

EVALUATION OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CRC IN RELATION TO DISEASE RECURRENCE

Evaluarea parametrilor hematologici la pacienții cu CCR în relație cu recidiva

Dr. Roxana Zaharia^{1,2}, Șef Lucr. Dr. Eduard Catrina^{2,3}, Asist. Univ. Dr. Petronel Mustăța^{2,3},
Asist. Univ. Dr. Dragoș Eugen Georgescu^{2,3}, Prof. Dr. Traian Pătrașcu^{2,3}

¹ Clinica Chirurgie III, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Al. Trestioreanu“, București, România

² Clinica Chirurgie Generală, Spitalul Clinic „Dr. I. Cantacuzino“, București, România

³ Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România

ABSTRACT

The host's immune response is very important in slowing the progression of the disease in solid cancers. It has a quantitative and a qualitative component, both with an important prognostic role. The aim of this study was to evaluate hematological or biochemical parameters in patients with colorectal cancer in relation to the risk of recurrence. 222 cases of CC and 127 cases of CR (stages I-III according to the AJCC classification edition VIII) were selected and followed for 24 months or until the onset of early recurrence. The patients were hospitalized and undergone surgery in the Dr. I. Cantacuzino Clinical Hospital between 01.01.2015 and 31.12.2017. Following the statistical analysis of the hematological parameters collected preoperatively, a statistically significant association between the neutrophil/lymphocyte ratio and the modified Glasgow score in relation to early recurrence was revealed.

Keywords: colorectal cancer, recurrence, hematological parameters

REZUMAT

Răspunsul imun al gazdei este foarte important în diminuarea progresiei bolii în cancerurile solide. Acesta are o componentă cantitativă și una calitativă, ambele cu un important rol prognostic. Scopul acestui studiu a fost de a evalua parametrii hematologici sau biochimici la pacienții cu CCR în relație cu riscul de recidivă. Au fost selectate 222 cazuri de CC și 127 cazuri CR (stadiile I-III conform clasificării AJCC ediția VIII) și urmărite pe durata a 24 de luni sau până la momentul apariției recidivei precoce. Pacienții au fost internați și operați în Spitalul Clinic „Dr. I. Cantacuzino“ în perioada 01.01.2015-31.12.2017. În urma analizei statistice a parametrilor hematologici recoltați preoperator, s-a evidențiat o asociere semnificativă statistic între raportul neutrofile/limfocite și scorul Glasgow modificat în relație cu recidiva precoce.

Cuvinte cheie: cancer colorectal, recidivă, parametri hematologici

INTRODUCERE

Boala neoplazică este o importantă problemă de sănătate publică internațională, studiile prospective sugerând că mortalitatea prin cancer va crește în următorii ani, acest lucru datorându-se, în primul rând, creșterii speranței de viață a populației, dar și prin efectul dezvoltării demografice a populației asupra frecvenței cancerelor (migrația populației, efectul dietei și al factorilor de mediu). Cancerul

colorectal (CCR) este o neoplazie situată pe primele locuri ca incidență atât la nivel internațional – a doua cauză de mortalitate la femei, după cel de sân, și a treia cauză la bărbați după cel de prostată și cel pulmonar la nivel mondial –, precum și la nivel european [1]. În țara noastră, incidența cancerului colorectal este în ascensiune, pe locul doi la ambele sexe, după cancerul bronhopulmonar la bărbați și ocupând locul secund la sexul feminin după cel mamar, conform raportului EUCAN 2012 [2]. Deși

s-au făcut numeroase progrese în screening-ul, tratamentul chirurgical și oncologic al acestei neoplazii, cu scăderea ratelor morbidității perioperatorii și ale mortalității generale asociate, persistă valori nemodificate ale recidivelor postoperatorii în ultimii 20 de ani [3].

Stadilizarea TNM constituie, în continuare, cel mai puternic parametru prognostic utilizat la pacienții cu CCR [4]. Studii recente evidențiază lipsa de acuratețe a stadializării TNM, cu heterogenitatea ratelor de recidivă și a supraviețuirilor pacienților incluși în aceleași stadii TNM, determinând necesitatea identificării unor factori de prognostic suplimentari [5]. Un factor important care contribuie la acest aspect este interacțiunea diferită dintre micromediul peritumoral și sistemul imunitar al pacientului. În ultimii ani, a fost studiată și confirmată ipoteza că inflamația locală peritumorală și răspunsul inflamator sistemic determină rezultate nefavorabile în cazul neoplaziilor solide [6].

