



ARTIGO ORIGINAL

Papel prognóstico da relação neutrófilo-linfócito no carcinoma espinocelular da laringe: uma metanálise[☆]

Yahui Zhao, Jiangbo Qin *, Zhaofeng Qiu, Jianzhou Guo e Wei Chang

Changzhi Medical College Affiliated Peace Hospital, Changzhi, China

Recebido em 8 de agosto de 2020; aceito em 23 de setembro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma de células laringeas;
Relação neutrófilo-linfócito;
Sobrevida global;
Sobrevida livre de doença;
Metanálise

Resumo

Introdução: Novas evidências sugerem que a relação neutrófilo-linfócito está associada ao prognóstico de vários carcinomas, mas a relação neutrófilo-linfócito no carcinoma espinocelular da laringe ainda permanece controversa.

Objetivo: Esclarecer a eficácia prognóstica da relação neutrófilo-linfócito no carcinoma espinocelular de laringe.

Método: De acordo com as diretrizes de metanálise, conduzimos uma busca nas bases de dados Embase, PubMed, e Cochrane Library. A relação neutrófilo-linfócito de pacientes com carcinoma espinocelular de laringe foi avaliado com a diferença de médias padronizadas e intervalo de confiança. A sobrevida global, sobrevida livre de doença e sobrevida livre de progressão de pacientes com carcinoma espinocelular de laringe foram expressas pelo método da diferença de médias padronizadas e intervalo de confiança. A razão de risco do intervalo de confiança 95% foi usada como um índice de avaliação para pacientes com carcinoma espinocelular de laringe.

Resultados: Oito estudos, que incluíram 1.780 pacientes, usaram uma variedade de valores finais diferentes para classificar a relação neutrófilo-linfócito (intervalo de 1,78-4,0). Entre os oito estudos que relataram a razão de risco de sobrevida global, o maior valor médio foi de 2,72 e 2 de 4 estudos relataram resultados com sobrevida livre de doença. O valor crítico de relação neutrófilo-linfócito e deterioração da sobrevida global (razão de risco = 1,68, intervalo de confiança 95% 1,43-1,99, $p < 0,001$), sobrevida livre de doença (razão de risco = 2,09,

[☆] Como citar este artigo: Zhao Y, Qin J, Qiu Z, Guo J, Chang W. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio to laryngeal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:717-24.

* Autor para correspondência.

E-mail: 2292534784@qq.com (J. Qin).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

intervalo de confiança 95% 1,62-2,6, $p < 0,001$) e sobrevida livre de progressão (razão de risco = 1,92, intervalo de confiança 95% 1,75-2,10, $p < 0,001$) foi associado com carcinoma espinocelular de laringe. A relação neutrófilo-linfócito tem valor prognóstico para carcinoma espinocelular de laringe.

