

## **Relação neutrófilo linfócito como possível marcador prognóstico em tumores do sistema nervoso central: revisão integrativa da literatura**

**Neutrophil-lymphocyte ratio as a possible prognostic marker in central nervous system tumors: an integrative literature review**

**El ratio neutrófilos-linfocitos como posible marcador pronóstico en los tumores del sistema nervioso central: una revisión bibliográfica integradora**

Recebido: 11/08/2022 | Revisado: 22/08/2022 | Aceito: 24/08/2022 | Publicado: 01/09/2022

**Lucas Furlan Cirqueira de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5675-5600>

Universidade de Uberaba, Brasil

E-mail: [lucasfurlan7@hotmail.com](mailto:lucasfurlan7@hotmail.com)

**Paulo André de Lacerda Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2182-292X>

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Brasil

E-mail: [paulolalves@hotmail.com](mailto:paulolalves@hotmail.com)

**Michel Reis Abdalla**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6663-8395>

Centro Universitário INTA, Brasil

E-mail: [drmichelabdalla@gmail.com](mailto:drmichelabdalla@gmail.com)

**Eduardo Elias Vieira de Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5026-335X>

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Brasil

E-mail: [eduardo.carvalho@uftm.edu.br](mailto:eduardo.carvalho@uftm.edu.br)

**Ana Karina Marques Salge**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2718-1625>

Universidade Federal de Goiás, Brasil

E-mail: [anasalge@gmail.com](mailto:anasalge@gmail.com)

**George Kemil Abdalla**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7334-0426>

Centro Universitário UniBrasília, Brasil

E-mail: [gkabdalla@outlook.com](mailto:gkabdalla@outlook.com)

**Douglas Reis Abdalla**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6971-1201>

Faculdade de Talentos Humanos, Brasil

E-mail: [drabdalla@facthus.edu.br](mailto:drabdalla@facthus.edu.br)

### **Resumo**

**Introdução:** Os gliomas são tumores primários originados no parênquima cerebral. Estudos recentes exploram o papel de alguns leucócitos e outros marcadores de inflamação nos resultados clínicos associados ao desenvolvimento e progressão deste câncer, dentre eles há a taxa neutrófilo por linfócito (NLR). **Objetivo:** Este trabalho tem como propósito compreender, através de estudos publicados na literatura, as relações quantitativas de neutrófilos/linfócitos e os desdobramentos no prognóstico dos pacientes. **Metodologia:** Revisão Integrativa da literatura na base dados PubMed das produções dos últimos 11 anos. Os descritores utilizados foram: “glioma”, “glioblastoma”, “NLR”, “neutrophil to lymphocyte ratio”, “neutrophil lymphocyte ratio”, “neutrophil-to-lymphocyte ratio”, “prognostic”, “prognosis” e “outcome”. **Resultado:** Foram selecionados 16 artigos ao final das etapas de busca. Sendo o ano de 2019 o mais prevalente com 31.25% das publicações, seguido pelos anos de 2017 e 2018 que constam cada ano com 18.75%. Em relação aos países de origem dos estudos, 50% foram conduzidos na China, seguido pelos estudos realizados na Turquia com 25%. Por conseguinte, é assertivo que uma alta taxa de NLR sugere um pior prognóstico em pacientes com gliomas. Tal afirmativa parte de duas considerações importantes: (1) a taxa varia de acordo com o grau do glioma, sendo que gliomas de alto grau (III e IV) têm, na maioria dos casos, NLR maior que os gliomas de baixo grau (I e II) e (2) a sobrevivência geral dos indivíduos com baixo NLR é consideravelmente maior que naqueles com alto. **Considerações Finais:** o NLR tem importante valor como um biomarcador prognóstico de baixo custo e confiável, entretanto, é necessário que mais estudos sejam realizados buscando a obtenção de um ponto de corte do NLR em comum.

**Palavras-chave:** Glioma; Glioblastoma; Prognóstico; NLR.

## Abstract

**Introduction:** Gliomas are primary tumors originating in the brain parenchyma. Recent studies explore the role of some leukocytes and other markers of inflammation in clinical outcomes associated with the development and progression of this cancer, among them there is the neutrophil per lymphocyte ratio (NLR). **Aim:** The purpose of this study is to understand, through studies published in the literature, the quantitative neutrophil/lymphocyte ratio and its implications for the prognosis of patients. **Methodology:** Integrative literature review on the PubMed database of productions from the last 11 years. The descriptors used were: "glioma", "glioblastoma", "NLR", "neutrophil to lymphocyte ratio", "neutrophil lymphocyte ratio", "neutrophil-to-lymphocyte ratio", "prognostic", "prognosis" and "outcome". **Results:** Sixteen articles were selected at the end of the search steps. The year 2019 being the most prevalent with 31.25% of the publications, followed by the years 2017 and 2018 appearing each year with 18.75%. Regarding the countries of origin of the studies, 50% were conducted in China, followed by the studies conducted in Turkey with 25%. Therefore, it is assertive that a high NLR rate suggests a worse prognosis in patients with gliomas. This is based on two important considerations: (1) the rate varies according to the grade of the glioma, with high grade gliomas (III and IV) having in most cases higher NLR than low grade gliomas (I and II) and (2) the overall survival of individuals with low NLR is considerably higher than in those with high. **Final Considerations:** NLR has important value as a low-cost and reliable prognostic biomarker, however, further studies are needed seeking to obtain a common NLR cutoff point.

**Keywords:** Glioma; Glioblastoma; Prognosis; NLR.

## Resumen

**Introducción:** Los gliomas son tumores primarios originados en el parénquima cerebral. Estudios recientes exploran el papel de algunos leucocitos y otros marcadores de inflamación en los resultados clínicos asociados al desarrollo y la progresión de este cáncer, entre los que se encuentra el ratio de neutrófilos por linfocitos (NLR). **Objetivo:** Este trabajo tiene como objetivo comprender, a través de estudios publicados en la literatura, las relaciones cuantitativas de los neutrófilos/linfocitos y los desdoblamientos en el pronóstico de los pacientes. **Metodología:** Revisión integrativa de la literatura en base a los datos PubMed de las producciones de los últimos 11 años. Los descriptores utilizados fueron: "glioma", "glioblastoma", "NLR", "neutrophil to lymphocyte ratio", "neutrophil lymphocyte ratio", "neutrophil-to-lymphocyte ratio", "prognostic", "prognosis" y "outcome". **Resultados:** Al final de las etapas de búsqueda se seleccionaron dieciséis artículos. Siendo el año 2019 el más prevalente con el 31,25% de las publicaciones, seguido de los años 2017 y 2018 que aparecen cada uno con el 18,75%. En cuanto a los países de origen de los estudios, el 50% se realizó en China, seguido de los estudios realizados en Turquía con un 25%. Por lo tanto, se puede afirmar que una tasa elevada de NLR sugiere un peor pronóstico en pacientes con gliomas. Esta afirmación se basa en dos consideraciones importantes: (1) la tasa varía según el grado del glioma, teniendo los gliomas de alto grado (III y IV), en la mayoría de los casos, un RNL más alto que los gliomas de bajo grado (I y II) y (2) la supervivencia global de los individuos con un RNL bajo es considerablemente más alta que en los de alto. **Consideraciones finales:** el NLR tiene un valor importante como biomarcador pronóstico de bajo coste y fiable, sin embargo, es necesario que se realicen más estudios buscando obtener un punto de corte común del NLR.