În urma studiului literaturii de specialitate, au fost identificați și analizați parametri demografici, clinici, biologici și histopatologici, precum și factori perioperatorii, în relație cu recidiva tumorală survenită într-un interval de 24 luni [7]. Răspunsul inflamator al gazdei se poate reflecta în parametrii de laborator, hematologici, cum ar fi: prezența anemiei, leucocitoza, trombocitoza, valoarea neutrofililor sau a raportului neutrofile-limfocite.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost selectați toți pacienții internați și operați în perioada 1 ianuarie 2015-31 decembrie 2017 pentru patologie colorectală. Lucrarea reprezintă un studiu retrospectiv, cu pacienți cu CCR internați în Clinica de Chirurgie „Dr. I. Juvara” a Spitalului Clinic „Dr. I. Cantacuzino”.

Criterii de includere:

- pacienți cu neoplasm de rect și colon stadiile I-III (conform AJCC/IUCC, stadializare TNM, ediția VIII)
- intervenție chirurgicală cu viză curativă
- consimțământ informat semnat

De menționat că o serie de pacienți internați și operați în perioada menționată au fost excluși din studiu ca urmare a lipsei datelor complete conform criteriilor de includere, a asocierii altor neoplazii, a imposibilității urmăririi postoperatorii din cauza lipsei datelor de contact sau a deceselor perioperatorii. De asemenea, au fost excluși și pacienții cu stadiul IV de boală, rezultând un total de 222 pacienți cu CC și de 127 cu CR. Durata medie de urmărire a fost de 26 de luni (min. 4-max. 37 luni).

Datele necesare s-au obținut din foile de observație și din alte documente medicale ale pacienților anexate la foaia de observație (examene imagistice, rapoarte histopatologice), din arhiva electronică a spitalului, din protocoalele operatorii și completate de rezultatele pieselor efectuate în cadrul departamentului de anatomie patologică. S-au selectat date demografice, clinice, anatomopatologice, parametri biologici și biochimici (HLG, CEA și CA19-9, PCR, proteine serice, albumină), factori perioperatorii, apariția recidivei (locală, distanță), supraviețuire.

Analiza statistică a fost efectuată utilizând MedCalc versiunea 14. Pentru compararea diferențelor dintre loturile de pacienți cu și fără recidivă a fost folosit testul *t* student. O valoare *p* mai mică de 0,05 a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic. A fost utilizat un interval de încredere de 95%.

REZULTATE

Vârsta pacienților cu recidivă CC (medie 64,93, min. 39-max. 90) nu a diferit major de vârsta pacienților fără recidivă (66,30, min. 45-max. 87), iar vârsta peste 60 de ani nu a constituit factor de risc, fără o asociere semnificativă din punct de vedere statistic (RR = 0,6258, 95% CI 0,3487-1,1232, *p* = 0,11).

Similar, și în cazul localizării rectale a neoplaziei, vârsta medie a pacienților fără recidivă (64,57, min. 45-max. 81) nu diferă față de cea a pacienților la care a survenit recidiva (63,18, min. 44-max. 88). Și în cazul recidivei CR, vârsta peste 60 de ani nu constituie factor de risc (RR = 0,8586, 95% CI 0,5638-1,3074, *p* = 0,47).

Din punctul de vedere al distribuției pe sexe a pacienților, nu s-a constatat o asociere din punct de vedere statistic între acest aspect și apariția recidivei, nici pentru cancerul de colon (RR = 1,1, 95% CI 0,605-1,9988, *p* = 0,7546), nici în cazul localizării rectale a neoplaziei (RR = 1,2235, 95% CI 0,7712-1,9409, *p* = 0,39).

Din punctul de vedere al distribuției tumorilor la nivelul cadrului colic, s-a evidențiat că majoritatea au fost reprezentate de tumori sigmoidiene (32,93%), urmate de ascendent/cecoascendent (23,17%), tumori rectosigmoidiene (17,07%), colon transvers (13,41%) și, în mai mică măsură, la nivelul colonului descendent (8,54%). De menționat că localizarea a fost corelată cu tipul intervenției chirurgicale efectuate, respectând criteriile oncologice de exereză. În figura 1 se poate observa