Conclusão: Os resultados da metanálise mostraram que o aumento da relação neutrófilo-linfócito estava relacionado ao mau prognóstico do carcinoma espinocelular de laringe. A relação neutrófilo-linfócito pode servir como um biomarcador custo-efetivo de prognóstico do carcinoma espinocelular de laringe. Entretanto, mais estudos prospectivos de alta qualidade são necessários para avaliar a sua praticabilidade.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A incidência de carcinoma espinocelular (CEC) de laringe é a segunda maior entre os tumores malignos depois do câncer não cervical. Cerca de 1.700.000 casos são relatados por ano no mundo e cerca de 90.000 pacientes morrem devido a CEC laríngeo. Diferentes grupos étnicos, países, idades e gêneros apresentam diferentes taxas de morbidade.¹ Embora o seu mecanismo fisiopatológico ainda não esteja totalmente claro, sabe-se que fumo, álcool, poluição do ar, HPV e outros fatores podem induzir o desenvolvimento do CEC de laringe. O seu tratamento é muitas vezes frustrante devido à sua apresentação em diferentes estadiamentos clínicos, formas de comportamento e prognóstico. Embora a terapia multimodal, inclusive cirurgia, radioterapia e quimioterapia, tenha melhorado, ela ainda é decepcionante em decorrência das características da estrutura anatômica e da falta de prognóstico.² É necessário identificar biomarcadores para sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida livre de doença (SLD) em pacientes com carcinoma espinocelular da laringe. Na prática clínica, o prognóstico de curto e de longo prazo do carcinoma espinocelular da laringe depende de seu estágio clínico, metástase a distância, tamanho do tumor primário e envolvimento linfático. Como diferentes estádios têm sua própria característica, isso por si só não é suficiente para prever o prognóstico e o risco de recorrência do carcinoma espinocelular da laringe. Nos últimos anos, o prognóstico do carcinoma espinocelular da laringe por meio de índices laboratoriais sanguíneos tem sido foco de pesquisas, com envolvimento na ocorrência, desenvolvimento, invasão e metástases.³ Alguns marcadores inflamatórios laboratoriais foram identificados como marcadores prognósticos para tipos específicos de câncer, como neutrófilos granulados, linfócitos T, linfócitos B, células proeminentes, células *natural killer* e mastócitos, entre outros.⁴ Esses fatores inflamatórios produzem quimiocinas, mediadores inflamatórios e citocinas e suas interações tumor-hospedeiro levam a respostas inflamatórias sistêmicas. Recentemente, um valor alto na relação neutrófilo-linfócito (RNL) tem se mostrado importante fator prognóstico no câncer colorretal, câncer de mama, carcinoma de células renais e câncer de ovário.⁵ Entretanto, o estabelecimento do prognóstico do carcinoma espinocelular da laringe através da RNL elevada

permanece controverso. Bojaxhiu, que estudou os níveis de RNL em 186 pacientes com carcinoma espinocelular da laringe, concluiu que a RNL elevada (RNL > 3,28) estava associada à sobrevida global (SG) e não tinha qualquer correlação com a sobrevida livre de recorrência local (SLR) local, respectivamente.⁶ Chen acredita que a RNL pré-operatória (RNL > 2,45) esteja significativamente associada à sobrevida e à progressão tumoral em pacientes com carcinoma espinocelular da laringe, o que pode ser um indicador prognóstico independente para SG e SLP no pós-operatório do CEC de laringe.⁷ Além disso, a RNL (> 1,85) dos estudos de Song apresentou uma correlação significativa com a SLP, mas nenhuma correlação com a SG.⁸ Devido ao fato de diferentes estudos mostrarem diferentes valores críticos ótimos para a RNL, os resultados finais podem ser afetados. Portanto, a elevação da RNL como preditor de recorrência no carcinoma espinocelular da laringe e fator prognóstico do CEC de laringe ainda é incipiente. O objetivo desta metanálise é esclarecer o seu real valor no prognóstico dessa condição clínica.

Método

Estratégia de busca na literatura

Foram incluídos neste estudo artigos obtidos da literatura sobre fatores prognósticos e fatores de recorrência do carcinoma espinocelular da laringe e RNL. Para evitar a omissão de artigos originais, usamos bases de dados e palavras-chave para uma pesquisa abrangente. As bases de dados usadas foram Embase, PubMed e The Cochrane Library, com as palavras-chave incluindo "*laryngeal carcinoma*", "*Neoplasms Laryngeal*", "*Laryngeal Neoplasm*", "*Larynx Neoplasms*", "*Neoplasm Larynx*", "*Laryngeal Cancer*", "*Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio*", "*neutrophil to lymphocyte ratio*", "*neutrophils*", "*lymphocytes*", "*NLR*". Foram usados os operadores booleanos AND ou OR; a data limite dos artigos foi definida como maio de 2020. Ao mesmo tempo, exploramos as referências dos artigos para evitar perda de literatura relevante. Pesquisamos o título e o resumo do artigo para excluir artigos não relevantes ou repetidos e fizemos a leitura completa, nos que poderiam incluir carcinoma espinocelular da laringe e RNL.

