



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

CHIARA PADILHA COSTA

**ASSOCIAÇÃO DO PERFIL HEMATOLÓGICO PRÉ-OPERATÓRIO E  
FATORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS DO CÂNCER COLORRETAL**

PELOTAS

2013

CHIARA PADILHA COSTA

**ASSOCIAÇÃO DO PERFIL HEMATOLÓGICO PRÉ-OPERATÓRIO E  
FATORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS DO CÂNCER COLORRETAL**

Dissertação de Mestrado submetido ao Programa  
de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento  
da Universidade Católica de Pelotas.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Gonzalez

PELOTAS

2013

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço imensamente à minha família pelo suporte dado nos momentos difíceis. De forma especial agradeço ao meu esposo Márcio, meus filhos: Frederico, Enrico e Leonardo (que mesmo no ventre já está sofrendo as consequências) pela paciência e compreensão nos momentos de ausência. Também um agradecimento especial à minha orientadora Maria Cristina pela tolerância e apoio sem limites.

## SUMÁRIO

<b>PARTE I – Projeto de Pesquisa</b> .....	5
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	7
<b>2.1 Geral</b> .....	7
<b>2.2 Específicos</b> .....	7
<b>3 HIPÓTESES</b> .....	7
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	8
<b>5 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	11
<b>6 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	12
<b>6.1 Coleta de Dados</b> .....	12
<b>6.2 Seleção de Pacientes</b> .....	13
6.2.1 Critérios de Inclusão .....	13
6.2.2 Critérios de Exclusão .....	13
<b>6.3 Avaliação do Comitê de Ética</b> .....	13
<b>6.4 Análise de Dados</b> .....	14
<b>6.5 Cronograma/Orçamento</b> .....	14
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	15
<b>PARTE II – Artigo Científico</b> .....	18
<b>Introdução</b> .....	21
<b>Material e métodos</b> .....	23
<b>Resultados</b> .....	25
<b>Discussão</b> .....	26
<b>Conclusão</b> .....	29
<b>Referências</b> .....	36

## **PARTE I**

### PROJETO DE PESQUISA

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal representa a segunda causa de morte por câncer nos Estados Unidos, sendo que em 2008 o estudo de Ferlay et al. estimou cerca de 600.000 mortes/ano no mundo por esta patologia<sup>1</sup>. No Brasil representa a terceira neoplasia mais comum no sexo masculino e a segunda nas mulheres, sendo o risco estimado, para ano de 2012, de cerca de 30.000 novos casos<sup>2</sup>. A mortalidade por câncer colorretal vem diminuindo nos últimos anos provavelmente devido ao diagnóstico mais precoce e a melhor qualidade do tratamento<sup>3</sup>.

Embora a ressecção cirúrgica seja o tratamento preferencial em câncer colorretal, a identificação de fatores prognósticos adversos é importante para determinação de tratamentos adjuvantes, como a quimioterapia. Diversos estudos têm abordado a associação entre trombocitose (plaquetas > 450.000/mm<sup>3</sup>)<sup>4-7</sup>, relação neutrófilos/linfócitos (NLR)<sup>8-10</sup> e relação plaquetas/linfócitos (PLR)<sup>8,11</sup> com malignidade.

A trombocitose tem sido considerada um fator preditivo de menor sobrevida em vários tipos de câncer, devido à interação entre as plaquetas e as células tumorais. Tem sido observado que pacientes que tem valores elevados de PLR e NLR também podem apresentar pior evolução oncológica<sup>8, 9, 11</sup>.

Existem diversas hipóteses para este fato, dentre as quais cabe ressaltar que as plaquetas e neutrófilos produzem fatores inflamatórios angiogênicos e mitogênicos que podem promover o crescimento tumoral e o aumento da permeabilidade vascular, possibilitando extravasamento de células tumorais e formação de metástases<sup>8,12</sup>. Outro fato importante está associado à resposta antitumoral linfocitária, cuja ação consiste na morte celular citotóxica e produção de citocinas que inibem a proliferação e atividade metastática do tumor<sup>10</sup>.

O presente estudo pretende analisar de forma retrospectiva a associação entre os parâmetros hematológicos, descritos acima, e fatores clínico-patológicos do câncer colorretal.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Determinar se a trombocitose, a PLR e a NLR apresentam associação com fatores clínico-patológicos de pior prognóstico em câncer colorretal.

### **2.2 Específicos**

- Avaliar a associação entre o nível de invasão tumoral e trombocitose, PLR e NLR.
- Avaliar a associação entre o comprometimento linfonodal e trombocitose, PLR e NLR.
- Avaliar a associação entre o número de linfonodos comprometidos e trombocitose, PLR e NLR.
- Avaliar a associação entre grau histológico da lesão e trombocitose, PLR e NLR.
- Avaliar a associação entre invasão linfática, venosa e neural com trombocitose, PLR e NLR.

## **3 HIPÓTESES**

- A trombocitose, a PLR e a NLR serão diretamente proporcionais à invasão tumoral da parede.
- A trombocitose, a PLR e a NLR serão diretamente proporcionais ao número de linfonodos comprometidos.
- A trombocitose, a PLR e a NLR serão diretamente proporcionais ao grau histológico da lesão.
- A trombocitose, a PLR e a NLR serão diretamente proporcionais à invasão linfática, venosa e neural.

#### 4 REVISÃO DE LITERATURA

A presente revisão buscou encontrar estudos que caracterizassem a associação entre trombocitose, PLR e NLR com câncer colorretal.