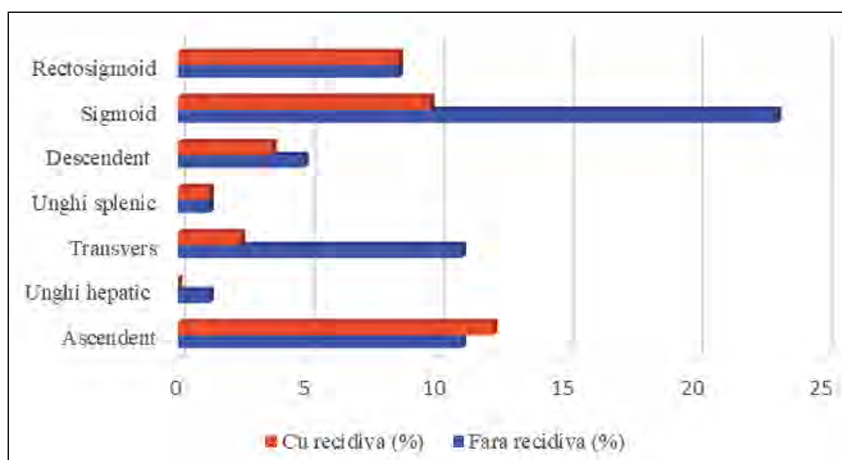


FIGURA 1. Distribuția localizării CC

distribuția neoplaziei la pacienții cu și fără recidivă, în funcție de localizare.

De remarcat raportul echiunitar la pacienții cu și fără recidivă în cazul localizării la nivelul joncțiunii rectosigmoidiene sau rata scăzută de recidivă la pacienții cu tumori sigmoidiene sau la nivelul colonului transvers. Recidiva globală a CC indiferent de localizare a fost de 36,58%.

În figura 2 se poate observa localizarea predilectă a cancerului de rect la nivelul porțiunii superioare în peste 50% dintre cazuri (51,16%), dar și cu cea mai mare rată de recidivă la acest nivel. Se poate observa o distribuție relativ egală a neoplasmului la nivelul rectului mediu și inferior. Și în cazul rectului, localizarea a fost corelată cu intervenția chirurgicală efectuată, respectând criteriile oncologice de exereză.

Recidiva globală în cazul CR a fost de 69,77%, indiferent de localizare.

În grupul studiat, s-a constatat o proporție echiunitară a pacienților cu sau fără recidivă pe perioada

studiului (48,71% vs. 51,28%). În schimb, pacienții cu cancer rectal sunt mai predispuși să experimenteze recidive locale sau la distanță, într-o perioadă de până la 24 luni, conform datelor din lotul urmărit (RR = 1,9207, 95% CI 1,5608-2,3635, $p < 0,0001$).

A fost aleasă o valoare prag a hemoglobinei (Hb) de 11 g/dl, considerând anemia sub această valoare. Din cauza loturilor mici de pacienți, nu s-a efectuat o diferențiere pe sexe ca în alte articole de specialitate pe această temă, considerând anemia la femei sub 10 g/dl, respectiv sub 11 g/dl pentru bărbați.

La pacienții cu CR, nu s-a decelat o asociere semnificativă statistic între pacienții cu anemie (Hb < 11 g/dl) din punctul de vedere al prezenței sau absenței recidivei ($p = 0,8516$). Similar, și în cazul pacienților cu CC, nu s-a decelat o asociere semnificativă statistic între anemie și recidivă ($p = 0,9124$).

Pentru analiza statistică a leucocitozei, au fost luate în calcul următoarele valori prag ale leucocitelor: < 8.500/mmc, 8.500-11.000/mmc și > 11.000/mmc.

