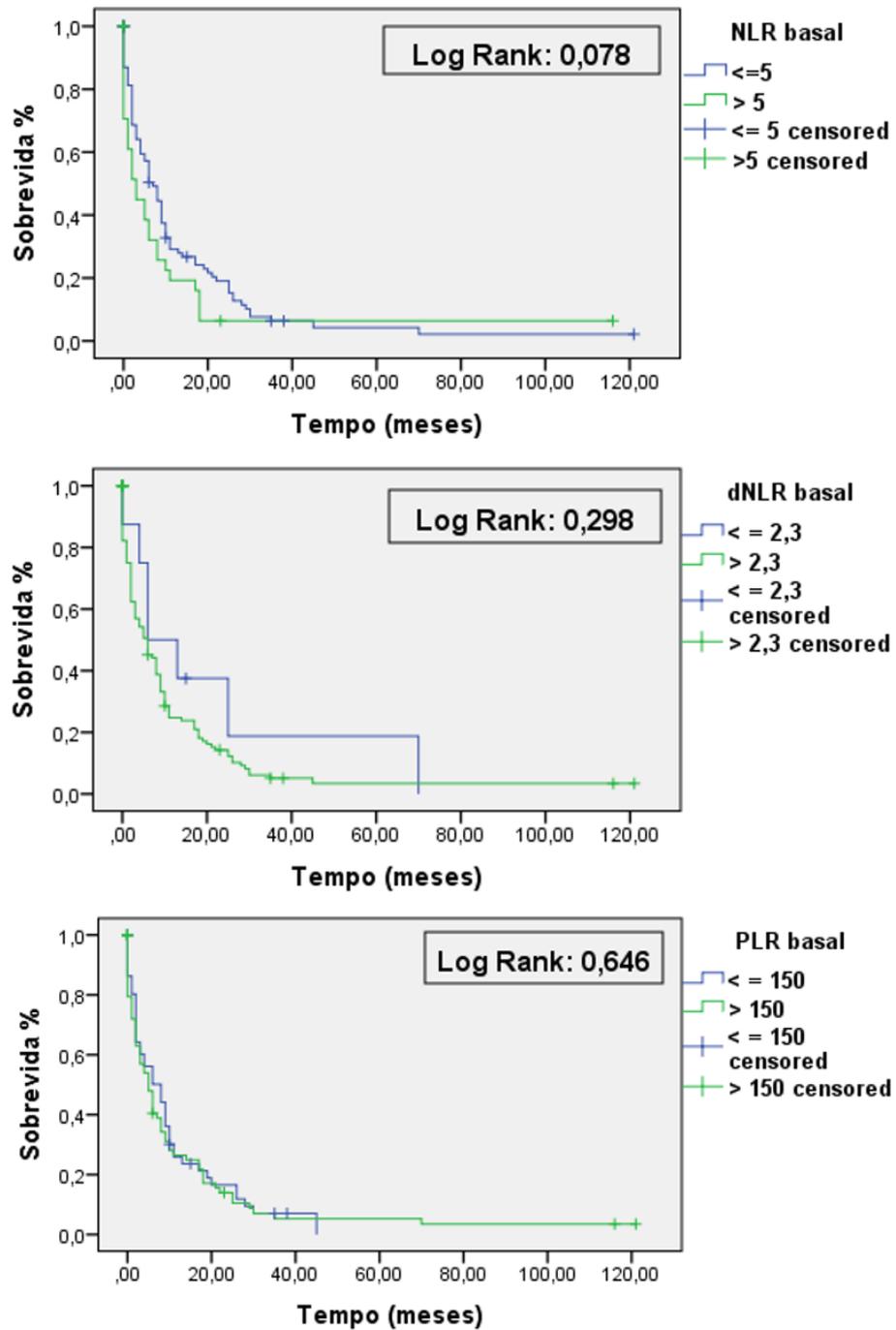
Parâmetro	Valor	
Características clinico-demográficas (n=135)	n	%
Idade (anos) ^a		64,1 ± 11,4
Gênero		
Feminino	70	51,9%
Masculino	65	48,1%
Tabagismo	59	43,7%
Alcoolismo	21	15,6%
Diabete Melito	36	26,7%
Escala ECOG (n=82)		
0	8	9,8%
1	43	52,4%
2	16	19,5%
3	12	14,6%
4	3	3,7%
Sintomas (n=135)	n	%
Perda de peso	102	75,6%
Peso perdido (Kg) - (n=78) ^a		9,2 ± 7,9
IMC (Kg/m ²) - (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%
Dispneia	5	3,7%
Colangite	9	6,7%
Pancreatite	8	5,9%
Características tomográficas	n	%
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 celíaco	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%

Tabela 1. Características dos pacientes (conclusão)

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-máx)
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. Análise de sobrevida através de Kaplan Meier considerando valores de NLR, dNLR e PLR no momento da internação hospitalar.



Fonte: autor

Quando avaliamos o grupo de pacientes submetidos a quimioterapia paliativa, NLR, dNLR e PLR calculados pelos exames realizados após 2 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 a 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 ($NLR \leq 4,11$: sobrevida geral 11 vs 4 meses, $P=0,004$; $dNLR \leq 2,8$: sobrevida geral 10 vs 5 meses, $P=0,012$; $PLR \leq 362$: 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 cirurgia com intenção curativa. Um total de 84 pacientes foram submetidos a procedimento cirúrgico. Destes, 48 (57,1%) tiveram possibilidade de ressecção curativa através de pancreatoduodenectomia ou pancreatectomia corporocaudal, enquanto 36 (42,9%) tiveram o achado transoperatório de lesão irresssecável por estar localmente avançada ou devido à presença de metástases.

Tabela 2. Regressão de Cox

Variável	HR (IC 95%)	P
Idade (anos)	1 (0,96-1,04)	0,90
Estadiamento TC		
I / II	1	
III / IV	2,88 (1,25-6,67)	0,01
Gênero		
Feminino	2,39 (1,1-5,16)	0,02
Masculino	1	
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	1	
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	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-	0,00
dNLR pós-palição	1,57 (1,09-2,28)	0,01
DifNLR		
<0	1	
>0	1,87 (0,84-4,14)	0,12
Score pós-palição		
0 / 1	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.

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).

Figura 2. Curvas ROC para sobrevida em 180 dias utilizando-se os valores de NLR, dNLR e PLR após 2 ciclos de tratamento paliativo.