**Palabras clave:** Glioma; Glioblastoma; Pronóstico; NLR.

## 1. Introdução

Em conformidade com Quinn et al. (2020), a taxa de incidência anual ajustada por idade de tumores primários malignos cerebrais (30% dos tumores cerebrais), a partir de estudo feito nos Estados Unidos entre 2013 e 2017, é de 7,08 por 100.000 habitantes. Também, dentre eles, o glioblastoma merece destaque, já que foi considerado o tumor primário maligno mais comum, representado cerca de 48,6%. Segundo Siegel et al. (2021), são esperados cerca de 24.530 diagnósticos de cânceres de sistema nervoso em 2021 no país norte-americano.

De acordo com a entidade The Cancer Genome Atlas Research Network (2008), existem etiologias variadas que podem contribuir para a formação destes tumores. Elas são: a desregulação da sinalização do fator de crescimento via amplificação e ativação mutacional de genes do receptor tirosina quinase (RTK), a ativação da enzima fosfatidilinositol-3-hidroxila quinase e a inativação das vias supressoras de tumor p53.

A maior parte da população com gliomas de baixo grau apresentará manifestações clínicas entre os 20 e 40 anos de idade. Dentre elas, a mais frequente é a convulsão (72-89% dos casos), seguida de sinais de aumento da pressão intracraniana gerando dor de cabeça e náusea (10-44%). Ainda, alguns podem apresentar déficits neurológicos focais (2-30%), mudança de estado mental (3-30%) ou até mesmo apresentar um exame neurológico normal. (Grier; Batchelor; 2006). As características clínicas são diretamente relacionadas com o local de crescimento e grau do tumor.

De início, é necessário enfatizar que o diagnóstico destes tumores cerebrais primários malignos é confirmado por análise patológica de biópsia, com identificação de marcadores moleculares. Especificamente, pesquisa-se perda genética em cromossomos 1p/19q, mutações do gene da isocitrato desydrogenase (IDH) e silenciamento epigenético da metil-guanina metil transferase por gene promotor (este último não é parte da rotina, ocasionalmente tem importância). (Stupp et al. 2014).

O prognóstico varia de acordo com o grau do tumor do paciente (seguindo a classificação da Organização Mundial de Saúde de grau I até IV). Em uso da taxa “Median Survival” (chance de sobrevivência de 50% percorrido determinado tempo), foi verificado que astrocitomas e oligodendrogliomas de grau II têm “Median Survival” (MS) de 7 a 10 anos e 10 a 15 anos, respectivamente.

Outrossim, gliomas anaplásicos grau III dos tipos astrocitomas e oligodendrogliomas possuem MS de 3,5 anos e mais que 10 anos, respectivamente. Por fim, o glioblastoma (grau IV), de pior prognóstico, apresentou MS de 15 meses, além de uma taxa de sobrevida de 2 anos de 27%. (Stupp et al. 2014). Dados contundentes da alta letalidade deste tipo de câncer, tornando-o digno de estudo, apesar de raro.

Estudos recentes exploram o papel de alguns leucócitos (neutrófilos p. ex.) e outros marcadores de inflamação nos resultados clínicos associados ao desenvolvimento e progressão de cânceres (a análise necessita de amostra de sangue, logo é simples e barato). (Ocana et al. 2017). Por exemplo, uma taxa de neutrófilo/linfócito maior ou igual a cinco mostrou ser indicadora de pior prognóstico em estudo coorte de 96 pacientes que passaram por ressecção de carcinoma hepatocelular. (Margetts et al. 2017).

Ademais, segundo Chovanec et al. (2018), foi descoberto que o SII (índice de inflamação imune sistêmica, calculado por plaquetas multiplicado pela taxa neutrófilo/linfócito, feito antes de quimioterapia em 118 pacientes, foi um indicador de mal prognóstico acerca de tumores de células germinativas quando aumentado. Não distante, em pesquisa conduzida com 50 pacientes com carcinoma tireoideano, descobriu-se que a relação neutrófilo/linfócito foi significativamente maior naqueles com o câncer em comparação com grupo controle saudável, sendo percebido que uma alta taxa é compatível com uma diminuição da imunidade específica contra o tumor. (Ari; Gunver, 2019).

Em posse do supracitado, este trabalho tem como propósito compreender, através de pesquisa à literatura, as relações quantitativas de neutrófilos/linfócitos e os desdobramentos no prognóstico dos pacientes. Não distante, a importância deste estudo baseia-se na premissa de que quanto mais informações forem colhidas sobre o estado atual de progressão do glioma, melhor será o tratamento ofertado.

## 2. Metodologia

No presente estudo foi conduzida uma revisão integrativa, que consiste em uma pesquisa que permite a partir de evidências a avaliação, síntese e conhecimento acerca de um fenômeno, objetivando produzir uma visão geral de conceitos complexos, teorias ou problemas de saúde relevantes a partir de estudos pré-existentes, possibilitando a proposição de intervenção (Galvão et al., 2004; Whittemore; Knafl, 2005).

Para a seleção dos artigos, foram conduzidas 6 etapas metodológicas, quais sejam: 1. elaboração da questão norteadora ou hipótese da pesquisa, ou seja, identificou-se o problema, apresentou-se o mecanismo de busca e os descritores ou palavras chave; 2. estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos a serem selecionados para composição da amostra; 3. leitura exploratória dos títulos e resumos dos artigos para pré-seleção; 4. leitura analítica dos artigos a fim de compilar, analisar e categorizar as informações; 5. interpretação dos resultados. 6. síntese seguida da apresentação dos resultados identificados, que permeiam a questão norteadora (De Sousa et al., 2011).

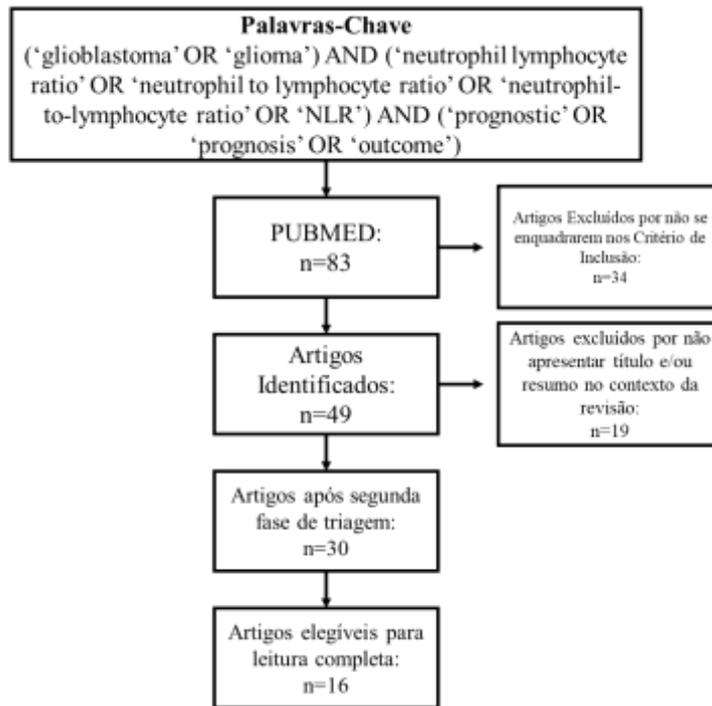
Portanto, neste estudo optou-se por realizar busca sobre os conceitos: (‘glioblastoma’ OR ‘glioma’) AND (‘neutrophil lymphocyte ratio’ OR ‘neutrophil to lymphocyte ratio’ OR ‘neutrophil-to-lymphocyte ratio’ OR ‘NLR’) AND (‘prognostic’ OR

‘prognosis’ OR ‘outcome’). A partir desses conceitos, definiu-se a questão norteadora: Qual o valor prognóstico obtido pela neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) (em português, taxa neutrófilo por linfócito) em gliomas e glioblastomas?

