

ANÁLISE DA RELAÇÃO NEUTRÓFILOS E LINFÓCITOS NO ADENOCARCINOMA AVANÇADO DE PULMÃO

ANALYSIS OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATION IN THE ADVANCED
LUNG ADENOCARCINOMA

Rebeka Nogueira Bezerra¹, Brenda Santos Silva¹, José Fernando do Prado Moura MD²,
Danielle Menor Vasconcelos³, Larissa Albuquerque Paiva⁴, Leuridan Cavalcante Torres
PhD^{5*}

¹ Aluna do curso de graduação em Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

² Médico Oncologista do IMIP, Doutorando do Programa de Doutorado Interinstitucional (DINTER) em Medicina Translacional UNIFESP/IMIP;

³ Gerente de Pesquisa Clínica do IMIP, Doutora em Biologia pela UFPE;

⁴ Médica Anatomopatologista pela residência de anatomia patológica do IMIP;

⁵ Doutora em Imunologia pela Universidade de São Paulo (USP), Docente da Pós-graduação *stricto sensu* do IMIP

***Autor correspondente:**

Leuridan Cavalcante Torres, PhD

Instituto de Medicina Integra Prof. Fernando Figueira (IMIP),

Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista

CEP 50070-550

Telefone: 81 98659 6766

E-mail: leuridan.torres@gmail.com

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a relação dos neutrófilos e linfócitos circulantes nos pacientes com adenocarcinoma avançado de pulmão e associar a sobrevida global

METODOLOGIA: foi realizado um estudo analítico, tipo transversal e retrospectivo. A população foi composta por 68 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão avançado, atendidos no Serviço de Oncologia de Adultos do IMIP, no período de 2008 a 2013 e com óbito confirmado. A relação neutrófilo/linfócito (NLR) foi calculada a partir da análise dos hemogramas colhidos antes do início do primeiro tratamento quimioterápico, cujos resultados estavam disponíveis nos prontuários. Foi realizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney e análise de sobrevida global foi através do teste de Gehan-Breslow-Wilcoxon. Foi adotado o nível de significância estatística de $p < 0.05$.

RESULTADOS: Verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre a mediana dos valores do índice de NRL entre os grupos PS 0-1 e PS 3-4, e entre o PS 2 e o PS 3-4 ($p = 0,0171$). A mediana de sobrevida para os pacientes com adenocarcinoma de pulmão foi de 204,5 dias. Ao verificar o tempo de sobrevida global, observou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PS 0-1 vs. PS 2; PS 0-1 vs. PS 3-4. Em relação ao estadiamento, os pacientes em estadio IIIB apresentaram uma elevada sobrevida global (794 dias), quando comparados aos pacientes em estadio IV ($p = 0,0026$). Os pacientes que receberam tratamento quimioterápico apresentaram maior sobrevida (303 dias) quando comparado aos que não receberam (50 dias; $p < 0,0001$). O resultado da análise de sobrevida demonstrou que na população estudada, os que apresentaram o $NLR < 4$, possuíam uma elevada sobrevida (381 dias) quando comparado aos pacientes que apresentaram $NLR \geq 4$, (199 dias, $p = 0,0121$). Não houve diferença significativa no tempo de sobrevida nas variáveis idade, gênero, história de tabagismo, procedência, presença ou ausência de comorbidades e sítios de metástases.

CONCLUSÃO: Concluimos que a relação neutrófilos/linfócitos no adenocarcinoma de pulmão pode ser um bom fator prognóstico para estimar a evolução clínica dos pacientes e a sobrevida global.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de pulmão, CPNPC, adenocarcinoma, relação neutrófilo linfócito, fatores prognósticos

ABSTRACT

BACKGROUND: Analyze the Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) circulating in patients with advanced lung adenocarcinoma and associated overall survival.

METHODS: It was performed an analytical, transversal and retrospective study. The population consisted of 68 patients with advanced lung adenocarcinoma, attended in the adult oncology service IMIP from 2008 to 2013 and confirmed death. The neutrophil lymphocyte ratio was calculated from the analysis of the collected blood counts before the first chemotherapy treatment, the results of which were available in the medical record. It performed nonparametric Mann-Whitney test and overall survival analysis was through the Gehan-Breslow-Wilcoxon test. It was adopted level of statistical significance of $p < 0.05$.