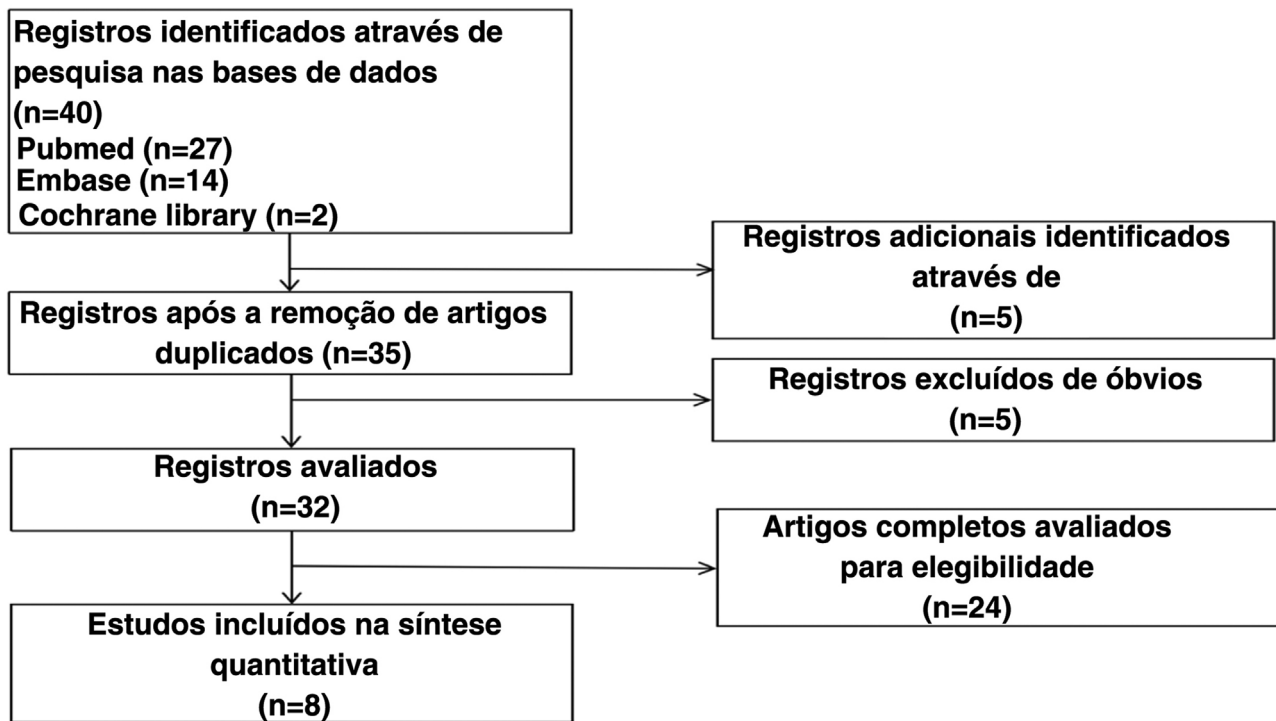


Figura 1 Fluxograma de triagem da literatura.

Critérios de inclusão e exclusão da literatura

Dois autores (ZFQ e WC) revisaram e recuperaram estudos originais em toda a literatura, as discordâncias foram discutidas ou tiveram a intervenção de um terceiro pesquisador (JBQ). Desenvolvemos critérios detalhados de inclusão e exclusão. Critérios de inclusão: 1) todos os estudos deveriam conter uma relação entre os níveis de RNL no sangue periférico pré-operatório e o prognóstico do carcinoma espinocelular da laringe. As intervenções incluíram cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou terapia combinada com dados relevantes de sobrevida. 2) os dados para o prognóstico deveriam incluir a razão de risco (RR) e IC de 95% ou SG, SLP, SLD. 3) os sujeitos dos estudos eram todos humanos; todos os artigos foram escritos em língua inglesa. 4) para todos os participantes com carcinoma espinocelular da laringe foram excluídos possíveis fatores predisponentes (por exemplo, tumor, câncer de esôfago etc.) ou pacientes em uso de medicamentos-alvo que poderiam estar associados ao desenvolvimento de carcinoma espinocelular da laringe. Critérios de exclusão: 1) literatura duplicada, relatos de caso, artigos em outra língua que não a inglesa, resumos, artigos de conferências encontrados no banco de dados; 2) o plano de tratamento do estudo foi diferente do plano de tratamento relatado acima; 3) doença simples, que não fosse objeto de estudo do carcinoma espinocelular da laringe.