A busca foi feita nas bases de dados do PubMed e foi através dos descritores:

Thrombocytosis OR trombocitose OR neutrophil lymphocyte ratio OR platelet lymphocyte ratio OR razão plaquetas linfócitos OR razão neutrófilos linfócitos

AND câncer OR neoplasia OR tumor

A busca resultou em 2445 artigos.

Sendo então realizada novo cruzamento de dados da pesquisa acima com o descritor “colorectal” que resultou em 77 artigos e destes foram selecionados 32 para fundamentação teórica.

A revisão foi complementada com artigos considerados relevantes que constavam nas referências dos artigos selecionados, através dos sites do Instituto Nacional do Câncer (INCA), American Society of Hematology (ASH), Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO).



AUTOR/TÍTULO/ANO/REVISTA	CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO	OBJETIVOS	RESULTADOS	OBSERVAÇÕES
Kandemir et al. , 2005 Prognostic Significance of Thrombocytosis in Node-negative Colon Cancer The Journal of International Medical Research	Estudo retrospectivo Pacientes com câncer colorretal estágio II (linfonodo negativo) 198 pacientes	Identificar a associação de trombocitose com pior sobrevida.	Prevalência de 12,1% de trombocitose . Houve uma maior sobrevida dos pacientes sem trombocitose . Correlaciona também o grau de invasão da parede e invasão linfática com trombocitose.	Utilizou um valor de plaquetas 400.000/mm <sup>3</sup> para definir trombocitose Usou um teste de correlação e não associação para variáveis dicotômicas.
Bonardi et al., 2010 Trombocitose como Fator Prognóstico no Câncer Colorretal Rev bras Coloproct	Estudo retrospectivo 243 pacientes submetidos a cirurgia por câncer colorretal Brasil	Identificar o significado da trombocitose pré operatória no prognóstico de pacientes com câncer colorretal.	A prevalência de trombocitose foi de 32,1%. houve associação significativa de trombocitose com óbitos , recidiva tumoral, presença de metástases e estadiamentos mais avançados.	Utilizou um grupo controle para definir o valor de trombocitose (350.000/mm <sup>3</sup> ).
Nyasavajjala et al., 2010 Is there a role for pre-operative thrombocytosis in the management of colorectal cancer? International Journal of Surgery	Estudo retrospectivo 629 pacientes Reino Unido	Avaliar associação de trombocitose pré-operatório e fatores prognósticos do câncer colorretal.	A prevalência foi de 8,1%. Não mostrou associação de trombocitose e diferença na sobrevida. Houve associação de estadiamento , invasão linfonodal e vascular com pior sobrevida.	Utilizou como trombocitose valor >450.000/mm <sup>3</sup> . Não descreve associação dos fatores clínico-patológicos de pior prognóstico à trombocitose.
Sasaki et al., 2012 Impact of Preoperative Thrombocytosis on the Survival of Patients with Primary Colorectal Cancer World J Surg	Estudo retrospectivo 636 pacientes Japão	Avaliar a associação da contagem pré-operatória de plaquetas e progressão tumoral metástases, recidiva e desfecho dos pacientes.	A prevalência foi de 12,1%. Trombocitose foi associada com grau de invasão tumoral de parede, linfonodal e metástases. A sobrevida foi significativamente menor nos pacientes com trombocitose .	Utilizou valores de 370.000/mm <sup>3</sup> para definir trombocitose segundo os valores adotados na instituição . Fez sub-análise com outros grupos de valores de plaquetas >400.000 e >450.000 , somente mostrou melhor sobrevida no grupo que adotou plaquetas <370.000.
Ding et al. 2010 Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer Int J Colorectal Dis	Estudo retrospectivo 141 pacientes estágio IIA	Investigar a significância prognóstica do NLR em pacientes com estagio IIA de CCR submetidos a ressecção curativa	Um NLR elevado foi preditor de pior sobrevida em pacientes estágio IIA.	Lança hipótese sobre quimioterapia adjuvante em estagio IIA com NLR elevado para mudança de prognostico.

AUTOR/TÍTULO/ANO/REVISTA	CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO	OBJETIVOS	RESULTADOS	OBSERVAÇÕES
Kish et al. 2009 Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Survival in Patients with Colorectal Liver Metastases Treated with Systemic Chemotherapy	Estudo retrospectivo 290 pacientes Houston Pacientes com câncer colorretal com metástases hepáticas submetidos a ressecção e quimioterapia ou somente quimioterapia	Avaliar se o NLR é um preditor de resposta à quimioterapia em pacientes com câncer colorretal metastático submetidos à quimioterapia	O NLR elevado foi um preditor de pior sobrevida independente do tratamento com quimioterapia exclusiva ou submetidos à quimioterapia e após ressecção . A normalização do NLR com a quimioterapia foi um preditor de melhor sobrevida	Este estudo associa o NLR como preditor de resposta terapêutica .
Chua et al. 2011 Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Chemotherapy Outcomes in Patients with Advanced Colorectal Cancer	Estudo retrospectivo 349 pacientes Canadá Pacientes com câncer colorretal metastático submetidos à quimioterapia paliativa	Associar o NLR à resposta quimioterápica e a sobrevida	O NLR elevado foi um preditor de pior sobrevida e oNLR normalizado após um ciclo de quimioterapia foi associado a uma maior sobrevida livre de doença.	Este estudo associa o NLR a sobrevida e como preditor de resposta ao tratamento
Lee et al. 2013 Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy	Estudo retrospectivo 174 pacientes Coreia Pacientes com câncer gástrico avançado submetidos à quimioterapia (FOLFOX)	Avaliar a associação do NLR e PLR pré-tratamento em pacientes com câncer gástrico avançado com o desfecho clínico e como preditor de resposta à quimioterapia	O NLR elevado foi associado a pior sobrevida. O PLR não teve associação significativa com a sobrevida . A normalização do NLR e PLR após 1 ciclo de quimioterapia foi associado a maior sobrevida livre de doença e maior sobrevida global.	População difere da proposta no estudo.
Kwon et al. , 2012 Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer	Estudo retrospectivo 200 pacientes Coreia Pacientes com cancer colorretal	Avaliar a associação do NLR e PLR a sobrevida dos pacientes com câncer colorretal submetidos a ressecção cirúrgica	O NLR e PLR elevados foram associados a pior sobrevida	População semelhante aquela proposta no presente estudo.