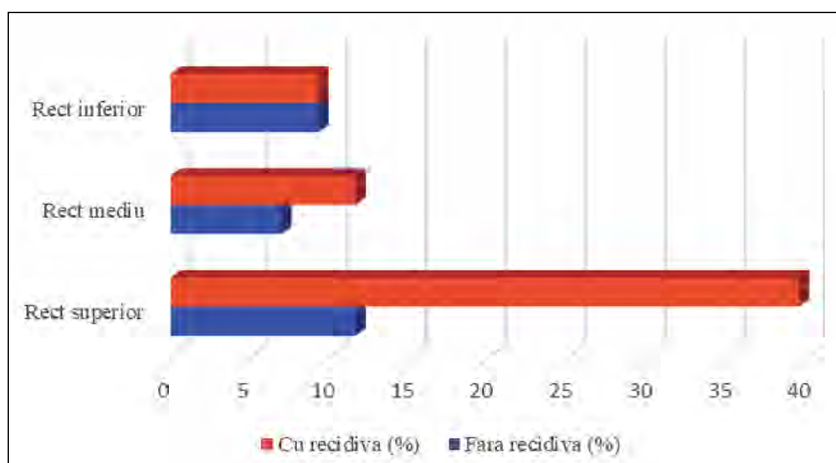


FIGURA 2. Distribuția localizării CR

În cazul pacienților cu CR, valoarea leucocitelor peste 11.000/mmc nu constituie un factor predictiv al recidivei din punct de vedere statistic. Pe de altă parte, nici o valoare a leucocitelor sub valoarea prag de 8.500/mmc nu se asociază cu un risc mai scăzut de recidivă, deci nu se comportă ca un factor protector.

Pentru pacienții cu CC, valoarea leucocitelor peste 11.000/mmc nu constituie un factor predictiv al recidivei din punct de vedere statistic, ca și în cazul localizării rectale a neoplaziei. Datorită procentului majoritar de pacienți (65,25%) cu valori ale leucocitelor sub valoarea prag de 8.500/mmc s-a pornit de la premiza că acest parametru poate constitui un factor protector, iar analiza statistică a confirmat o puternică asociere între valoarea mică a numărului de leucocite și cazurile fără recidivă în primele 24 luni postoperator ($p = 0,0077$).

Conform literaturii de specialitate, valoarea prag a numărului de trombocite a fost considerată 370.000/mmc, cunoscându-se că pacienții mai predispuși la recidivă vor avea valori net superioare. Nu s-a constatat, în loturile studiate, nicio asociere din punct de vedere statistic între acest parametru hematologic și riscul de recidivă, indiferent de localizarea neoplaziei.

Ca urmare a fenomenelor inflamatorii locale peritumorale sau sistemice, s-a presupus că valoarea absolută a numărului de leucocite și, implicit, a numărului de neutrofile să fie crescută la pacienții cu cancer colorectal. Valori mai crescute sunt de așteptat la pacienții cu risc crescut de recidivă, stadiul II (high risk) și III. Numărul de neutrofile la pacienții cu CC recidivat a fost semnificativ statistic mai mare, prezent la 33,34% pacienți (cu valoare medie de 5,91, min. 2,51-max. 12,61), spre deosebire de cei care nu au prezentat recidiva bolii, valoarea prag de peste 7.500/mmc, obiectivându-se la 17,31% dintre cazuri (cu valoare medie de 5,56, min. 1,27-max. 12,59). În concluzie, rata recidivei a fost semnificativ statistic mai mare în grupul pacienților cu valori crescute ale neutrofilelor ($RR = 1,72$, 95% CI 1,2267-2,4117, $p = 0,0017$).

Similar, numărul de neutrofile la pacienții cu CR recidivat a fost semnificativ statistic mai crescut, prezent la 17,86% dintre pacienți (cu valoare medie de 4,72, min. 1,52-max. 8,2), în opoziție cu lotul fără recidivă, valoarea prag de peste 7.500/mmc regăsindu-se în analizele a 6,67% dintre cazuri (cu valoare medie 4,92, min. 2,66-max. 10,43). Astfel, s-a constatat că rata recidivei a fost semnificativ statistic mai mare în lotul pacienților cu CR și valori mai mari ale neutrofilelor ($RR = 1,2632$, 95% CI 1,0071-1,5845, $p = 0,0433$).

Valoarea limfocitelor și a numărului total de neutrofile pot constitui parametri de analizat individual. O valoare mai scăzută a limfocitelor este asociată cu evoluția potențial nefavorabilă, iar pacienții din această categorie vor prezenta rate de recidivă mai crescute. Actual, raportul neutrofile/limfocite (RNL) reprezintă un parametru mai sensibil și este utilizat frecvent la pacienții cu neoplazii în predicția evoluției ulterioare și a riscului de recidivă, mai ales pentru a identifica subcategoria de pacienți cu risc crescut pentru evoluție nefavorabilă, în cadrul aceluiași stadiu TNM, II și III. Conform literaturii de specialitate, a fost definită valoarea prag de 5.

În analiza efectuată, s-a constatat că RNL se asociază cu riscul crescut de recidivă precoce la pacienții cu CC ($RR = 1,5981$, 95% CI 1,1191-2,2820, $p = 0,0099$), dar nu și la pacienții cu CR (posibil ca urmare a lotului mic de pacienți din această categorie).