RESULTS: There was a statistically significant difference between the median values of NRL index between the PS groups (0-1) and PS (3-4), and between the PS (2) and PS (3-4) ($p = 0.0171$). No correlation was found between the index NLR stage IIIB or IV, as shown in Figure 2. The median survival for the study population was 204.5 days. By correlating the overall survival time it was observed that there was a statistically significant difference between the PS 0-1 vs. groups PS 2; PS 0-1 vs. PS 3-4. Regarding the staging, stage IIIB patients have a high overall survival (794 days) compared to patients in stage IV ($p = 0.0026$). Patients who received chemotherapy had improved survival (303 days) compared to those who did not (50 days; $p < 0.0001$). The results of the survival analysis showed that in the study population, those who had the $NLR < 4$, possessed a high survival (381 days) compared to patients with $NLR \geq 4$ (199 days, $p = 0.0121$). There was no difference in survival time in age, gender, smoking history, origin, presence or absence of comorbidities and metastasis sites.

CONCLUSION: We conclude that the neutrophil / lymphocyte ratio in lung adenocarcinoma may be a good prognostic factor to estimate the clinical course of patients and overall survival.

KEYWORDS: lung cancer, CPNPC, adenocarcinoma, Neutrophil Lymphocyte Ratio, prognostic factors

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a neoplasia mais frequente na população mundial e a causa mais importante de morte por câncer no mundo. A última estimativa mundial apontou uma incidência de 1,82 milhão de casos novos de câncer de pulmão para o ano de 2012 e causou, aproximadamente, 1,6 milhão de mortes.¹No Brasil, estima-se 28.220 novos casos de câncer de pulmão em 2016, sendo 17.330 homens e 10.890 mulheres. Na região nordeste espera-se aproximadamente 4.790 casos em 2016, sendo o quarto tipo mais frequente em homens e o quinto em mulheres.²

Aproximadamente 95% de todos os cânceres são classificados quer como câncer de pulmão pequenas células (CPPC) ou câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)³. O CPNPC é responsável por aproximadamente 85% de todos os cânceres de pulmão, representando três tipos histológicos principais e distintos: carcinoma escamoso, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. Dentre estes, os subtipos histológicos mais frequentes são adenocarcinoma (50% de CPNPC) e carcinoma celular escamoso (30% de CPNPC)⁴

A ressecção cirúrgica ainda é o tratamento que proporciona maior sobrevida a longo prazo e maior chance de cura em pacientes com CPNPC ressecáveis. No entanto, mais de 70% dos pacientes apresentam doença avançada no momento do diagnóstico. O tratamento passa a ser feito com intenção paliativa, sendo então administrado um tratamento sistêmico.⁵ Entretanto, estudos relatados indicam uma taxa de resposta de aproximadamente 20% e um tempo de sobrevida mediano de aproximadamente oito meses⁶. Apesar do ótimo progresso ocorrido nas últimas décadas, especialmente com o surgimento da terapia molecular, que revolucionou o tratamento do câncer de pulmão, o

prognóstico ainda é insatisfatório, com uma taxa de sobrevida global em 5 anos de 15% dos pacientes. Por isso, é necessário identificar indicadores prognósticos potenciais para melhor manejo da doença.⁷

Com base nos dados atuais, existem quatro categorias gerais de fatores de prognóstico que afetam a sobrevida em CPNPC não operável que podem ser avaliadas. Estas estão relacionados aos parâmetros do paciente, do tumor, tratamento e laboratoriais.⁸

O NLR (*neutrophil/lymphocyte ratio*), a razão entre o número de neutrófilos e linfócitos circulantes tem sido utilizado como marcador de inflamação sistêmica e fator prognóstico em diferentes tumores sólidos, incluindo CPNPC⁸.

A inflamação sistêmica parece desempenhar um papel fundamental na progressão e no prognóstico de vários tumores através da promoção da angiogênese tumoral, metástase tumoral, proliferação de células cancerígenas e por afetar a resposta do tumor ao tratamento sistêmico. As células tumorais secretam diferentes quimiocinas que atraem neutrófilos, monócitos e linfócitos. Tais células criam um ambiente que favorece a progressão tumoral.⁹

Uma NLR elevada implica no aumento da contagem de neutrófilos ou contagem de linfócitos diminuída, assim como uma linfopenia relativa. Os linfócitos possuem um papel importante na defesa anti-tumoral, inibindo a proliferação de células tumorais. No entanto, uma grande quantidade de neutrófilos pode suprimir a atividade citotóxica dos linfócitos T e das células natural killer (NK), assim como inibir a proliferação de células T. Portanto, sugere-se que índice elevados de NLR pode interferir na eficácia da resposta celular anti-tumoral.⁷

A utilização da análise da NLR no câncer pode servir como um biomarcador de prognóstico, sendo uma ferramenta de fácil acesso e disponível.⁵ Contudo ainda são escassas na literatura, trabalhos com análises da relação neutrófilos/linfócitos (NLR) nos pacientes com adenocarcinoma avançado de pulmão associado a sobrevida global.

