

Relação neutrófilos/linfócitos como marcador precoce de toxicidade no tratamento de doenças onco-hematológicas

Neutrophils/lymphocytes ratio as early marker of toxicity in onco-hematologic disease treatment

Ana Carolina Dors¹, Laura Reckziegel¹, Vanderlei Biolchi¹, Geórgia Muccillo-Dexheimer¹

¹ Universidade do Vale do Taquari, Centro de Ciências da Vida. Lajeado, RS, Brasil.

Resumo

Justificativa e Objetivos: Levantamentos epidemiológicos apontam significativas taxas de doenças onco-hematológicas, sendo as populações idosas e masculinas as principais acometidas. Assim, eventos como o prognóstico e o aparecimento de efeitos adversos vêm sendo analisados com o intuito de elaborar novos mecanismos de monitoramento clínico. A pesquisa objetivou avaliar relações entre componentes sanguíneos com o prognóstico de pacientes diagnosticados com doenças onco-hematológicas. **Métodos:** Analisou-se evoluções médicas de pacientes onco-hematológicos, submetidos a tratamento, no período de junho de 2016 a novembro de 2018. Os dados foram obtidos a partir da observação de hemogramas fornecidos pelo hospital pesquisado. Os valores das relações, tipo de malignidade sanguínea, tratamento, toxicidades e desfecho clínico, foram analisados estatisticamente e avaliados pela curva *Receiver Operating Characteristic* e pelo teste de Qui-quadrado. **Resultados:** Tratando-se do desfecho clínico, não se evidenciou diferença significativa das relações celulares sanguíneas vinculadas ao óbito, remissão da doença e doença ativa. Para as toxicidades, encontrou-se resultado significativo ($p=0,048$) para a relação neutrófilos/linfócitos, de pacientes sem efeitos tóxicos em comparação àqueles que apresentaram grau 4 de toxicidade. Estabeleceu-se um ponto de corte de 1,68, sendo que os pacientes com relação neutrófilos/linfócitos abaixo deste valor demonstraram risco de 9,7 vezes (2,3 - 41,7) de desenvolverem toxicidade grau 4 ($p=0,001$), de acordo com o teste de Qui-quadrado. **Conclusão:** A análise das relações avaliadas se apresenta como um teste barato, simples e seguro, além de apresentar significante custo-benefício, tanto para o acompanhamento do prognóstico dos pacientes quanto para a monitoração evolutiva da doença e do tratamento utilizado.

Palavras-chave: Sistema imunológico. Prognóstico. Hematologia.

Abstract

Background and Objectives: Epidemiological surveys using the rates of onco-hematological diseases, being as elderly and male sources as the main rush. Thus, events such as prognosis and the appearance of adversity are being destroyed with the intention of becoming new avenues of clinical monitoring. The study aimed at the relations between the blood systems and the prognosis of patients diagnosed with onco-hematological diseases. **Methods:** The medical evolution of the onco-hematological patients submitted to a treatment from June 2016 to November 2018 was analyzed. Data were obtained from the observation of blood counts provided by the researched hospital. The values of the relations, type of blood malignancy, treatment, toxicities and consumption were statistically consistent and were evaluated by the Receiver Operating Characteristic and the Chi-square test. **Results:** In the clinical outcome, they are not evidenced, they depend on the cellular affections related to the death, remission of the disease and the active disease. As toxicities, a significant effect ($p = 0.048$) was found for neutrophils/lymphocytes ratio from patients with toxic effects over those with grade 4 toxicity. A cut-off point of 1.68 was established, and patients with neutrophils/lymphocytes below this value demonstrated a 9.7-fold (2.3- 41.7) risk of developing grade 4 toxicity ($p = 0.001$) according to the Chi-square test. **Conclusion:** The analysis of the previous information is presented as an inexpensive, simple and safe test, besides presenting cost-benefit benefits, both for monitoring the prognosis of the patients and for an evolutionary evaluation of the disease and the treatment used.

Keywords: Immune system. Prognosis. Hematology.