Extração de dados

Foram extraídos os valores dos níveis da RNL, ano de publicação, tamanho da amostra, idade (média \pm desvio-padrão), tabagismo, consumo de álcool, seguimento e SG, SLR, SLD do carcinoma espinocelular da laringe.

Na revisão sistemática, dois revisores (ZFQ e WC) fizeram a avaliação de acordo com a escala de Newcastle-Ottawa (NOS).⁹ O escore mais alto foi 9 e um escore > 5 foi considerado de alta qualidade. Caso surgisse alguma ambiguidade, ela era avaliada por um terceiro revisor (JBQ). Usamos o *software* Review Manager 5.3 para a metanálise. A seleção do modelo de efeito foi feita de acordo com o valor de P do teste de qui-quadrado. A avaliação do tamanho da heterogeneidade da literatura foi feita com base nos valores de I^2 . A variação do I^2 foi considerada alta na faixa 75%-100%; média em 50%-75%; e de baixa heterogeneidade em 25%-50%; variações menores foram consideradas sem heterogeneidade. O $I^2 > 50\%$ é um modelo de efeito fixo e $I^2 < 50\%$ é um modelo de efeito aleatório. A análise de sensibilidade foi obtida com a remoção de cada um dos itens individuais e seu peso no efeito total.

Resultados

Dos estudos incluídos e após a avaliação de qualidade, recuperamos 40 estudos originais, que exploraram estratégias

Tabela 1 Características e resultados da avaliação de qualidade para cada publicação incluída

Estudo	Ano	País	Etnia	Pacientes (Homem/Mulher)	Idade (faixa etária)	Resultado	Seguimento (meses)	Localização primária			Ponto de corte	Escore NOS
Chen et al. ⁷	2018	China	Ásia	361(353/8)	60(35-87)	SG SLP	47(4-98)	280 (77,56%)	70 (19,39%)	11 (3,05%)	2,45	7
Song et al. ⁸	2019	China	Ásia	137(133/4)	62(40-84)	SG SLR	47(2-111)	Glótica:61(44,5%) Supraglótica e subglótica:76(55,4%)	2,96	8		
Tu et al. ¹⁰	2015	China	Ásia	141(137/4)	59(36-87)	SG SLD	51(5-102)	24(17%)	113(80,2%)	4(2,8%)	2,17	8
Zhou et al. ¹¹	2019	China	Ásia	232(192/40)	63(39-81)	SG SLD	27,3 ± 18,6	68(29,3%)	152(65,2%)	12(5,2%)	2,38	7
Fu et al. ¹²	2016	China	Ásia	420(413/7)	60 ± 9,1(33-84)	SG CSS		198 47,1 4%)	206(49,04%)	16(3,82%)	2,59	8
Wong et al. ¹³	2016	Reino Unido	Europa	140(121/19)	66(36-92)	SG SLD	41,5(2-103)				<1,78 2,41 3,10 >3,10	5
Wang et al. ¹⁴	2016	China	Ásia	120(118/2)	60,6 ± 8,6(40-81)	SG SLP	40,1 ± 14,9	52(43,33%)	63(52,50%)	5(4,17%)	2,79	6
Aires et al. ¹⁵	2018	Turquia	Ásia	229(221/8)	59(31-88)	SG SLD SLP	39,5(1-107)	79(40,97%)	82(50,93%)		4	6