## 5 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A associação entre trombocitose e malignidade tem sido reconhecida há cerca de um século (Riess, 1872). Estudos indicam que um terço de todos os pacientes oncológicos apresentam trombocitose no momento do diagnóstico, e 40% dos pacientes com trombocitose podem apresentar neoplasia<sup>13</sup>. Vários trabalhos tem abordado a associação entre trombocitose e fatores de mau prognóstico, incluindo alteração de sobrevida, em pacientes com diversos tipos de câncer<sup>7, 14, 15</sup>.

As plaquetas podem interagir negativamente com as células tumorais por produzirem fatores pró-inflamatórios e fatores de crescimento que propiciam o desenvolvimento tumoral, aumento da permeabilidade vascular e a angiogênese. Dentre estes fatores estão o fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>6</sup>.

Entretanto, em câncer colorretal tem sido observado uma divergência nos resultados apresentados na literatura, inclusive havendo variação na metodologia adotada para definir os valores plaquetários diagnósticos de trombocitose<sup>7,12,15,16</sup>. Neste contexto cabe ressaltar o trabalho desenvolvido por Sasaki et al.<sup>15</sup> que utilizaram quatro diferentes valores plaquetários para estudar a associação entre trombocitose e fatores prognósticos. Apenas o grupo que apresentava contagem de plaquetas inferior a 370.000/mm<sup>3</sup> com prevalência de 12,1%, mostrou associação significativa com maior sobrevida. Neste estudo apenas 19 pacientes apresentaram valores de plaquetas acima de 450.000/mm<sup>3</sup>, o equivalente a 2,9% de prevalência sem apresentar associação com sobrevida.

No estudo realizado por Nyasavajjala et al.<sup>16</sup>, utilizando valores superiores a 450.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> para definir trombocitose, foi observado uma prevalência de apenas 8,1%, não sendo possível associar trombocitose aos fatores prognósticos.

Sendo assim, ainda que vários estudos tenham abordado a associação entre trombocitose e fatores prognósticos, permanecem divergências entre os dados citados.

A PLR aumentada também tem sido relatada como um fator de risco independente associado a redução da sobrevida em câncer pancreático e colorretal<sup>17, 18</sup>. Porém, no trabalho desenvolvido por Lee et al.<sup>8</sup> não foi observado associação representativa entre a PLR e a sobrevida dos pacientes com câncer

gástrico, enquanto que a NLR apresentou uma associação significativa com a presença de metástases e a sobrevida destes pacientes neste estudo.

Asher et al.<sup>19</sup>, em seu estudo com câncer de ovário, determinaram que a PLR pré-operatória foi mais representativa que a NLR para avaliação de sobrevida dos pacientes.

Em pacientes com câncer colorretal que apresentavam apenas metástases hepáticas submetidos à quimioterapia neoadjuvante, a NLR pré-operatória elevada foi um fator preditivo de pior sobrevida<sup>20</sup>, ressaltando sua importância como um marcador para monitorar resposta precoce e prognóstico neste grupo.

Ainda em câncer colorretal, Chua et al.<sup>9</sup> evidenciaram a NLR elevada como um preditor negativo de resposta à quimioterapia. Os mesmos autores também relataram que pacientes com NLR baixa antes da quimioterapia apresentaram uma maior sobrevida ( $p < 0,0001$ ). (anexo 1-tabela de estudos)

Tendo em vista o exposto, o presente estudo pretende avaliar de forma concomitante os fatores hematológicos acima descritos, a fim de identificar possíveis associações entre estes e aspectos clínico-patológicos em pacientes com câncer colorretal.

## **6 MATERIAL E MÉTODOS**

### **6.1 Coleta de Dados**

Os dados serão coletados no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Pelotas por médicos. Inicialmente no laboratório de patologia, onde serão avaliados todos os laudos anatomopatológicos das cirurgias de cólon e reto no período de 1º de janeiro de 2008 até 31 de dezembro de 2012. Os laudos serão analisados segundo o sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer*<sup>21</sup> (anexo 1), para definir o nível da invasão de parede (T), estado linfonodal (N) quanto à positividade e negatividade e quanto ao número de linfonodos avaliados, presença de metástase (M) quando descrita no anatomopatológico, bem como a presença de invasão vascular /linfática/neural, grau histológico e tipo histológico.

Os dados hematológicos pré-operatórios serão obtidos através de prontuários do SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatístico) e de arquivos do Serviço de

Análise Bioquímica da mesma Instituição. O hemograma pré-operatório será aquele mais próximo à data da cirurgia, realizado até 90 dias prévios a esta. Os serão tabulados conforme tabela em anexo (anexo 2).

## **6.2 Seleção de Pacientes**

### **6.2.1 Critérios de Inclusão**

- Pacientes com idade superior a 18 anos.
- Ter neoplasia de colón e/ou reto confirmado por histologia.
- Todos pacientes operados na instituição (Hospital Santa Casa de Misericórdia de Pelotas), no período de primeiro de 1° de janeiro de 2008 até 31 de dezembro de 2012.
- Possuir prontuários médicos.
- Possuir hemograma até 90 dias prévios à cirurgia.