Correspondência

Ana Carolina Dors

E-mail: ana.dors@universo.univates.br

Recebido em 11/02/2022 | Aprovado em 06/12/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202200021

INTRODUÇÃO

As malignidades hematológicas são decorrentes de alterações moleculares que afetam a medula óssea e levam à falta de diferenciação e maturação celular ao longo dos processos hematopoiéticos.⁽¹⁾ No Brasil, de acordo com dados epidemiológicos, do ano de 2018, do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), se estima que anualmente a incidência de leucemias afete cerca de 5.940 homens (5,75 a cada 100 mil homens) e 4.860 mulheres (4,56 a cada 100 mil mulheres). Os linfomas de Hodgkin afetam 1.480 homens (1,43 a cada 100 mil homens) e 1.050 mulheres (0,96 a cada 100 mulheres), ao passo que os linfomas não Hodgkin acometem 5.370 homens (5,19 a cada 100 mil homens) e 4.810 mulheres (4,55 a cada 100 mil mulheres), sendo que as leucemias, linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin são as oncopatologias sanguíneas mais incidentes no Brasil.⁽²⁾

Segundo a Organização Mundial da Saúde,⁽³⁾ dentre as alterações mieloides, pode-se citar as seguintes neoplasias: leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC) e síndrome mielodisplásica (SMD), ao passo que as modificações celulares dos componentes da linhagem linfoide podem se dividir em leucemia linfoide aguda (LLA), leucemia linfoide crônica (LLC), linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH). Além destas doenças onco-hematológicas, há o mieloma múltiplo (MM), que se caracteriza por ser uma neoplasia maligna dos plasmócitos.

O manejo terapêutico empregado para estas neoplasias visa sobretudo interferir no ciclo de divisão celular dos tecidos cancerosos evitando a expansão tumoral, sendo as sessões quimioterápicas as principais terapias com esta finalidade.⁽⁴⁾ Porém, o uso de substâncias químicas e de outros compostos, que suprimem o sistema imunológico, está diretamente associado ao aparecimento de efeitos adversos, sendo a toxicidade hematológica um deles.⁽⁵⁾ Para a avaliação da toxicidade, utilizam-se critérios estabelecidos pelo CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03),⁽⁶⁾ o qual avalia a gravidade das manifestações clínicas provocadas por estes efeitos colaterais baseando-se em cinco graus, em uma escala de 1 a 5, sendo que quanto mais próximo de 5, maior será o risco de morte. Portanto, grau 1 (leve) faz relação a sintomas brandos ou assintomáticos, onde não há necessidade de intervenção médica. Grau 2 (moderado) pode sugerir intervenção clínica. Para o grau 3 (grave), indica-se hospitalização e maior monitoramento. No grau 4 (risco de morte), necessita-se de rápida intervenção e o grau 5 refere-se à morte.

Os marcadores de progressão tumoral, assim como as reações inflamatórias desencadeadas pelo sistema imunológico, auxiliam na avaliação do prognóstico de portadores de câncer. Dentre estes, estudos sugerem que a relação entre componentes sanguíneos, por exemplo, a relação entre linfócitos e monócitos, tem atuado diretamente como indicador da ação neoplásica e da qualidade de vida dos pacientes.^(7,8)

Indivíduos portadores destas malignidades comumente possuem prognósticos ruins ou pouco esperançosos devido, por exemplo, à neutropenia e demais alterações nos componentes sanguíneos.⁽⁹⁻¹²⁾ Porém, avanços nas terapias químicas, hematológicas e no manejo clínico têm proporcionado melhores condições de vida para a maioria destes indivíduos e redução das taxas de mortalidade nos últimos 20 anos.^(13,14) Portanto, torna-se importante a investigação de marcadores que possam indicar e facilitar a determinação do prognóstico do paciente, auxiliando assim no controle e manejo durante o processo terapêutico. A presente pesquisa objetivou avaliar as relações entre os componentes sanguíneos com o prognóstico de pacientes diagnosticados com doenças onco-hematológicas.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa caracteriza-se como quantitativa em relação ao modo de abordagem, explicativa quanto ao objetivo e utilizou como procedimento técnico a análise documental, sendo que a obtenção dos dados ocorreu de forma retrospectiva. Foram analisadas evoluções médicas de pacientes com doenças onco-hematológicas, em tratamento, do Hospital Bruno Born de Lajeado/RS, no período de junho de 2016 a novembro de 2018.