Un alt factor studiat, cu potențial prognostic, este scorul Glasgow modificat. Valorile prag pentru care s-a calculat sunt: pentru PCR $>/<10$ mg/l, iar pentru albumina serică $</> 3,5$ g/dl. La pacienții cu CC la care a putut fi calculat, s-a constatat o puternică asociere statistică cu recidivă precoce ($p < 0,0001$). Ca urmare a numărului redus de pacienți din lotul cu CR, nu a putut fi calculat și analizat statistic acest parametru.

Datele statistice ale parametrilor hematologici analizați sunt sumarizate în Tabelul 1.

TABEL 1. Detaliile analizei statistice ale parametrilor hematologici

Variabila	Colon		Rect	
	p	CI 95%	p	CI 95%
Vârstă > 60 ani	0,11	0,3487-1,1232	0,47	0,5638-1,3074
Sex	0,7546	0,605-1,9988	0,39	0,7712-1,9409
Localizare	-	-	< 0,0001	1,508-2,3635
Hemoglobină	0,9124	0,6905-1,3923	0,8516	0,461-1,2736
Leucocite	0,8396	0,975-1,4168	0,4652	0,8435-1,4510
Neutrofile	0,0017	1,2267-2,4117	0,0433	1,0071-1,5845
Neutrofile/Limfocite	0,0099	1,1191-2,2820	0,3296	0,8864-1,4323
Scor Glasgow modificat	<0,0001	1,9685-4,0045	-	-

