

# AVALIAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA COMO MARCADOR DE ATIVIDADE TUMORAL EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL

## *EVALUATION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AS A MARKER OF TUMOR ACTIVITY IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER*

José Lucas Pereira Júnior\*

### RESUMO

**Introdução:** Marcadores biológicos têm sido estudados com objetivo de identificar fatores que possam prever a evolução dos pacientes com câncer colorretal e ajudar a selecionar os grupos com alto risco de recidiva; porém os estudos existentes são insuficientes para serem recomendados na rotina de atendimento clínico. Desse modo, a realização de estudos clínicos procurando correlacionar a evolução do paciente com possíveis marcadores de atividade tumoral estão sendo realizados com o objetivo de contribuir para a formação de bases científicas sólidas, capazes de modificar as ferramentas de avaliação clínico-laboratorial. **Objetivo:** Verificar a correlação da resposta inflamatória sistêmica com a evolução clínica do câncer colorretal em pacientes sob acompanhamento clínico-laboratorial. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional do tipo descritivo para avaliação de marcadores de atividade inflamatória em pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal. Foram coletadas amostras de sangue no pós-operatório para a dosagem dos níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) e interleucina-10 (IL-10). Os níveis séricos dos pacientes foram analisados de acordo com dois grupos de pacientes: ressecção curativa e não curativa. A atividade tumoral foi avaliada pela análise dos níveis séricos de antígeno carcinoembrionário (CEA) em todos os pacientes do estudo. **Resultados:** Os níveis da PCR e do CEA no grupo de ressecção curativa foi significativamente menor em relação ao grupo de ressecção não curativa ( $p < 0,05$ ). Em relação aos níveis de IL-10, não foi observada uma diferença significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ). **Conclusões:** Os resultados sugerem que os níveis séricos de PCR, marcadores de atividade inflamatória inespecífica, refletem indiretamente a atividade tumoral. Entretanto, outros estudos com uma amostra maior de pacientes são necessários para investigarmos esta possível correlação dos níveis séricos de PCR com a evolução clínica do câncer colorretal.

### PALAVRAS-CHAVE:

Neoplasias intestinais. Proteína C-reativa. Citocinas. Interleucina-10. Imunologia.

### ABSTRACT

**Introduction:** biological markers have been studied in order to identify factors that would be able to predict evolution of patients with colorectal cancer that could help to select high risk relapse groups. However, none of them has been recommended for clinical use. **Objective:** verify the correlation between the systemic inflammatory response and tumor activity in patients with colorectal carcinoma. **Methods:** An observational and descriptive study was performed. Blood samples from 28 patients were collected postoperatively for determination of C-reactive protein (CRP) and Interleukin-10 (IL-10). The analysis was performed comparatively according to curative and non curative resection. The tumoral activity was investigated using the evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) serum levels in all patients studied. **Results:** the correlation levels of CPR and CEA in the curative resection group was lower compared with non curative resection group ( $p < 0.05$ ). No difference between the groups was observed in the levels of IL-10.

**Conclusions:** This study suggests that high levels of CRP, an inespecific inflammatory biomarker, correlated with the evolution of colorectal carcinoma. However, others studies may be perform to investigate this hypothesis.

### KEYWORDS:

Colorectal carcinoma. C-reactive protein. Cytokines. Interleukin-10. Immunology.

---

## 1 INTRODUÇÃO

Correspondence author: José Lucas Pereira

\* Médico Oncologista. Aluno do Curso de Pós-graduação em Saúde Brasileira, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Minas Gerais, Brasil. lucas.onco@gmail.com.  
junior.lucas@gmail.com  
Received: 12/09  
Accepted: 04/10

O câncer colorretal é um importante problema de saúde pública mundial. O diagnóstico tardio é responsável pelas elevadas taxas de mortalidade. Aproximadamente 150 mil novos casos de câncer colorretal são estimados para o ano de 2009 no mundo, correspondendo

aproximadamente 10% de todos os cânceres incidentes. Segundo dados publicados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), a incidência de câncer de cólon no Brasil em 2008 foi de 12.490 casos novos entre homens (4º tumor mais frequente) e 14.500 casos novos em mulheres (3º entre as mulheres). (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009).

