

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) e platelet-lymphocyte ratio (PLR) podem ser indicadores de prognóstico para complicações operatórias e sobrevida em metástases ósseas?

Can neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) be prognostic indicators for operative complications and survival in bone metastases?

Matheus Silva Teixeira¹, Carmen Austrália Paredes Marcondes Ribas², Claudio Luciano Franck², Fernando Issamu Tabushi², Ana Valeria Rigolino Teixeira², Glauco Jose Pauka Mello², Alessandro Batista Da Costa Carmo³, Carlos Eduardo Oliveira dos Santos⁴, Geraldo Odilon do Nascimento-Filho⁵, Luiz Martins Collaco²

RESUMO

Introdução: De um modo geral, a inflamação estimula a produção e liberação de neutrófilos e, ao mesmo tempo, diminui a produção de linfócitos. A linfopenia reflete que a imunidade mediada por células está prejudicada, enquanto a neutrofilia representa resposta à inflamação sistêmica nesses cânceres.

Objetivo: Revisar nos pacientes com metástase óssea em ossos longos a incidência de complicações e taxas de sobrevida pós-operatória correlacionando-as com os marcadores NLR e PLR.

Método: Revisão narrativa feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês inicialmente realizada por busca dos descritores relacionados ao tema que foram: "extremidade inferior, cirurgia, metástase, epidemiologia, complicações pós-operatórias, neutrófilos, linfócitos, plaquetas" e seus equivalentes em inglês "lower extremity, surgery, metastasis, epidemiology, survival, complications, neutrophils, lymphocytes, blood platelet". A extensão incorporou AND ou OR, pelo título e/ou resumo, e leitura na íntegra dos textos mais relacionados ao tema.

Resultado: Foram incluídos 23 artigos.

Conclusão: Quanto maiores, tanto o NLR quanto o PLR estão associados à menor sobrevida em pacientes com MO quando submetidos ao tratamento cirúrgico, especialmente após 3 meses de pós-operatório. Contudo, não há ainda confirmação de que eles sinalizem algum desfecho, favorável ou não, em relação às complicações pós-operatórias.

PALAVRAS-CHAVE: Extremidade inferior. Cirurgia. Metástase. Epidemiologia; Complicações pós-operatórias. Neutrófilos. Linfócitos. Plaquetas.

Mensagem Central

A expectativa de vida na doença metastática óssea varia conforme o câncer primário, e diferentes tipos apresentam taxas de sobrevida específicas. Assim, revisar nos pacientes com metástase óssea em ossos longos a incidência de complicações e sobrevida pós-operatória correlacionando-as com os marcadores de prognóstico NLR e PLR, está ainda em discussão, mas é pertinente. Esta é a abordagem desta revisão.

Perspectiva

Quanto maiores, tanto o NLR quanto o PLR estão associados à menor sobrevida em pacientes com metástase óssea quando submetidos ao tratamento cirúrgico, especialmente após 3 meses de pós-operatório. Contudo, não há ainda confirmação de que eles sinalizem algum desfecho, favorável ou não, em relação às complicações pós-operatórias.

ABSTRACT

Introduction: In general, inflammation stimulates the production and release of neutrophils and, at the same time, decreases the production of lymphocytes. Lymphopenia reflects that cell-mediated immunity is impaired, while neutrophilia represents a response to systemic inflammation in these cancers.

Objective: To review the incidence of complications and postoperative survival rates in patients with bone metastases in long bones, correlating them with markers NLR and PLR.

Method: Narrative review carried out collecting information published on virtual platforms in Portuguese and English, initially carried out by searching for descriptors related to the topic, which were: "lower extremity, surgery, metastasis, epidemiology, postoperative complications, neutrophils, lymphocytes, platelets". The extension incorporated AND or OR, by title and/or summary, and full reading of the texts most related to the topic.

Result: 23 articles were included.

Conclusion: The higher both the NLR and PLR are associated with lower survival in patients with bone metastases when undergoing surgical treatment, especially after 3 months postoperatively. However, there is still no confirmation that they signal any outcome, favorable or not, in relation to postoperative complications.

KEYWORDS: Lower extremity. Surgery. Metastasis. Epidemiology. Survival. Complications. Neutrophils. Lymphocytes. Blood Platelet.