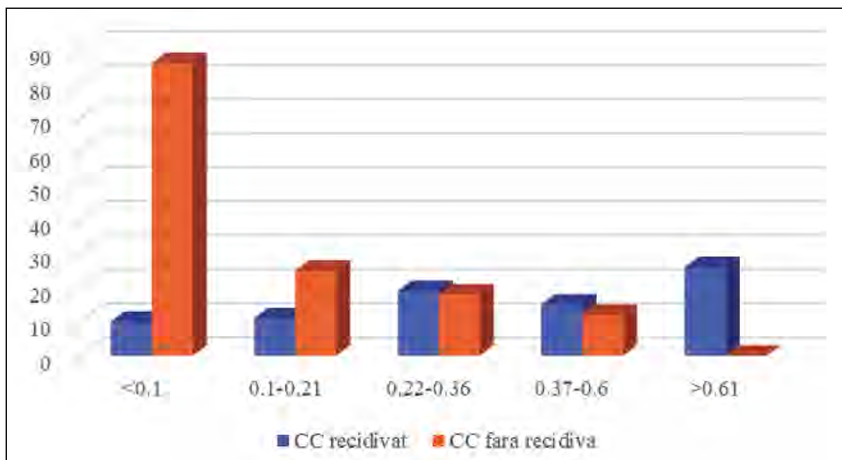


FIGURA 3. Distribuția LNR la pacienții cu CC

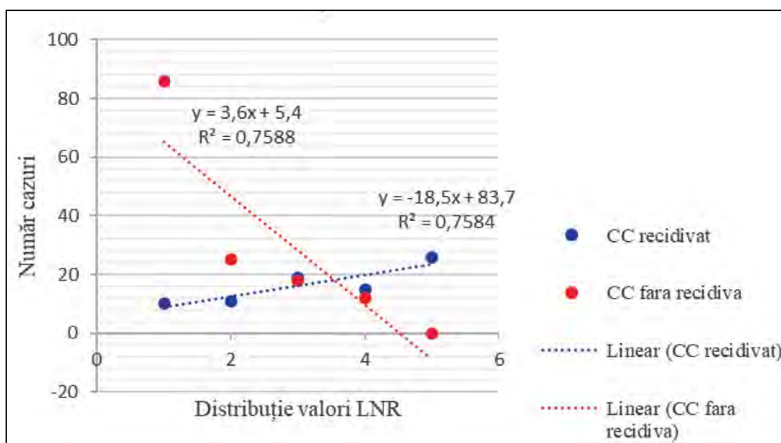


FIGURA 4. Corelația liniară a LNR cu riscul de recidivă la pacienții cu CC

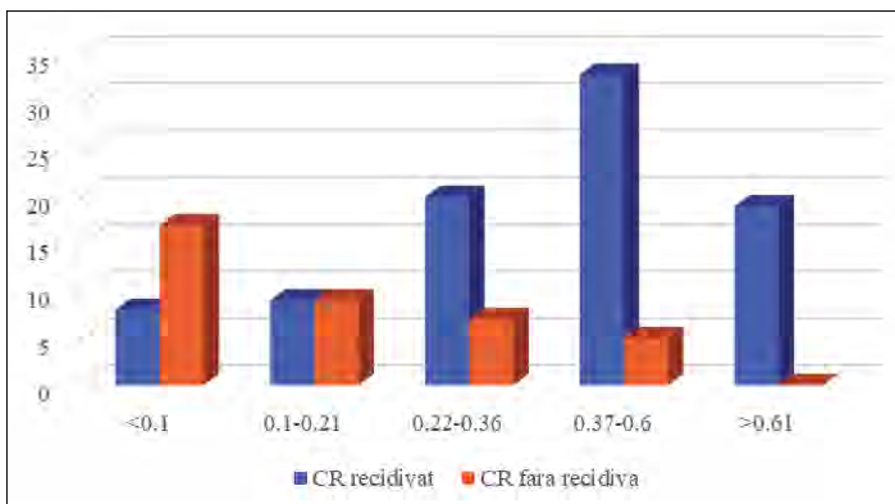


FIGURA 5. Distribuția LNR la pacienții cu CR

În completarea parametrilor hematologici și bi-ochimici analizați, au fost evaluați și ganglionii excizați. Numărul de ganglionii invadați reprezintă un criteriu important atât pentru stadializare (N), cât și pentru stabilirea indicației tratamentului

oncologic ulterior sau a frecvenței urmăririi postoperatorii. Raportul dintre ganglionii invadați și totalul celor excizați (LNR) reprezintă un predictor mult mai sensibil, capabil să selecteze pacienții cu potențială evoluție nefavorabilă în condițiile exere-

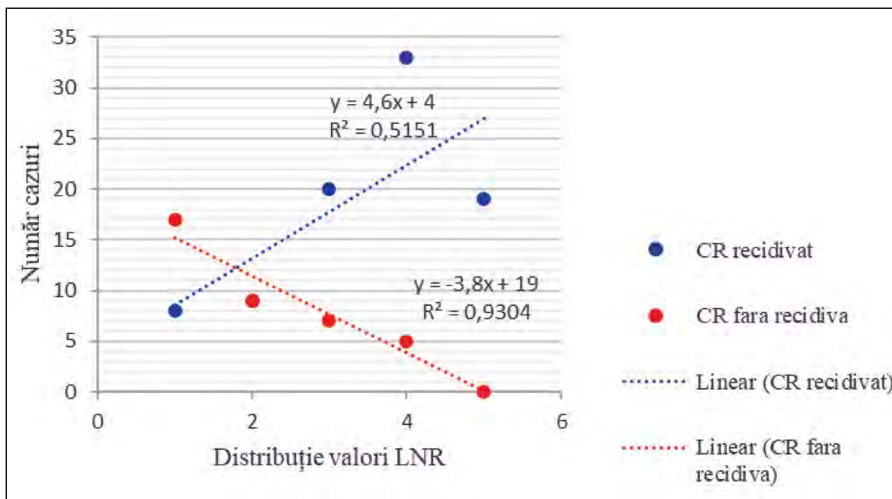


FIGURA 6. Corelația liniară a LNR cu riscul de recidivă la pacienții cu CR

zei chirurgicale radicale. În funcție de valorile LNR, pacienții au fost divizați în 5 grupe, bazate pe valorile prag: < 0,1, 0,1-0,21, 0,22-0,36, 0,37-0,6 și > 0,6.

O valoare a LNR peste valoarea prag de 0,22 se asociază cu risc crescut de recidivă la pacienții cu neoplazii de colon stadiile I-III (RR = 4,1905, 95% CI 2,7574-6,3684, $p < 0,0001$). Similar și în cazul localizării rectale, la aceeași valoare prag demonstrează o corelație semnificativă statistic între LNR și apariția precoce a recidivei (RR = 2,1681, 95% CI 1,4829-3,1697, $p = 0,0001$). Distribuția valorilor LNR la pacienții cu CCR este redată în figurile 3-6, precum și corelația liniară cu riscul de recidivă.