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é o marcador de carga tumoral mais utilizado na avaliação de rotina de pacientes com câncer colorretal. Seu valor pré-operatório tem sido considerado como um marcador prognóstico de sobrevida e recorrência. Contudo, seu valor no pós-operatório ainda é controverso. Inúmeras outras variáveis têm sido estudadas com objetivo de identificar fatores que possam prever a evolução dos pacientes com câncer colorretal e ajudar a selecionar grupos com alto risco de recidiva. Entretanto, os estudos ainda são insuficientes para serem recomendados para emprego clínico (COMPTON et al., 2000; DÍEZ et al., 2001; KAHLENBERG et al., 2003; MIRZA et al., 2008; VATHER et al., 2009; YUN et al., 2008).

O desenvolvimento tumoral não é causado apenas por alterações intrínsecas, mas um processo de múltiplas etapas, que envolve interações complexas entre as células transformadas, a matriz extracelular circundante e o sistema imunológico do hospedeiro. Citocinas inflamatórias podem modular a expressão dos antígenos tumorais, das moléculas de adesão e da produção de fatores imunossupressores, podendo assim, bloquear ou facilitar o crescimento tumoral. Entre uma variedade de citocinas pesquisadas, a interleucina 10 (IL-10) destaca-se por apresentar atividade complexa sobre o microambiente tumoral. Possui efeito imunossupressivo e anti-inflamatório como sua principal característica, inibindo a produção de células B imunoglobulinas, células T produtoras de citocinas pró-inflamatórias, redução da proliferação de antígenos das células T e células apresentadoras de antígeno (APC) das moléculas MHC de classe 2. Por outro lado, seu efeito pró-tumor também é observado, atuando de forma direta sobre as células tumorais ou mesmo inibindo o sistema imune adquirido.

Durante o desenvolvimento da resposta imunológica antitumoral, a produção de citocinas modula a resposta inflamatória no sítio de desenvolvimento da neoplasia. A interleucina 6 (IL-6) está intimamente relacionada com o desenvolvimento do processo inflamatório-imunológico em pacientes com câncer, induzindo os hepatócitos a produzirem RNA mensageiro (RNAm) para produção de proteínas de fase aguda. A proteína C-reativa (PCR) se destaca entre as proteínas de fase aguda por apresentar meia vida plasmática curta (aproximadamente 19h) e uma concentração plasmática exclusivamente relacionada à síntese nesse período. Em certas circunstâncias, a elevação da PCR pode simplesmente refletir um processo inflamatório inespecífico secundário à necrose tumoral ou injúria tecidual. Por outro lado, o desenvolvimento de resposta da PCR pode refletir um ambiente favorável para o crescimento e disseminação tumoral (DE VITA et al., 1999; LIN; KARIN, 2007; SANTOS et al., 2003).

O objetivo deste estudo foi verificar a possível correlação da

resposta inflamatória sistêmica em pacientes com câncer colorretal, avaliada pelos níveis séricos de PCR e IL-10, como potenciais marcadores biológicos de atividade e evolução do câncer colorretal.

## 2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional do tipo descritivo a fim de avaliar a correlação da PCR e IL-10 em pacientes com câncer colorretal. Foram recrutados 28 pacientes do Hospital Maria José Baeta Reis, Juiz de Fora (MG), Brasil, no período de agosto de 2007 a fevereiro de 2009. Foram incluídos no estudo pacientes com o diagnóstico de câncer colorretal, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, classificados no estágio clínico de I a IV, segundo atual classificação TNM, do tipo histológico adenocarcinoma, conforme a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram excluídos do estudo pacientes com doenças inflamatórias crônicas, incluindo infecções e doença do colágeno, assim como tumores em outros órgãos e pacientes em uso de anti-inflamatórios e antibióticos por qualquer motivo. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação de triagem e análise sorológica após cirurgia oncológica. A cirurgia curativa foi definida quando foi possível a remoção total do tumor primário e a cirurgia não curativa foi definida quando não foi possível a remoção completa do tumor primário ou quando metástases estavam presentes.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (MG), Brasil.

### 2.1 ANÁLISE SOROLÓGICA

Em todos os pacientes foram realizadas coletas de amostras de sangue. As amostras foram centrifugadas a 2500 rotações por minuto (RPM), durante 10 minutos, a fim de separar o soro (material do estudo) dos elementos figurados (glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas). Uma parte do soro foi imediatamente utilizada a fim de dosar o nível de proteína C-reativa, e a outra parte foi armazenada a -20°C até a análise de interleucina-10.