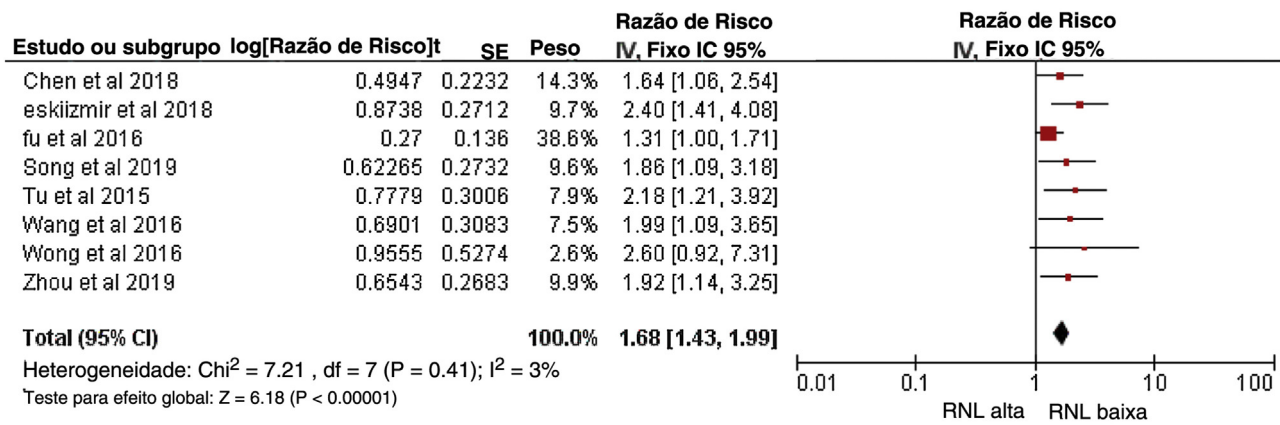


Figura 2 Taxa de sobrevivência global e relação RNL no CEC de laringe.

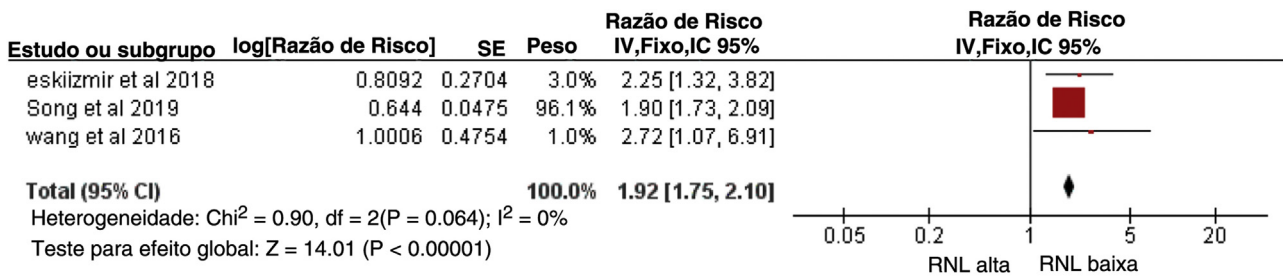


Figura 3 Relação entre SLD e RNL no CEC de laringe.

através do uso das bases de dados eletrônicas. Após as exclusões por duplicação, ausência de dados originais relacionados à busca, baixo escore na escala NOS, 8 artigos foram incluídos na revisão.^{7,10-16} O processo de recuperação de artigos é mostrado na figura 1 e as características básicas detalhadas da literatura são apresentadas na tabela 1.

Resultados de metanálise

Foi feita uma metanálise da taxa de sobrevivência global e da relação RNL em pacientes com CEC de laringe. Os resultados do gráfico em *forest plot* de 8 estudos sobre a razão de risco da sobrevivência global para a RNL são mostrados na figura 2.^{7,10-16} A metanálise concluiu que a sobrevivência global (SG) do CEC de laringe está correlacionada à RNL. A RR foi de 1,68 (IC95%=1,43-1,99), o que foi estatisticamente significativo. Devido à baixa heterogeneidade do estudo ($I^2 = 5$), o modelo de efeito fixo foi usado na figura 2.

Metanálise da relação entre SLR e RNL em pacientes com CEC de laringe

Os resultados de três estudos sobre a relação entre SLR e RNL no carcinoma espinocelular da laringe podem ser vistos na figura 3.^{13,14,16} A metanálise mostrou que a SLR do carcinoma espinocelular da laringe está relacionada à RNL, isto é, RR = 1,92 (IC 95%, 1,75-2,10; $p < 0,001$), com significância estatística; foi usado um modelo de efeito fixo devido à baixa heterogeneidade do estudo ($I^2 = 0$).