DISCUȚII

În ultimii ani, s-a dezvoltat un nou concept, care recomandă adăugarea la stadializarea TNM și conceptul de stadializare a gazdei, referindu-se la răspunsul inflamator peritumoral sau sistemic. Existența unei legături între procesul neoplazic și inflamație este acceptată actual. Înțelegem prin inflamație procesul inflamator local peritumoral trădat de citokinele și chemokinele produse în celulele tumorale și țesutul peritumoral, implicate în carcinogeneză prin perturbarea diferențierii celulare și ca suport pentru supraviețuirea celulelor canceroase. De asemenea, există și un răspuns sistemic inflamator, mai mult sau mai puțin important, identificabil pe fracțiunile formulei leucocitare sau a factorilor de inflamație. Inflamația cronică ar avea un rol ipotetic în carcinogeneza CCR [8].

Anemia perioperatorie este considerată un factor de prognostic nefavorabil. O serie de studii retrospective au constatat că administrarea de

sânge perioperator ar putea ameliora prognosticul pacientului, dar studii ample, prospective nu au putut demonstra un beneficiu semnificativ statistic. Autorii unui review a 36 studii clinice, cuprinzând 174.036 pacienți cărora li s-au administrat produse derivate de sânge perioperator, au concluzionat că procedura a determinat scăderea OS (HR 0,33, $p < 0,0001$) precum și scăderea supraviețuirii asociate tipului de cancer (HR 0,34, $p < 0,0001$), dar fără efect asupra DFS (HR 0,17, $p = 0,248$). De asemenea, autorii articolului au constatat creșterea ratei complicațiilor infecțioase postoperatorii (RR 1,89, $p < 0,0001$), a complicațiilor pulmonare și cardiace, crescând riscul de fistulă anastomotică, cel pentru reintervenție, precum și pentru alte complicații generale, concluzionând că transfuzia sanguină perioperatorie poate avea efecte dramatice negative asupra prognosticului pe termen lung, crescând pe termen scurt riscul complicațiilor postoperatorii [9]. Rezultatele sunt similare cu ale altor autori, iar efectele negative postoperatorii s-au constatat și pentru alte localizări ale bolii neoplazice. În prezent, preocuparea și studierea efectelor terapeutice se axează pe utilizarea desmopresinei ca alternativă a transfuziei de eritrocite [10,11].

Raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR) este un alt parametru cu valoare prognostică, în analize univariate și multivariate, după ajustări ale grupului de pacienți pentru vârstă, sex, localizare, grad de diferențiere, prezența invaziei perineurale și limfovaskulare, cu un indice de semnificație de peste 4,7, unii autori au constatat asocierea semnificativă pentru DFS, supraviețuirea la 5 ani și OS mai ales pentru pacienții cu stadiul II de boală [12-14].

Alți autori au demonstrat că o valoare crescută preoperatorie a RNL în analiza multivariată (sex, localizare, stadializare TNM etc.) constituie un

factor de prognostic independent pentru recidiva CCR (HR 1,81, 95%, CI 1,07-3,07, $p = 0,028$), când valoarea prag, preoperatorie, este mai mare de 5 [15,16].

Există din ce în ce mai multe dovezi că răspunsul inflamator sistemic, evidențiat prin creșterea valorilor PCR, se corelează cu recidiva tumorală precoce, precum și cu o supraviețuire mai redusă, independent de stadiul bolii, fapt observat în cazul mai multor tipuri de tumori solide [17]. Două studii de mare amploare, prospective, în care s-a dozat prediagnostic valoarea PCR, au concluzionat o asociere pozitivă slabă cu riscul de a dezvolta CCR [18,19]. Într-o altă lucrare publicată în 2014 în SUA, ca urmare a finalizării trialului NHANES III, s-a constatat că rata de decese asociată neoplaziei a fost cea mai ridicată în cazul pacienților cu valori ale PCR > 10 mg/l (95%, CI 1,64-9,52) [15]. Valoarea PCR poate fi utilizată singură sau în asociere cu alte elemente biochimice sau histopatologice în alcătuirea unor scoruri prognostice, în analiza multivariată.

Într-un studiu efectuat în două centre, unul din SUA și altul din Japonia, la pacienții cu CCR stadiul I-III care au evaluat răspunsul gazdei prin intermediul scorului Glasgow modificat (0-PCR < 10 mg/l, 1-PCR > 10 mg/l, 2-PCR > 10 mg/l, albumina

< 35 g/l) și raportului neutrofile-limfocite (< 5/> 5), rezultatele au evidențiat că răspunsul sistemic inflamator prezintă valoare prognostică, dar și că există diferențe statistice între populațiile studiate [20].