A análise da PCR foi realizada a partir de amostras estáveis a 2°C a 8°C. Amostras lipêmicas e hemolizadas foram descartadas. Valores acima de 10mg/L foram indicativos de presença de atividade inflamatória (CROZIER et al. 2007).

A análise de IL-10 foi determinada utilizando o kit de ensaio imunossorbente ligado à enzima (ELISA) da marca PeProtech Inc, New Jersey. As amostras foram preparadas e testadas em triplicata de acordo com as instruções do fabricante. O limite de detecção da amostra foi de 47pg/ml.

## 2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi descrita de acordo com a média, desvio padrão, mediana e as variações de valores máximos e mínimos. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado na avaliação das variáveis CEA, PCR e IL-10. O nível de significância foi considerado  $p < 0,05$ . Em toda a análise foi utilizado o software SPSS 14.0.

## 3 RESULTADOS

Os pacientes foram avaliados no período entre 1 e 12 meses após a cirurgia (mediana de 5 meses). Na tabela 1 são apresentadas as características clínico-patológicas dos pacientes, separadas de acordo com o tipo de tratamento cirúrgico: ressecção curativa e ressecção não curativa.

O CEA é o marcador de carga tumoral mais utilizado em pacientes com câncer colorretal. Os níveis séricos dos pacientes, de acordo com cada grupo de pacientes, ressecção curativa e não curativa, são apresentados no Gráfico 1. A correlação dos níveis médios de CEA no grupo de ressecção curativa foi significativamente menor (1,2ng/ml) em relação ao grupo de ressecção não curativa (798,5ng/ml) ( $p < 0,05$ ), representando a carga tumoral presente quando ocorreu a impossibilidade de uma ressecção curativa. O Gráfico 2 mostra a correlação dos níveis séricos da PCR em relação aos dois grupos. Observa-se uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre o grupo de ressecção curativa, apresentando níveis médios de 7,1 mg/L em relação ao grupo de ressecção não curativa com níveis médios de 17,4 mg/L. Em relação aos níveis séricos de IL-10 de cada grupo de pacientes (Gráfico 3), foi observada uma diferença não significativa entre o grupo de ressecção curativa (valor = 125,4 pg/ml) e o grupo de ressecção não curativa (valor = 168 pg/ml) ( $p < 0,05$ ); porém percebe-se a tendência a níveis mais elevados no grupo de pacientes que tiveram a ressecção não curativa.

## 4 DISCUSSÃO

A progressão tumoral é um complexo processo que depende não somente das propriedades intrínsecas do tumor, mas de um processo de múltiplas etapas, que envolve interações complexas entre as células transformadas, a matriz extracelular circundante e o sistema imunológico do hospedeiro (ALLAVENA et al., 2008; KUNDU; SURTH, 2008).

A elevação da PCR pode simplesmente refletir um processo inflamatório inespecífico secundário à necrose tumoral ou injúria tecidual, mas, por outro lado, também pode refletir um ambiente favorável para o crescimento e disseminação tumoral. Estudo realizado por KOIKE (2008) avaliou a PCR como um marcador independente de prognóstico em pacientes portadores de câncer colorretal em estágios iniciais. Verificou em seus resultados que tanto na análise uni-variada quanto multivariada a PCR foi preditora de pior sobrevida. Estudos recentes têm demonstrado

que nível sérico da PCR acima de 10mg/L, nos pacientes com câncer colorretal, pode ser considerado como um fator independente de pior prognóstico e preditivo de doença. No presente estudo, observou-se que os níveis da PCR estavam elevados, média de 17,4mg/L, no grupo de pacientes que tiveram a ressecção não curativa, sugerindo presença da atividade inflamatória associada ao tumor. Já no grupo de ressecção curativa os níveis da PCR mantiveram-se em valores inferiores 10mg/L. CROZIER (2009), em seu estudo, avaliou 180 pacientes portadores de câncer colorretal segundo os níveis da PCR no pré-operatório e no pós-operatório imediato, e correlacionou com a sobrevida dos pacientes submetidos à cirurgia curativa. Seus resultados mostraram uma maior sobrevida associada a níveis elevados da PCR no pré-operatório mas não no pós-operatório. Porém, os níveis da PCR foram analisados até o quarto dia do pós-cirúrgico, podendo ser influenciados pela cirurgia devido ao curto intervalo. Segundo KAMI (2009), a influência da cirurgia sobre os níveis séricos da PCR e das citocinas pró-inflamatórias em pacientes com câncer colorretal ocorre até 42 dias do pós-operatório. No presente estudo, os níveis da PCR foram avaliados num período mediano de 5 meses da cirurgia, semelhante ao estudo de MACMILLAN, CANNA e McARDLE (2003), que avaliou 174 pacientes com câncer colorretal submetidos a ressecção curativa. Em todos os pacientes foram avaliadas as concentrações da PCR no pré-operatório e no pós-operatório, com 5 meses após cirurgia. Concluiu-se que os níveis elevados da PCR no pré-operatório e no pós-operatório predizem uma pior evolução dos pacientes (CROZIER et al., 2007; CROZIER et al., 2009; KAMI et al., 2009; KOIKE et al., 2008; ROXBURGH et al., 2009; WONG et al., 2007).