2 MÉTODO

Trata-se de um estudo analítico, do tipo transversal e retrospectivo, realizado através da avaliação de prontuários, no período de Maio de 2015 a Junho de 2016, de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma avançado de pulmão atendidos no Centro de Oncologia para adultos do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira- IMIP no período de 2008 a 2013.

2.1 Fluxograma para Captação dos Pacientes

A partir da análise do Registro Hospitalar de Câncer do IMIP (RHC) foram identificados 223 pacientes com câncer de pulmão estadio IIIB/IV, tratados no IMIP entre 2008 – 2013. Destes, 90 foram adenocarcinoma de pulmão avançado, e destes, foram excluídos um total de 22 casos, sendo 5 casos por não possuir a informação de óbito confirmado, 9 casos sem diagnóstico realizado no IMIP e 8 casos apresentaram os prontuários em branco. Portanto, foram incluídos um total de 68 pacientes com adenocarcinoma avançado de pulmão e óbito confirmado.

2.2 Coleta de dados clínicos

Para a coleta de dados foi padronizada uma ficha clínica que incluía características como idade, gênero, comorbidade, história de tabagismo, Performance Status (PS), estadio da doença ao diagnóstico, esquema quimioterápico usado, data do diagnóstico, data do óbito, exames laboratoriais. A NRL foi calculada a partir da análise

dos resultados dos hemogramas realizados antes do início do tratamento quimioterápico, e disponíveis no prontuário. Foi realizado um banco de dados clínicos no programa Excel 2013.

2.3 Variáveis clínicas

A escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (OS) é usada por médicos e pesquisadores para avaliar como a doença de um paciente está progredindo, avaliar a forma como a doença afeta as habilidades de vida diária do paciente e determinar o tratamento e prognóstico apropriado. O PS foi categorizado em 0, 1, 2, 3 e 4. O PS (0) engloba pacientes totalmente ativos, capazes de continuar todo o desempenho habitual antes da doença, sem restrições, PS (1) pacientes apenas restritos em atividade física extenuante porém capazes de realizar trabalho leve; PS (2) pacientes capazes de cuidar totalmente de si, mas incapazes de realizar quaisquer atividades de trabalho e ativos mais de 50% das horas de vigília; PS (3) pacientes com capacidade de auto cuidado limitada, confinados à cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília; PS (4) totalmente incapacitados, sem capacidade auto-cuidado, totalmente confinado à cama ou cadeira.¹⁰

O estadiamento foi definido de acordo com a 7ª edição da classificação de tumores malignos TNM de CPNPC¹¹. Pacientes com estadiamento IIIB e IV foram incluídos na categoria de pacientes em estadio avançado.

Considerando que diferentes valores de corte foram usados para avaliar o NLR nos mais diversos estudos, com variações de 2.5 a 5.0, decidimos utilizar o valor 4.0, conforme descrito por Yin Y et al., 2015.⁹ A Sobrevida Global foi definida como intervalo de tempo entre diagnóstico da doença e data de óbito.¹²

2.4 Análise Estatística

Nas variáveis numéricas foi inicialmente aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Teste não paramétrico utilizado foi de Mann-Whitney. Análise de variáveis para sobrevida global foi realizada através do teste de Gehan-Breslow-Wilcoxon. Foi adotado o nível de significância estatística de $p < 0.05$. Toda a análise estatística foi realizada através do *GraphPadPrism* v6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA).

2.5 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IMIP sob o protocolo 4829-15.

3 RESULTADOS

3.1 Característica clínicas e demográficas

Do total de 68 pacientes com Adenocarcinoma de Pulmão estadio IIIB/IV, tratados e diagnosticados no IMIP, a idade variou entre 33 e 88 anos, sendo a mediana de 60,5 anos. A incidência foi semelhante entre os sexos, 51,5% sexo masculino (n=35) e 48,5% sexo feminino (n=33). Em relação a procedência dos pacientes 66,2% (n=45) foram da Região Metropolitana do Recife. A maior parte dos pacientes negou ter história familiar de câncer de pulmão, um total de 97,0% (n=65). A porcentagem de pacientes com história de tabagismo foi de 76,6% (n=49).

Na avaliação do *Performance Status* (PS) destes pacientes na primeira consulta, observou-se que a 39,7% apresentou PS (2) e 35,3% PS (1). O estadiamento ao diagnóstico mostrou que 82,3% dos casos encontrava-se em estadio IV e 17,6% em estadio IIIB. Os principais sítios metastáticos foram: ossos, pleura, sistema nervoso central (SNC). Dos pacientes avaliados, 75% foram submetidos a tratamento

quimioterápico. Dentre os esquemas quimioterápicos de 1ª linha, os mais usados foram a Carboplatina associado a paclitaxel em 62,7% dos pacientes, e Gemcitabina (Genzar) associado a Cisplatina (CDDP) em 15,8%, como mostra a Tabela 1.