Os critérios para exclusão de participantes foram: abandono do tratamento ou transferência para outros hospitais e diagnóstico de doenças subjacentes ou quimioterapia prévia em menos de 3 meses. Os dados contidos nos hemogramas dos pacientes, referentes à contagem dos elementos figurados do sangue, foram repassados para uma planilha elaborada utilizando-se o *software Microsoft Office Excel* versão 2013 (15.0.4420.1017). Analisaram-se as relações neutrófilos/linfócitos (RNL), plaquetas/linfócitos (RPL) e linfócitos/monócitos (RLM) antes e após a exposição ao tratamento de cada paciente. O ponto de corte para as relações foi definido de acordo com os valores da população estudada e analisado com base na curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). A sobrevida se baseou na data inicial do diagnóstico e no

desfecho do tratamento dos pacientes (remissão da doença, doença ativa ou óbito).

Além disso, a análise levou em consideração características dos pacientes e das doenças, como tipo de malignidade sanguínea, tratamento, desfecho clínico e toxicidades agudas classificadas em graus de acordo com o CTCAE.⁽⁹⁾ Realizou-se um *follow-up* de 12 meses para avaliação de toxicidades e resposta ao tratamento. A análise estatística foi realizada empregando-se o *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, IBM) versão 20.0, em que se aplicaram testes estatísticos adequados conforme a distribuição encontrada. O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerados significativos valores de $p \leq 0,05$.

ÉTICA

Este projeto está vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, da Universidade do Vale do Taquari – Univates, intitulado “Utilização de padrões epigenéticos e imunológicos como marcadores de toxicidade e de progressão no tratamento de doenças onco-hematológicas”. Os dados foram obtidos a partir da observação de hemogramas disponibilizados pelo sistema Tasy do Hospital Bruno Born de Lajeado-RS. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) sob parecer número 1.619.803 e pelo Centro de Ensino e Pesquisa (CENEPE) do hospital.

RESULTADOS

Ao decorrer do estudo, foram avaliados 97 pacientes, portadores de doenças onco-hematológicas, como linfoma de Hodgkin (9) e linfoma não-Hodgkin (33), leucemia linfóide crônica (11), leucemia linfóide aguda (5), leucemia mieloide aguda (4) síndrome mielodisplásica (5), síndrome mieloproliferativa (19) e mieloma múltiplo (11). Estes foram analisados antes de serem submetidos ao tratamento quimioterápico, assim os valores obtidos fazem referência ao período de diagnóstico. Os pacientes também foram acompanhados ao longo do tratamento quimioterápico, durante o qual se observou a presença ou não de eventos tóxicos, os quais foram classificados dentre os graus 1 a 5 conforme as recomendações do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, acessado no CTCAE.⁽⁹⁾ Foram excluídos do estudo os indivíduos que apresentavam doenças subjacentes, história de quimioterapia prévia em menos de 3 meses e aqueles que foram transferidos ou que abandonaram o tratamento.

Primeiramente realizou-se o teste de normalidade Kolgomov-Smirnov para analisar a distribuição amostral, sendo elas consideradas não paramétricas. Desta forma, os dados são apresentados como mediana e percentil 25-75. Após foram realizadas comparações para as relações entre as células sanguíneas, obtidas através do hemograma dos pacientes antes do início do tratamento. Avaliaram-se as relações plaquetas/linfócitos, linfócitos/monócitos e neutrófilos/linfócitos, e estas foram comparadas com a presença de eventos tóxicos associados ao tratamento quimioterápico. Nesta comparação, foi encontrada diferença significativa na relação neutrófilo/linfócito prévio ao tratamento no grupo sem efeitos tóxicos em relação ao grupo com efeitos e grau 4 (Gráfico 1).

A partir da diferença significativa entre o grupo de pacientes sem efeitos adversos e os pacientes com grau 4 de toxicidade, foi realizada a Curva de ROC para a obtenção de um ponto de corte da relação neutrófilo/linfócito (Gráfico 2). O valor de corte obtido foi de 1,68.