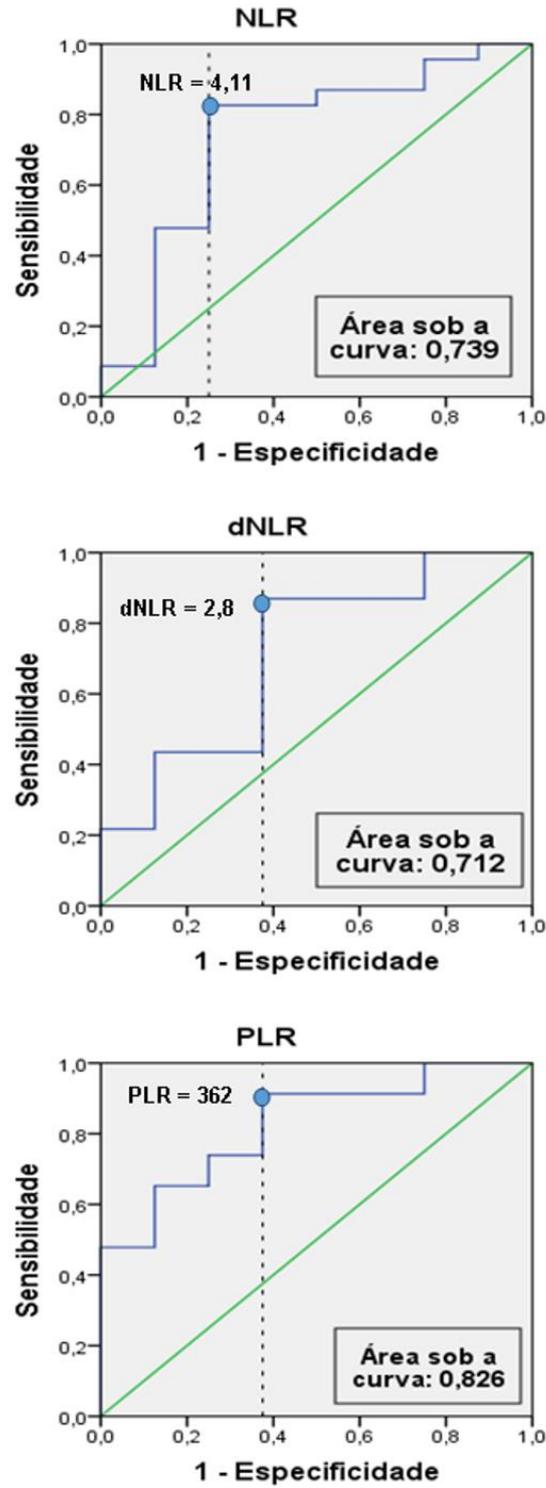
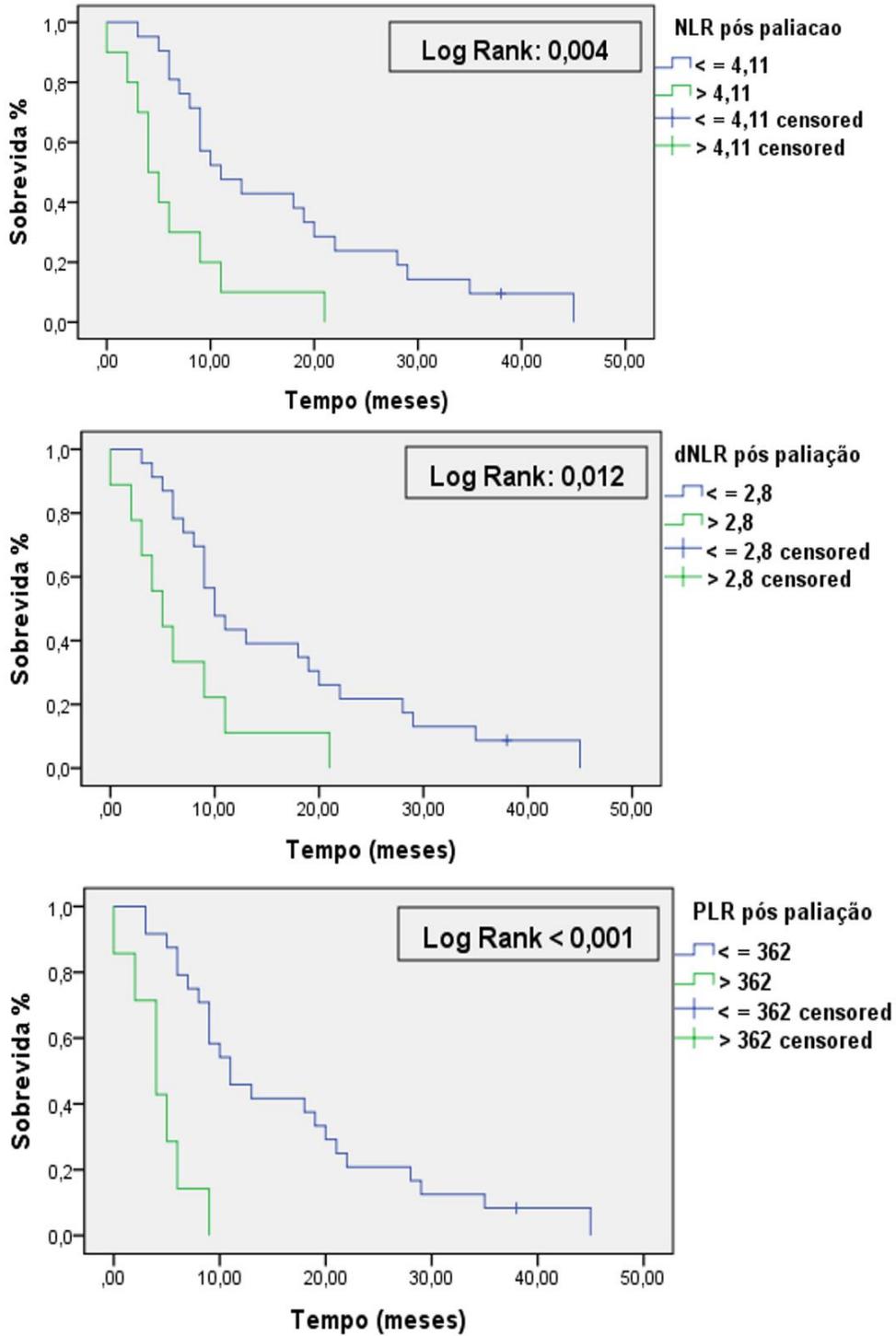


Figura 3. Análise de sobrevida através de Kaplan Meier considerando valores de NLR, dNLR e PLR após 2 ciclos de tratamento paliativo



Fonte: autor

4.6 Discussão

O ADP é uma das neoplasias que mais causa preocupação devido a sua incidência crescente^{6,23}, alta morbimortalidade^{4,24,25}, dificuldade de diagnóstico precoce^{1,5} e ausência de um tratamento que possa causar melhora substancial nas taxas de sobrevida em longo prazo^{1,26,27}. 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^{16,17}, informação extremamente 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. A nossa 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 na sobrevida global dos pacientes submetidos a quimioterapia paliativa utilizando-se para cálculo os exames realizados após dois ciclos de quimioterapia, sendo identificados como ponto 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 a tratamento cirúrgico, as razões NLR, dNLR e PLR não demonstraram utilidade para predizer 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, estas 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 elevada²⁸. Outro estudo negativo incluindo 51 pacientes primariamente ressecados foi reportado por Sanjay *et al* em 2012²⁹. Em contraste com esses estudos, Wang *et al* encontrou um pior prognóstico em 177 pacientes com câncer de pâncreas, independentemente da estratégia terapêutica, quando havia uma NLR elevada³⁰ e Garcea *et al* também pode comprovar o papel da NLR como um parâmetro prognóstico significativo para sobrevida livre de doença em 74 pacientes com câncer de pâncreas³¹. Stotz, em 2013, realizou um estudo que tinha como objetivo validar a NLR como parâmetro prognóstico numa grande coorte de 371 pacientes com câncer de pâncreas. Foi demonstrado que uma NLR elevada é um fator de mau prognóstico para pacientes com câncer de pâncreas primariamente operável ou metastático¹¹. Num outro estudo realizado por Xue *et al* em 2014, a NLR não só se mostrou como fator independente de mau prognóstico em pacientes com ADP submetidos a quimioterapia como também a queda desse valor após o primeiro ciclo de quimioterapia sugeria uma melhor resposta ao tratamento. Nesse estudo, a sobrevida global mediana foi de 12,8 meses nos pacientes que apresentaram NLR < 5 e de 6 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 > 5¹⁵.

Em 2015, Cheng *et al*. conduziram uma meta-análise avaliando NLR elevada como fator de mau prognóstico para sobrevida global de pacientes com ADP. Foram incluídos 9 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)¹⁴. Outra meta-análise foi conduzida por Yang *et al*. Os pontos de corte para NLR variaram de 2,3 a 5. Houve diferença na sobrevida global, sendo demonstrada uma HR de 1,2 nos pacientes submetidos a ressecção cirúrgica e de 2,08 nos pacientes submetidos a quimioterapia paliativa¹⁹. Em nosso estudo, o ponto de corte ideal encontrado foi de 4,1, o que se assemelha aos valores encontrados nos estudos prévios.

Choi, em 2016, publicou um estudo retrospectivo com 396 pacientes com ADP metastático que receberam quimioterapia paliativa. Foram avaliados os hemogramas dentro de 1 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)²². Em nosso 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 a tratamento paliativo era pequeno para que se fizesse uma 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 uma utilização mais ampla dos escores baseados nos parâmetros inflamatórios nesses cenários, foi desenvolvida a da NLR derivada. Proctor *et al* avaliaram o papel prognóstico da dNLR numa grande coorte de 12118 pacientes com diferentes tipos de câncer, incluindo ADP, e demonstraram claramente que a dNLR tem um efeito similar à NLR no prognóstico, mostrando um pior desfecho clínico em pacientes com a razão elevada e podendo ser utilizada para prever a sobrevida²⁰. Para validar a relevância prognóstica deste marcador, Szkandera *et al* conduziram um estudo em 2013 investigando o valor prognóstico da dNLR pré-tratamento na sobrevida específica por câncer numa grande coorte de pacientes com ADP. Foi validado o valor de ponto de corte publicado previamente de 2²¹. Em 2015, Suzuki *et al* publicaram um estudo demonstrando que a dNLR é também um marcador preditivo confiável para avaliar a resposta a quimioterapia com gemcitabina em pacientes com ADP irressecável. Nesse estudo, o ponto de corte utilizado foi 2,5³².

