








Valor prognóstico do rácio neutrófilos/linfócitos em doentes com carcinoma do pulmão não pequenas células tratados com imunoterapia em contexto paliativo

Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in palliative non-small cell lung cancer patients treated with immunotherapy

Raquel Romão^{1,*} , Hugo Miranda¹ , Isa Peixoto¹ , Ana Sofia Mendes¹ , Sérgio Azevedo¹ , Paula Fidalgo¹ , António Araújo¹ 

¹ Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

* r.raquelromao@gmail.com

RESUMO

Introdução: Os Inibidores do checkpoint (IC) imunitário são uma nova classe terapêutica no cancro do pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado. Um valor elevado do rácio neutrófilos/ linfócitos (rNL) parece estar associado a piores padrões evolutivos em doentes tratados com IC, incluindo no CPNPC.

Objetivo: Avaliar a relação entre o rNL, ao D1 e D30 de tratamento, e a sobrevivência livre de progressão (SLP) e a sobrevivência global (SG) nos doentes com CPNPC tratados em contexto paliativo com pembrolizumab, nivolumab ou atezolizumab.

Materiais e Métodos: Análise retrospectiva dos dados de doentes com CPNPC metastizado que tenham recebido imunoterapia entre julho de 2016 e janeiro de 2020, no CHUP. Caracterização dos dados demográficos, clínicos e do tratamento. Determinação da associação entre o rNL ≥ 5 , ao D1 e D30 de tratamento, e a SLP e a SG. Para efeito de análise, considerou-se rNL ≥ 5 valor alto.

Resultados: Incluídos 79 doentes, com idade mediana 64,5 anos (32-84), a maioria do género masculino (n=61; 77,2%), com hábitos tabágicos ativos ou passados (n=66; 83,5%) e múltiplas comorbilidades (índice de Charlson mediano de 8). O tipo histológico predominante foi o adenocarcinoma (n=55; 69,6%). Estadio IV ao diagnóstico em 51 doentes (64,6%). O IC mais utilizado foi o pembrolizumab (n=44; 55,7%), seguido do nivolumab (n=29; 36,7%) e atezolizumab (n=6; 7,6%), utilizados predominantemente em segunda linha (60,8%). Verificou-se uma relação entre o rNL e a sobrevivência global nesta amostra. Com follow-up mediano de 4 meses, o rNL ≥ 5 ao D1 não teve impacto na SLP (rNL < 5 4,4m; rNL ≥ 5 2,92m – p 0,792) e SG (rNL < 5 9,10m; rNL ≥ 5 4,30m – p 0,260). O rNL ≥ 5 ao D30 não teve impacto na SLP (rNL < 5 4,93m; rNL ≥ 5 2,43m – p 0,066) mas teve impacto estatisticamente significativo na SG (rNL < 5 10,5m; rNL ≥ 5 3,93m – p 0,046).

Discussão/Conclusão: Os dados apresentados corroboram o impacto prognóstico negativo do rNL alto ao D30 na sobrevivência global destes doentes. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa na restante avaliação, verificou-se uma tendência numérica deste impacto. Como limitações do estudo salienta-se o carácter retrospectivo da análise, o pequeno tamanho amostral, a heterogeneidade da amostra e o tempo de follow-up. A confirmação prospetiva destes dados poderá introduzir um novo elemento clínico na seleção de doentes para tratamento com IC, de fácil aplicabilidade na prática clínica diária.

Palavras-Chave: Rácio neutrófilos/linfócitos, imunoterapia, cancro do pulmão.

© 2022 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Publicado por Publicações Ciência & Vida.
Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: Immune checkpoint inhibitors (IC) are a new therapeutic option for non-small cell lung cancer. A higher neutrophil/lymphocyte ratio has been associated with worse outcomes in patients treated with immune checkpoint inhibitors, lung cancer included.

Aim: Study the relation between value of neutrophil/lymphocyte ratio at day one (D1) and day 30 (D30) of treatment, and overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in metastized non-small cell lung cancer patients treated with pembrolizumab, nivolumab or atezolizumab.

Material and methods: It were performed a retrospective chart review including all patients with metastized non-small cell lung cancer diagnosed and treated with IC, between July 2016 and January 2020 in Centro Hospitalar Universitario of Porto. Demographic, clinic and treatment data were extracted. Relation between rNL ≥ 5 at D1 and D30 and OS and PFS was analyzed.