Após a formulação da questão a ser pesquisada, foi realizado um levantamento bibliográfico na plataforma PubMed. O levantamento do estudo ocorreu entre maio de 2021 e março de 2022. E a seleção dos textos procedeu com as buscas na plataforma, utilizando os filtros nela disponível para textos publicados entre 2010 e 2021. Para seleção das publicações, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos, publicados no idioma Inglês, entre os anos de 2010 a 2021, disponíveis online e gratuitamente na íntegra. Foram excluídos os artigos sem resumo na base de dados ou incompletos, editoriais, cartas ao editor, estudos reflexivos, revisões sistemáticas ou integrativas de literatura.

Após a definição da questão norteadora, localização e seleção dos artigos, foram identificadas 83 publicações potencialmente elegíveis para serem incluídas nessa revisão. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão a amostra foi composta por 49 publicações, foram analisados os resumos de 30 registros, para verificar se atenderiam os critérios de elegibilidade e se responderiam à pergunta que norteia esta revisão, assim excluiu-se 14 registros e somente 16 foram analisados na íntegra para confirmar a elegibilidade para a síntese quantitativa e análise dos dados conforme o fluxograma de seleção (Figura 1).

**Figura 1:** Fluxograma de Seleção das Publicações.



Fonte: Autores (2022).

### 3. Resultados e Discussão

No espaço de tempo delimitado para a realização deste estudo (2010-2021) foram encontradas e analisadas 16 publicações, sumarizadas no Quadro 1. No ano de 2016 foi publicado 1 artigo (6.25%) apenas. Em 2017 e 2018 constam 3 publicações (18.75%) em cada ano respectivamente. O ano de 2019 teve o maior número de artigos publicados, ao todo foram 5 (31.25%). Já nos anos de 2020 e 2021 houveram 2 artigos divulgados (12.5%) em cada ano respectivamente.

De acordo com a metodologia dos trabalhos selecionados, os tipos de estudo eram pesquisas observacionais analíticas que buscaram, retrospectivamente, em bases de dados, os valores da taxa NLR relacionados a gliomas. As publicações resultaram

de diferentes revistas sendo: Cancer Management and Research; CNS Neuroscience & Therapeutics; EXCLI Journal; Clinical Epigenetics; Heliyon; Frontiers in Pharmacology; Turkish Neurosurgery; Aging; Oncology Letters; Oncotarget, International Journal of Molecular and Cellular Medicine; Asian Pacific Journal of Cancer Prevention; Journal of Postgraduate Medicine; Future Medicine; Journal of Neuroscience in Rural Practice. Analisando os locais de estudo, 8 artigos foram realizados na China (50.0%), 4 artigos foram desenvolvidos na Turquia (25%), 3 foram realizados na Índia (18.75%) e 1 foi feito nos Estados Unidos da América (6.25%).

**Quadro 1.** Artigos levantados na base de dados PubMed, sobre valor prognóstico da taxa NLR em gliomas.

Pesquisadores	Ano de publicação	Tipo de Estudo	Objetivos do estudo
SUBEIKSHANAN <i>et al</i>	2016	Observacional analítico caso/controle prospectivo	Estabelecer onde o NLR/ ou outra contagem de leucócitos e índices são desarranjados em todos os pacientes com tumores cerebrais intra-axiais malignos e se, a magnitude e direção de tal desarranjo
KAYA <i>et al</i>	2017	Observacional analítico coorte retrospectivo	Teve por objetivo determinar o papel prognóstico dos indicadores de resposta inflamatória sistêmica (SIR), NLR e PLR, em pacientes com glioblastoma.
WANG <i>et al</i>	2017	Observacional analítico coorte retrospectivo	Foi investigado o valor prognóstico de NLRs, PLRs, e LMRs, nos dois pGBM (primário) e sGBM (secundário). As características dos NLRs, PLRs, e LMRs também são descritas aqui, levando em consideração o status da mutação de IDH.
WIENCKE <i>et al</i>	2017	Observacional analítico coorte retrospectivo	Foi calculada a taxa neutrófilo por linfócito (NLR) usando a composição estimada de células derivadas de metilação (mdNLR), visando pesquisar a associação entre defeitos imunes e a sobrevivência em gliomas
WANG <i>et al</i>	2018	Observacional analítico coorte retrospectivo	O estudo objetivou identificar o grau do tumor, subtipo e resultado clínico utilizando marcadores hematológicos, incluindo NLR, PLR, fibrinogen, AGR e PNI entre pacientes com diferentes graus de glioma e subtipos moleculares.
GHANDI <i>et al</i>	2018	Observacional analítico coorte retrospectivo	O presente documento foi feito para acertar a associação plausível de YKL-40, NLR, e PC com o grau do tumor, e avaliar o status deles como marcadores prognósticos independentes em termos de "overall survival" em terapia com pacientes de glioma imaturo
WANG <i>et al</i>	2018	Observacional analítico coorte retrospectivo	Foi investigado se NLR e PLR pré-operatórios são significativamente associados com a sobrevivência de pacientes chineses com glioma
KERMEDERE <i>et al</i>	2019	Observacional analítico coorte retrospectivo	Mostrar como os níveis de marcadores inflamatórios sanguíneos, nomeadamente, NLR, PLR e LMR, mudam em pacientes com glioma e ver se há alguma diferença entre gliomas de baixo grau e gliomas de alto grau.
HUANG <i>et al</i>	2019	Observacional analítico coorte retrospectivo	Foi objetivado analisar o valor do NLR pré-operatório e a dinâmica do NLR no diagnóstico diferencial entre recorrência e pseudo progressão de gliomas de alto grau
ZHANG <i>et al</i>	2019	Observacional analítico coorte retrospectivo	Nós investigamos o valor prognóstico de marcadores hematológicos pré-operatórios (NLR, PLR, MLR, MPV, PDW, e AGR), sozinhos e em combinação com cinco grupos moleculares de gliomas, nos resultados clínicos de um relativo largo coorte (n = 596) de gliomas de grau II-IV
WANG <i>et al</i>	2019	Observacional analítico coorte retrospectivo	Investigar as relações entre as características do tumor e as contagens pré-operatórias de células do sistema imunológico em teste de sangue periférico em pacientes com glioma
YANG <i>et al</i>	2019	Observacional analítico coorte retrospectivo	Foi objetivado identificar o valor preditivo desses fatores prognósticos (NLR, PLR e PNI, p. ex.) em pacientes com glioma
LIANGHUA MA; GUANG LI; MINJIE WEI	2020	Observacional analítico coorte retrospectivo	Buscaram explorar se a taxa NLR e suas mudanças são relacionadas com a recorrência tumoral em pacientes com gliomas de graus II-IV
MERMUT; INANC	2020	Observacional analítico coorte retrospectivo	Pretendeu-se avaliar o valor prognóstico da taxa neutrófilo por linfócito e plaqueta por linfócito em pacientes com glioblastoma multiforme
SHARMA; JAIN; SINHA	2021	Observacional analítico caso/controle retrospectivo	Aprimorar o diagnóstico de glioma, e determinar seu grau e status do IDH no pré-operatório, usando parâmetros inflamatórios periféricos
HAKSOYLER <i>et al</i>	2021	Observacional analítico coorte retrospectivo	Foi almejado explicitar a utilidade prognóstica do NLR em R-GBMs (recorrente) tratados com bevacizumab e irinotecan (BEVIRI) em combinação

Fonte: Autores.