Além disso, para a análise de risco de desenvolvimento de toxicidade foi realizado o teste de Qui-quadrado, em que se pode evidenciar que pacientes com relação neutrófilos/linfócitos abaixo de 1,68 apresentaram risco de 9,7 vezes (2,3 – 41,7) de desenvolvimento de toxicidade grau 4 ($p=0,001$) (Tabela 1).

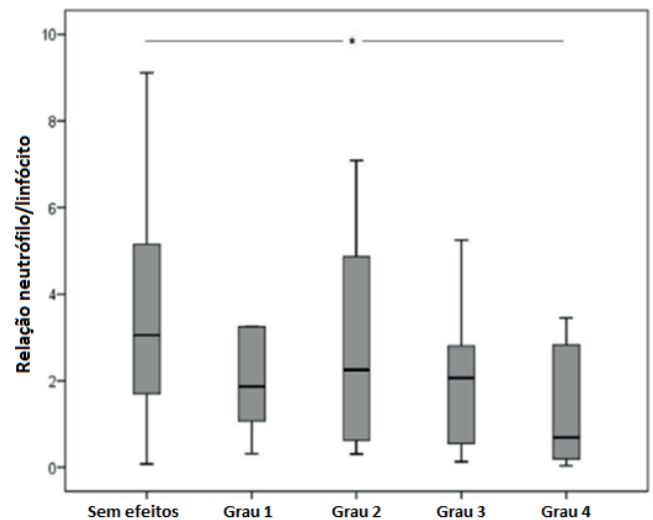
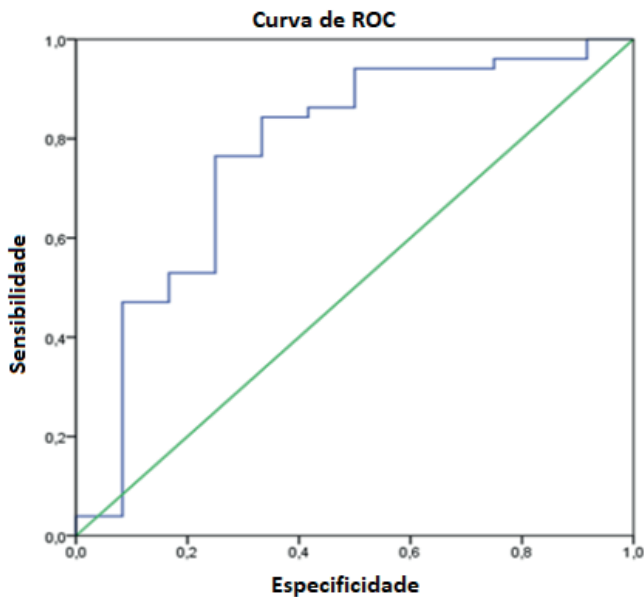


Gráfico 1

Relação de neutrófilos/linfócitos obtidos no hemograma prévio ao tratamento com as toxicidades durante o tratamento quimioterápico Kolgomov-Smirnov não paramétrico. Teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de correlações múltiplas de Dunn. *Diferença estatisticamente significativa ($p=0,048$) na comparação do grupo sem efeito tóxico com o grupo de toxicidade grau 4.

**Gráfico 2**

Ponto de corte da relação neutrófilos/linfócitos para o desenvolvimento de toxicidade grau 4. Curva Receiver Operating Characteristic (ROC).

Tabela 1

Grupos sem efeitos tóxicos e toxicidades grau 4 em relação ao ponto de corte da relação neutrófilos/linfócitos (RNL).

	Toxicidades		
	Sem efeitos	Grau 4	Total
RNL ≤ 1,68	12 (57,1%)	9 (42,9%)	21 (100%)
RNL ≥ 1,68	39 (92,9%)	3 (7,1%)	42 (100%)
	51 (81,0%)	12 (19%)	63 (100%)

Legenda: Teste de Qui-quadrado.