Os mecanismos que estão presentes na resposta inflamatória sistêmica e que podem influenciar no desenvolvimento do câncer ainda não estão claros. Entretanto, sabe-se que parte da resposta inflamatória sistêmica reflete o aumento de citocinas pró-inflamatórias que podem promover o crescimento tumoral e influenciar na sobrevida. RAMSEY (2006), em seu estudo, verificou a correlação entre os níveis séricos da PCR, da IL-6 e da IL-10. Concluiu que a PCR pode ser auto-regulada por citocinas pró-inflamatórias e refletir uma reação imune sob o tumor. De Vita (ano 1999) avaliou o significado prognóstico dos níveis de IL-10 em 58 pacientes portadores de câncer gastrointestinal avançado, dos quais 28 apresentavam o diagnóstico de câncer colorretal. Concluiu que os níveis de IL-10 no pré-tratamento pode ser um fator prognóstico independente em pacientes com câncer gastrointestinal avançado. Por outro lado, GALIZIA et al. (2002) avaliou o significado prognóstico dos níveis séricos de IL-10 e IL-6, no pré-operatório e no pós-operatório, em pacientes portadores de câncer colorretal submetidos a ressecção curativa. Seus resultados mostraram um significativo valor prognóstico de IL-10 tanto no pré-operatório quanto no pós-operatório. Além disso, observou que, dos pacientes que mantiveram seus níveis de IL-10 elevados no pós-operatório, todos apresentaram recorrência em um determinado momento. Contudo a IL-6 não apresentou resultados significativos. No atual estudo, apesar dos níveis

de IL-10 serem maiores no grupo de pacientes que foram submetidos a ressecção não curativa, esses resultados não atingiram um nível de significância em relação ao grupo de pacientes com ressecção curativa (DE VITA et al., 1999; GALIZIA et al., 2002; RAMSEY et al., 2006)

Frente a esses resultados, verifica-se que a possibilidade de um tumor progredir ou recidivar é uma realidade que ainda não é compreendida. A PCR pode refletir um microambiente rico em fatores que induz a esse comportamento, que necessita ser melhor esclarecido. Os resultados do presente estudo sugerem que os níveis séricos de PCR podem refletir indiretamente a atividade tumoral quando esta proteína encontra-se com níveis no soro acima de 10mg/L. Na amostra do estudo não houve uma correlação dos níveis de IL-10 com atividade tumoral, portanto, a IL-10 não pode ser considerada como parâmetro de atividade tumoral, embora seja a citocina que regula a resposta inflamatória.

Tabela 1. Características clinicopatológicas dos pacientes do estudo.

|                                 | Todos (n=28) | Ressecção Curativa (n=18) | Ressecção Não Curativa (n=10) |
|---------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------------------|
| IDADE (mediana)                 | 55           | 54                        | 61                            |
| SEXO (M / F)                    | 16 / 12      | 10 / 8                    | 6 / 4                         |
| LOCAL TUMOR                     |              |                           |                               |
| Cólon                           | 19           | 12                        | 7                             |
| Reto                            | 9            | 6                         | 3                             |
| ESTÁDIO CLÍNICO                 |              |                           |                               |
| I                               | 0            | 0                         | 0                             |
| II                              | 9            | 9                         | 0                             |
| III                             | 9            | 9                         | 0                             |
| IV                              | 10           | 0                         | 10                            |
| GRAU HISTOLÓGICO                |              |                           |                               |
| 1 – Bem diferenciado            | 3            | 0                         | 3                             |
| 2 – Moderadamente diferenciado  | 23           | 17                        | 6                             |
| 3 – Pobrememente diferenciado   | 1            | 1                         | 0                             |
| 4 – Indiferenciado              | 0            | 0                         | 0                             |
| DIÂMETRO TUMORAL (mediana)      |              |                           |                               |
| INVASÃO                         |              |                           |                               |
| ANGIOLINFÁTICA sim/não          | 9 / 7        | 6 / 6                     | 3 / 1                         |
| PERFURAÇÃO                      |              |                           |                               |
| INTESTINAL sim / não            | 1 / 27       | 1 / 17                    | 0 / 10                        |
| OBSTRUÇÃO INTESTINAL sim / não  | 3 / 25       | 2 / 16                    | 1 / 19                        |
| LINFONODOS RESSECADOS (mediana) | 20           | 20                        | 18                            |
| T4 sim / não                    | 4 / 22       | 4 / 14                    | 0 / 8                         |
| COLOSTOMIA sim / não            | 15 / 13      | 11 / 7                    | 4 / 6                         |