3.2 Análise da Relação Neutrófilo/Linfócitos

A mediana dos valores de NLR para PS (0-1) foi de 3,63; PS (2) foi de 4,43 e PS (3-4) foi de 12,22. Verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre a mediana dos valores do índice de NLR entre os grupos PS (0-1) e PS (3-4), ($p = 0,0026$), e entre o PS (2) e o PS (3-4), ($p = 0,0171$), como mostra a figura 1. Não se verificou diferença nos índices de NLR entre estadios IIIB ou IV, como mostra a Figura 2.

3.3 Análise de sobrevida global

A mediana de sobrevida para a população do estudo foi 204,5 dias. Ao associar o tempo de sobrevida global, observou-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PS 0-1 vs. 2; PS 0-1 vs. 3-4, como mostra a Figura 3. Os grupos de paciente com PS (0) e (1), apresentaram uma mediana de sobrevida de 416 dias quando comparado aos PS (2) e PS (3-4) ($p < 0,0001$). Em relação ao estadiamento, pacientes em estadio IIIB apresentaram uma elevada sobrevida global (794 dias), quando comparados aos pacientes em estadio IV ($p = 0,0026$). Os pacientes que receberam tratamento quimioterápico apresentaram maior sobrevida (303 dias) quando comparado aos que não receberam (50 dias; $p < 0,0001$).

O resultado da análise de sobrevida demonstrou que na população estudada, os que apresentaram o $NLR < 4$ possuíam uma elevada sobrevida (381 dias) quando comparado aos pacientes que apresentaram $NLR \geq 4$, (199 dias, $p = 0,0121$).

Não houve significância no tempo de sobrevida nas variáveis idade (< 60 anos, ≥ 60 anos), gênero, história de tabagismo, procedência, presença ou ausência de comorbidades e sítios de metástases, como mostra a Tabela 2.

4 DISCUSSÃO

O câncer de pulmão é responsável por 17% e 9% de todos os cânceres em homens e mulheres, respectivamente, e representa 19 % de todas as mortes relacionadas com o câncer.¹ Na maioria dos países desenvolvidos, a exemplo da Austrália, Canadá, Alemanha, Estados Unidos, as taxas de incidência para homens e mulheres são gradualmente convergente ao longo do tempo¹³. Isto foi devido às tendências decrescentes significativas entre homens e o aumento sustentado nas taxas de câncer de pulmão do sexo feminino¹⁴. Em contraste, as taxas de incidência estão a aumentar em paralelo para ambos os sexos no Brasil.¹³ Segundo Oliveira et al., 2013, a idade média do primeiro diagnóstico de câncer de pulmão no país foi de 58,4 anos¹⁵. Os resultados do presente estudo seguem a mesma tendência já observada no Brasil, onde observamos a incidência do câncer de pulmão semelhante entre os sexos (51,8% sexo masculino e 48,5% sexo feminino), com a mediana de idade de 60,5 anos.

A incidência de câncer de pulmão sempre foi intimamente relacionada aos índices de tabagismo. O hábito de fumar cigarro é a mais importante causa evitável de morte prematura no mundo, chegando a causar cerca de 6 (seis) milhões de mortes todos os anos, particularmente devido doenças cardiovasculares e câncer de pulmão¹⁶. No presente estudo, verificou-se que 76% dos pacientes tinham história positiva de tabagismo, o que corrobora o grande nexos causal entre tabagismo e o desfecho de carcinoma pulmonar, como descrito na literatura.¹⁶

Aproximadamente metade dos casos de câncer de pulmão apresenta-se com metástases ao diagnóstico. Os sítios de metástase mais comuns nos CPNPC incluem Cérebro (47%), ossos (36%), fígado (22%), adrenal (15%), Cavidade torácica (11%) e linfonodos distantes (10%). Metástases para outros órgãos são raros e representam menos de 5% dos casos.¹⁷ Em nosso estudo os locais mais comuns de metástase foram ossos, pleura e SNC. Os pacientes sem metástase neste trabalho representaram 17,39%.