### **6.2.2 Critérios de Exclusão**

- Apresentar outro tumor sincrônico descrito no anatomopatológico.
- Ter realizado quimioterapia ou radioterapia neoadjuvante.
- Apresentar neoplasia de canal anal.

## **6.3 Avaliação do Comitê de Ética**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas (Anexo 3).

Neste protocolo de pesquisa são respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução Nº 196 de 10 de Outubro de 1996. Será assegurado a confidencialidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados. Não haverá aplicação de TCLE uma vez que o projeto contempla apenas busca de informações em banco de dados.

#### 6.4 Análise de Dados

Será utilizado o programa Epiinfo 6.0. para dupla digitação dos dados, com posterior validação da digitação. A análise será realizada com a utilização do STATA 12.

Inicialmente será testada a distribuição das variáveis para escolha dos testes estatísticos adequados. A amostra será caracterizada quanto à presença dos fatores hematológicos e características do tumor e posteriormente, será avaliada a associação dos fatores hematológicos com as características tumorais. Esta associação será através de testes de  $X^2$  entre os fatores clínico-patológicos e trombocitose ou diferença de médias do PLR ou NLR e as categorias dos fatores clínico-patológicos. A análise multivariada será realizada utilizando modelo de regressão logística, tendo como desfecho tumor avançado e como variáveis independentes, variáveis demográficas e fatores hematológicos.

Para todas as análises será considerado estatisticamente significativo um  $p < 0,05$ .

#### 6.5 Cronograma/Orcamento

Atividades	Jul.	Ago.	Set.	Out.
Envio de material ao CEP	x			
Coleta de dados	x	x		
Tabulação e análise dos dados		x	x	
Redação do texto				x
Apresentação e envio para publicação				x

Despesas de custeio	Quantidade	Individual (R\$)	Total (R\$)
Material de Consumo (clipes, grampos, lápis, borrachas e canetas).	-	-	50,00
Xerox dos questionários (cada um com uma folha)	295	0,20	59,00
Total (R\$)			109,00

Os recursos para o desenvolvimento deste projeto serão inteiramente de responsabilidade dos pesquisadores.

## REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;127(12):2893-917. Epub 2011/02/26.
2. Cancer IIND. Estimativa 2012 - Incidência de Câncer No Brasil. 2012 [cited 2013]; Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(4):212-36. Epub 2011/06/21.
4. Skoda RC. Thrombocytosis. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2009:159-67. Epub 2009/12/17.
5. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Pinol M, Julian JF, Broggi M, Escola D, et al. Platelet count and survival in patients with colorectal cancer--a preliminary study. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;79(5):916-8. Epub 1998/06/03.
6. Matowicka-Karna J, Kamocki Z, Polinska B, Osada J, Kemonia H. Platelets and inflammatory markers in patients with gastric cancer. *Clinical & developmental immunology*. 2013;2013:401623. Epub 2013/04/05.
7. Bonardi RA, Graciosa K, Melchiorretto EF, Furlani LF, Sartor MC, Baldin Jr A. Trombocitose como fator prognóstico no câncer colorretal. *Rev bras Coloproct*. 2010;30(2):128-33.
8. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, Kim MC, Kim KH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC cancer*. 2013;13:350. Epub 2013/07/24.

9. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2011;104(8):1288-95. Epub 2011/03/31.
10. Ding PR, An X, Zhang RX, Fang YJ, Li LR, Chen G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *International journal of colorectal disease*. 2010;25(12):1427-33. Epub 2010/09/08.
11. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology*. 2012;23(4):265-73. Epub 2012/10/25.
12. Kandemir EG, Mayadagli A, Karagoz B, Bilgi O, Turken O, Yaylaci M. Prognostic significance of thrombocytosis in node-negative colon cancer. *The Journal of international medical research*. 2005;33(2):228-35. Epub 2005/03/26.
13. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis Associated with Malignant Disease. *Archives of internal medicine*. 1964;114:497-500. Epub 1964/10/01.
14. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1996;9(9):1826-30. Epub 1996/09/01.
15. Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E, Kitayama J. Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2012;36(1):192-200. Epub 2011/11/03.
16. Nyasavajjala SM, Runau F, Datta S, Annette H, Shaw AG, Lund JN. Is there a role for pre-operative thrombocytosis in the management of colorectal cancer? *Int J Surg*. 2010;8(6):436-8. Epub 2010/08/06.



17. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *American journal of surgery*. 2009;197(4):466-72. Epub 2008/07/22.
18. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2012;17(3):216-22. Epub 2012/03/20.
19. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2011;13(7):499-503. Epub 2011/07/22.
20. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK, Vauthey JN. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(3):614-22. Epub 2009/01/09.
21. Greene FL, Sobin LH. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. *Journal of surgical oncology*. 2009;99(5):269-72. Epub 2009/01/27.