Results: 79 patients were identified, median age of 64,5 years old (range 32-84), most of them of male gender (n=61; 77,2%), with smoking habits (n=66; 83,5%) and multiple comorbidities (Charlson Index median of 8). Adenocarcinoma was the most frequent histologic type (n=55, 69,6%) and 51 (60,8%) patients had stage IV disease at diagnosis. Pembrolizumab (n=44, 55,7%) was the most used IC, followed by nivolumab (n=29; 36,7%) and atezolizumab (n=6; 7,6%), predominantly used in second line of treatment (60,8%). In this group study there was a relation between rNL and OS. Median follow up time was 4 months. The rNL ≥ 5 at D1 had no impact in PFS (rNL < 5 4,4m; rNL ≥ 5 2,92m – p 0,792) and OS (rNL < 5 9,10m; rNL ≥ 5 4,30m – p 0,260). The rNL ≥ 5 at D30 had no impact on PFS (rNL < 5 4,93m; rNL ≥ 5 2,43m – p 0,066) but had on OS (rNL < 5 10,5m; rNL ≥ 5 3,93m – p 0,046).

Discussion/Conclusion: The results corroborate the negative prognostic impact of a high rNL at D30 on survival of the patients included. Although there was no significative difference in the rest of the analysis, a tendency of this impact has been verified. As limitations of this study, we had the retrospective character, the heterogeneity of the sample and the duration of follow up. The prospective confirmation of this findings could introduce a new element to select patients who will benefit of IC treatment, of easy applicability in clinical practice.

Keywords: neutrophil to lymphocyte ratio, immunotherapy, lung cancer

© 2022 Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão. Published by Publicações Ciência & Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

O Cancro do Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC) corresponde a 85% dos diagnósticos de cancro do pulmão. Apesar dos avanços nas opções terapêuticas, este tipo de neoplasia continua com um prognóstico reservado, principalmente na sua forma metastizada.^{1,2}

O tratamento com inibidores do *checkpoint* imunitário (ICI) revelou ser eficaz em diversos tipos de tumor, incluindo o cancro do pulmão.^{3,4,5} Porém, apenas uma porção de doentes parece responder a este tipo de tratamento.^{6,7} Nesse sentido, tem-se procurado ferramentas que possam distinguir os doentes com maior benefício deste tipo de terapêutica que além de dispendiosa também tem toxicidade.

As células inflamatórias do microambiente tumoral terão um papel significativo no desenvolvimento tumoral, estando a inflamação associada ao cancro também associada a piores sobrevivências.⁸⁻¹² O rácio neutrófilos-linfócitos (rNL) foi estudado como marcador para inflamação sistémica. Este marcador, definido pela relação entre a contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos é de fácil acesso e determinação, pelo que tem sido alvo de pesquisa como fator de prognóstico em vários tipos de neoplasias.^{13,14} Nos doentes que receberam ICI, um valor alto prévio ao início do tratamento parece estar associado a pior prognóstico, assim como uma diminuição do valor do rNL durante o tratamento parece estar associado a maior sobrevivência.

Este estudo teve como objetivo avaliar a relação entre o rNL do dia 1 (D1) e do dia 30 (D30), e a sobrevivência livre de progressão (SLP) e a sobrevivência global (SG) nos doentes com CPNPC tratados em contexto paliativo com imunoterapia.

MÉTODOS

Estudo longitudinal retrospectivo onde foram incluídos 79 doentes do Centro Hospitalar Universitário do Porto com diagnóstico de CPNPC metastizado entre julho de 2016 e janeiro de 2020, que realizaram pelo menos uma toma de ICI com alvo para as proteínas *programmed cell death-1/program cell death ligand-1* (PD-1/PD-L1), nomeadamente, pembrolizumab, nivolumab ou atezolizumab. O pembrolizumab era administrado a cada 3 semanas (200mg), o nivolumab a cada 2 semanas (240mg) e o atezolizumab a cada 3 semanas (1200mg).

As informações relativas aos dados demográficos, clínicos e do tratamento foram recolhidas com base no registo clínico eletrónico, incluindo género, idade, tipo de cancro, estágio da doença, o estado funcional, o tipo de ICI, a duração de ICI, o valor absoluto de neutrófilos e linfócitos do hemograma prévio ao início do ICI (D1) e do hemograma colhido no 30.º dia \pm 7 após início de tratamento. O valor de rNL foi determinado pela divisão do valor absoluto de neutrófilos pelo valor absoluto de linfócitos. Para efeito de análise, com base no descrito na literatura, considerou-se rNL ≥ 5 valor alto.^{15,16,17}

A sobrevivência global (SG) foi definida como o número de meses desde o início do ICI até à data de morte ou do último contacto. A sobrevivência livre de progressão (SLP) foi definida como o tempo desde o início do ICI até à data do primeiro evento (progressão ou morte por qualquer causa).