Cerca de 85 % de todos os casos de câncer do pulmão, e aproximadamente dois terços dos doentes com CPNPC são diagnosticadas com doença avançada, e não podem ser tratados através de cirurgia. Atualmente, platina combinado com um agente de terceira geração (docetaxel , paclitaxel , gemcitabina , vinorelbina , e pemetrexed) é o tratamento padrão, de primeira linha, para CPNPC avançado por causa de seus potenciais benefícios para sobrevivência.¹⁸ O presente estudo está em consonância com os trabalhos descritos na literatura, uma vez que o esquema carboplatina associado a paclitaxel foi utilizado como primeira linha em mais de 60% dos pacientes.¹⁸

Quanto ao índice da relação neutrófilo linfócito, uma associação estatisticamente significativa entre o NLR e o Performance Status foi encontrada. Apesar do tamanho da amostra, o presente estudo demonstrou que elevados valores da relação neutrófilo linfócito (NLR) estavam associados a pacientes com o Performance Status mais elevados (3-4), o que sugere que os níveis elevados de neutrófilos ou diminuídos de linfócitos estão associados a uma pior condição clínica do paciente.

Na análise da sobrevida global, Mourtzi et al.(2016) relataram que existem quatro categorias gerais de fatores de prognóstico que afetam a sobrevida em CPNPC não operável que podem ser avaliadas, como os parâmetros do paciente, do tumor, do tratamento e laboratoriais.⁸

Com relação a tais fatores, nosso trabalho avaliou comorbidades, sexo, idade, tabagismo, PS, estadiamento, número de sítios metastáticos, realização da quimioterapia e a NLR. Um estudo retrospectivo em 1.156 pacientes com CPNPC em estagio IIIB ou IV, as variáveis clínicas como gênero, idade, presença de comorbidades e número de metástases não foram estatisticamente significativas.⁸ No presente estudo, também não foi observada diferença estatística em relação a sobrevida com as mesmas variáveis analisadas. Uma possível explicação seria que estes fatores não são utilizados adequadamente no cenário clínico por apresentarem baixa especificidade e sensibilidade ou possivelmente devido ao estadiamento avançado e tipo de neoplasia conferirem um pior prognóstico.^{7,19}

Neste trabalho, os pacientes com *Performance Status* 0-1 apresentaram uma maior sobrevida quando comparados àqueles com PS 2 ou PS 3-4. Pirker et al., (2012), avaliou 1125 pacientes e relataram que o ECOG PS foi um dos indicadores prognósticos independentes para um melhor tempo de sobrevida em pacientes com CPNPC avançado.²⁰ Pacientes com PS (3-4) tem uma mediana de sobrevida de 4,8 meses.²¹

Os pacientes que receberam tratamento quimioterápico apresentaram uma melhor sobrevida global quando comparado aos que não realizaram. A quimioterapia paliativa é frequentemente indicada para os pacientes com doença avançada. Seu objetivo é controlar os sinais e sintomas da doença, que afetam o *performance status*, a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. Tem um impacto maior na capacidade física e cognitiva e em certos sintomas relacionados. Pacientes tratados com quimioterapia tiveram um aumento na sobrevida global de 1,5 meses.^{22,23}

Uma meta-análise realizada por Yin Y et al., incluindo 14 estudos com 2.734 casos de câncer de pulmão, para investigar o valor prognóstico da NLR mostrou que a elevada NLR foi um preditor de pior sobrevida destes pacientes. O presente estudo

corroborar com o estudo de Yin Y et al, pois observou-se um melhor tempo de sobrevivência dos pacientes com a NLR < 4 quando comparada ao que apresentaram NLR ≥ 4 .⁹

Pesquisas recentes mostram que a reação inflamatória sistêmica desempenha um papel importante no desenvolvimento e na progressão do tumor.²⁴ O NLR, uma combinação de neutrófilos e linfócitos circulantes serve como um índice representativo dessa inflamação sistêmica, e como fator prognóstico de diferentes tumores sólidos, incluindo CPNPC.⁹

O referido estudo possui limitações que devem ser consideradas, como o tamanho da amostra e o tipo histológico (apenas adenocarcinoma) do tumor de pulmão, por isso faz necessário estudos que avaliem o valor da NLR em outros tipos histológicos do câncer de pulmão.