A razão PLR é provavelmente o segundo método baseado nos parâmetros inflamatórios mais estudado após a NLR. Zhou *et al* publicaram uma meta-análise 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 uma PLR elevada prediz um pior prognóstico para sobrevida geral com uma 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)¹². Martin avaliou a PLR como fator prognóstico especificamente numa população com ADP avançado. O ponto de corte utilizado para a PLR foi de 200 e foi encontrada uma HR=1,64 para a PLR elevada com sobrevida mediana de 4 vs 9,1 meses para aqueles que tinham PLR < 200¹⁶. Em nosso 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 sabemos, esse é o primeiro estudo a avaliar os marcadores inflamatórios em câncer pancreático na população brasileira. Outro ponto positivo do nosso 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 a tratamento quimioterápico paliativo.

Biologicamente, a explicação para encontrarmos um valor prognóstico nas razões estudadas se deve a um desequilíbrio entre a habilidade protetora da infiltração linfocitária no leito tumoral e do efeito de estimulação da proliferação causada por substâncias liberadas pelos neutrófilos e pelas plaquetas. Os linfócitos exercem um grande papel na vigilância imune, que previne o desenvolvimento tumoral¹². 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 a um melhor prognóstico¹⁴. Os neutrófilos, inversamente, foram reportados como sendo a fonte primária de VEGF circulante, que mostrou ter um papel crucial na angiogênese tumoral e, portanto, mantem uma íntima relação com invasão vascular e metástases no câncer¹⁴. 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 metástase¹². 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. Em nosso trabalho, essa relação não pode ser verificada. No entanto, acreditamos que essa possibilidade deva ser explorada em futuros trabalhos prospectivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ardengh JC, Coelho N, Osvaldt AB. Early pancreatic cancer: can the methods currently available identify this disease? *Arq Gastroenterol.* 2008;45(2):169-177.
2. Alemar B, Izetti P, Gregorio C, 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.
3. Tipos de câncer: Pâncreas. 2013.
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pancreas>.
Accessed August, 16, 2016.
4. 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.
5. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer.* 2016;122(14):2158-2167.
6. Suresh T, Chari KK, Michael A, Hollingsworth et al. Early Detection of Sporadic Pancreatic Cancer.pdf. *Pancreas.* 2015;00(00):1-20.
7. Osvaldt AB, Wendt LR, Bersch VP, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma induced by DMBA in mice. *Surgery.* 2006;140(5):803-809.
8. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2016;388(10039):73-85.
9. Bersch VP, Osvaldt AB, Edelweiss MI, 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.
10. 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):202-209.
11. Stotz M, Gerger A, Eisner F, 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):416-421.
12. 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.
13. Inoue D, Ozaka M, Matsuyama M, 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):61-66.

14. Cheng H, Long F, Jaiswar M, Yang L, Wang C, Zhou Z. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:11026.
15. Xue P, Kanai M, Mori Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Med.* 2014;3(2):406-415.
16. 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):676-682.
17. Hasegawa S, Eguchi H, Tomokuni A, 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):1560-1566.
18. Stevens L, Pathak S, Nunes QM, 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):285-291.
19. 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):2807-2815.
20. 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):695-699.
21. Szkandera J, Stotz M, Eisner F, 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.
22. Choi Y, Oh DY, Park H, 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.
23. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
24. Karanikas M, Esemipidis A, Chasan ZT, et al. Pancreatic Cancer from Molecular Pathways to Treatment Opinion. *J Cancer.* 2016;7(10):1328-1339.
25. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
26. Bliss LA, Witkowski ER, Yang CJ, Tseng JF. Outcomes in operative management of pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2014;110(5):592-598.
27. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):169-175.

28. 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):456-460.
29. Sanjay P, de Figueiredo RS, Leaver H, 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.
30. Wang DS, Luo HY, Qiu MZ, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol*. 2012;29(5):3092-3100.
31. 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):868-872.
32. Suzuki R, Takagi T, Hikichi T, et al. Derived neutrophil/lymphocyte ratio predicts gemcitabine therapy outcome in unresectable pancreatic cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3441-3445.

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

Tatiana F Eyff¹, Henrique R Bosi², Mariana S Toni³, Mariana B. Zilio⁴,
Carlos O. Corso⁵, Vivian P. Bersch⁶, Alessandro B. Osvaldt⁷

Digestive Surgery Service, Hospital de Clínicas
de Porto Alegre (HCPA) and Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences,
Medical School, Universidade Federal
do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Tatiana Falcão Eyff

¹ Digestive Surgeon, Group of Pancreas, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil; Postgraduate Program in Surgical Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Henrique Rasia Bosi

² General Surgeon, Resident in Digestive Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brazil.

Mariana Sandrin Toni

³ Medical Student, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Scientific Research Student, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brazil

Mariana Blanck Zilio

⁴ Digestive Surgeon, Group of Pancreas, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil; Postgraduate Program in Surgical Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Carlos Otavio Corso

⁵ Associate Professor, Department of Surgery and Postgraduate Program in Surgical Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Vivian Pierri Bersch

⁶ Surgeon in Group of Pancreas and Biliary Tract, Digestive Surgery Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) and Group of Pancreas, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil. Master and PhD in Surgical Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Alessandro Bersch Osvaldt

⁷ Head of the Group of Pancreas and Biliary Tract, Digestive Surgery Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA); Surgeon in Group of Pancreas, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil, Full Professor, Department of Surgery, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

5.1 Abstract

Introduction: 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.

Objective: 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.

Keywords: neutrophil/lymphocyte ratio, derived neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, pancreatic adenocarcinoma, prognosis.

4.3 Introduction

Pancreatic adenocarcinoma (PAC) accounts for more than 90% of pancreatic neoplasias¹ and is one of the most lethal tumors². In Brazil, PAC accounts for about 2% of all cancers diagnosed and 4% of all cancer deaths³. This disease is associated with an extremely poor prognosis, reflected by a 5-year survival of less than 5% when all stages are combined⁴.

Surgical resection is the only form of curative treatment⁵, but at the moment they are diagnosed, only 20% of PAC patients are eligible for a resection⁶. Diagnosis at a late stage is one of the main reasons for the low treatment success rates⁷. However, even after curative surgical resection, many patients will present relapse and the 5-year survival of patients with complete resection is only about 25%⁸. Unfortunately, although precursor lesions that may progress into an invasive adenocarcinoma^{1,6,7,9,10} have already been determined, the existing techniques for identifying them in the general population are not feasible due to their high costs, low incidence of disease and the difficult location of the organ (retroperitoneal)¹. Thus, at the time of diagnosis, most patients will have palliative chemotherapy or clinical support as their only treatment option¹¹.

It is important to develop a prognostic tool that can predict the survival of patients and allow the tailoring of therapies for patients who would have a worse outcome⁵. The identification of new prognostic factors allows a better risk stratification for adjuvant treatments after surgical resection or more aggressive treatments in patients with metastatic disease¹¹.

In recent years, evidence has emerged showing that the systemic inflammatory response could play an important role in the development and progression of various types of cancer¹², being closely linked to the prognosis¹³.

The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is attracting increasing attention¹⁴. The association between elevated NLR and a poor prognosis after resection or chemotherapy in a variety of cancers has been demonstrated. In PAC, several studies have also shown this association¹⁵. Most of them suggest that NLR represents a factor of poor prognosis when above 5^{5,11,15,16}, but other cutoff values have already been shown to be effective^{13,14,17,18,19}.

Adaptations and derivations of NLR have been developed aiming to increase its use or improve its prognostic accuracy. One example is the derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR = neutrophil count / (total leukocytes - neutrophils)), published by Proctor et al in 2012²⁰. This study showed the use of dNLR as a prognostic factor in 700 patients with tumors of the liver, pancreas and bile ducts, using a cutoff point of 2.5²⁰. In 2013, Szkandera et al conducted a study for the external validation of dNLR as a prognostic factor in patients with pancreatic cancer, showing that this is an independent factor for specific survival when above 2.3 (HR 1.24, CI 95%=1.01-1.51, P=0.041)²¹. Another study has also developed a prognostic score based on the NLR in the blood collected within 1 week before the start of chemotherapy and the difference in NLR after 1 cycle of chemotherapy. A worse prognosis was demonstrated the higher the basal NLR was and the lower the decrease in this rate after 1 cycle of chemotherapy²².

The platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) is another index based on inflammatory parameters. Its prognostic value has already been studied in tumors of different types with controversial results¹². In 2014, a meta-analysis was published that concluded that PLR can act as a prognostic factor in several types of cancer, using a cutoff point that varied from 150 to 300¹². Its performance has already been evaluated specifically in patients with advanced PAC, being useful as a prognostic factor using a cutoff point of 200 (PLR <200: overall survival 9.1 months vs 4 months if PLR >200, p = 0.007)¹⁶.