Metanálise da relação entre SLD e RNL em pacientes com CEC de laringe

Os resultados de quatro estudos sobre a relação entre SLD e RNL no CEC de laringe são mostrados na figura 4.^{10,11,13,16} A metanálise mostrou que a SLD do carcinoma espinocelular da laringe estava relacionada à RNL, isto é, RR = 2,09 (IC 95% 1,62-2,69; $p < 0,001$), com significância estatística; foi

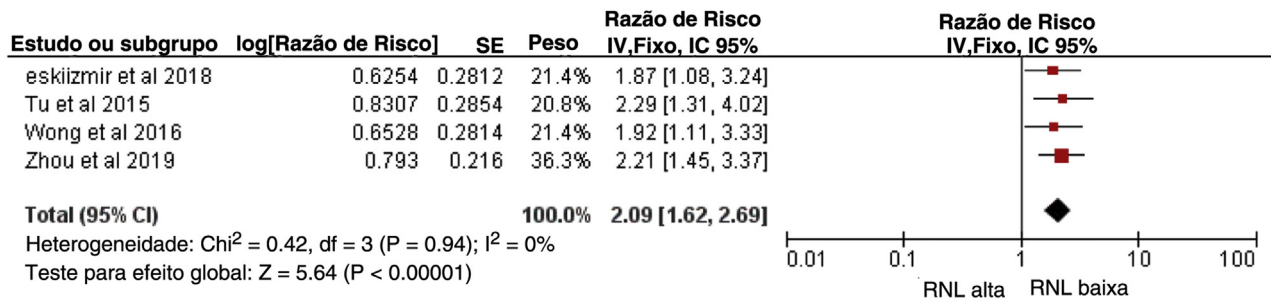


Figura 4 Razão SLR e RNL no CCEL.

usado um modelo de efeito fixo devido à baixa heterogeneidade do estudo ($I^2 = 0$), como mostrado na figura 4.

Avaliação de qualidade

Os resultados da avaliação do nível de qualidade da literatura estão resumidos na tabela 1. A avaliação classificou o nível de qualidade estatística de três estudos como alto, quatro estudos como médio e um como baixo.

Discussão

Para demonstrar o valor prognóstico da RNL alta no pré-operatório de carcinoma espinocelular da laringe, fizemos uma metanálise através de pesquisa e triagem da literatura publicada. Foram incluídos 8 estudos e 1.780 pacientes e o valor clínico da RNL alta no pré-operatório em relação ao prognóstico do carcinoma espinocelular da laringe foi avaliado. Nosso estudo mostrou que a RNL alta no pré-operatório estava associada com a SG, SLD e SLP do carcinoma espinocelular da laringe e a RNL foi um bom marcador prognóstico do CEC de laringe.

Uma série de estudos da literatura tem confirmado que a RNL tem efeitos prognósticos preditivos em outros tipos de câncer, como câncer de mama, carcinoma de células renais, câncer colorretal, mieloma etc. A relação entre SG, SLD, SLR e a RNL do carcinoma espinocelular (CEC) da laringe em nosso estudo também é consistente.

O mecanismo prognóstico da RNL alta no pré-operatório na SG, SLD e SLP do carcinoma espinocelular da laringe não é claro. Um possível mecanismo seria o envolvimento dos neutrófilos na resposta imune coletiva. Ele apresenta diferentes efeitos em diferentes estágios do tumor.¹⁷ É uma importante linha de defesa na prevenção de infecções e como anti-inflamatório, pode também promover invasão tumoral e metástase. Isso pode estar associado à presença de fenótipos anti-inflamatórios (N1) e pró-inflamatórios (N2) nos