**PARTE II**

ARTIGO CIENTÍFICO

Formatado conforme a Revista Brasileira de Cancerologia

## ASSOCIAÇÃO DO PERFIL HEMATOLÓGICO PRÉ-OPERATÓRIO E FATORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS DO CÂNCER COLORRETAL

Autores:

Chiara Padilha Costa<sup>1</sup>

Márcio Valério Costa<sup>2</sup>

Tiane Ferreira de Castro<sup>3</sup>

João Pedro Mussi Laydner<sup>4</sup>

Gustavo Gonçalves Terra<sup>4</sup>

Maria Cristina Gonzalez<sup>5</sup>

Os autores não possuem conflitos de interesse

Correspondência:

Chiara Padilha Costa

[chiara.padilha@bol.com.br](mailto:chiara.padilha@bol.com.br)

Rua XV de Novembro 1100, Pelotas – RS – Brasil

Telefone: (+55 53) 32274708

---

<sup>1</sup>Mestranda no Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas, RS

<sup>2</sup> Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento Universidade Católica de Pelotas

<sup>3</sup> Doutorando no Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas – Fisiologia Animal Comparada da Fundação Universidade de Rio Grande

<sup>4</sup>Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, RS

<sup>5</sup>Pós-doutorado, Professora adjunta do Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas, RS

## Resumo

O objetivo deste estudo foi determinar se a trombocitose, a relação plaquetas-linfócitos (PLR) e a relação neutrófilos-linfócitos (NLR) mostravam associação com fatores clínico-patológicos (invasão tumoral da parede, invasão linfonodal, presença de metástases, estadiamento e invasão linfática, vascular e neural) de pior prognóstico em pacientes portadores de câncer colorretal. Foi realizado um estudo retrospectivo avaliando os pacientes submetidos à cirurgia colorretal, com diagnóstico de câncer colorretal, no período de 1º de janeiro de 2008 até 31 de dezembro de 2012. Foram analisados 128 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Foi definido como trombocitose a contagem de plaquetas acima de  $450.000/\text{mm}^3$ . Valores de NLR superiores a 3 e de PLR iguais ou superiores a 150 foram considerados de risco. Não foi possível evidenciar nesta amostra associação significativa entre trombocitose,  $\text{NLR} > 3$  ou  $\text{PLR} \geq 150$  com os fatores clínico-patológicos de pior prognóstico no câncer colorretal. Foi encontrada uma associação paradoxal entre NLR e a invasão vascular, linfática e neural, pois os pacientes com  $\text{NLR} > 3$  tiveram menor invasão, ao contrário do que seria esperado. O tamanho da amostra e uma coleta retrospectiva podem ter sido as causas da falta de associação encontradas neste estudo.

## Introdução

O câncer colorretal (CCR) representa a segunda causa de morte por câncer nos Estados Unidos, sendo que em 2008 o estudo de Ferlay et al. estimou cerca de 600.000 mortes/ano no mundo por esta patologia<sup>1</sup>. No Brasil representa a terceira neoplasia mais comum no sexo masculino e a segunda nas mulheres, sendo o risco estimado, para ano de 2012, de cerca de 30.000 novos casos<sup>2</sup>. A mortalidade por CCR vem diminuindo nos últimos anos provavelmente devido ao diagnóstico mais precoce e a melhor qualidade do tratamento<sup>3</sup>.

Embora a ressecção cirúrgica seja o tratamento preferencial em CCR, a identificação de fatores prognósticos adversos é importante para determinação de tratamentos adjuvantes, como a quimioterapia. Diversos estudos tem abordado o papel da trombocitose (definida como plaquetas  $>450.000/\text{mm}^3$ )<sup>4-7</sup>, relação neutrófilos/linfócitos (NLR)<sup>8-10</sup> e relação plaquetas/linfócitos (PLR)<sup>8, 11</sup> como fatores prognósticos em diversas malignidades.

A trombocitose tem sido considerada um fator preditivo de menor sobrevida em vários tipos de câncer, devido à interação entre as plaquetas e as células tumorais. Porém alguns estudos no CCR são conflitantes, tanto nos seus resultados como nos valores adotados para definir trombocitose<sup>7, 12-14</sup>

Também tem sido observado que pacientes que tem valores elevados de PLR e NLR também podem apresentar pior evolução oncológica<sup>8, 9, 11, 15</sup>.

O sistema TNM é um dos principais sistemas de estadiamento do CCR e decisões como a radicalidade da cirurgia, a indicação da terapia adjuvante e o prognóstico destes pacientes dependem destas características. Entretanto, ainda existe um índice de recidivas alto baseado nesta classificação. Desta forma, é

necessário o estabelecimento de outros marcadores que auxiliem a detectar casos de mau prognóstico para determinar sua intervenção precoce.

O objetivo deste artigo é determinar, em conjunto, se a trombocitose, a PLR e a NLR apresentam associação com fatores clinico-patológicos de pior prognóstico em pacientes com câncer colorretal e assim, poderiam atuar como marcadores auxiliares na decisão terapêutica.

## Material e métodos

Os dados foram coletados no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, de maneira retrospectiva. Foram avaliados todos os laudos anatomopatológicos das cirurgias de câncer de cólon e reto realizadas no período de 1º de janeiro de 2008 até 31 de dezembro de 2012. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico comprovado histologicamente de câncer colorretal no período acima citado, possuir prontuário médico na instituição, ter hemograma prévio a cirurgia até 90 dias prévios a esta. Foram excluídos pacientes com tumores sincrônicos, aqueles que realizaram quimioterapia e/ou radioterapia neoadjuvante, pacientes com neoplasia de canal anal e pacientes cujo anatomopatológico não possuía dados suficientes para permitir sua classificação. Os laudos foram analisados segundo o sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer*<sup>16</sup>, para definir o nível da invasão de parede (T), estado linfonodal (N) quanto à positividade e negatividade e quanto ao número de linfonodos avaliados, presença de metástase (M) quando descrita no anatomopatológico, bem como a presença de invasão vascular, linfática ou neural, grau e tipo histológico.