The objective of the present study is to evaluate the prognostic value of the NLR, dNLR and PLR determined by blood count collected at admission and after palliative chemotherapy in a population of patients diagnosed with pancreatic adenocarcinoma, also analyzing the appropriate cutoff value for each parameter. In addition, we intend to investigate whether these ratios may have some value as a predictive factor for resectability in pancreatic adenocarcinoma.

4.4 Material and methods

After approval of the study by the Research Ethics Committee (GPPG 14028-3), patients with pancreatic adenocarcinoma that had been treated at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) with a diagnosis between January 2003 and December 2013 were selected. Data were collected retrospectively through the electronic medical record system. The following terms were used through the International Classification of Diseases (ICD) to search for patients in the electronic

medical record: ICD C25.0 (malignant neoplasm of head of pancreas), ICD C25.1 (malignant neoplasm of body of pancreas), ICD C25.2 (malignant neoplasm of tail of pancreas), ICD C25.3 (malignant neoplasm of pancreatic duct), ICD C25.7 (malignant neoplasm of other parts of pancreas), ICD C25.8 (malignant neoplasm of overlapping sites of pancreas) and ICD C25.9 (malignant neoplasm of pancreas, unspecified). Patients who did not have the diagnosis confirmed by histopathological examination were excluded.

All researchers involved in the study and data collection signed a Term of Commitment for Data Use, ensuring the privacy and anonymity of patients. Demographic data, information on symptoms, imaging tests, laboratory tests, treatments performed and dates of death were collected. We registered the data from the blood counts collected at hospital admission, before surgery or the start of chemotherapy treatment and after two cycles of palliative chemotherapy. All cases were reclassified according to the 2010 American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging. For patients who did not have a death registry in the HCPA system, the data were referred to the *Núcleo de Informações em Saúde* (Health Information Center) of the state's Health Department for the confirmation of the dates of the deaths. For patients whose death dates were not found in any of these systems, the date of the last service recorded at the HCPA was used.

The database was created and analyzed in the version 20.0 of the statistical program IBM SPSS. The quantitative variables were described as mean and standard deviation when of normal distribution or as median, minimum and maximum. Categorical variables were presented as absolute or relative frequencies. The level of significance was set at 5% ($p < 0.05$). The Kaplan-Meier method was used for the survival analysis and the differences were compared through Log-Rank. The Cox regression was used to evaluate prognostic factors. The analysis of cutoff points was performed using a ROC curve. The resectability evaluation was performed through Poisson regression with robust variances.

The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was determined by the neutrophil count divided by the lymphocyte count of the same blood count, the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) was calculated by the platelet count divided by the lymphocyte count and the derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) was defined by the

following equation: neutrophils / (total leukocytes - neutrophils). The difference in post-palliation NLR (Dif NLR) was determined by the calculation of the NLR after palliation - pre-treatment NLR. The post-palliation score groups were defined as the sum of the following scores: basal NLR (score 0, NLR <2.5, score 1, NLR 2.5-4.4, score 2, NLR >4.4) and Dif NLR (score 0: DifNLR <0; score 1: DifNLR ≥0).

Overall survival was calculated as the time elapsed from the date of diagnostic confirmation by histopathological examination to the date of death for any cause (n = 119) or censored as the date of the last evaluation (n = 16).

4.5 Results

One hundred and thirty-five patients diagnosed with pancreatic adenocarcinoma confirmed by histopathological examination were selected. Among these, 70 were women (51.9%) and 65 were men (48.1%). The mean age at diagnosis was 64.11 ± 11.41 years. History of smoking was present in 43.7% of the patients, alcoholism in 15.6% and diabetes mellitus in 26.7%. Among the symptoms reported, the most common was weight loss (75.6%), followed by abdominal pain (66.7%), jaundice (58.5%), coluria (50.4), and acholia (41.5%). Other symptoms reported were anorexia (39.3%), nausea (29.6%), vomiting (23.7%), feeling full (11.1%), pruritus (25.9%), tiredness (17.8%), weakness (16.3%) and dyspnea (3.7%). Cholangitis occurred in 6.7% of patients and acute pancreatitis in 5.9%. The mean weight loss at the time of diagnosis was 9.2 ± 7.8 kg, the mean BMI at diagnosis was 24 ± 4.5 kg/m².

In most patients (79%) the tumor was located in the head or uncinate process of the pancreas. Based on the imaging tests available in the electronic medical record (n = 109), the patients were reclassified by AJCC 2010 in stage IA (12.6%), IB (8.1%), IIA (14.8%), IIB (12.6%), III (6.7%) and IV (25.9%). Regarding the treatments received, 84 patients were operated, of which 48 (57.1%) had resection with curative intent and 36 (42.9%) underwent palliative or merely diagnostic surgery. Adjuvant chemotherapy was started at HCPA for 19 patients (39.6% of patients undergoing curative resection), while 49 patients received palliative chemotherapy (22 considered primarily unresectable, 21 submitted to palliative / diagnostic surgery, and 6 patients who underwent curative resection with recurrence).

Data for calculating the neutrophil-to-lymphocyte and derived neutrophil-to-lymphocyte ratios at the time of admission (basal NLR and basal dNLR) were available for 126 patients, while the basal platelet-to-lymphocyte ratio calculation was possible for 110 patients. Among the patients who had undergone palliative chemotherapy, 31 had blood counts after 2 cycles of chemotherapy. The median basal NLR was 3.04 (0.8-23), the median basal dNLR was 5.09 (1.18-30.15) and the median basal PLR was 161.77 (44.6-662.8). After 2 cycles of treatment with palliative chemotherapy the median NLR was 3.1 (0.38-15.92), the median dNLR was 2.04 (0.29-7.34) and the median PLR was 225.38 (70.25-1622.8). There was a decrease in NLR after palliative chemotherapy in 10 of the patients submitted to treatment (32.3%). The demographic, clinical and laboratory characteristics, as well as the treatments performed can be seen in Table 1.

Survival analysis

Median overall survival was 5 months, ranging from 0 to 121 months in patients who received treatment with curative intention and 0 to 45 months in those who received palliative or supportive care. When analyzing the data using the Cox regression, considering the whole population included in the study, basal NLR, basal dNLR and basal PLR showed no evidence of a prognostic impact on survival ($P = 0.394$, $P = 0.152$, $P = 0.177$, respectively). Similar results can be seen by using the Kaplan-Meier curves analysis, which shows no difference in survival between the different groups of NLR (≤ 5 , >5), dNLR (≤ 2.3 , > 2.3) and PLR (≤ 150 , > 150), using cutoff points already described in the literature (Figure 1).

When we evaluated the group of patients undergoing palliative chemotherapy, NLR, dNLR and PLR calculated by blood counts performed after 2 treatment cycles have shown to be prognostic factors for overall survival in the Cox regression analysis ($P = 0.003$, $P = 0.009$ and $P = 0.001$ respectively) (Table 2). Other factors that were analyzed were age in years, pre-treatment staging (stages I or II vs III or IV), gender (male vs. female), weight lost in kg, BMI, tumor size in cm, tumor location (head/uncinate process vs body/tail), albumin levels, CA 19.9 levels, ECOG status (0 or 1 vs 2, 3 or 4), decrease in NLR after palliation and post-palliation score (0 or 1 vs 2 or 3).