Dentre as malignidades hematológicas avaliadas, não se observou um comportamento padrão de uma determinada doença apresentar RNL abaixo de 1,68 e toxicidade grau 4. Para aquelas que obtiveram RNL acima de 1,68 e toxicidade grau 4, não se presenciou um comportamento único, que pudesse excluí-las do estudo. Ao analisar as doenças onco-hematológicas de forma isolada, a leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma não Hodgkin (LNH), mieloma múltiplo (MM), leucemia linfóide aguda (LLA), linfoma de Hodgkin (LH) e leucemia linfóide crônica (LLC) de fato ficaram de acordo com os achados da pesquisa, apresentando RNL abaixo de 1,68 e toxicidade grau 4. Porém, para síndrome mieloproliferativa

(SMP) e síndrome mielodisplásica (SMD) não foi observada tal associação diretamente, visto que não havia registros de toxicidades grau 4 para estas patologias. Vale salientar que os pacientes avaliados foram acompanhados durante o período de 1 ano, sendo que alguns desfechos ainda eram de resposta mínima ou parcial, permanecendo em tratamento. Neste aspecto, os eventos tóxicos devem continuar sendo avaliados durante todo o tratamento.

Para a análise do desfecho, foram avaliados os pacientes após o período de *follow-up* de 1 ano. As relações celulares foram comparadas com os desfechos: óbito, doença ativa ou remissão. Não foram encontradas diferenças significativas.

Os valores das relações neutrófilos/linfócitos, plaquetas/linfócitos e linfócitos/monócitos durante a terapia e o tipo de tratamento utilizado também foram avaliados, porém não foram utilizados devido à variedade de fármacos administrados aos pacientes analisados, pois isto influenciaria na contagem dos componentes sanguíneos e na avaliação estatística.

DISCUSSÃO

O processo inflamatório e os elementos figurados do sangue, como neutrófilos, monócitos, linfócitos e plaquetas, assim como as relações neutrófilos/linfócitos (RNL), plaquetas/linfócitos (RPL) e linfócitos/monócitos (RLM) vêm se mostrando relacionados aos eventos cancerígenos e ao desfecho clínico, sendo que valores elevados entre estes componentes, eventualmente, têm indicado prognósticos desfavoráveis aos pacientes.⁽¹⁹⁻²¹⁾

De acordo com os resultados apresentados para as doenças onco-hematológicas, encontrou-se RNL significativa ($p=0,048$) de pacientes sem efeitos tóxicos em relação àqueles que apresentaram grau 4 de toxicidade (risco de morte), conforme critérios de classificação estabelecidos pelo CTCAE.⁽⁶⁾ Através da curva Receiver Operating Characteristic (ROC), se estabeleceu um ponto de corte de 1,68, sendo que os pacientes com RNL abaixo deste valor demonstraram risco de 9,7 vezes (2,3 – 41,7) de desenvolverem toxicidade grau 4 ($p=0,001$). Quanto ao quadro clínico, não se evidenciou diferença significativa da RNL vinculada ao óbito, remissão da doença e doença ativa. As demais relações analisadas, RPL e RLM, não apresentaram valores significativos ($p\leq 0,05$) correspondentes ao desfecho clínico e à toxicidade.

A introdução da RNL como indicador de valor prognóstico tem sido retratada em estudos recentes, principalmente associando-a às malignidades sólidas.⁽¹⁵⁾ Segundo apontamentos

de Bojaxhiu et al.,⁽¹⁶⁾ houve associação com o valor prognóstico da relação RNL e da RPL em 186 pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, submetidos à quimiorradioterapia primária ou adjuvante, no período de 2007 até 2010. Neste caso, a RNL se mostrou um indicador para a mortalidade, mas não se vinculou com a toxicidade. A RPL não demonstrou associação com o desfecho e com a toxicidade. Valores aumentados da RNL, antes do tratamento quimioterápico, também demonstraram associação com um desfecho negativo em pacientes com câncer de pulmão metastático e recorrente de células não pequenas e foram descritas como um biomarcador de prognóstico rápido, acessível e útil nos estudos de Rapport et al.,⁽¹⁷⁾ o qual observou 56 portadores adequados e submetidos ao tratamento com o fármaco nivolumabe.