O estudo de Subeikshanan et al. (2016) considerou que um  $NLR > 4$  foi descoberto por ter conotação de pior prognóstico

em pacientes com glioblastoma multiforme (GBM). Porém, não foi claramente estabelecido onde o NLR/ ou outra contagem de leucócitos e índices são desarranjados em todos os pacientes com tumores cerebrais intra-axiais malignos e se, a magnitude e direção de tal desarranjo. Na experimentação, foi conduzido prospectivamente durante um período de 6 meses (outubro de 2014 até março de 2015). O grupo incluiu pacientes de tratamento-imaturo com tumores cerebrais primários no tempo de diagnóstico inicial. Esse grupo incluiu pacientes com tumor intra-axial de baixo e alto grau e tumores extra-axiais benignos. O grupo controle tinha dados pertencentes a 216 indivíduos saudáveis, dos quais 37 eram mulheres. A idade média dos indivíduos neste grupo era 25.95 ( $\pm 7.5$ ) anos. Todos os 70 pacientes no grupo de lesão intra-axial tinham gliomas supratentoriais. Destes, 36 foram eventualmente descobertos em ter GBM (OMS grau IV), 9 tinham lesões grau III, 16 eram gliomas de baixo grau (I e II) e o grau do tumor foi desconhecido para 9 pacientes. O NLR no grupo de tumor foi elevado ( $2.44 \pm 1.90$ ) comparado com o grupo controle ( $1.97 \pm 0.80$ ). Essa elevação mostrou uma tendência na direção de significância estatística ( $t = -0.23$ ,  $P = 0.051$ ). O NLR no grupo de GBM com 36 pacientes ( $2.67 \pm 2.2$ ) foi significativamente elevado em comparação com o grupo controle ( $1.97 \pm 0.84$ ,  $t = -0.97$ ,  $P = 0.028$ ). Por fim, esse estudo provê dados de linha de base sobre desarranjos hematológicos que ocorrem em pacientes com tumores intra-axiais.

A pesquisa de Kaya et al. (2017) teve por objetivo determinar o papel prognóstico dos indicadores de resposta inflamatória sistêmica (SIR), NLR e PLR, em pacientes com glioblastoma. Quanto ao delineamento experimental, os dados foram coletados de pacientes diagnosticados com glioblastoma que foram tratados entre 2011 e 2015 na Universidade Suleyman Demirel, departamento de oncologia radiativa, Isparta, Turquia e no hospital Medicalpark Gazien-tep, Gaziantep, Turquia. NLR foi calculado como a taxa entre a contagem absoluta de neutrófilos e a contagem absoluta de linfócitos. SIR foi considerado presente em pacientes com  $NLR \geq 5$ . Entre os 90 pacientes analisados, 39 (43%) eram mulheres e 51 (57%) eram homens. A idade média dos pacientes era 58.5 anos (alcance: 16-93 anos). Baseado em valores de NLR, a resposta inflamatória sistêmica (SIR) estava presente em 32 (35.6%) pacientes e ausente em 58 (64.4%). "Overall survival" (OS) foi significativamente correlacionado com SIR baseado em NLR ( $P=0.048$ ). Em pacientes SIR negativo (de acordo com o NLR) sobrevivência média foi de  $15.7 \pm 2.5$  meses (95% CI: 10.6-20.7), contra  $11.8 \pm 4.7$  meses (95% CI: 10.4-18.9). Os presentes resultados confirmam que NLR com base em contagens de sangue periférico antes do tratamento pode ser usado como fator prognóstico em pacientes com glioblastoma.

Na análise de Wang et al. (2017), foi investigado o valor prognóstico de NLRs, PLRs, e LMRs, nos dois pGBM (primário) e sGBM (secundário). As características dos NLRs, PLRs, e LMRs também são descritas aqui, levando em consideração o status da mutação de IDH. Foram envolvidos 166 pacientes com glioblastoma multiforme (GBM) no presente estudo, incluindo 70 mulheres e 96 homens. A idade dos pacientes teve alcance de 18 a 80 anos com média de  $52.1 \pm 0.984$  anos. Descobriu-se que o NLR não teve valor prognóstico significativo com glioblastomas [ $12.80$  meses (95% CI 1.91-15.69) contra  $6.03$  meses (95% CI 1.16-10.90);  $p=0.172$  e aqueles no grupo de pGBM [ $13.30$  meses (95% CI 1.91-15.69) contra  $6.03$  meses (95% CI 1.16-10.90);  $p=0.104$ . Entretanto, pacientes que tiveram  $NLR \leq 4$  e eram do grupo que carregava IDH-1<sup>r132H</sup>-wt tiveram melhor prognóstico [ $12.60$  meses (95% CI 10.22-14.98) contra  $5.50$  meses (95% CI 3.40-7.60);  $p=0.004$ . O NLR (HR=1.714, 95% CI 1.026-2.864,  $p=0.039$ ) foi indicado como fator prognóstico independente. Um baixo NLR foi associado com melhor prognóstico apenas no grupo GBM IDH-wt.

No estudo de Wiencke et al. (2017), foi calculada a taxa neutrófilo por linfócito (NLR) usando a composição estimada de células derivadas de metilação (mdNLR), visando pesquisar a associação entre defeitos imunes e a sobrevivência em gliomas. Pacientes foram escolhidos da Universidade da Califórnia São Francisco (nos Estados Unidos da América), setenta e dois casos foram selecionados dos dois subtipos moleculares mais prevalentes de glioma (apenas mutação do IDH ou apenas promotor de mutação TERT). Amostras de sangue foram coletadas em média 100 dias após serem histologicamente diagnosticados. Em resumo, as características dos pacientes usados, foram: total de 72 (100%), idade média de 47 anos, 72% homens e 28% mulheres,

54% gliomas grau II e III e 46% glioblastoma multiforme (BGM) grau IV, 61% mdNLR menor que 4 e 39% mdNLR maior ou igual a 4. Sobrevida média em casos com mdNLR menor que 4 foi de 52 meses em comparação com aqueles de escore do mdNLR elevado; 22 meses. Os escores do mdNLR do paciente aumentaram nos pacientes com tumores de grau IV em comparação com graus II/III. Altas pontuações de mdNLR foram significativamente associadas com tempos de sobrevivência mais curtos.