Table 1. Patients characteristics (continues)

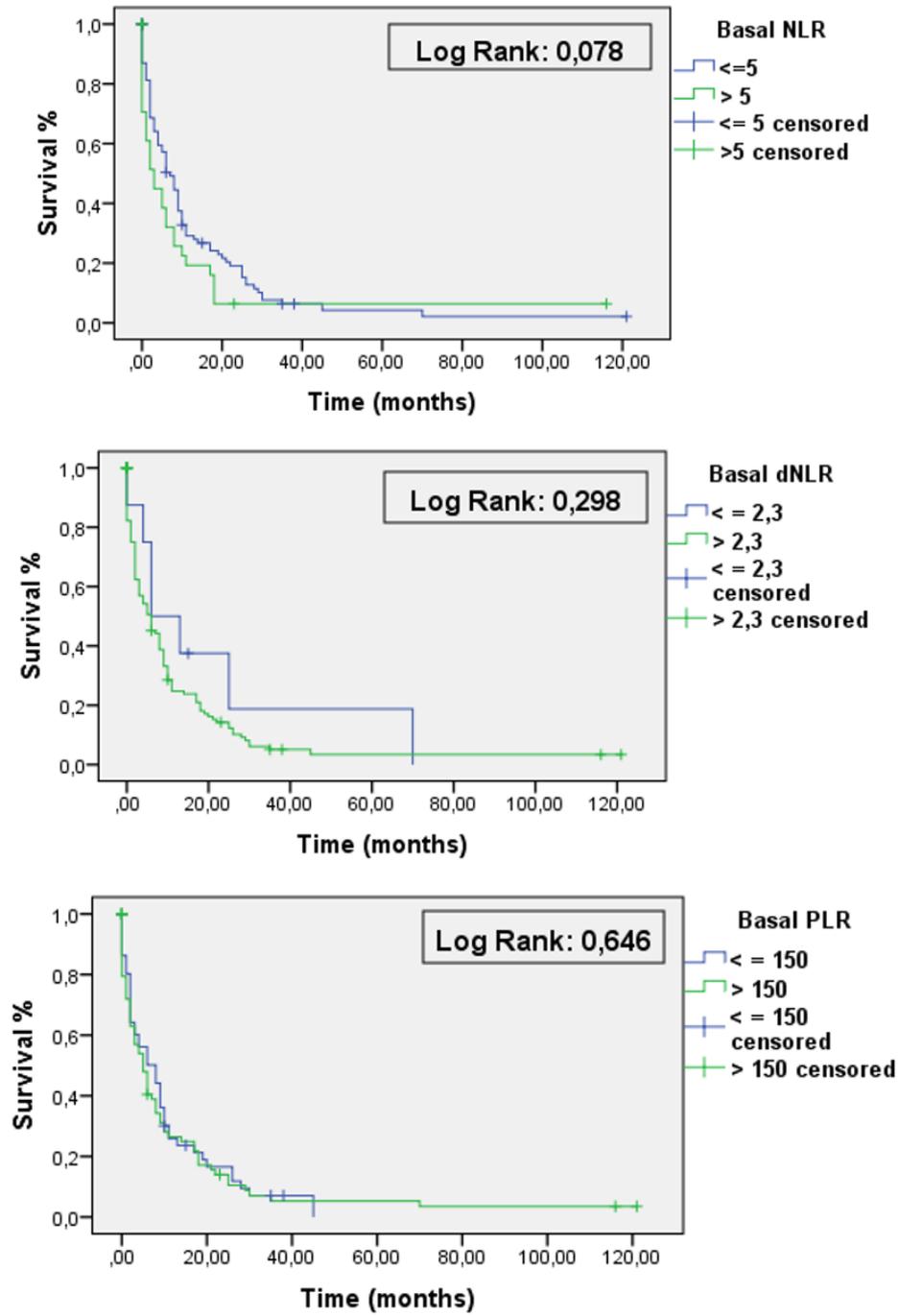
Parameter		Value
Clinical and demographic characteristics		n %
Age (years) ^a		64,1 ± 11,4
Gender		
Female	70	51,9%
Male	65	48,1%
Smoking	59	43,7%
Alcoholism	21	15,6%
Diabetes	36	26,7%
ECOG status (n=82)		
0	8	9,8%
1	43	52,4%
2	16	19,5%
3	12	14,6%
4	3	3,7%
Symptoms (n=135)		n %
Weight loss	102	75,6%
Lost weight (Kg) - (n=78) ^a		9,2 ± 7,9
BMI (Kg/m ²) - (n=83) ^a		24,1 ± 4,5
Abdominall pain	90	66,7%
Jaundice	79	58,5%
Coluria	68	50,4%
Acholia	56	41,5%
Pruritus	35	25,9%
Nausea	40	29,6%
Vomiting	32	23,7%
Feeling full	15	11,1%
Anorexia	53	39,3%
Tiredness	24	17,8%
Weakness	22	16,3%
Dyspnea	5	3,7%
Cholangitis	9	6,7%
Pancreatitis	8	5,9%
Tomographic characteristics		n %
Tumor size (cm) - (n=78) ^a		3,99 ± 2,01
Location (n=98)		
Head/uncinate process	79	80,6%
Body/tail	19	19,4%
Vascular invasion (n=105)		
Celiac axis	7	6,7%
Superior mesenteric artery	7	6,7%
Hepatic artery	2	1,9%
Superior mesenteric vein	8	7,6%
Lymph node involmment (n=106)	47	44,3%
Metastasis (n=110)	33	30%

Table 1. Patients characteristics (conclusion)

Staging (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%
Laboratory tests – basal		Median (mín-max)
Hemoglobin (g/dL) - (n=127) ^a		12,2 ± 1,9
Total leukocytes (x 10 ³ /μL) - (n=126)		7,81 (2,09-34,26)
Lymphocytes (x 10 ³ /μL) – (n=126)		1,52 (0,54-4,32)
Neutrophils (x 10 ³ /μL) – (n=126)		5,09 (1,18-30,15)
Platelets (x 10 ³ /μL) – (n=126)		247 (82-613)
Total bilirubin (mg/dL) - (n=122)		9,6 (0,3-57,7)
Albumin (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)
Treatment	n	%
Surgery (n=84)		
Curative resection	48	57,1%
Palliative/diagnostic	36	42,9%
Chemotherapy (n=65)		
Adjuvant	19	29,23%
Palliative	49	75,38%
Laboratory tests – post-palliation		Median (mín-max)
Total leukocytes (x 10 ³ /μL) – (n=32)		7,88 (2,85-15,71)
Neutrophils (x 10 ³ /μL) – (n=32)		5,17 (1,02-11,78)
Lymphocytes (x 10 ³ /μL) – (n=31)		1,6 (0,57-3,28)
Platelets (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%
Post-palliation score group (n=31), n%		
0	3	9,7%
1	16	51,6%
2	9	29%
3	3	9,7%

^aData presented as mean ± standart deviation. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. BMI: body mass index. Ca 19.9: carbohydrate antigen 19.9. NLR: neutrophil count / lymphocyte count. dNLR: neutrophil count / (total leukocytes – neutrophil count). PLR: platelet count / lymphocyte count. DifNLR: NLR after palliation – NLR pre-treatment.

Figure 1. Survival analysis through Kaplan Meier considering NLR, dNLR e PLR values at hospital admission.