A SG, SLP e o respetivo intervalo com 95% de confiança (IC), foram calculados através das curvas de Kaplan-Meier. As curvas foram comparadas através do teste log rank. Toda a análise foi realizada com recurso ao programa IMB SPSS Versão 25.

Tabela 1. Caracterização demográfica, clínica e patológica

Características	N (%)
Idade (anos)	
Mediana	64,5
Amplitude	32-84
Índice de Charlson	
Mediana	8
Amplitude	(3-11)
Sexo	
Feminino	18 (22,8)
Masculino	61 (77,2)
História Tabágica	
Não fumadores	13 (16,5)
Fumadores Ativos	24 (30,4)
Ex-fumadores	42 (33,1)
Tipo Histológico	
Adenocarcinoma	55 (69,6)
Epidermoide	19 (24,1)
Not Other Specified (NOS)	5 (6,3)
Expressão de PDL-1	
<1%	12 (15,2)
1-49%	24 (30,4)
≥50%	30 (38,0)
Desconhecido	13 (16,5)
Estádio ao Diagnóstico	
I	4(5,1)
II	4 (5,1)
III	20 (25,2)
IV	51(64,6)
Inibidor do Checkpoint	
Pembrolizumab	44 (55,7)
Nivolumab	29 (36,7)
Atezolizumab	6 (7,6)
Linha de tratamento	
1	25 (31,6)
2	48 (60,8)
3	5 (6,3)
5	1(1,3)
rNL ao D1	
<5	43(54,4)
≥5	36 (45,6)
rNL ao D30	
<5	37 (46,8)
≥5	37 (46,8)
Desconhecido	5 (6,3)

RESULTADOS

As características dos 79 doentes estão sumarizadas na Tabela 1. A idade mediana era de 64,5 anos (32-84), sendo a maioria dos doentes do género masculino (n=61; 77,2%), com hábitos tabágicos ativos ou passados (n=66; 83,5%) e múltiplas comorbilidades (índice de Charlson mediano de 8). O tipo histológico predominante era o adenocarcinoma (n=55; 69,6%). Ao diagnóstico em 51 (64,6%) doentes tinham Estádio IV. O IC mais utilizado foi o pembrolizumab (n=44; 55,7%), seguido do nivolumab (n=29; 36,7%) e atezolizumab (n=6; 7,6%), tendo sido utilizados predominantemente em segunda linha (60,8%).