O hemograma pré-operatório escolhido foi aquele mais próximo à data da cirurgia, realizado até 90 dias prévios a esta. O valor adotado para definir trombocitose foi igual ou superior a 450.000/mm<sup>4</sup>. Foi adotado o ponto de corte de NLR superior a 3 para definir NLR de risco na avaliação de fatores prognósticos do CCR, visto este valor já ter sido estabelecido em artigos prévios<sup>15,17</sup>. O PLR igual ou superior a 150 foi considerado de risco, baseado no trabalho de He et al<sup>17</sup> que mostrou que valores abaixo deste nível tinham melhor prognóstico.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, sob o protocolo 204/2013 ata 111.

Para a análise dos dados, foi utilizado o programa Epiinfo 6.0 para dupla digitação dos dados e sua posterior validação. Foi utilizado o programa StataCorp11.2 para a análise dos dados. A análise bivariada foi realizada através do teste chi-quadrado exato de Fischer, analisando a associação da presença de trombocitose,  $NLR > 3$  e  $PLR \geq 150$  com os fatores clínico-patológicos:

- grau de invasão da parede pelo tumor (T), que foi subdividido em grupos T inicial (T1 e T2) e T avançado (T3 e T4);
- invasão linfonodal (N) foram avaliados pacientes N1 e N2 (invasão presente) versus N0 e Nx (invasão ausente ou desconhecida);
- presença de metástases descritas (M1) versus ausência descrita (Mx);
- estadiamento, tendo sido agrupados os estágios I e II (inicial) versus estágio III e IV (avançado).
- estadiamento revisado: considerando estágio II apenas aqueles estágios II com 12 ou mais linfonodos avaliados e negativos. Os demais estágios permaneceram inalterados;
- presença ou não de invasão vascular, linfática ou neural.

Para todos os testes foi considerado estatisticamente significativo um  $p < 0,05$ .



## Resultados

Foram realizadas, no período estudado, 227 cirurgias de câncer colorretal nesta instituição, sendo que 128 atenderam a todos os critérios de inclusão no estudo.

As características do grupo estão na tabela 1. Os pacientes apresentavam idade média de 64 anos, com distribuição semelhante entre os sexos feminino e masculino. A grande maioria (89,8%) dos indivíduos era de cor branca. O tipo histológico mais comum foi adenocarcinoma, 98,4% dos eventos. A localização mais comum foi no reto-sigmóide. Na classificação TNM, a maioria dos pacientes apresentavam T3, N0, Mx, estágio II. O grau de diferenciação do tumor mais frequente foi grau 2 (moderadamente diferenciado).

As características hematológicas do grupo encontram-se na tabela 2. Apenas 13,3% dos indivíduos apresentavam trombocitose. Cerca de dois terços (65,1%) dos pacientes apresentavam  $NLR > 3$  e 58,6% dos pacientes tinham  $PLR \geq 150$ .

A análise bivariada, apresentada na tabela 3, testou a associação de trombocitose,  $NLR > 3$  e  $PLR \geq 150$  com os fatores clínico-patológicos TNM, estadiamento e invasão neural, linfática e/ou vascular. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre nenhum dos fatores acima descritos, exceto na avaliação do  $NLR > 3$  e a presença de invasão linfática, vascular ou neural que apresentou associação significativa  $p=0,03$ , porém inversa ao esperado: os pacientes com  $NLR > 3$  apresentaram menor invasão linfática, vascular ou neural.

## Discussão

A associação entre trombocitose e malignidade tem sido reconhecida há cerca de um século (Riess, 1872). Estudos indicam que um terço de todos os pacientes oncológicos apresentam trombocitose no momento do diagnóstico, e 40% dos pacientes com trombocitose podem apresentar neoplasia<sup>18</sup>. Vários trabalhos tem abordado a associação entre trombocitose e fatores de mau prognóstico, incluindo alteração de sobrevida, em pacientes com diversos tipos de câncer<sup>7, 19, 20</sup>.

As plaquetas podem interagir negativamente com as células tumorais por produzirem fatores pró-inflamatórios e fatores de crescimento que propiciam o desenvolvimento tumoral, aumento da permeabilidade vascular e a angiogênese. Dentre estes fatores estão o fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), interleucina-6(IL-6), interleucina-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) e fator de necrose tumoral- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )<sup>6</sup>.

Entretanto, em câncer colorretal tem sido observado uma divergência nos resultados apresentados na literatura, inclusive havendo variação na metodologia adotada para definir os valores plaquetários diagnósticos de trombocitose<sup>7, 12, 20, 21</sup>. Neste contexto cabe ressaltar o trabalho desenvolvido por Sasaki et al.<sup>20</sup> que utilizaram quatro diferentes valores plaquetários para estudar a associação entre trombocitose e fatores prognósticos. Apenas o grupo que apresentava contagem de plaquetas inferior a 370.000/mm<sup>3</sup> com prevalência de 12,1%, mostrou associação significativa com maior sobrevida. Neste estudo, apenas 19 pacientes apresentaram valores de plaquetas acima de 450.000/mm<sup>3</sup>, o equivalente a 2,9% de prevalência, sem apresentar associação com sobrevida.

No estudo realizado por Nyasavajjala et al.<sup>12</sup>, utilizando valores superiores a 450.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> para definir trombocitose, como realizado em nosso estudo,

foi observado uma prevalência de apenas 8,1%, não sendo possível associar trombocitose a um pior prognóstico. Esta prevalência foi semelhante à encontrada no nosso estudo (13,3%), onde também não foi possível demonstrar nenhuma associação com fatores prognósticos.

Sendo assim, ainda que vários estudos tenham abordado a associação entre trombocitose e pior evolução, permanecem divergências entre os dados citados.