Source: author

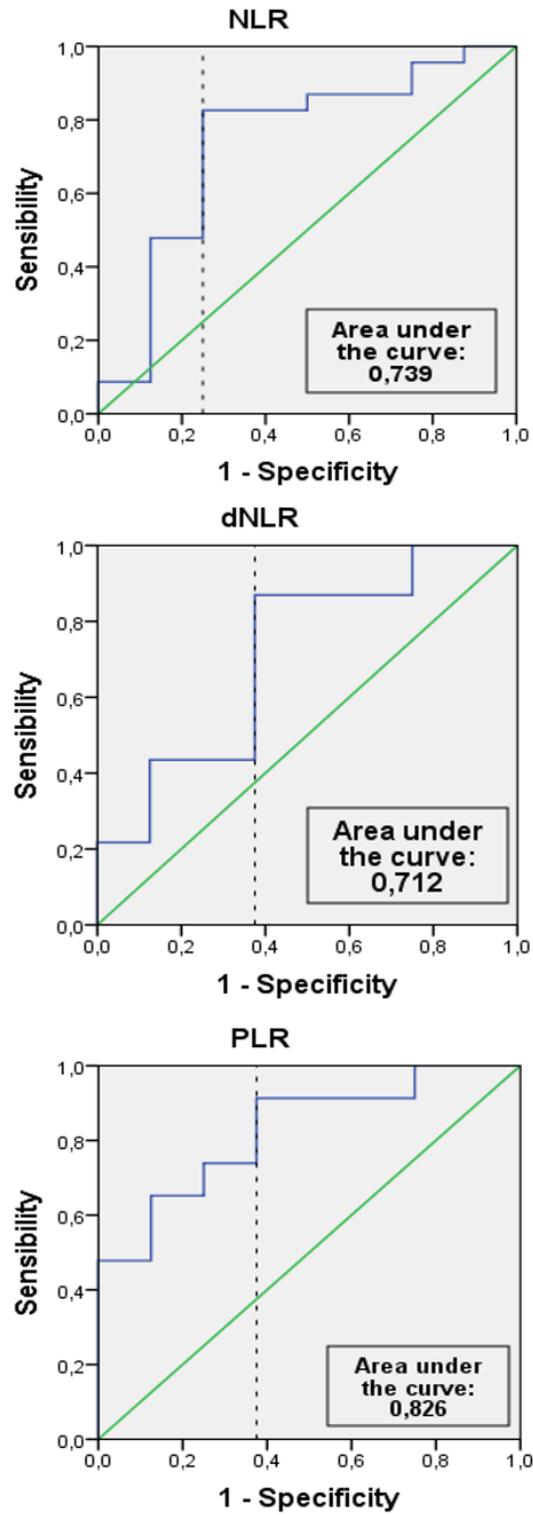
Table 2. Cox Regression

Variable	HR (IC 95%)	P
Age (years)	1 (0,96-1,04)	0,906
Staging TC		
I / II	1	
III / IV	2,88 (1,25-6,67)	0,013*
Gender		
Female	2,39 (1,1-5,16)	0,026*
Male	1	
Weight loss (kg)	1,01 (0,97-1,05)	0,59
BMI	1,05 (0,93-1,2)	0,4
Size TC (cm)	1,05 (0,75-1,48)	0,76
Location TC		
Head/uncinate process	1	
Body/tail	2,18 (0,88-5,38)	0,09
Albumin	1,75 (0,48-6,36)	0,39
CA 19.9	1 (0,99-1,002)	0,94
ECOG		
0 / 1	1	
2 / 3 / 4	4,18 (1,46-11,94)	0,008*
NLR post-palliation	1,28 (1,08-1,52)	0,004*
PLR post-palliation	1,004 (1,002-1,006)	0,001*
dNLR post-palliation	1,57 (1,09-2,28)	0,016*
DifNLR		
<0	1	
>0	1,87 (0,84-4,14)	0,122
Post-palliation score		
0 / 1	1	
2 / 3	2,72 (1,19-6,25)	0,018*

HR: hazard ratio. CI 95%: confidence interval 95%. P < 0,05 considered statistically significant.

To verify the most appropriate cutoff points for this population, a ROC curve with survival evaluation 180 days after diagnosis was performed. The following cutoff points were found: NLR = 4.11 (sensitivity 83% and specificity 75%), PLR = 362 (sensitivity 91% and specificity 62.5%) and dNLR = 2.8 (sensitivity 87% and specificity 62.5%). The graphs of the curves can be seen on figure 2.

Figure 2. ROC Curve of 180-day survival using NLR, dNLR e PLR values after palliative treatment.



Source: author

Corroborating the results found, the Kaplan-Meier method was used to separate the population submitted to palliative chemotherapy in two groups according to the cutoff points found for each prognostic parameter. The result was the confirmation that there is a survival difference between the groups (NLR \leq 4,11: overall survival 11 vs 4 months, P=0.004, dNLR \leq 2.8: overall survival 10 vs 5 months, P=0.014, PLR \leq 362: overall survival 11 vs 4 months, P<0.001). The population survival curves can be seen on figure 3.

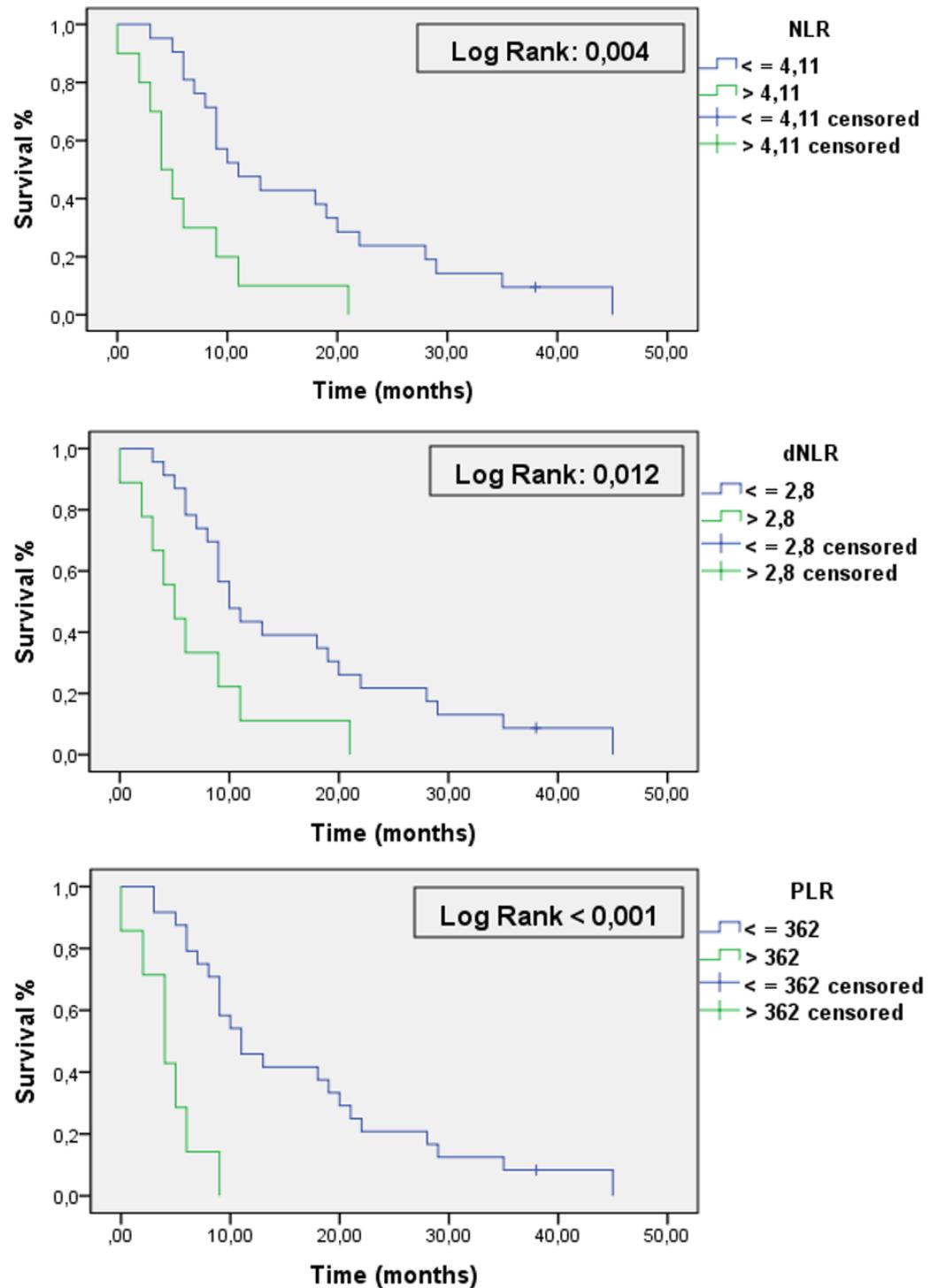
Resectability evaluation

In order to evaluate if the NLR, dNLR and PLR may have a predictive role in the resectability of pancreatic adenocarcinoma, an analysis of the patients submitted to surgery with curative intent was performed. A total of 84 patients have undergone a surgical procedure. Of these, 48 (57.1%) had the possibility of curative resection through pancreatoduodenectomy or distal pancreatectomy, while 36 (42.9%) had the intraoperative finding of the lesion to be unresectable due to being locally advanced or due to the presence of metastasis. In the Poisson regression analysis with robust variances, none of the ratios were statistically significant as a predictor for resectability (NLR, P=0.88, dNLR, P=0.99, PLR, P=0.64).

4.6 Discussion

PAC is one of the neoplasias that is most worrying due to its increasing incidence^{6,23}, high morbidity and mortality^{4,24,25}, difficulty in early diagnosis^{1,5} and lack of treatment that can cause substantial improvement in long-term survival rates^{1,26,27}. The identification of prognostic factors in patients with advanced disease is useful both to counsel the patient and to assist the medical team in making decisions, such as indicating a more invasive method of biliary drainage, but with a longer duration for patients with better prognosis and the opposite for those patients with estimated survival of a few weeks to a few months. In addition, there are indications that the ratios studied can be used to evaluate the response to palliative chemotherapy^{16,17}, which is extremely important information in order to decide on the continuity of treatment considering its adverse reactions and time spent in hospital visits for being medicated and tested.

Figure 3. Survival analysis through Kaplan Meier considering NLR, dNLR e PLR values after palliative treatment.



The present study evaluated the role of inflammatory markers, specifically the ratios NLR, dNLR and PLR, in the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. Our cohort of patients included both individuals with resectable tumors who underwent surgical treatment with curative intent, as well as patients with advanced disease undergoing palliative care and even individuals who, due to their clinical status, were only maintained on supportive care. A statistically significant difference in the overall survival of the patients undergoing palliative chemotherapy was demonstrated when using the tests performed after two cycles of chemotherapy, with the values of 4.11 for the NLR, 2.8 for dNLR and 362 for PLR being identified as the cutoff points. When all patients were analyzed together using the tests performed at the time of admission as a basis for calculation, differences in survival could not be detected. In the evaluation of the patients submitted to surgical treatment, the NLR, dNLR and PLR did not demonstrate to be useful to predict the resectability of the lesions.