5 CONCLUSÃO

Concluimos que a relação neutrófilos/linfócitos no adenocarcinoma de pulmão pode ser um bom fator prognóstico para estimar a evolução clínica dos pacientes e a sobrevivência global, podendo representar um biomarcador para auxiliar a tomada de decisão terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed August 11, 2016.
2. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2016. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>. Accessed August 11, 2016.
3. Midthun DE, Jett JR LR. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. 2014.
4. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R SJ-C. Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Molecular Subtypes and Therapeutic Opportunities. *Clin Cancer Res*. 2012;18(9). doi:10.1158/1078-0432.
5. Yao Y, Yuan D, Liu H, Gu X, Song Y. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62(3):471-479. doi:10.1007/s00262-012-1347-9.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *Nejm*. 2002;346(2):92-98. doi:10.1056/NEJMoa011954.
7. Liu Y, Gu X, Lin Q, et al. Prognostic significance of osteopontin in patients with non-small cell lung cancer: results from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):12765-12773. doi:10.1038/srep12493.
8. Moutzi D, Lampaki S, Zarogoulidis P, et al. Prognostic factors for long term survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*. 2016;4(9):161-161. doi:10.21037/atm.2016.05.13.
9. Yin Y, Wang J, Wang X, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis. *Clin (São Paulo, Brazil)*. 2015;70(7):524-

530. doi:10.6061/clinics/2015(07)10.
10. Oken RH, Horton DC, Davis, Mcfadden TE, Carbone ET. ECOG Performance Status. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-655.
 11. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-714. doi:10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
 12. Marotti M. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia? *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(6):477-478. doi:10.1590/S0104-42302007000600007.
 13. Cheng T-YD, Cramb SM, Baade PD, Youlten DR, Nwogu C, Reid ME. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. *J Thorac Oncol*. 2016;0(0). doi:10.1016/j.jtho.2016.05.021.
 14. Dubey AK, Gupta U, Jain S. Epidemiology of lung cancer and approaches for its prediction: a systematic review and analysis. *Chin J Cancer*. 2016;35(1):71. doi:10.1186/s40880-016-0135-x.
 15. Oliveira MM de, Malta DC, Guauche H, Moura L de, Silva GA e. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18:146-157. doi:10.1590/1980-5497201500060013.
 16. Condoluci A, Mazzara C, Zoccoli A, Pezzuto A, Tonini G. Impact of smoking on lung cancer treatment effectiveness : a review. 2016.
 17. Niu F-Y, Zhou Q, Yang J-J, et al. Distribution and prognosis of uncommon metastases from non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2016;16(1):149. doi:10.1186/s12885-016-2169-5.
 18. Ni Y-M, Xiao H-Q, Tian R-H, Zhang Z-H, Du K-Q. Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets*

Ther. 2016;1471. doi:10.2147/OTT.S96160.

19. Especializa CDE. Universidade federal do rio grande do sul faculdade de educação programa de pós-graduação em educação. *Tese Univ do Rio Gd do Sul/Faculdade Med em Epidemiol.* 2008:1-42.
20. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer: Data from the phase III FLEX study. *Lung Cancer.* 2012;77(2):376-382. doi:10.1016/j.lungcan.2012.03.010.
21. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE. Survival among Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Poor Performance Status after First Line Chemotherapy. *Lung Cancer.* 2012;77(3):545-549. doi:10.1016/j.lungcan.2012.04.019.
22. Geib G. Avaliação da custo-efetividade do tratamento do adenocarcinoma de pulmão avançado direcionado pela avaliação molecular do EGFR
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO AVALIAÇÃO DA CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DO ADENOCARCINOMA DE PULMÃO AVANÇADO. 2012.
23. Avelino, Camila Uanne Resende , Cardoso RM, Aguiar, Suzana Sales de, Silva MJS da. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas em estágio avançado, tratados com carboplatina associada a paclitaxel*. *J Bras Pneumol.* 2015;2. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000004367>.
24. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6). doi:10.1093/jnci/dju124.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Características clínico-epidemiológicas de 68 pacientes com adenocarcinoma de Pulmão estadios IIIB/IV diagnosticados e tratados no IMIP

Idade	Mediana (anos)	%
< 60	60,5	48,5
≥ 60	n 33	51,5
Sexo	n	%
Masculino	35	51,5
Feminino	33	48,5
Procedência	n	%
RMR	45	66,2
Interior	23	33,8
Histórico Familiar Câncer de Pulmão (n=67)	n	%
Não	65	97,0
Sim	2	3,0
História de Tabagismo	n	%
Sim	49	76,5
Não	15	23,4
Estadiamento	n	%
IIIB	12	17,6
IV	56	82,3
Performance Status (PS)	n	%
0	5	7,3
1	24	35,3
2	27	39,7
3	11	16,2
4	1	1,5
Esquemas Quimioterápicos de 1ª linha (n=51)	n	%
Carboplatina + Paclitaxel	32	62,7
Gemcitabina+ Cisplatina	8	15,7
Outros	11	21,6
Metástase	n	%
Sim	56	82,3
Não	12	17,6
Sítios de metástase ao diagnóstico	n	%
Osso	20	
Pleura	17	
SNC	13	
Pulmão	12	
Adrenal	11	
Outros	13	

RMR- Região Metropolitana do Recife; SNC- Sistema Nervoso Central

Tabela 2 - Avaliação do tempo de sobrevida global mediante variáveis clínicas e sociodemográficas de pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado.