No trabalho de Wang et al. (2018), o estudo objetivou identificar o grau do tumor, subtipo e resultado clínico utilizando marcadores hematológicos, incluindo NLR, PLR, fibrinogen, AGR e PNI entre pacientes com diferentes graus de glioma e subtipos moleculares. Na experimentação, retrospectivamente, foram envolvidos 706 pacientes com gliomas no hospital Sanbo Brain, de 2008 até 2017. Todos os pacientes passaram por tratamento cirúrgico e tiveram diagnóstico patológico de glioma. "Overall Survival" (OS) (sobrevivência geral) foi calculado da data de cirurgia até a morte ou acompanhamento final em dezembro de 2017. A média de idade dos pacientes foi de 45 (7-80) anos, e 42.4% (299/706) dos pacientes eram mulheres. Existiam 238 (33.7%), 154 (21.8%), e 314 (44.5%) pacientes com gliomas de grau II, III e IV, respectivamente. A média de NLR foi de  $2.39 \pm 1.71$ . Níveis elevados de NLR foram notados em glioblastomas multiformes (GBMs), comparados com gliomas de grau II e III. A "hazards ratio" (HZ) (taxa de riscos), de 95% CI, do NLR foi de 0.41 (0.31-0.54) em todos os gliomas, mas 0.57 (0.41-0.79) em GBMs. Concluindo, percebeu-se que os níveis dos marcadores hematológicos pré-operatórios variam entre os graus de glioma e tem altos valores de previsão para os GBMs. O NLR foi o melhor marcador hematológico sozinho para distinguir o GBM de outros tipos de glioma.

No estudo de Ghandi et al. (2018), o presente documento foi feito para acertar a associação plausível de YKL-40, NLR, e PC com o grau do tumor, e avaliar o status deles como marcadores prognósticos independentes em termos de "overall survival" em terapia com pacientes de glioma imaturo. No experimento, um total de 72 pacientes admitidos para cirurgia com diagnóstico radiológico inicial de glioma suspeito foram admitidos nesse estudo. 23 casos eram isocitrato desidrogenase (IDH) - mutante astrocitomas difusos grau II, 15 casos eram IDH - mutante astrocitomas anaplásicos grau III, 4 casos de oligodendroglioma anaplásico (NOS) e 30 casos de IDH - tipo selvagem glioblastoma grau IV. A idade média foi de 42 anos e o coorte tinha 58 homens e 14 mulheres. Uma média de "overall survival" (OS) (sobrevivência geral) de 30, 15 e 6.5 meses para grau II-IV foi calculada para o coorte. O NLR no grupo controle (n=30) foi de 1.62 (0.87-2.80), nos pacientes com glioma grau II (n=23) o NLR foi 3.2 (1.23-11.50), nos grupos III (n=19) e IV (n=30), foram 4.33 (2.0-15.0) e 5.59 (3.1-18.0), respectivamente. Ao mesmo tempo, a OS dos tumores de grau II-IV foram 40 (16-159), 17 (1-46) e 6.5 (1-39), respectivamente. Além disso, algumas características foram coletadas sobre o ponto de corte no estudo, elas são: ponto de corte de  $>2.775$ , sensibilidade 80.56, especificidade 97.22, LR 29, AUC da ROC 94.17 e p-valor  $<0.0001$ . O marcador foi significativamente correlacionado com o grau do tumor e a OS. De tal maneira, NLR foi independentemente associado com pior sobrevivência (HR 1.1787,  $P=0.0003$ ), assim estabelecendo sua utilidade clínica para o prognóstico de gliomas difusos.

Na análise de Wang et al. (2018), foi investigado se NLR e PLR pré-operatórios são significativamente associados com a sobrevivência de pacientes chineses com glioma. Em escolha dos grupos para o experimento, um total de 112 pacientes com glioma primário que passaram por cirurgia hospitalar entre janeiro de 2010 e setembro de 2013 foram retrospectivamente registrados nesse estudo. O estudo incluiu 70 homens e 42 mulheres com idade média de  $50 \pm 12$  anos. De acordo com a classificação da OMS, 59 pacientes (53%) foram classificados como glioma de baixo grau (I e II) e 53 (47%) como glioma grau alto (III e IV). Dentre todos os pacientes, a média de NLR foi  $3.80 \pm 1.48$ . Um total de 48 pacientes (43%) tinham NLR maior ou igual a 4. Os níveis de NLR aumentaram significativamente quando movimentado de um baixo para um alto grau nos quatro graus da classificação. A média "overall survival" (OS) (intervalo entre diagnóstico histopatológico e a morte ou último acompanhamento), foi significativamente menor para os 48 pacientes com NLR maior ou igual a 4 ( $20.75 \pm 7.68$  meses) do que com pacientes com NLR menor que 4 ( $26.91 \pm 6.91$  meses,  $p < 0.001$ ). Esse estudo descobriu que, entre os pacientes chineses com

glioma, alto NLR foi associado com significativa piora na sobrevivência geral, e que o NLR deve ser um fator prognóstico independente.

Em análise do estudo de Kemerdere et al. (2019), era objetivado mostrar como os níveis de marcadores inflamatórios sanguíneos, nomeadamente, NLR, PLR e LMR, mudam em pacientes com glioma e ver se há alguma diferença entre gliomas de baixo grau e gliomas de alto grau. Em delimitação, dados de pacientes recentemente diagnosticados com glioma, que foram operados entre 2010 e 2017 por um único cirurgião foram recuperados do arquivo. O grupo de pacientes neste estudo incluiu 171 pacientes com média de idade de 38.7 anos (entre 3 até 75 anos). Mulheres e homens foram 84 (49.1%) e 87 (50.9%), respectivamente. Adultos e crianças eram 152 (88.9%) e 19 (11.1%), respectivamente. O diagnóstico histopatológico com graduação foi como segue: grau I em 14 (8.2%), grau II em 81 (47.4%), grau III em 27 (15.8%) e grau IV em 49 (28.7%) pacientes. Visando ter grupos homogêneos, o diagnóstico histopatológico foi dividido em gliomas de baixo grau (grau I e II) com 95 (55.6%) e alto grau (grau III e IV) com 76 (44.4%). Os resultados do NLR foram de  $2.44 \pm 1.16$  em gliomas de baixo grau ( $N = 95$ ) e  $4.72 \pm 4.25$  em pacientes com glioma de alto grau ( $N = 76$ ). No estudo, apenas o aumento na contagem de neutrófilos e a diminuição da contagem de linfócitos alcançou níveis significativos;  $p = 0.00001$  e  $0.02$ , respectivamente. Fora demonstrado que existe uma correlação entre os parâmetros sanguíneos, principalmente NLR, mas não mostrou nada além disso.

Na seguinte investigação de Huang et al. (2019), foi objetivado analisar o valor do NLR pré-operatório e a dinâmica do NLR no diagnóstico diferencial entre recorrência e pseudo progressão de gliomas de alto grau. Para isso foi elaborado o delineamento em que durante julho de 2015 e dezembro de 2017, foram analisados um total de 135 pacientes passando por ressecção tumoral com confirmação patológica de gliomas graus III e IV (OMS). Cada paciente teve completa contagem sanguínea obtida no pré-operatório, antes de pré-tratamento (radioterapia e temozolide), 4 semanas após a conclusão de radioterapia com temozolide (TMZ) e o tempo de diagnóstico como ePD (progressão da doença precoce) ou tratamento completo. O NLR foi calculado em cada ponto pela divisão entre o número de contagem absoluto de neutrófilos pelo número de contagem absoluto de linfócitos. Dos 135 pacientes, 47 foram atribuídos ao grupo aumentado, 68 foram atribuídos ao grupo diminuído, e os outros 20 pacientes foram atribuídos ao grupo estável. A sobrevivência geral foi significativamente menor em  $NLR \geq 4$  ( $N = 65$ ) coorte comparado com  $NLR < 4$  ( $N = 70$ ) ( $p=0.03$ ). Comparado com o grupo de NLR não aumentado, o grupo com NLR aumentado mostrou uma tendência de diminuir a sobrevivência geral, mas não teve uma diferença estatística significativa ( $p=0.06$ ). Pacientes com NLR diminuído mostraram significativamente sobrevivência mais longa do que o grupo não diminuído ( $p < 0,001$ ). Por último, concluindo, foi descoberto que NLR diminuído é um fator prognóstico independente.