A crucial factor that generated great interest for the ratios presented in this study is the ease of obtaining them through peripheral blood collection and blood count. Thus, these can become tools easily implanted, even in areas with limited resources.

The relationship between the NLR and the prognosis of malignant diseases has already been evaluated in several studies. In 2007, Clark et al evaluated 44 patients with primarily resected pancreatic cancer and found no prognostic relevance for high NLR²⁸. Another negative study including 51 primarily resected patients was reported by Sanjay et al in 2012²⁹. In contrast to these studies, Wang et al found a worse prognosis in 177 pancreatic cancer patients regardless of the therapeutic strategy when there was a high NLR³⁰ and Garcea et al could also prove the role of NLR as a significant prognostic parameter for disease-free survival in 74 patients with pancreatic cancer³¹. In 2013, Stotz conducted a study that aimed to validate NLR as a prognostic parameter in a large cohort of 371 patients with pancreatic cancer. High NLR was shown to be a poor prognostic factor for patients with primarily operable or metastatic pancreatic cancer¹¹. In another study conducted by Xue et al in 2014, NLR not only proved to be an independent factor of bad prognosis in patients with PAC undergoing chemotherapy, but also that the decrease in this value after the first cycle of chemotherapy suggested a better response to treatment. In this study, median overall survival was 12.8 months in patients who had NLR<5 and 6 months in those whose

ratios were above 5. In addition, patients whose NLR values were > 5 before the treatment and fell to < 5 after the first cycle of chemotherapy had significantly longer time before treatment failure (4.3 vs 1.4 months) and longer overall survival (9.3 vs 2.4 months) when compared with patients whose NLR values remained > 5 ¹⁵.

In 2015, Cheng et al. conducted a meta-analysis evaluating elevated NLR as a poor prognostic factor for overall survival of patients with PAC. Nine articles were included and the cutoff points used to consider high NLR ranged from 2 to 5. Shorter survival was demonstrated when the NLR was above the cutoff point with a HR of 1.587 (1.411 - 1.785, $P < 0.01$)¹⁴. Another meta-analysis was conducted by Yang et al. The cutoff points for NLR ranged from 2.3 to 5. There was a difference in overall survival, showing a HR of 1.2 in patients submitted to surgical resection and 2.08 in patients undergoing palliative chemotherapy¹⁹. In our study, the ideal cutoff point was 4.1, which is similar to the values found in the previous studies.

In 2016, Choi published a retrospective study with 396 patients with metastatic PAC who received palliative chemotherapy. Blood counts within 1 week prior to the chemotherapy cycle and after the first cycle were evaluated. A score based on the NLR value before the treatment and whether or not that value decreased after the first cycle of chemotherapy was created. A significant difference in overall survival was observed considering the different NLR pre-treatment values (median survival NLR < 2.5 : 9 months, 2.5-4.4: 7.2 months, > 4.4 : 3.9 months) and also when evaluated considering the score (group a median survival (Score 0) 9.7 months, group b (score 1) 7.9 months, group c (score 2) 5.7 months and group d (score 3) 2.6 months)²². In our study, a significant difference in the overall survival was demonstrated for palliative patients when the scores were applied and groups *a* and *b* were compared to groups *c* and *d*, but the *n* of patients undergoing palliative treatment was too small for an analysis comparing each category to be performed.

The dNLR emerged from the willingness to use databases of studies with palliative treatment. When patients enter chemotherapy studies, only the total leukocyte count and the neutrophil count are routinely recorded. In an attempt to eliminate this problem and to allow a broader use of the scores based on the inflammatory parameters in these scenarios, the derived NLR was developed. Proctor et al evaluated the prognostic role of dNLR in a large cohort of 12,118 patients with different types of cancer, including PAC, and clearly demonstrated that the dNLR has

a similar effect to NLR on prognosis, showing a worse clinical outcome in patients with a high ratio and the possibility of using it to predict survival²⁰. In order to validate the prognostic relevance of this marker, Szkandera et al conducted a study in 2013 investigating the prognostic value of pre-treatment dNLR in cancer-specific survival in a large cohort of PAC patients. The previously published cutoff value of 2²¹ was validated. In 2015, Suzuki et al published a study demonstrating that dNLR is also a reliable predictive marker for assessing the response to gemcitabine chemotherapy in patients with unresectable PAC. In this study, the cutoff point used was 2.5³².

The PLR is probably the second most studied method based on the inflammatory parameters after the NLR. Zhou et al have published a meta-analysis that assessed PLR as a prognostic factor for several types of cancer. Twenty-six studies from 10 countries that used cutoff points between 100 and 300 for PLR and tumors on several sites (breast, ovary, colorectal, esophagus, stomach, pancreas, hepatocarcinoma, pleural mesothelioma, lung, kidney) were included. The conclusion was that a high PLR predicts a worse prognosis for overall survival with a combined hazard ratio (HR) of 1.6. However, in the subgroup analysis, PLR was not prognostic for pancreatic cancer (HR = 1)¹². Martin evaluated PLR as a prognostic factor specifically within a population with advanced PAC. The cutoff point used for PLR was 200 and a HR = 1.64 was found for high PLR with median survival of 4 vs 9.1 months for those with PLR<200¹⁶. In our study, the cutoff value found through a ROC curve for PLR was 362, higher than what is usually used in the literature.

As far as we know, this is the first study to evaluate inflammatory markers in pancreatic cancer with the Brazilian population. Another positive aspect of our study is the confirmation of the exact date of death for most patients, which makes the information more reliable. Moreover, the results were consistent even with a reduced n for the population of patients undergoing palliative chemotherapy.

Biologically, the explanation for finding a prognostic value in the ratios studied is due to an imbalance between the protective ability of the lymphocyte infiltration in the tumor bed and the effect of stimulation of proliferation caused by substances released by neutrophils and platelets. Lymphocytes play a major role in immune surveillance, which prevents tumor development¹². Lymphopenia indicates disease severity and is linked to the immune escape of tumor cells from tumor infiltrating lymphocytes. It has been shown that higher levels of tumor infiltrating lymphocytes at

the primary site is associated with a better prognosis¹⁴. Neutrophils, conversely, have been reported to be the primary source of circulating VEGF, which has been shown to play a crucial role in tumor angiogenesis and, therefore, has a close relationship with vascular invasion and metastasis in cancer¹⁴. Similar to neutrophils, platelets can release various growth factors, such as platelet-derived growth factor, platelet factor 4, TGF-beta, VEGF, and thrombospondin. These growth factors can function as potent mitogens and stimulate tumor cell proliferation and adhesion to other cells leading to tumor growth and dissemination of metastasis¹². With this association between the presence of neutrophils and platelets and the potential for tumor dissemination, it is believed that the ratios studied may have some relation with the staging and the resectability potential of the lesions. In our work, this relationship can not be verified. However, we believe that this possibility should be explored in future prospective studies.

REFERENCES

1. Ardengh JC, Coelho N, Osvaldt AB. Early pancreatic cancer: can the methods currently available identify this disease? *Arq Gastroenterol.* 2008;45(2):169-177.
2. Alemar B, Izetti P, Gregorio C, 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.
3. Tipos de câncer: Pâncreas. 2013.
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pancreas>. Accessed August, 16, 2016.
4. 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.
5. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer.* 2016;122(14):2158-2167.
6. Suresh T, Chari KK, Michael A, Hollingsworth et al. Early Detection of Sporadic Pancreatic Cancer.pdf. *Pancreas.* 2015;00(00):1-20.
7. Osvaldt AB, Wendt LR, Bersch VP, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma induced by DMBA in mice. *Surgery.* 2006;140(5):803-809.
8. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2016;388(10039):73-85.
9. Bersch VP, Osvaldt AB, Edelweiss MI, 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.
10. 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):202-209.
11. Stotz M, Gerger A, Eisner F, 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):416-421.
12. 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.
13. Inoue D, Ozaka M, Matsuyama M, 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):61-66.