¹Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil;

²Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;

³Hospital São Mateus, Cuiabá, MT, Brasil;

⁴Hospital Santa Casa de Caridade Bagé, Bagé, RS, Brasil;

⁵Hospital Monte Sinai, Garanhuns, PE, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001 | Recebido em: 20/03/2024 | Aceito em: 21/05/2024 | Correspondência: teixeira.matheus@gmail.com | Editor Associado: Luiz Fernando Kubrusly[✉]

Como citar:

Teixeira MS, Ribas CAPM, Franck CL, Tabushi FI, Teixeira AVR, Mello GJP, Carmo ABC, dos Santos CEO, do Nascimento-Filho GO, Collaco LM. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) e platelet-lymphocyte ratio (PLR) podem ser indicadores de prognóstico para complicações operatórias e sobrevida em metástases ósseas? BioSCIENCE. 2024;82:e00040

INTRODUÇÃO

Os avanços nas terapias adjuvantes e neoadjuvantes, sobretudo da quimioterapia e hormonioterapia, têm melhorado a sobrevida dos pacientes com câncer e aumentado a prevalência de metástases ósseas (MO). A presença delas é a principal causa de morbidade naqueles com doença avançada¹ e, portanto, seu controle é essencial para a melhora na qualidade de vida, na dor e na manutenção da independência do paciente.² O tratamento das metástases ósseas é vasto e multidisciplinar, incluindo medidas clínicas e/ou cirúrgicas. Gallaway³ observaram que 13,1% de 1154 pacientes tiveram 1 ou mais complicações dentro de 30 dias da operação para tratamento de MO nas extremidades.³

Para avaliação abrangente dos possíveis benefícios da cirurgia, é fundamental compreender a expectativa de vida e ponderar os benefícios em relação à morbidade associada ao procedimento cirúrgico. Diversas ferramentas prognósticas foram propostas para auxiliar na previsão da expectativa de vida. Embora essas ferramentas sejam úteis, há margem para aprimorar sua precisão à medida que novos fatores se tornam disponíveis.⁴

A resposta inflamatória desempenha papel decisivo em diferentes estágios de desenvolvimento do tumor, incluindo a iniciação, promoção, conversão maligna, invasão e metástase. Estudos recentes mostram que a metástase requer estreita colaboração entre as células cancerosas, células imunes, inflamatórias e elementos do estroma.⁵ De um modo geral, a inflamação estimula a produção e a liberação de neutrófilos e, ao mesmo tempo, diminui a produção de linfócitos. A linfopenia reflete que a imunidade mediada por células está prejudicada, enquanto a neutrofilia representa resposta à inflamação sistêmica. Muitos estudos demonstraram que aumento no NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) está associado com menor sobrevida em portadores de várias neoplasias; por sua vez, o PLR (platelet-to-lymphocyte ratio), vem ganhando valor prognóstico nesses cânceres.⁶ No entanto, ainda é necessário entender os mecanismos da interação entre o câncer e os componentes inflamatórios circulantes.⁴

Desse modo, o presente estudo teve o objetivo de revisar aspectos clínicos e cirúrgicos dos pacientes com metástase óssea em ossos longos, procurando levantar incidência de complicações, taxa de sobrevida pós-operatória e o papel do NLR e PLR com as complicações e sobrevida em 1 ano de pós-operatório.

MÉTODO

A revisão da literatura foi feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO – Scientific Electronic Library Online, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema, os quais foram identificados por meio do DeCS utilizando os seguintes termos: “extremidade inferior, cirurgia, metástase, epidemiologia, complicações

pós-operatórias, neutrófilos, linfócitos, plaquetas” e seus equivalentes em inglês “*lower extremity, surgery, metastasis, epidemiology, survival, complications, neutrophils, lymphocytes, blood platelet*” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, separando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos e finalmente incluídos 23 artigos.