Para Cassidy et al.,⁽¹⁸⁾ que analisaram indivíduos com melanoma em estágio III ou IV irressecável, tratados com ipilimumab (197 pacientes) e com inibidores BRAF (65 pacientes), de 2006 até 2011, a RNL, calculada no período pré-tratamento e até 9 semanas após o início da terapia medicamentosa, não demonstrou associação com o desfecho clínico dos indivíduos tratados com inibidores da BRAF. Porém, em pacientes com estágio avançado e tratados com ipilimumab, a RNL aumentada associou-se com pior sobrevida global, sobrevida livre de progressão e resposta clínica ao tratamento, favorecendo o desenvolvimento da doença e morte. Assim, estes concluíram que uma RNL elevada contribui para a redução do benefício clínico, sendo que a RNL antes do tratamento pode auxiliar na escolha da terapia, conforme as características clínicas do paciente. Por outro lado, a RNL durante a terapia pode favorecer o monitoramento da doença e a avaliação da ação terapêutica.

As demais relações analisadas no presente estudo, plaquetas/linfócitos (RPL) e linfócitos/monócitos (RLM), não apresentaram valores significativos ($p \leq 0,05$) correspondentes ao desfecho e à toxicidade. Em Suzuki et al.,⁽¹⁹⁾ observaram-se 17 pacientes com angiossarcoma de face e de couro cabeludo, tratados com radioterapia, e 56 controles considerados normais, entre o período de 2000 até 2016. A RPL não demonstrou significância estatística, porém se demonstrou como um fator importante para a sobrevida livre de metástase em determinadas situações, como em pacientes com tumores pequenos (<10 cm).

A utilidade da RPL no prognóstico também foi demonstrada em Park et al.,⁽²⁰⁾ que estudaram 63 indivíduos com câncer metastático de células renais, em tratamento, entre 2007 e 2013, e apontaram que uma alta RPL contribuiu com

uma menor sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença. Em Jakubowska et al.,⁽²¹⁾ a RLM pós-operatória, analisada em 160 pacientes portadores de câncer colorretal submetidos ao processo cirúrgico e 42 controles suscetíveis, se demonstrou como um fator prognóstico independente em pacientes diagnosticados com a doença.

Valores significativos associando as relações analisadas com ocorrência, aumento ou diminuição de eventos adversos/toxicidades não foram encontrados. O mesmo foi descrito por Khoja et al.,⁽²²⁾ que analisaram a RNL, RPL e relação eosinófilos/linfócitos (REL), antes, durante e após o tratamento com ipilimumab, em pacientes com melanoma cutâneo, entre 2008 e 2015. Isto pode ser explicado devido a circunstâncias como abandono do tratamento, transferência dos pacientes para outros hospitais, óbito e falta de padronização na classificação e descrição das toxicidades.

Devido aos crescentes índices relatados de doenças onco-hematológicas, é de valia clínica que novos biomarcadores e métodos de monitoramento terapêutico, desfecho e toxicidade dos pacientes sejam difundidos e aplicados nas rotinas analíticas dos exames. Dados referentes às contagens das células sanguíneas são facilmente acessíveis, visto que eles se encontram disponíveis em hemogramas completos realizados ao longo do período de diagnóstico, tratamento e pós-tratamento. Assim, a análise das relações citadas no estudo se apresenta como um teste barato, simples e seguro, além de apresentar significativo custo-benefício, tanto para o acompanhamento do prognóstico dos pacientes quanto para a monitoração evolutiva da doença e do tratamento utilizado. Porém necessita-se que mais estudos semelhantes a este sejam realizados, com número amostral maior, para que se possa avaliar o comportamento da RNL especificamente para cada doença onco-hematológica.

AGRADECIMENTOS

A todos os mestres e colaboradores que contribuíram com a presente pesquisa. À Universidade do Vale do Taquari – Univates e ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – Univates, que sempre proporcionaram um excelente ensino e o desenvolvimento de projetos de pesquisa de alta qualidade, além de contribuírem para a disseminação de conhecimentos tecnológicos e científicos vinculados à área da saúde e biotecnológica. Enfim, à minha mãe Deonez pelo apoio incondicional e por nunca ter medido esforços em prol da minha educação e ensino.

REFERÊNCIAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May;127(20):2391-405.
2. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil [periódicos na internet]. [acesso em 03 Sep 2018]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/10/estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>
3. Organização Mundial da Saúde (OMS). CID-O Classificação Internacional de Doenças para Oncologia. 3. ed. [periódicos na internet]. USP 2020 [acesso 08 Dez 2022]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42344/9241545348_por.pdf?sequence=5&isAllowed=y
4. Sun Y, Liu Y, Ma X, Hu H. The Influence of Cell Cycle Regulation on Chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul;22(13):6923.
5. Muss HB, Berry DA, Cirincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol*. 2007 Aug;25(24):3699-3704.
6. NCI, National Institute of Health – US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published 2017 v5.0: 2017 [periódicos na internet]. [acesso 08 Dez]. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf
7. Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The Neutrophil to Lymphocyte and Lymphocyte to Monocyte Ratios as New Prognostic Factors in Hematological Malignancies – A Narrative Review. *Cancer Manag Res*. 2020 Apr;12:6719–6726.
8. Wang S, Ma Y, Sun L, Shi Y, Jiang S, Yu K, Zhou S. Prognostic Significance of Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Biomed Res Int*. 2018 Dez;2018:01-08.
9. Ida N, Nakamura K, Saijo M, Kusumoto T, Masuyama H. Prognostic nutritional index as a predictor of survival in patients with recurrent cervical cancer. *Mol Clin Oncol*. 2018 Feb;8(2):257-263.
10. Lopes M, Carvalho B, Vaz R, Linhares P. Influence of neutrophil-lymphocyte ratio in prognosis of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2018 Jan;136(1):173-180.
11. Rawson JL, Fagan FM, Burrough GC, Tang HM, Cuncannon MA, Ellen KL, et al. Intensive care unit outcomes in patients with hematological malignancy. *Blood Sci*. 2020 Jan;16;2(1):33-37.
12. Park SH, Park CJ, Park BG, Bae MH, Kim BH, Cho YU. Prognostic Impact of Lymphocyte Subpopulations in Peripheral Blood after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies, et al. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018 Mar;94(2):210-280.
13. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg*. 2007 Dec;246(6):1047-1051.
14. Pu CY, Batarse H, Zafron ML, Mador MJ, Yendamuri S, Ray AD, et al. Effects of Preoperative Breathing Exercise on Postoperative Outcomes for Patients With Lung Cancer Undergoing Curative Intent Lung Resection: A Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2021 Dez;102(12):2416-2427.
15. Chowdhary M, Switchenko JM, Press RH, Jhaveri J, Buchwald ZS, Blumenfeld PA, et al. Post-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts for overall survival in brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. 2018 Sep;139(3):689-697.
16. Bojaxhiu B, Templeton AJ, Elicin O, Shelan M, Zaugg K, Walsler M, et al. Relation of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio to survival and toxicity in head and neck cancer patients treated with (chemo-) radiation. *Radiat Oncol*. 2018 Nov;13(216):2-9.
17. Rapport BL, Theron AJ, Vorobiof DA, Langenhoven L, Hall JM, Eeden RIV, et al. Prognostic significance of the neutrophil/lymphocyte ratio in patients undergoing treatment with nivolumab for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Manag*. 2020 Set;9(3):LMT37.
18. Cassidy MR, Wolchok RE, Zheng J, Panageas KS, Wolchok JD, Coit D, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Associated With Outcome During Ipilimumab Treatment. *EBioMedicine*. 2017 Apr;18:56-61.
19. Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N, Masui K, Sasaki N, Shimizu D, et al. Clinical Usefulness of the Platelet-to Lymphocyte Ratio in Patients with Angiosarcoma of the Face and Scalp. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov;18(11):2402.
20. Park TJ, Cho YH, Chung HS, Hwang EC, Jung SH, Hwang JE, et al. Prognostic significance of platelet–lymphocyte ratio in patients receiving first-line tyrosine kinase inhibitors for metastatic renal cell cancer. *Springerplus*. 2016 Oct;5(1):1889.
21. Jakubowska K, Koda M, Grudzińska M, Kańczuga-Koda L, Famulski W. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2020 Aug;21(31): 4639-4655.
22. Khoja L, Atenafu EG, Templeton A, Qye Y, Chappell MA, Saibil S, et al. The full blood count as a biomarker of outcome and toxicity in ipilimumab-treated cutaneous metastatic melanoma. *Cancer Med*. 2016 Oct;5(10):2792-2799.