No estudo científico de Zhang et al. (2019), nós investigamos o valor prognóstico de marcadores hematológicos pré-operatórios (NLR, PLR, MLR, MPV, PDW, e AGR), sozinhos e em combinação com cinco grupos moleculares de gliomas, nos resultados clínicos de um relativo largo coorte ( $n = 596$ ) de gliomas de grau II-IV. Um total de 592 casos (pacientes adultos, idade  $\geq 16$ ) de gliomas supratentoriais de graus II até IV da OMS foram analisados. A idade média do coorte foi de 42 anos (intervalo interquartil 39-58 anos). Existiram 335 homens (56.6%) e 257 mulheres (43.4%). O estudo coorte incluiu 404 pacientes (68.2%) com gliomas de grau II-III e 188 pacientes (31.8%) com glioma grau IV. A duração média do seguimento foi de 32 meses. Pontos de corte otimizados de NLR foram computados pelo software X-tile. O NLR médio foi de  $3.02 \pm 2.81$ . Análise univariada demonstrou que alto NLR ( $p < 0.001$ ) é associado com sobrevivência mais curta em gliomas de baixo grau. O mais recente, demonstrou que é um fator prognóstico para gliomas de baixo grau independente de idade, extensão de ressecção, e terapias auxiliares. Em gliomas grau IV, apenas o NLR emergiu como significativo fator prognóstico em análises univariada ( $P=0.001$ ) e multivariada ( $P=0.002$ ). A conclusão foi de que NLR é um fator prognóstico independente em glioma grau IV.

Na pesquisa de Wang et al. (2019), investigaram as relações entre as características do tumor e as contagens pré-operatórias de células do sistema imunológico em teste de sangue periférico em pacientes com glioma. No experimento, foram incluídos 260 pacientes de graus II-IV da OMS (69 grau II, 52 grau III e 139 grau IV) que tiveram resultado de teste sanguíneo

periférico pré-operatório do hospital Sanbo como conjunto de treinamento coorte. Além disso, dados de 66 pacientes (9 grau II, 19 grau III e 38 grau IV) do hospital Tiantan foram obtidos para validação coorte. Foi avaliado o ponto de corte ideal dependente do teste log-rank de 3 até 4.5, e o valor de 3.2 com mínimo p-value ( $P=0.0093$ ) foi selecionado como ponto médio para prover informação prognóstica. Pacientes do grupo  $NLR < 3.2$  ( $N = 160$ , sobrevivência média: 784 dias) foram significativamente associados com aumento da "overall survival" (OS) (em português, sobrevivência geral) em relação aos da amostra com  $NLR > 3.2$  ( $N = 48$ , sobrevivência média: 436 dias) em pacientes com glioma do hospital Sanbo. Ademais, os pacientes com maior grau (WHO grade III-IV) também demonstraram resultado similar. Pacientes no grupo com  $NLR < 3.2$  ( $N = 115$ , sobrevivência média: 784 dias) tiveram melhor resultado do que o grupo com  $NLR > 3.2$  ( $N = 40$ , sobrevivência média: 436 dias). Essa avaliação da sobrevivência foi validada em pacientes do hospital Tiantan ( $N = 66$ ), e resultado similar foi detectado. A média de sobrevivência livre de progressão em grupo com  $NLR < 3.2$  foi de 713.5 dias e no grupo com  $NLR > 3.2$  foi de 416.5 dias. Em conclusão, os dados mostraram que o NLR pré-operatório era um fator prognóstico confiável, disponível e efetivo fator prognóstico em pacientes com glioma.

Em pesquisa de Yang et al. (2019), foi objetivado identificar o valor preditivo desses fatores prognósticos (NLR, PLR e PNI, p. ex.) em pacientes com glioma. Os registros médicos de pacientes com gliomas recém diagnosticados que passaram por ressecção de tumor cerebral no "The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University" entre janeiro de 2008 e dezembro de 2012 foram retrospectivamente revisados. "Overall Survival" (OS) foi definido como o intervalo entre a cirurgia e a mortalidade. Os pacientes foram revisados no final do acompanhamento, se mortalidade não ocorreu. A última revisão foi feita em outubro de 2016. Um total de 128 pacientes (71 homens e 57 mulheres) foram incluídos no presente estudo. A média de OS foi de 19 meses. Na última revisão 79/128 pacientes sucumbiram por várias causas. Entre todos os pacientes, 67 casos foram diagnosticados com gliomas de baixo grau (I e II) e 61 casos como gliomas de alto grau (III e IV). Neste coorte, foi identificado que alto NLR era significativamente associado com grau avançado de tumor ( $P < 0.001$ ). Para o NLR um ponto de corte de 2.8 foi definido com o valor máximo de Younden na análise da curva de ROC. Os testes indicaram diferença significativa na média de tempo de OS entre o grupo com NLR alto e baixo ( $22.78 \pm 3.61$  contra  $48.31 \pm 4.01$  meses;  $P < 0.001$ ). O que indicou uma associação marcada por alto NLR e diminuição do tempo de OS. Os resultados indicaram que um alto NLR era um fator de risco independente para taxas de OS em pacientes com glioma.

No estudo de Lianghua Ma, Guang Li, Minjie Wei (2020), buscaram explorar se a taxa NLR e suas mudanças são relacionadas com a recorrência tumoral em pacientes com gliomas de graus II-IV. Para isso foi elaborado o delineamento em que a recorrência do tumor foi avaliada pela taxa sobrevivência livre de progressão (PFS) (em inglês, progression-free survival). PFS foi definida como o intervalo entre o diagnóstico histopatológico na primeira cirurgia e receber, em recorrência, a segunda cirurgia. O presente estudo incluiu 100 pacientes com glioma que atenderam aos critérios de triagem. 52 pacientes eram do sexo masculino e 48 do sexo feminino. 82 pacientes tinham menos que 60 anos de idade e 18 mais que 60 anos de idade. A escala de performance ECOG foi de 0-1 em 80 pacientes e 2-4 em 20 pacientes. 33 pacientes tinham glioma grau II, 27 glioma grau III e 40 glioma grau IV. A taxa PFS em pacientes com alto NLR ( $\geq 4$ ) (média de 9 meses, 95% CI 7.817-10.183) foi mais baixa do que em pacientes com baixo NLR ( $< 4$ ) (média de 23 meses, 95% CI 13.389-32.611 meses). Depois foi descoberto que o PFS é também variável com diferentes mudanças no NLR antes de duas cirurgias. Em pacientes com gliomas grau II-IV, aqueles com dois baixos NLR ( $< 4$ ) em ambas ressecção cirúrgica inicial e secção para recorrência de tumor tiveram o mais longo PSF (média de 24 meses, 95% CI 14.000-34.000 meses). Os pacientes com dois altos NLR ( $\geq 4$ ) em ambas ressecção cirúrgica inicial e secção para recorrência do tumor tiveram o menor PFS (média de 7 meses, 95% CI 4.737-9.263 meses). Nós concluímos que ambos, o NLR básico e as mudanças no NLR podem prever a recorrência do glioma, porém a mudança no NLR é mais precisa do que o NLR básico.