Alți indicatori ce pot fi utili, ieftini, la dispoziția medicului curant, care pot orienta către suspiciunea de risc înalt de recidivă pot fi: numărul de leucocite sau limfocite, raportul neutrofile-limfocite, nivelul hemoglobinei, al hematocritului sau al trombocitelor [21].

CONCLUZII

La pacienții care au suferit recidiva neoplaziei, colon sau rect, nu s-a identificat o diferență semnificativă statistic a distribuției pe sexe sau o corelație cu vârsta pacientului. Dintre parametrii hematologici evaluați, se confirmă atât valoarea prognostică a numărului absolut de neutrofile, cât și în raport cu numărul de limfocite. Un alt marker de inflamație sistemică cu valoare prognostică este scorul prognostic Glasgow. Acești indicatori pot fi preluați din analizele preoperatorii ale pacienților și calculați facil pentru aprecierea evoluției postoperatorii, eventual pentru particularizarea tratamentului oncologic și a urmăririi ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

- GLOBOCAN. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- EUCAN. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Country.aspx?ISOCountryCd=642>.
- van de Velde CJH, Aristei C, Boelens PG, Beets-Tan RGH, Blomqvist L, et al. European Registration of Cancer Care, EURECCA colorectal: Multidisciplinary mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2784-90.
- Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Annals of Oncology* 2013;24(Suppl 6):vi64-vi72.
- Nastase A, Paslaru L, Niculescu AM, Ionescu M, Dumitrascu T, Herlea V, et al. Prognostic and predictive potential molecular biomarkers in colon cancer. *Chirurgia*. 2011;106(2):177-85.
- Shen J, Zhu Y, Wu W, Zhang L, Ju H, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Locally Advanced Rectal Cancer Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Med Sci Monit*. 2017; 23:315-324.
- Lan YT, Chang SC, Yang SH, Lin CC, Wang HS, et al. Comparison of clinicopathological characteristics and prognosis between early and late recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *Am J Surg*. 2014;207(6):922-30.
- Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011;140:1807-16.
- Pang QY, An R, Liu HL. Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):7.
- Garona J, Sobol TN, Alonso FD. Impact of perioperative blood transfusion on survival among women with breast cancer. Potential benefits of blood-saving agent desmopressin use during surgery. *American Journal of Therapeutics*. 2018;25(5):569-570.
- Harlaar J, Hop WC, Gosselink MP, Lange JF. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer long-term results of a randomized controlled trial. *Annals of Surgery*. 2012;256(5):681-7.
- Dimitriou N, Felekouras E, Karavokyros I, Alexandrou A, Pikoulis E, et al. Neutrophils to lymphocyte ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1202.
- Malietzis G, Giancometti M, Kennedy RH, Athanasiou T, Aziz O, et al. The emerging role of neutrophil to lymphocyte ratio in determining colorectal cancer treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(12):3938-46.
- Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of preoperative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumors. *Surg Oncol*. 2014;23(1):31-9.
- Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick SJD. Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio >5 Is a Prognostic Factor for Recurrent Colorectal Cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15(3):323-8.
- Farid SG, Iqbal A, Khan S, Morris-Stiff G. Comment on Mallappa et al.: Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15(7):909-10.
- Lan YT, Chang SC, Yang SH, Lin CC, Wang HS, et al. Comparison of clinicopathological characteristics and prognosis between early and late recurrence after curative surgery for colorectal cancer, *Am J Surg*. 2014;207(6):922-30.
- Aleksandrova K, Jenab M, Boeing H, Jansen E, Bueno-de-Mesquita HB, Rinaldi S, et al. Circulating C-reactive protein concentrations and

- risks of colon and rectal cancer: a nested case-control study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol.* 2010;172:407-18.
19. Toriola AT, Cheng TY, Neuhauser ML, Wener MH, Zheng Y, Brown E, et al. Biomarkers of inflammation are associated with colorectal cancer risk in women but are not suitable as early detection markers. *Int J Cancer.* 2013;132:2648-58.
20. Park JH, Ishizuka M, McSorley ST, Kubota K, Roxburgh CSD, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Aoki T, Horgan PG, McMillan DC. Staging the tumor and staging the host: A two centre, two country comparison of systemic inflammatory responses of patients undergoing resection of primary operable colorectal cancer. *Am J Surg.* 2018;216(3):458-464.
21. Micu B, Micu C, Dina L, Andercou O, Constantea N. Assessment of clinical and pathological prognostic factors for colorectal cancer recurrence after surgery. *HVM Bioflux* 2015;7(2):47-54.