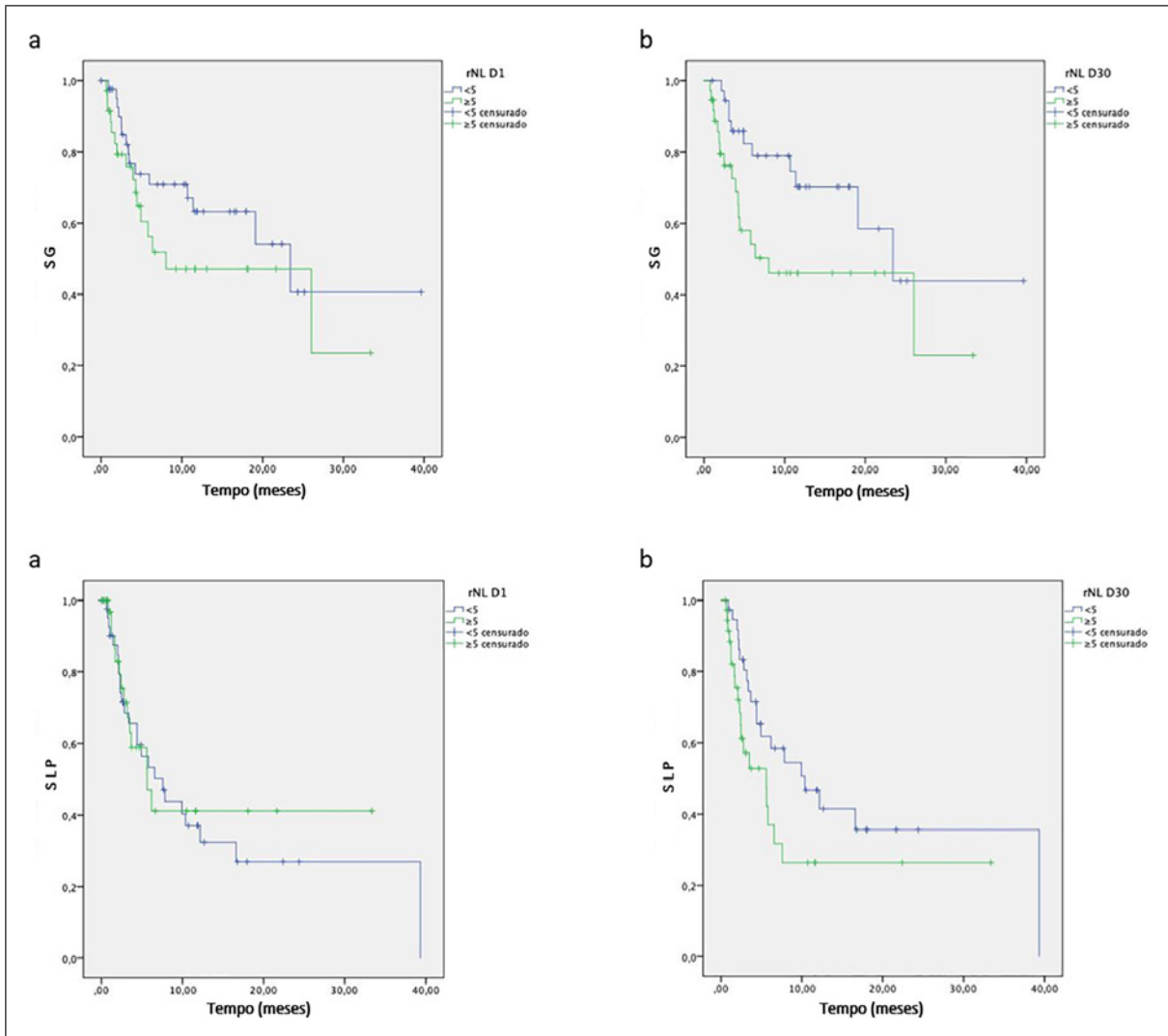
Verificou-se uma relação entre o rNL e a sobrevivência global nesta amostra. Com follow-up mediano de 4 meses, o rNL≥5 ao D1 não teve impacto na SLP (rNL<5 4,4m; rNL≥5 2,92m – p 0,792) e SG (rNL<5 9,10m; rNL≥5 4,30m – p 0,260). O rNL≥5 ao D30 não tem impacto na SLP (rNL<5 4,93m; rNL≥5 2,43m – p 0,066) mas tem impacto estatisticamente significativo na SG (rNL<5 10,5m; rNL≥5 3,93m – p 0,046).

DISCUSSÃO

Os dados apresentados corroboram o impacto prognóstico negativo do rNL alto ao D30 na sobrevivência global destes doentes. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa na restante avaliação, verificou-se uma tendência numérica deste impacto. Estes resultados sustentam os dados revelados em estudos prévios.¹⁸⁻²⁰

Uma vez que apenas uma minoria de doentes parece ter resposta duradoura aos IC²¹, a seleção dos doentes que mais beneficiam deste tipo de terapêutica urge como um tema de extrema relevância. A facilidade da utilização de biomarca-

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier da SG e SLP nos doentes tratados com IC, estratificados de acordo com rNL ao D1 e ao D30 de tratamento.



dores, como o valor de neutrófilos e linfócitos, facilmente disponíveis e que fazem parte da rotina habitual da avaliação dos doentes, tornam de certa forma tangível a implementação desta ferramenta no ambiente clínico atual.

Embora o estudo apresente dados relevantes, existem diversas limitações que merecem ser mencionadas, salientando-se o carácter retrospectivo da análise, o pequeno tamanho amostral, a heterogeneidade da amostra e o tempo de

follow-up. Além disso, não foi comparado o valor preditivo com outros biomarcadores, como por exemplo a instabilidade de microssatélites.

Apesar das limitações, este estudo mostrou que doentes com um rNL \geq 5 terão sobrevivências mais curtas, especialmente se elevado após alguns dias do início de tratamento. Deste modo, esta ferramenta poderá ajudar a distinguir os que terão melhor resposta à terapêutica e ajudar a adequar a abordagem e conduta de tratamento.