neutrófilos. O tipo N2 tem um nível alto de arginase 1 (arginase1, ARG1), que pode induzir a produção de enzimas NO, que inibem a atividade antitumoral das células CD8T e promovem o desenvolvimento do tumor.¹⁸ Outro mecanismo são os linfócitos T, que têm mais tipos e funções e desempenham um papel importante na resposta inflamatória. Ela é dividida em quatro tipos: *killing*, inibição, indução de hipersensibilidade auxiliar e tardia.¹⁹ Diferentes tipos de tumores têm antígenos específicos e podem ser reconhecidos e destruídos por linfócitos T.²⁰ A inflamação relacionada ao tumor maligno inibe a imunidade antitumoral e promove o crescimento tumoral e metástase através da mobilização de células T reguladoras e ativação de quimiocinas. Portanto, a RNL pode ser considerada como um indicador clínico potencial entre linfócitos e neutrófilos.²¹ Além disso, é um indicador de baixo custo, prontamente disponível e eficaz na clínica diária, torna-se o marcador prognóstico de maior potencial para o carcinoma espinocelular de laringe.²²

Além disso, 6 dos 8 artigos em nosso estudo eram da China e não havia análise de agrupamento regional; portanto, poderia haver viés de seleção. A maioria dos casos de carcinoma espinocelular da laringe é de pacientes do sexo masculino, determinado principalmente pelas características da doença em si, pode haver viés de seleção por sexo; além disso, o ponto de corte da RNL necessitaria ser verificado por diferentes métodos no estudo incluído. Devido à influência de muitos fatores, como país, região, instituição e assim por diante, os valores de corte são diferentes, o que torna seu padrão de referência inconsistente. Como diferentes valores de corte dificultam a conclusão, a fim de obter a melhor faixa de corte, definimos a faixa entre 1,78 e 4 (7 valores estavam entre 2 e 3 e apenas um valor chegava a 4). Valores de corte inconsistentes podem apresentar um viés de seleção. Em pesquisas futuras, precisamos definir um escopo unificado para facilitar a análise estatística de *Big Data*. Alguns estudos recentes têm demonstrado que outros fatores inflamatórios, como a proteína C-reativa,

podem ter significado pré-clínico no carcinoma espinocelular da laringe. Ainda não está claro se a RNL interage com outros fatores inflamatórios, é necessária uma verificação adicional pelo *Big Data*. Além disso, a correlação entre a RNL e algumas doenças clínicas, como doença cardíaca coronariana e síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono, também necessitariam de verificação clínica adicional.

Apesar das limitações acima, nossa metanálise apresenta muitas vantagens. Em primeiro lugar, nossos dados passaram por uma análise de fator único e multivariada. A RNL alta no pré-operatório apresentou boa significância prognóstica em pacientes com carcinoma espinocelular da laringe e evitou a influência de outras relações de fatores inflamatórios. Além disso, a RNL é um índice laboratorial de baixo custo, fácil de obter e é comum na prática clínica. Nosso estudo também determina um bom preditor prognóstico do carcinoma espinocelular da laringe. Como apresentamos relativamente poucos estudos prospectivos, mais dados clínicos do *Big Data* são necessários para demonstrar com maior ênfase a importância prognóstica da RNL na triagem de pacientes de alto risco com carcinoma espinocelular da laringe.

Conclusão

O aumento da RNL estava relacionado ao mau prognóstico do CEC de laringe. A RNL pode servir como um biomarcador de prognóstico custo-efetivo do mau prognóstico do CEC de laringe. Mais estudos prospectivos de alta qualidade são necessários para avaliar a praticabilidade da RNL no CEC de laringe.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio do Projeto Second Chunhui da Universidade de Medicina (QDZ201925), o projeto de pesquisa científica da Comissão de Saúde da Província de Shanxi em 2019 é financiado pela Comissão de Saúde da Província de Shanxi (2019141), e o Innovation Project of Shanxi Provincial Excellent Graduate Students de 2019 é financiado pelo Departamento de Educação da Província de Shanxi (2019SY534).