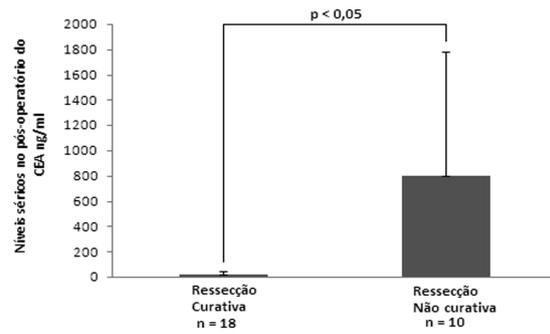


Gráfico 1: Níveis séricos de CEA de acordo com os grupos de pacientes com ressecção curativa e não curativa. Resultados expressos em média ± desvio padrão. Os níveis séricos de CEA se encontraram mais elevados no grupo de pacientes com ressecção não curativa em relação ao grupo de pacientes com ressecção curativa (p<0,05 pelo teste de Mann-Whitney).

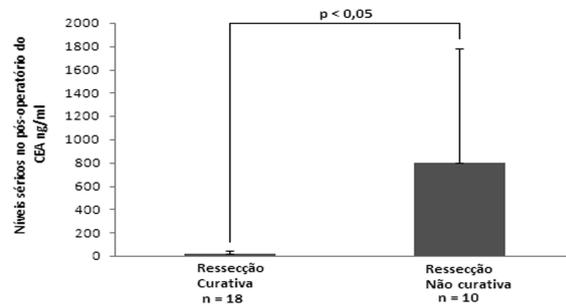


Gráfico 2: Níveis séricos da PCR de acordo com os grupos de pacientes com ressecção curativa e não curativa. Resultados expressos em média ± desvio padrão. Os níveis séricos da PCR se encontraram mais elevados no grupo de pacientes com ressecção não curativa em relação ao grupo de pacientes com ressecção curativa (p<0,05 pelo teste de Mann-Whitney).

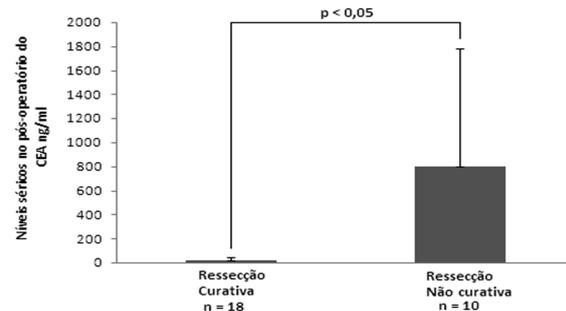


Gráfico 3: Diagrama de barra. Níveis séricos da IL-10 de acordo com os grupos de pacientes com ressecção curativa e não curativa. Resultados expressos em média ± desvio padrão. Os níveis séricos da IL-10 se encontraram mais elevados no grupo de pacientes com ressecção não curativa em relação ao grupo de pacientes com ressecção curativa (p>0,05 pelo teste de Mann-Whitney).

5 REFERÊNCIAS

ALLAVENA, P.; SICA, A.; SOLINAS, G.; PORTA, C.; MANTONANI, A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Amsterdam, v. 66, n. 1, p. 1-9, 2007.