A PLR e a NLR também tem sido relatadas como fatores de risco no CCR. Existem diversas hipóteses para este fato, dentre as quais cabe ressaltar que as plaquetas e neutrófilos produzem fatores inflamatórios angiogênicos e mitogênicos, que podem promover o crescimento tumoral e o aumento da permeabilidade vascular, possibilitando extravasamento de células tumorais e formação de metástases<sup>8,21</sup>. Outro fato importante está associado à resposta antitumoral linfocitária, cuja ação consiste na morte celular citotóxica e produção de citocinas que inibem a proliferação e atividade metastática do tumor<sup>10</sup>.

Em pacientes com câncer colorretal que apresentavam apenas metástases hepáticas submetidos à quimioterapia neoadjuvante, a NLR pré-operatória elevada foi um fator preditivo de pior sobrevida<sup>22</sup>, ressaltando sua importância como um marcador para monitorar resposta precoce e prognóstico neste grupo.

Ainda em câncer colorretal, Chua et al.<sup>9</sup> evidenciaram a NLR elevada como um preditor negativo de resposta à quimioterapia. Os mesmos autores também relataram que pacientes com NLR baixa antes da quimioterapia apresentaram uma maior sobrevida ( $p < 0,001$ ).

A NLR tem se mostrado superior a PLR para fatores de mau prognóstico no CCR<sup>17</sup>. No estudo de He et al<sup>17</sup> o aumento de PLR e NLR mostrou pior sobrevida livre de progressão, porém apenas o NLR, após a análise multivariada, mostrou-se

como preditor independente. Os autores acreditam que isto se deva ao fato do ponto de corte do NLR já ter sido bem estabelecido em estudo prévio <sup>15</sup>, com alta sensibilidade e especificidade. No entanto, o PLR ainda não apresenta um ponto de corte tão estabelecido até o momento.

No nosso estudo não foi evidenciado associação significativa entre trombocitose,  $NLR > 3$  ou  $PLR \geq 150$  e os fatores clínico-patológicos que determinam um pior prognóstico, tais como nível de invasão da parede, invasão linfonodal, presença de metástases ou invasão vascular, linfática e neural. A única associação encontrada foi paradoxal, pois os pacientes com  $NLR > 3$  tiveram menor invasão vascular, linfática e neural, ao contrário do que seria esperado. Uma das prováveis razões para a falta de associação talvez seja a não padronização no relatório dos anatomopatológicos, em relação à descrição de invasão vascular, linfática e/ou neural, assim como a análise de um número mínimo de linfonodos. Outra razão seria uma amostra que possa ter apresentado pouco poder estatístico para que fosse encontrada uma associação significativa. Desta forma, analisaremos em um segundo momento se estes fatores de risco estariam relacionados com a sobrevida, independente dos fatores clínico-patológicos.

## **Conclusão**

Acreditamos que estes marcadores tenham valor prognóstico, como já mostrado em estudos prévios, diante dos resultados encontrados neste estudo, verifica-se a necessidade de estudos prospectivos. Isto possibilitaria a determinação pré-estabelecida dos fatores anatomopatológicos necessários e coleta de hemogramas pré-operatórios, assim como o restante de exames de estadiamento muitas vezes não descritos nos prontuários e o seguimento destes pacientes e sua evolução. Desta forma possivelmente encontraríamos a associação esperada destes marcadores.

**Tabela1. Características dos pacientes e do tumor.**

Características	N(%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	64 (50)
Feminino	64 (50)
<b>Cor</b>	
Branca	119 (89,8)
Não branca	9 (7)
<b>Localização</b>	
Reto-sigmóide	68 (53,97)
Descendente	11 (8,73)
Transverso	4 (3,17)
Ascendente	43 (34,1)
<b>Tipo Histológico</b>	
Adenocarcinoma	126 (98,44)
Outros (carcinóide)	2 (1,56)
<b>Grau de diferenciação</b>	
GI	30 (24,39)
G II	86 (69,92)
G III	7 (5,69)
<b>T</b>	
T1	3 (2,34)
T2	19 (14,84)
T3	95 (74,22)
T4	11 (8,59)

**Tabela1. Características dos pacientes e do tumor (continuação).**

Características	N(%)
N	
N0	65 (50,78)
N1	25 (19,53)
N2	33 (25,78)
Nx	5 (3,91)
M	
M1	25 (19,53)
Mx	103 (80,47)
Estágio	
I	3 (2,34)
II	59 (46,09)
III	41 (32,03)
IV	25 (19,53)
Invasão vascular / linfática/neural	
Positiva	37 (28,90)
Negativa	36 (28,12)
Não descrito	55 (42,96)
NLR $\leq$ 3,0	46 (35,90)
NLR $>$ 3,0	82 (65,10)
PLR $<$ 150	53 (41,40)
PLR $\geq$ 150	75 (58,60)

**Tabela 2. Características do perfil hematológico dos pacientes.**

Característica	Medida de tendência central
Hemoglobina	11,5 g/dl $\pm$ 2,16
VCM	84 (78;89)
Leucócitos	8.680 (7.190;11.830)
Neutrófilos	6.508 (4833;9245)
Linfócitos	1.646 (1.194;2.247)
Plaquetas	261.500 (193.500;355.000)
NLR	3,92 (2,44;5,54)
PLR	163,27 (122,65;250,05)