A confirmação prospetiva destes dados poderá introduzir um novo elemento clínico na seleção de doentes para tratamento com IC, de fácil aplicabilidade na prática diária.

ORCID

Raquel Romão  0000-0003-1062-7387

Hugo Miranda  0000-0002-2798-5554

Isa Peixoto  0000-0001-7363-3018

Ana Sofia Mendes  0000-0002-7947-0149

Sérgio Azevedo  0000-0002-3066-2094

Paula Fidalgo  0000-0002-6045-7059

António Araujo  0000-0002-7267-3584

REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al (2009) Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59:225-49.
2. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018 Jan 24;553(7689):446-54. doi: 10.1038/nature25183. PMID: 29364287.
3. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870; PMCID: PMC4856023.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR, KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19):1823-33.
5. Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, Powderly J, Heist R, Sequist LV, Smith DC, Leming P, Geese WJ, Yoon D, Li A, Brahmer J. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10; 36(17):1675-84.
6. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 15;7(1):306. doi: 10.1186/s40425-019-0805-8. PMID: 31730012; PMCID: PMC6858629.
7. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 123-35.
8. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, Thai AA, Mascaux C, Couraud S, Veillon R, Van den Heuvel M, Neal J, Peled N, Früh M, Ng TL, Gounant V, Popat S, Diebold J, Sabari J, Zhu VW, Rothschild SI, Bironzo P, Martinez-Marti A, Curioni-Fontecedro A, Rosell R, Lattuca-Truc M, Wiesweg M, Besse B, Solomon B, Barlesi F, Schouten RD, Wakelee H, Camidge DR, Zalcman G, Novello S, Ou SI, Milia J, Gautschi O. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1321-8. doi: 10.1093/annonc/mdz167. PMID: 31125062; PMCID: PMC7389252.
9. Naqash AR, Stroud CRG, Butt MU, Dy GK, Hegde A, Muzaffar M, Yang LV, Hafiz M, Cherry CR, Walker PR. Co-relation of overall survival with peripheral blood-based inflammatory biomarkers in advanced stage non-small cell lung cancer treated with anti-programmed cell death-1 therapy: results from a single institutional database. *Acta Oncol*. 2018 Jun;57(6):867-72. doi: 10.1080/0284186X.2017.1415460. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29241410; PMCID: PMC5990460.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.

11. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):436-44. doi: 10.1038/nature07205. PMID: 18650914.
12. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 May 29;106(6):dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124. PMID: 24875653.
13. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, Mulet-Margalef N, Felip E. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012 Nov;14(11):864-9. doi: 10.1007/s12094-012-0872-5. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22855161.
14. Capone et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2018) 6:74 <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0383-1>.
15. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ (2005) Neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 91:181-4.
16. Kao S, Pavlakis N, Harvie R, Vardy J, Boyer M et al (2010) High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res* 16(23):5805-13.
17. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, Mulet-Margalef N, Felip E. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012 Nov;14(11):864-9. doi: 10.1007/s12094-012-0872-5. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22855161.
18. Bilen MA, Martini DJ, Liu Y, Lewis C, Collins HH, Shabto JM, Akce M, Kissick HT, Carthon BC, Shaib WL, Alese OB, Pillai RN, Steuer CE, Wu CS, Lawson DH, Kudchadkar RR, El-Rayes BF, Master VA, Ramalingam SS, Owonikoko TK, Harvey RD. The prognostic and predictive impact of inflammatory biomarkers in patients who have advanced-stage cancer treated with immunotherapy. *Cancer*. 2019 Jan 1;125(1):127-34. doi: 10.1002/cncr.31778. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30329148.
19. Lalani AA, Xie W, Martini DJ, Steinharter JA, Norton CK, Krajewski KM, Duquette A, Bossé D, Bellmunt J, Van Allen EM, McGregor BA, Creighton CJ, Harshman LC, Choueiri TK. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018 Jan 22;6(1):5. doi: 10.1186/s40425-018-0315-0. PMID: 29353553; PMCID: PMC5776777
20. Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, Kosteva JA, Ciunci CA, Gabriel PE, Thompson JC, Stonehouse-Lee S, Sherry VE, Gilbert E, Eaby-Sandy B, Mutale F, DiLullo G, Cohen RB, Vachani A, Langer CJ. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017 Apr;106:1-7. doi:10.1016/j.lungcan.2017.01.013. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28285682.
21. Darwin, P., Toor, S.M., Sasidharan Nair, V. et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med* 50, 1-11 (2018). <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0191-1>.