14. Cheng H, Long F, Jaiswar M, Yang L, Wang C, Zhou Z. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:11026.
15. Xue P, Kanai M, Mori Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Med.* 2014;3(2):406-415.
16. 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):676-682.
17. Hasegawa S, Eguchi H, Tomokuni A, 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):1560-1566.
18. Stevens L, Pathak S, Nunes QM, 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):285-291.
19. 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):2807-2815.
20. 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):695-699.
21. Szkandera J, Stotz M, Eisner F, 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.
22. Choi Y, Oh DY, Park H, 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.
23. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
24. Karanikas M, Esemipidis A, Chasan ZT, et al. Pancreatic Cancer from Molecular Pathways to Treatment Opinion. *J Cancer.* 2016;7(10):1328-1339.
25. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
26. Bliss LA, Witkowski ER, Yang CJ, Tseng JF. Outcomes in operative management of pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2014;110(5):592-598.
27. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):169-175.

28. 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):456-460.
29. Sanjay P, de Figueiredo RS, Leaver H, 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.
30. Wang DS, Luo HY, Qiu MZ, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol*. 2012;29(5):3092-3100.
31. 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):868-872.
32. Suzuki R, Takagi T, Hikichi T, et al. Derived neutrophil/lymphocyte ratio predicts gemcitabine therapy outcome in unresectable pancreatic cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3441-3445.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resposta inflamatória sistêmica tem sido alvo de pesquisas em diversos campos da medicina. Sua utilidade como fator prognóstico no câncer já foi demonstrada em vários estudos. As razões baseadas em produtos analisados no hemograma gera grande interesse visto que este é um exame básico realizado pela maioria dos pacientes em avaliação. Portanto, não seria necessário uso de nenhuma nova tecnologia e provavelmente não agregaria nenhum custo ao atendimento do paciente.

O adenocarcinoma pancreático permanece sendo uma das neoplasias mais letais que existem. A alta taxa de mortalidade pela doença, o pouco tempo de sobrevida da maioria dos casos e a morbidade dos tratamentos disponíveis fazem com que a melhor conduta frente ao paciente seja cuidadosamente ponderada. Por um lado, há o desejo de se tentar tratamentos que atinjam a cura ou ao menos que prolonguem a sobrevida, por outro, há o receio de que determinada terapêutica diminua a qualidade de vida do paciente no pouco tempo que ainda lhe resta ou mesmo que este tempo seja abreviado. A identificação de fatores prognósticos confiáveis pode auxiliar nessas decisões.

Nosso estudo avaliou a eficácia de parâmetros inflamatórios facilmente disponíveis na avaliação de sobrevida no adenocarcinoma pancreático. Os parâmetros apresentados demonstraram claramente predizer 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.

Acreditamos que os parâmetros baseados na resposta inflamatória são um campo fértil para novas pesquisas. Além da utilidade prognóstica, a atividade inflamatória parece ter um papel importante também na evolução da neoplasia. O surgimento de substâncias que alterem essa função dentro do microambiente tumoral poderá modificar o curso da neoplasia. O melhor entendimento da interação entre a inflamação e as células neoplásicas pode levar a descoberta de novas utilidades para

as razões apresentadas e, futuramente, poderá servir para a criação de novas opções terapêuticas para o adenocarcinoma pancreático.

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE COLETA DE DADOS - ESTUDO RETROSPECTIVO (14-0283) Número: _____

Nome: _____

Prontuário: _____ Data de nascimento: ___/___/___

Gênero: () M () F

Internação HCPA – data ___/___/___

Anamnese da enfermagem:

História de DM () sim, tempo de doença ___ meses, () não/sem informação

Tabagismo () sim, ___ cart/dia, ___ anos, () não, () sem informação

Alcoolismo () sim tipo bebida_____, quantidade____ () copos/dia () garrafas/dia,
por ___ anos ou () não, () sem informação

DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA DE PÂNCREAS

Mês/Ano: ___/___ (data aparecimento primeiro sintoma)

Sintomas (S-sim, N-não, NI-não informado; avaliação inicial, que levou ao diagnóstico):

() Icterícia () Perda de peso () Vômitos () Colangite () Fraqueza

() Dor abdominal () Náuseas () Anorexia () Colúria () Cansaço/astenia

() Pancreatite () Prurido () Acolia () Plenitude () Dispneia () Incidental

Anamnese nutricionista

Peso atual (no diagnóstico): _____ Peso habitual: _____ Altura: _____

Exames de imagem

TC de abdome - data ___/___/___

Tamanho tumor maior dimensão ___ cm, localização () cabeça, () uninado, () corpo/cauda

Acometimento extrapancreático () não, () sim, local _____

Invasão vascular () não, () tronco celíaco, () art mesentérica sup, () art hepática, ()veia mesentérica
sup, () veia porta

Linfonodos aumentados () não, () sim, localização _____

Ascite () não, () sim, Metástase () não, () sim, localização _____

TC de tórax - data ___/___/___

Presença de metástases () não () sim

RMN - data ___/___/___

Tamanho tumor maior dimensão ___ cm, localização () cabeça, () uninado, () corpo/cauda

Acometimento extrapancreático () não, () sim, local _____

Invasão vascular () não, () tronco celíaco, () art mesentérica sup, () art hepática, ()veia mesentérica sup, () veia porta

Linfonodos aumentados () não, () sim, localização _____

Ascite () não, () sim, Metástase () não, () sim, localização _____

Laboratoriais (primeira exame quando interna HCPA)

Data ___/___/___

Hematócrito _____ Hemoglobina _____

Leucócitos (nº totalX10³) _____ Neutrófilos _____ Linfócitos _____ Bastões _____

Plaquetas _____

TP _____ segundos _____ atividade RNI _____

Bilirrubina total _____ Bilirrubina direta _____ Fosfatase alcalina _____ GGT _____

TGO _____ TGP _____ Albumina _____

CEA _____ CA19-9 _____ (Bilirrubina total no momento da coleta _____)

Glicose jejum _____ HbA1c _____

Drenagem da via biliar:

() Não () Sim, data ___/___/___ por () CPER, () CTPH

Exames pré-drenagem (o mais próximo antes da drenagem) - () Não se aplica

Data ___/___/___

Bilirrubina total _____ Bilirrubina direta _____ Fosfatase alcalina _____ GGT _____

TGO _____ TGP _____

Exames pré-cirurgia ou pré tto com QT (o mais próximo antes da cirurgia ou início QT nos que não fizeram cx)

Data ___/___/___

Leucócitos (nº totalX10³) _____ Neutrófilos _____ Linfócitos _____ Bastões _____

Plaquetas _____

Bilirrubina total _____ Bilirrubina direta _____

Biópsia percutânea

() não, () sim, Data ___/___/___

Material: () lesão pancreática () mX hepática () Outro _____

Resultado: _____

CIRURGIA - () Sim () Não

Data ___/___/___

Cirurgia realizada: () DPT, () Pancreatectomia corpocaudal () Anastomose biliodigestiva

() Gastroenteroanastomose, () Somente biópsia cirúrgica () Outra _____

Achados operatórios: () Lesão ressecável, () Presença de metástases, local _____
 () Lesão localmente avançada, local de invasão _____

Tempo de internação (pós-operatório): _____ dias

Complicações pós-operatórias () fístula pancreática, () fístula biliar, () fístula entérica,
 () colangite, () infecção FO, () Gastroparesia, () Pneumonia, () ITU, () TVP, () TEP

Anátomo-patológico

Macroscopia tamanho da lesão ____ cm, N° de linfonodos _____

Microscopia:

Tipo de lesão: _____ Grau diferenciação: _____

Extensão invasão _____

Linfonodos acometidos () não, () sim, quantos _____

Informação sobre outros materiais: _____

Cultura da bile: () Não coletado

Data ___/___/___ Resultado: _____

Consultoria e consultas Oncologia

ECOG _____ (durante internação, ver consultoria)

Tratamento adjuvante () Não por () não ter indicação, () não ter status, () labs alterados

() Sim, com () Quimioterapia () Radioterapia () Químio e radioterapia

Droga utilizada: _____

Tratamento paliativo () Não por () ter tido tto curativo, () não ter status, () labs alterados

() Sim, com () Quimioterapia () Radioterapia () Quimioterapia e radioterapia

Droga utilizada _____

Datas: 1 ciclo ___/___/___, 2 ciclo ___/___/___, 3 ciclo ___/___/___

Laboratoriais após 2 ciclos de quimioterapia:

Data ___/___/___

Leucócitos (n° totalX10³) _____ Neutrófilos _____ Linfócitos _____ Bastões _____

Plaquetas _____

Sobrevida sem recidiva: data última consulta sem sinais de recidiva ___/___/___

Recidiva: ___/___/___

Progressão: ___/___/___

Óbito: ___/___/___, () sem informação, data última consulta ___/___/___