**Tabela 3. Análise da associação entre trombocitose e fatores clínico-patológicos.**

<b>Variável</b>	<b>n (%)</b>	<b>Trombocitose n (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Invasão tumoral da parede (T)</b>	128		0,18
Inicial	22 (17,2)	1 (4,6)	
Avançado	106 (82,8)	16 (15,1)	
<b>Invasão nodal</b>	123		0,81
N0/Nx	65 (52,9)	8 (12,3)	
N1/N2	58 (47,1)	8 (13,8)	
<b>Metástases</b>	128		0,38
Mx	103 (80,5)	15 (14,6)	
M1	25 (19,5)	2 (8,0)	
<b>Estadiamento</b>	128		0,90
Inicial	62 (48,4)	8 (12,9)	
Avançado	66 (51,6)	9 (13,6)	
<b>Estadiamento revisado</b>	102		0,97
Inicial	36 (35,3)	5 (13,8)	
Avançado	66 (64,7)	9 (13,6)	
<b>Invasão linfática/neural e vascular</b>	73		0,68
Sim	37 (50,7)	4 (10,8)	
Não	36 (49,3)	5 (13,9)	

**Tabela 4. Análise da associação entre NLR > 3 e fatores clínico-patológicos.**

<b>Variável</b>	<b>n (%)</b>	<b>NLR &gt; 3 n (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Invasão tumoral da parede (T)</b>	128		0,96
Inicial	22 (17,2)	14 (63,6)	
Avançado	106 (82,8)	68 (64,1)	
<b>Invasão nodal</b>	123		0,38
N0/Nx	65 (52,9)	43 (66,2)	
N1/N2	58 (47,1)	34 (58,6)	
<b>Metástases</b>	128		0,64
Mx	103 (80,5)	65 (63,1)	
M1	25 (19,5)	17 (68,0)	
<b>Estadiamento</b>	128		0,63
Inicial	62 (48,4)	41 (66,1)	
Avançado	66 (51,6)	41 (62,1)	
<b>Estadiamento revisado</b>	102		0,30
Inicial	36 (35,3)	26 (72,2)	
Avançado	66 (64,7)	41 (62,1)	
<b>Invasão linfática/neural e vascular</b>	73		0,03
Sim	37 (50,7)	20 (54,1)	
Não	36 (49,3)	28 (77,8)	

**Tabela 5. Análise da associação entre PLR  $\geq 150$  e fatores clínico-patológicos.**

<b>Variável</b>	<b>n (%)</b>	<b>PLR <math>\geq 150</math>n (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Invasão tumoral da parede (T)</b>	128		0,67
Inicial	22 (17,2)	12 (54,5)	
Avançado	106 (82,8)	63 (59,4)	
<b>Invasão nodal</b>	123		0,20
N0/Nx	65 (52,9)	41 (63,1))	
N1/N2	58 (47,1)	30 (51,7)	
<b>Metástases</b>	128		0,45
Mx	103 (80,5)	62 (60,2)	
M1	25 (19,5)	13 (52,0)	
<b>Estadiamento</b>	128		0,33
Inicial	62 (48,4)	39 (62,9)	
Avançado	66 (51,6)	36 (54,5)	
<b>Estadiamento revisado</b>	102		0,08
Inicial	36 (35,3)	26 (72,2)	
Avançado	66 (64,7)	36 (54,5)	
<b>Invasão linfática/neural e vascular</b>	73		0,27
Sim	37 (50,7)	19 (51,4)	
Não	36 (49,3)	23 (63,9)	

## Referências

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;127:2893-917.
2. Cancer IIND. Estimativa 2012 - Incidência de Câncer No Brasil. 2012.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O and Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011 6:212-36.
4. Skoda RC. Thrombocytosis. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2009:159-67.
5. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Pinol M, et al. Platelet count and survival in patients with colorectal cancer--a preliminary study. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;79:916-8.
6. Matowicka-Karna J, Kamocki Z, Polinska B, Osada J and Kemonia H. Platelets and inflammatory markers in patients with gastric cancer. *Clinical & developmental immunology*. 2013;2013:401623.
7. Bonardi RA, Graciosa K, Melchiorretto EF, Furlani LF, Sartor MC and Baldin Jr A. Trombocitose como fator prognóstico no câncer colorretal. *Rev bras Coloproct*. 2010;30:128-33.
8. Lee S, Oh SY, Kim SH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC cancer*. 2013;13:350.

9. Chua W, Charles KA, Baracos VE and Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2011;104:1288-95.
10. Ding PR, An X, Zhang RX, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *International journal of colorectal disease*. 2010;25:1427-33.
11. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S and Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology*. 2012;23:265-73.
12. Nyasavajjala SM, Runau F, Datta S, Annette H, Shaw AG and Lund JN. Is there a role for pre-operative thrombocytosis in the management of colorectal cancer? *Int J Surg*. 2010;8:436-8.
13. Cravioto-Villanueva A, Luna-Perez P, Gutierrez-de la Barrera M, et al. Thrombocytosis as a predictor of distant recurrence in patients with rectal cancer. *Archives of medical research*. 2012;43:305-11.
14. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y and Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2013;109:401-7.
15. Chiang SF, Hung HY, Tang R, et al. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively? *International journal of colorectal disease*. 2012;27:1347-57.
16. Greene FL and Sobin LH. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. *Journal of surgical oncology*. 2009;99:269-72.

17. He W, Yin C, Guo G, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol*. 2013;30:439.
18. Levin J and Conley CL. Thrombocytosis Associated with Malignant Disease. *Archives of internal medicine*. 1964;114:497-500.
19. Pedersen LM and Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1996;9:1826-30.
20. Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E and Kitayama J. Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2012; 36:192-200.
21. Kandemir EG, Mayadagli A, Karagoz B, Bilgi O, Turken O and Yaylaci M. Prognostic significance of thrombocytosis in node-negative colon cancer. *The Journal of international medical research*. 2005;33:228-35.
22. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK and Vauthey JN. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2009;16:614-22.