DISCUSSÃO

A doença óssea metastática é complicação comum e desafiadora enfrentada por pacientes com câncer, representando mais de 99% dos tumores malignos que afetam os ossos e atingindo cerca de 280.000 pacientes anualmente.^{7,8} clinical courses of patients are prolonged and often accompanied by morbidity due to bone metastases. Skeletal-related events (SREs Entre os locais mais frequentemente afetados por elas, os ossos ocupam o 3º lugar, atrás apenas das metástases pulmonares e hepáticas.¹

A faixa etária e gênero mais acometidos são mulheres acima dos 40 anos.⁷ Elas geralmente ocorrem por via hematogênica, tendo como preferência atingir a coluna vertebral em até 87% dos casos, seguidos pela pelve (63%), fêmur e úmero proximal (53%).^{1,7}

A incidência da MO varia entre os diferentes tipos de câncer. Carcinomas de mama, próstata e pulmão são os mais prevalentes, representando cerca de 80% dos pacientes. A incidência relativa varia entre 65-75% para câncer de mama e próstata, de 30-40% para o de pulmão, 40% para bexiga, de 20-25% para células renais e de 14-45% para melanomas.⁹

Hernandez¹⁰ verificaram que a incidência de MO tende a aumentar conforme o tempo de diagnóstico do tumor primário. Cerca de 2,9% em 30 dias, 4,8% no 1º ano, 5,6% no 2º, 6,9% no 5º e 8,4% em 10 anos após o diagnóstico.

O padrão radiológico da MO é inerente ao tumor primário. Lesões osteolíticas, caracterizadas pela destruição do osso normal, são frequentes em pacientes com mieloma múltiplo, câncer de tireoide, carcinoma de células renais, câncer de pulmão não-pequenas células, melanoma, entre outros. Por outro lado, as lesões osteoblásticas envolvem a deposição de novo tecido ósseo e são mais comuns no câncer de próstata, linfoma de Hodgkin e nos tumores pulmonares de pequenas células. Existem também casos mistos, nos quais as lesões exibem características osteolíticas e osteoblásticas, e são encontrados principalmente em pacientes com câncer de mama ou do trato gastrointestinal.⁹

A expectativa de vida na doença metastática óssea varia conforme o câncer primário, e diferentes tipos apresentam taxas de sobrevida específicas. Por exemplo, a sobrevida pode ser de 6 meses no melanoma, de 6-7 meses no câncer de pulmão, de 6-9 meses no de bexiga, de 12 meses no de células renais, de 12-53 meses no de próstata, de 19-25 meses no de mama e de 48 meses no câncer de tireoide. Os pacientes com câncer de mama apresentam 85% de sobrevida em 5 anos.¹¹

A evolução das metástases de tumores sólidos para os ossos é um processo complexo, que envolve a formação de nichos pré-metastáticos, a disseminação das células tumorais através da circulação, a atração quimiotática e o direcionamento das células tumorais para o local metastático, além de interações recíprocas com células estromais locais e células imunes dentro do microambiente ósseo. O ambiente único de células ósseas especializadas (osteoclastos, osteoblastos e osteócitos), matriz óssea mineralizada e outros tipos de células dentro do osso, oferece solo fértil, favorecendo o crescimento das células tumorais.¹¹

A distribuição da MO preferencialmente no esqueleto axial e na região metafisária dos ossos longos, sugere que o intenso fluxo sanguíneo de baixa pressão na medula vermelha e a presença de células hematopoiéticas e de fatores de crescimento podem favorecer a fixação de células tumorais metastáticas na superfície óssea endosteal.¹² Além disso, a destruição da matriz óssea pelas células cancerosas resulta na liberação local de cálcio. Esse cálcio extracelular, por sua vez, promove o crescimento tumoral no osso através da expressão de receptores sensoriais de cálcio extracelular pelas células neoplásicas. Adicionalmente, o osso atua como grande depósito de fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformador- β (TGF β), que também pode promover o crescimento tumoral.¹¹

O sistema imunológico e o microambiente ósseo mantêm relação intrínseca e dinâmica, com efeitos inibitórios ou estimulantes entre as células do sistema imunológico e as células ósseas. Por exemplo, os osteoclastos, reconhecidos pela função de reabsorção óssea, podem se diferenciar em macrófagos e linfócitos. Essa plasticidade celular destaca interconexão fundamental entre o sistema imunológico e o tecido ósseo, onde células aparentemente distintas compartilham origens e funções sobrepostas.

A interação entre osteoblastos, osteoclastos e células tumorais desempenha papel crucial na remodelação óssea e na progressão do câncer. Os osteoblastos depositam fatores de crescimento na matriz óssea, que são subsequentemente liberados e ativados pela destruição óssea osteoclástica. Além disso, o tumor secreta fatores que amplificam a atividade dos osteoclastos, resultando em osteólise aumentada, gerando liberação adicional de fatores de crescimento, e estabelecendo ciclo vicioso que estimula o crescimento tumoral.