- AMERICAN CANCER SOCIETY: Cancer Facts and Figures. **American Cancer Society**, Atlanta, 2009. <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/cancerfacts-figures-2009>
- COMPTON, C.C.; FIELDING, L.P.; BURGART, L.J.; et al. Prognostic Factors in Colorectal Cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 124, n. 7, p. 979-994, 2000.
- CROZIER, J.E.M.; LEITCH, E.F.; MCKEE, R.F.; et al. Relationship between emergency presentation, systemic inflammatory response, and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative surgery for colon cancer. **The American Journal of Surgery**, New York, v. 197, n. 4, p. 544-549, 2009.
- CROZIER, J.E.; MCKEE, R.F.; MCARDLE, C.S.; et al. Preoperative but not postoperative systemic inflammatory response correlates with survival in colorectal cancer. **The British Journal of Surgery**, London, v. 94, n. 8, p. 1028-1032, 2007.
- DE VITA, F.; ORDITURA, M.; GALIZA, G.; et al. Serum interleukin-10 levels in patients with advanced gastrointestinal malignancies. **Câncer**, Amsterdam, v. 86, n. 10, p. 1936-1943, 1999.
- DÍEZ, M.; PÉREZ, J.; MARTÍN, A. Marcadores tumorales de valor pronóstico en adenocarcinomas de colon y recto. **Gastroenterología Integrada**, v. 2, n. 4, p. 207-221, 2001.
- GALIZIA, G.; ORDITURA, M.; ROMANO, C.; et al. Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery. **Clinical Immunology**, Hamilton, v. 102, n. 2, p. 169-178, 2002.
- KAHLENBERG, M.S.; SULLIVAN, J.M.; WITMER, D.D.; PETRELLI, N. J. Molecular prognostic in colorectal cancer. **Surgical Oncology**, New York, v. 12, n. 3, p. 173-186, 2003.
- KAMIŃSKA, J.; KOWALSKA, M.M.; NOWACKI, M.P.; et al. CPR, TNE, IL-1ra, IL-6, IL-8 and IL-10 in blood serum of colorectal cancer patients. **Pathology Oncology Research**, Budapest, v6, n. 1, p. 38-41, 2000.
- KOIKE, Y.; MIKI, C.; OKUGAWA, Y. Preoperative C-Reactive Protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer. **Journal of Surgical Oncology**, London, v. 98, n. 7, p. 540-544, 2008.
- KUNDU, J.K.; SURH, Y.J. Inflammation: gearing the journey to cancer. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 659, n. 1-2, p. 15-30, 2008.
- LIN, W.W.; KARIN, M.A. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 117, n. 5, p. 1175-1183, 2007.
- McMILLAN, D.C.; CANNA, K.; McARDLE, C.S. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. **The British Journal of Surgery**, Chichester, v. 90, n. 2, p. 215-219, 2003.
- MIRZA, M.S.; LONGMAN, R.J.; FARROKHAR, F.; SHEFFIELD, J.P.; KENNEDY, R.H. Long-term outcomes for laparoscopic versus open resection of nonmetastatic colorectal cancer. **Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques**, Larchmont, v. 18, n. 5, p. 679-685, 2008.
- RAMSEY, S.; LAMB, G.W.A.; AITCHISON, M.; McMILLAN, D.C. The longitudinal relationship between circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin-6 and interleukin-10 in patients undergoing resection for renal cancer. **The British Journal of Cancer**, London, v. 95, n. 8, p. 1076-1080, 2006.
- ROXBURGH, C.S.; SALMOND, J.M.; HORGAN, P.G.; OIEN, K.A.; McMILLAN, D.C. Comparison of the prognostic value of inflammation-based pathologic and biochemical criteria in patients undergoing potentially curative resection for colorectal cancer. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 249, n. 5, p. 788-793, 2009.
- SANTOS, W.B.; MESQUITA, E.T.; VIEIRA, R.M.; et al. Proteína C-reativa e doença cardiovascular: as bases da evidência científica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 4, p. 452-456, 2003.
- VATHER, R.; SAMMOUR, T.; ZAGAR-SHOSHTARI, K.; et al. Lymph node examination as a predictor of long-term outcome in Dukes B colon cancer. **International Journal Colorectal Diseases**, Heidelberg, v. 24, n. 3, p. 283-288, 2009.
- WONG, V.K.; MALIK, H.Z.; HAMADY, Z.Z.; et al. c-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. **British Journal of Cancer**, London, v. 96, n. 2, p. 222-225, 2007.
- YUN, H.R.; LEE, L.J.; PARK, J.H.; et al. Local recurrence after curative resection in patients with colon and rectal cancers. **International Journal of Colorectal Diseases**, Heidelberg, v. 23, n. 11, p. 1081-1087, 2008.