Variáveis	n	Tempo de sobrevida em dias, mediana	p
Idade			
<60	30	204,0	p = 0,9040
≥60	34	215,0	
Sexo			
F	31	103,0	p = 0,2520
M	33	249,0	
História de tabagismo			
Sim	45	182,0	p = 0,2354
Não	15	313,5	
Procedência			
RMR	42	204,5	p = 0,6393
Interior	22	203,5	
Comorbidades			
Sim	34	229,0	p = 0,4938
Não	31	200,0	
Estadiamento			
IIIB	11	794,0	**p = 0,0026
IV	53	163,0	
Performance Status			
0-1	28	416,0	****p < 0,0001 (PS 0-1 vs. PS 2) (PS 0-1 vs. PS 3-4)
2	25	163,0	
3-4	11	56,0	
Sítios de Metástase			
1Sítio	31	186,0	p = 0,2816
2 ou mais sítios	22		
Tratamento Quimioterápico			
Sim	49	303,0	****p < 0,0001
Não	15	50,0	
Índice Neutrófilo/Linfócito (NLR)			
<4	20	381,0	*p = 0,0121
≥4	30	199,0	

RMR- Região Metropolitana do Recife; PS – *Performance Status*. Análises estatísticas: Gehan-Breslow-Wilcoxon test, considerando *p < 0.05, ** p < 0.001, **** p < 0.0001,

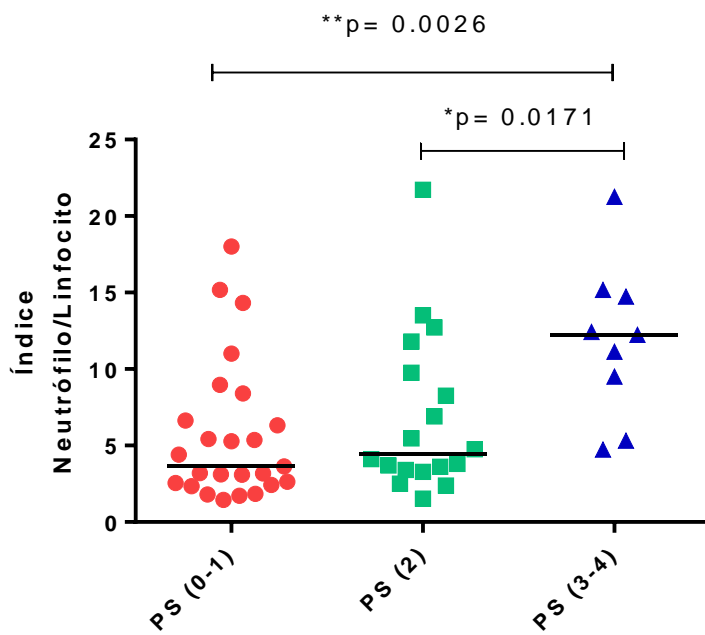


Figura 1- Análise do índice Neutrófilo/Linfócito entre os níveis de *Performance Status* (PS) de pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado. Análises estatísticas: Teste U Mann Whitney, considerando *p < 0.05, ** p < 0.001.

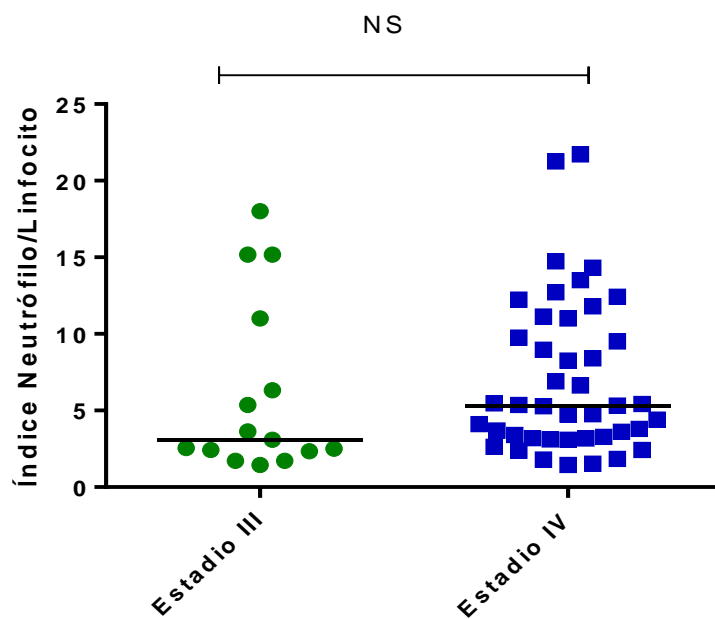


Figura 2- Análise do índice Neutrófilo/Linfócito entre o estadiamento III e IV de pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado. Análises estatísticas: Teste U Mann Whitney. NS – não significante.