Na pesquisa de Mermut e Inanc (2020), pretendeu-se avaliar o valor prognóstico da taxa neutrófilo por linfócito e

plaqueta por linfócito em pacientes com glioblastoma multiforme. No delineamento experimental, 122 pacientes com GBM foram admitidos em nossa instituição entre os anos de 2011-2018 por motivos de radioterapia pós-operatória. Setenta e cinco deles tinham as condições para serem analisados. "Overall survival" foi definido de cirurgia até a morte ou último contato. Entre os 75 pacientes analisados, 28 (37%) eram mulheres e 47 (63%) eram homens. A média de idade dos pacientes era de  $58.0 \pm 13.02$  anos (alcance: 19-78) e a média de seguimento foi  $12.0 \pm 12.95$  (6-84) meses. Em nosso estudo, ponto de corte de NLR em 4, foi descoberto como significativo por criação da curva de ROC.  $NLR > 4$  estava presente em 53 (71%) dos pacientes e  $NLR < 4$  em 22 (29%) dos pacientes. A média de OS foi significativamente menor em pacientes com  $NLR > 4$  (11 contra 17 meses) ( $p = 0.010$ ). Em análise de OS em 1 ano, o  $NLR > 4$  continha 45 pacientes, enquanto  $NLR \leq 4$  continha 76 pacientes. Em análise de OS em 2 anos, o  $NLR > 4$  continha 7 pacientes e o  $NLR \leq 4$  continha 41. Ao final, foi concluído que alto valor de NLR pré-operatório é indicador prognóstico significativo para pacientes com GBM.

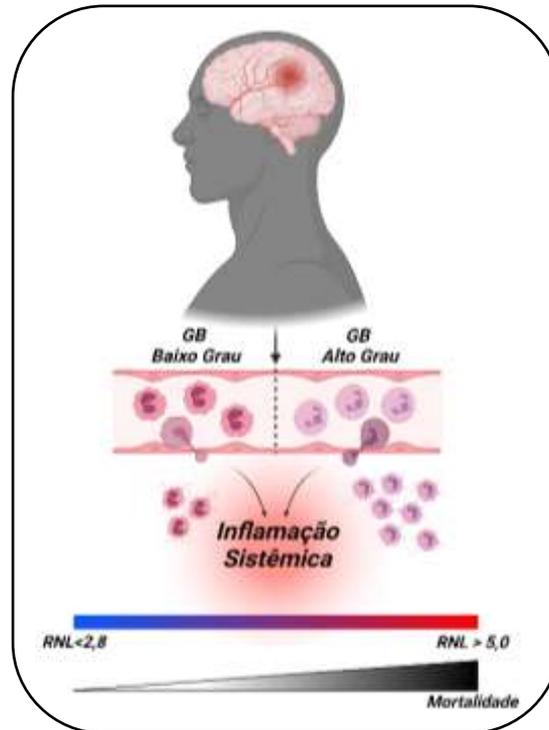
No estudo de Sharma, Jain e Sinha (2021), buscou-se aprimorar o diagnóstico de glioma, e determinar seu grau e status do IDH no pré-operatório, usando parâmetros inflamatórios periféricos. Cento e cinquenta e quatro pacientes com glioma, 58 com meningioma, 36 com neuroma e 107 saudáveis do grupo controle foram incluídos neste estudo. A idade média para pacientes com glioma foi de 42 anos. O grupo de glioma consistiu em 86 (55.84%) homens e 68 (44.16%) mulheres. Os pacientes com glioma, foram depois classificados como grau I em 26 (16.84%), grau II em 38 (24.67%), grau III em 32 (20.78%), e grau IV em 58 (37.66%) pacientes. Os níveis de NLR entre os gliomas e grupo controle foram: grupo controle com NLR de 1.52 (0.42-4.36), glioma grau I com 1.59 (0.48-7.23), glioma grau II com 1.80 (0.44-4.33), glioma grau III com 2.01 (1.28-7.23) e glioma grau IV com 3.57 (1.38-15.04). Nos gliomas de grau II-IV a média de NLR nos tipos de IDH selvagem e mutante, foram, respectivamente: 1.41 e 1.82 no de grau II, 2.01 e 2.41 no de grau III e 3.47 e 3.97 no de grau IV. NLR demonstrou a maior acurácia para diagnosticar GBM, deve prever o grau do glioma, e também tem o valor diagnóstico máximo em diferenciar GBM IDH-selvagem e GBM IDH-mutante.

Na pesquisa de Haksoyler et al. (2021), foi almejado explicitar a utilidade prognóstica do NLR em R-GBMs (recorrente) tratados com bevacizumab e irinotecan (BEVIRI) em combinação. Retrospectivamente foram procurados os registros de pacientes com R-GBM tratados com BEVIRI entre julho de 2011 e agosto de 2017 e encontrados 103 pacientes. A idade média era de 51 anos (alcance: 18-77 anos). O estudo consistiu em sua maioria por homens ( $n = 67$ ; 65.8%) e KPS de 90-100 ( $n = 60$ ; 58.3%) dos pacientes. Foi analisada a curva ROC para investigar um ponto de corte para acessibilidade de um link significativo entre valores de pre-BEVIRI NLR e os resultados de "Overall Survival" (OS) (sobrevivência geral), que significou um ponto de corte ideal de 3.04. De acordo, os pacientes foram estratificados em dois grupos: baixo NLR ( $NLR < 3.04$ ) e alto NLR ( $NLR \geq 3.04$ ). O grupo de baixo NLR teve significativamente tempos de OS mais longos que o grupo de alto NLR (15.8 contra 9.3 meses;  $p = 0.015$ ). Os resultados das análises multivariadas descobriram o L-NLR como a única variável independente que se conectou de forma robusta com resultados de OS significativamente superiores em pacientes com R-GBM tratados com protocolo BEVIRI, como utilizado aqui. Os resultados da presente análise de corte retrospectiva sugeriram que as medidas de NLR elevadas no pré-tratamento foram conectadas com tempo de sobrevida significativamente diminuído em pacientes com R-GBM tratados com BEVIRI de resgate.

#### 4. Considerações Finais

Por conseguinte, é assertivo que uma alta taxa de NLR sugere um pior prognóstico em pacientes com gliomas. Tal afirmativa parte de duas considerações importantes: (1) a taxa varia de acordo com o grau do glioma, sendo que gliomas de alto grau (III e IV) têm, na maioria dos casos, NLR maior que os gliomas de baixo grau (I e II) e (2) a sobrevivência geral dos indivíduos com baixo NLR é consideravelmente maior que naqueles com alto (Figura 2).

**Figura 2:** Sumarização da NLR como marcador prognóstico para tumores do tipo glioblastomas de baixo e alto grau. Created by BioRender.com.



Fonte: Autores (2022).

Para fins de exemplificação matemática, 9 estudos assumiram pontos de corte do NLR entre 2.8 e 5.0. Dentre os resultados relacionados com a sobrevivência geral dos pacientes, foi feita uma divisão entre o tempo de sobrevivência daqueles acima do corte de NLR escolhido e o tempo de sobrevivência daqueles abaixo do corte para cada estudo. Em média, pacientes abaixo do ponto de corte de NLR tiveram sobrevivência maior que aqueles acima.