Referências

- Liu YP, Ma L, Wang SJ, Chen YN, Wu GX, Han M, et al. Prognostic value of lymph node metastases and lymph node ratio in esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36:155-9.
- Marchi F, Missale F, Incandela F, Filaurio M, Mazzola F, Mora F, et al. Prognostic Significance of Peripheral T-Cell Subsets in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2019;4:513-9.
- Rachidi S, Wallace K, Wrangle JM, Day TA, Alberg AJ, Li Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and overall survival in all sites of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1068-74.
- Sheng X, Zhang H, Ge P, Chen L, Zhang S. A retrospective study of the prognostic significance of preoperative plasma fibrinogen, mean platelet volume, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Med Sci Monit*. 2019;25:4527-34.
- Cai H, Zhang ZH, Zhou YJ, Liu J, Chen HQ, Lin RY. The prognostic value of preoperative plasma fibrinogen and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Ear Nose Throat J*. 2021;100:731-6.
- Bojaxhiu B, Templeton AJ, Elicin O, Shelan M, Zaugg K, Walser 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;13:216.
- Chen L, Zeng H, Yang J, Chen L, Zeng H, Yang J, et al. Survival and prognostic analysis of preoperative inflammatory markers in patients undergoing surgical resection for laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18:816.
- Song S, Chen H, Dong W, Zhou H. The prognostic value of preoperative derived neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients undergoing total laryngectomy with laryngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2019;139:294-8.
- Sumner WA, Stokes WA, Oweida A, Berggren KL, McDermott JD, Raben D, et al. Survival impact of pre-treatment neutrophils on oropharyngeal and laryngeal cancer patients undergoing definitive radiotherapy. *J Transl Med*. 2017;15:168.
- Tu XP, Qiu QH, Chen LS, Luo XN, Lu ZM, Zhang SY, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic marker in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2015 Oct 20;15:743.
- Zhou T, Yu ST, Chen WZ, Xie R, Yu JC. Pretreatment albumin globulin ratio has a superior prognostic value in laryngeal squamous cell carcinoma patients: a comparison study. *J Cancer*. 2019;10:594-601.
- Fu Y, Liu W, OuYang D, Yang A, Zhang Q. Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predicts Long-term Survival in Patients Undergoing Total Laryngectomy With Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: A Single-center Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2689.
- Wong BY, Stafford ND, Green VL, Greenman J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1: E1903-8.
- Wang J, Wang S, Song X, Zeng W, Wang S, Chen F, et al. The prognostic value of systemic and local inflammation in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncotargets Ther*. 2016;9:7177-85.
- Aires FT, Dedivitis RA, Kulcsar MAV, Ramos DM, Cernea CR. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018;38:31-7.
- Eskiizmir G, Uz U, Onur E, Ozyurt B, Karaca Cikrikci G, Sahin N, et al. The evaluation of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and derived neutrophil-lymphocyte ratio in patients with laryngeal neoplasms. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85: 578-87.
- Kara A, Guven M, Demir D, Yilmaz MS, Gundogan ME, Genc S. Are calculated ratios and red blood cell and platelet distribution width really important for the laryngeal cancer and precancerous larynx lesions. *Niger J Clin Pract*. 2019;22:701-6.
- Xun Y, Wang M, Sun H, Shi S, Guan B, Yu C. Prognostic Analysis of Preoperative Inflammatory Biomarkers in Patients With Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Ear Nose Throat J*. 2020;99:371-8.
- Melinceanu L, Lerescu L, Tucureanu C, Caras I, Pitica R, Sarafoleanu C, et al. Serum perioperative profile of cytokines in patients with squamous cell carcinoma of the larynx. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;40:143-50.

20. Riva G, Boita M, Corvino A, Sensini M, Peruzzetto D, Chiusa L, et al. Nasal and Tracheal Cytological Changes After Total Laryngectomy in Long-Term Survivors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126:124–31.
21. Wensch C, Werkgartner T, Sailer H, Patruta S, Krause R, Daxboeck F, et al. Effect of preoperative prophylaxis with filgrastim in cancer neck dissection. *Eur J Clin Invest.* 2000;30:460–6.
22. Faden H, Hong JJ, Ogra PL. Interaction of polymorphonuclear leukocytes and viruses in humans: adherence of polymorphonuclear leukocytes to respiratory syncytial virus-infected cells. *J Virol.* 1984;52:16–23.