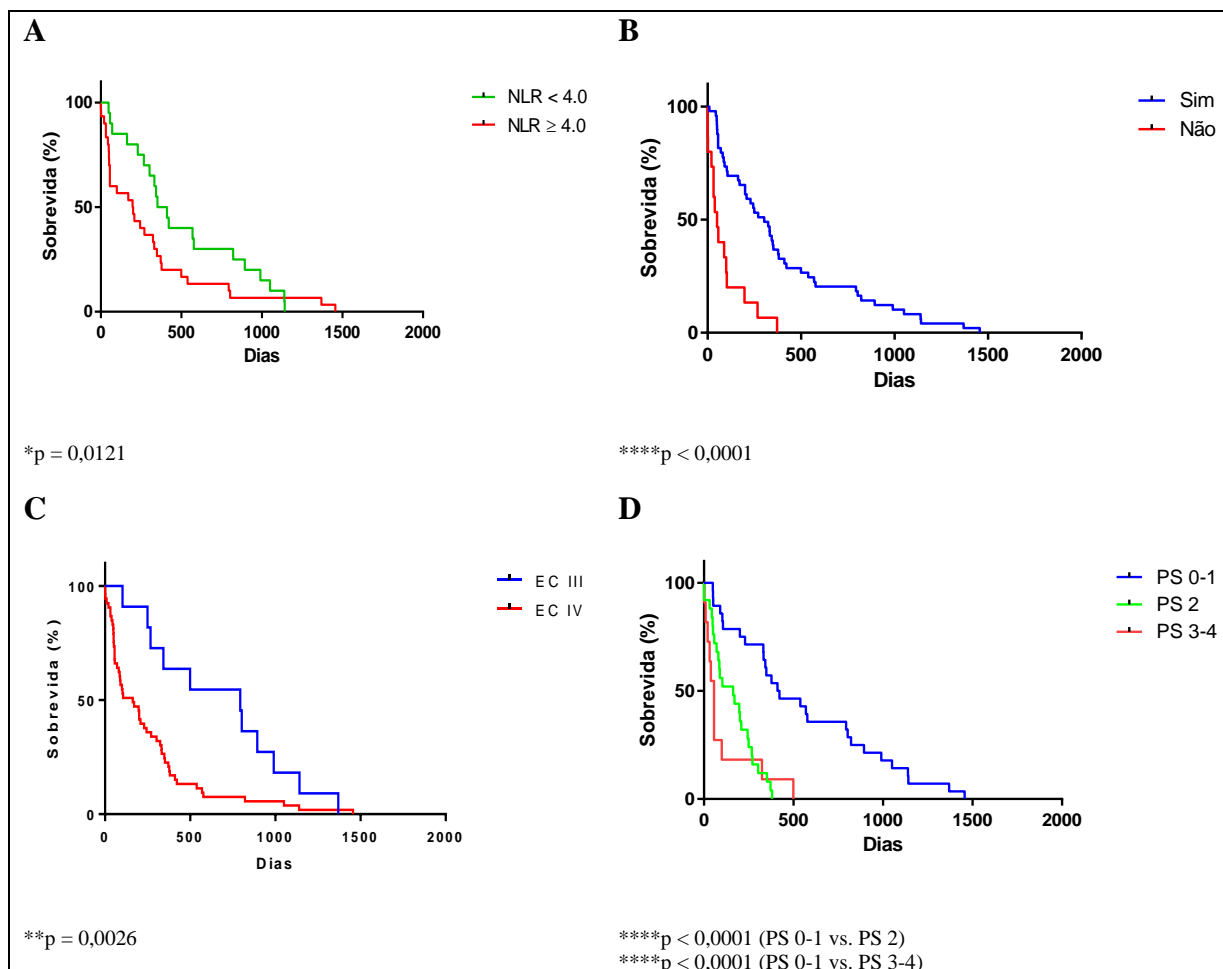


Figura 3: Análise da curva de sobrevivida global em pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado: (A) Índice Neutrófilo/Linfócito (NLR), (B) Tratamento quimioterápico, (C) estadiamento e (D) *Performance Status*. Análises estatísticas: teste Gehan-Breslow-Wilcoxon, considerando *p < 0.05, ** p < 0.001, **** p < 0.0001.