Quanto à sua aplicabilidade na prática médica, o NLR pode servir como um biomarcador de prognóstico de baixo custo. Isto pois, para a coleta de dados, basta que seja realizado um teste de sangue de rotina. Além disso, essa contagem de elementos sanguíneos é predominantemente automatizada, o que diminui as chances de surgirem eventuais resultados falsos.

Em perspectivas futuras, é necessário que mais estudos sejam realizados buscando a obtenção de um valor de corte do NLR em comum. Visto que, é insuficiente saber que há um valor prognóstico, sem que seja possível mensurá-lo. Também, é almejado que tal componente seja disseminado nas grandes áreas da oncologia e neurologia, a fim de que mais profissionais tenham acesso a essa peça complementar valiosa.

## Referências

- Ary, A., & Gunver, F. (2019). Comparison of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio in patients with thyroiditis and papillary tumors. *Journal of International Medical Research*, 47(5), 2077-2083. <https://doi.org/10.1177/0300060519838392>
- Chovanec, M., Cierna, Z., Miskovska, V., Machalekova, K., Kalavska, K., Rejlekova, K., Svetlovska, D., Macak, D., Spanik, S., Kajo, K., Babal, P., De Giorgi, U., Mego, M., & Mardiak, J. (2018). Systemic immune-inflammation index in germ-cell tumours. *British Journal of Cancer*, 118(6), 831-838. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.460>
- Gandhi, P., Khare, R., Gulwani, H., & Kaur, S. (2018). Circulatory YKL-40 & NLR: Underestimated Prognostic Indicators in Diffuse Glioma. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 7(2), 111-118. <https://doi.org/10.22088/IJMCM.BUMS.7.2.111>
- Grier, J. T., & Batchelor, T. (2006). Low-Grade Gliomas in Adults. *The Oncologist*, 11(6), 681-693. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-681>
- Haksoyler, V., Bensen, A. A., Koseci, T., Olgun, P., Bayram, E., & Topkan, E. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio is prognostic in recurrent glioblastoma multiforme treated with bevacizumab plus irinotecan. *Future Medicine*, 15(11), 851-859. <https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0271>

- Huang, Y., Ding, H., Wu, Q., Li, Z., Li, H., Li, S., Xie, C., & Zhong, Y. (2019). Neutrophil-lymphocyte ratio dynamics are useful for distinguishing between recurrence and pseudoprogression in high-grade gliomas. *Dovepress*, *11*, 6003-6009. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S202546>
- Kaya, V., Yildirim, M., Yazici, G., Yalçın, A. Y., Orhan, N., & Guzel, A. (2017). Prognostic Significance of Indicators of Systemic Inflammatory Responses in Glioblastoma Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *18*(12), 3287-3291. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.12.3287>
- Kemerdere, R., Akgun, M. Y., Toklu, S., Alizada, O., & Tanriverdi, T. (2019). Preoperative systemic inflammatory markers in low- and high-grade gliomas: A retrospective analysis of 171 patients. *Heliyon*, *5*(5), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01681>
- Ma, L., Li, G., & Wei, M. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Its Changes are Related to Grade II-IV Glioma Recurrence. *Dovepress*, *12*, 9429-9434. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S267523>
- Margetts, J., Ogle, L. F., Chan, S. L., Chan, A. W. H., Chan, K. C. A., Jamieson, D., Willoughby, C. E., Mann, D. A., Wilson, C. L., Manas, D. M., Yeo, W., & Reeves, H. L. (2017). Neutrophils: driving progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma? *British Journal of Cancer*, *118*(2), 248-257. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.386>
- Mermut, O., & Inanc, B. (2020). The Effect of Indicators of Systemic Inflammatory Response on Survival in Glioblastoma Multiforme. *Turkish Neurosurgery*, *30*(5), 658-665. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.27068-19.1>
- Ocana, A., Nieto-Jiménez, C., Pandiella, A., & Templeton, A. J. (2017). Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Molecular Cancer*, *16*(137), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0707-7>
- Ostrom, Q. T., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2020). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-Oncology*, *22*(1), iv1-iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>
- Sharma, G., Jain, S. K., & Sinha, V. D. (2021). Peripheral Inflammatory Blood Markers in Diagnosis of Glioma and IDH Status. *Thieme*, *12*(01), 88-94. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721166>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2021). Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(1), 1-27. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- Stupp, R., Brada, M., van den Bent, M., Tonn, J., & Pentheroudakis, G. (2014). High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, *25*(3), iii93-iii101. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl050>
- Subeikshanan, V., Dutt, A., Basu, D., Tejus, M., Maurya, V., & Madhugiri, V. (2016). A prospective comparative clinical study of peripheral blood counts and indices in patients with primary brain tumors. *Journal of Postgraduate Medicine*, *62*(2), 86-90. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.180551>
- The Cancer Genome Atlas Research Network. (2013). Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*, *455*(506), 1061-1068. <https://doi.org/10.1038/nature07385>
- Wang, J., Xiao, W., Chen, W., & Hu, Y. (2018). Prognostic significance of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with glioma. *EXCLI Journal*, *17*, 505-512. <https://doi.org/https://10.17179/excli2017-978>
- Wang, P., Meng, Z., Song, H., Yao, K., Duan, Z., Yu, C., Li, S., & Yan, C. (2018). Preoperative Changes in Hematological Markers and Predictors of Glioma Grade and Survival. *Frontiers in Pharmacology*, *9*(886), 1-7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00886>
- Wang P., Song H., Cai H., Kong L., Yao K., Jiang T., Li S., Yan C. (2017). Preoperative inflammation markers and IDH mutation status predict glioblastoma patient survival. *Oncotarget*, *8*(30), 50117-50123. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15235>
- Wang, Z., Zhang, C., Liu, Y., Wang, Z., & Jiang, T. (2019). Peripheral blood test provides a practical method for glioma evaluation and prognosis prediction. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *25*(8), 876-883. <https://doi.org/10.1111/cns.13120>
- Wiencke, J. K., Koestler, D. C., Salas, L. A., Wiemels, J. L., Roy, R. P., Hansen, H. M., Rice, T., McCoy, L. S., Bracci, P. M., Molinaro, A. M., Kelsey, K. T., Wensch, M. R., & Christensen, B. C. (2017). Immunomethylomic approach to explore the blood neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in glioma survival. *Clinical Epigenetics*, *9*(1), 10-21. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0316-8>
- Yang, T., Mao, P., Chen, X., Niu, X., Xu, G., Bai, X., & Xie, W. (2018). Inflammatory biomarkers in prognostic analysis for patients with glioma and the establishment of a nomogram. *Oncology Letters*, *17*(2), 2516-2522. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9870>
- Zhang, Z., Zhan, Y., Zhang, F., Yu, B., Ji, Y., Zhou, J., Bai, Y., Wang, Y., Wang, L., Jing, Y., Duan, W., Sun, C., Sun, T., Zhao, H., Li, K., Wang, W., Li, R., Sun, H., Zhai, G., Wang, S., Wei, X., Yang, B., Yan, D., Liu, X., & Wang, W. (2019). Prognostic value of preoperative hematological markers combined with molecular pathology in patients with diffuse gliomas. *Aging*, *11*(16), 6252-6272. <https://doi.org/10.18632/aging.102186>