Nos anos 90, surgiram as primeiras conexões entre inflamação e câncer. Em alguns tipos de tumores, as condições inflamatórias existem antes da malignização, enquanto em outros, o desenvolvimento tumoral induz a resposta inflamatória, que por sua vez, acarreta mais crescimento e proliferação tumoral. A resposta inflamatória desempenha papel decisivo em diferentes estágios de desenvolvimento do tumor, incluindo a iniciação, promoção, conversão maligna, invasão e metástase. Estudos mostram que a metástase requer estreita colaboração entre as células cancerosas, células imunes, inflamatórias e elementos do estroma.⁵

De um modo geral, a inflamação estimula a produção e a liberação de neutrófilos e, ao mesmo tempo, diminui

a produção de linfócitos. A linfopenia reflete que a imunidade mediada por células está prejudicada, enquanto a neutrofilia representa resposta à inflamação sistêmica. O papel dos neutrófilos ainda se discute. Por um lado, eles desempenham papel crucial na resposta imune, ao reconhecer e matar microrganismos invasores através de mecanismos citotóxicos; por outro, acredita-se que eles inibem a resposta imune ao suprimir células imunológicas citolíticas, como os linfócitos, células T ativadas e células Natural Killers, e promovem o crescimento tumoral ao liberar fatores promotores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular, interleucina-8, metaloproteinases e elastases.⁷ Paralelamente, a importância dos linfócitos tem sido destacada em vários estudos, nos quais o aumento da infiltração de tumores por linfócitos está associado com melhor resposta ao tratamento citotóxico e ao melhor prognóstico dos pacientes com câncer.

O microambiente tumoral contém células imunes inatas, como os macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células supressoras derivadas da linhagem mieloide, células dendríticas e NK, e células do sistema imune adaptativo, composta pelos linfócitos T e B. Os macrófagos associados ao tumor (TAMs) e os linfócitos T são as células imunes mais frequentes no microambiente tumoral. Enquanto as TAMs costumam promover o crescimento tumoral e a angiogênese, fatores essenciais para invasão e metástase tumoral, as células T podem tanto suprimir quanto promover o crescimento tumoral.

Outra característica do microambiente tumoral é a presença de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Nesse contexto, as plaquetas parecem contribuir com o processo de malignização com a produção de citocinas inflamatórias, quimiocinas e promovendo a angiogênese tumoral.^{6,13} É importante ressaltar que embora os tumores possam liberar citocinas e quimiocinas na corrente sanguínea, o ambiente específico do tumor é isolado em compartimentos e não é plenamente refletido na circulação sanguínea geral.²

O NLR, definido como a contagem de neutrófilos dividida pela contagem de linfócitos, e o PLR, definido como a contagem de plaquetas dividida pela contagem de linfócitos, vem ganhando valor prognóstico em pacientes com câncer.⁶ Aumento no NLR ou no PLR podem indicar incremento de neutrófilos ou plaquetas, diminuição de linfócitos, ou ambos. Embora os mecanismos complexos entre o câncer e os componentes inflamatórios circulantes ainda precisem ser desvendados, muitos estudos mostraram que aumento no NLR está relacionado com menor sobrevida em vários tipos de câncer.² Metanálise de 40.559 pacientes com tumores sólidos malignos revelou que NLR elevado acima de 4, estava associado com pior sobrevida global.¹³

Do ponto de vista clínico, a metástase é o aspecto mais crítico da tumorigênese, pois mais de 90% da mortalidade por câncer é causada por ela.⁵ A presença de MO é também a principal causa de morbidade em pacientes com doença avançada e, portanto, o controle delas é essencial para a melhora na qualidade de vida, na dor e na manutenção da independência do paciente.² O tratamento das metástases ósseas é vasto

e multidisciplinar, englobando medidas clínicas e/ou cirúrgicas.

A cirurgia para a metástase óssea está associada à morbidade e, portanto, a decisão cirúrgica deve levar em consideração a localização, a extensão da metástase, a resposta a terapias adjuvantes, o quadro clínico e a expectativa de vida do paciente.¹⁴ As complicações são decorrentes de diversos fatores de risco associados ao câncer: idade avançada, comorbidades clínicas, imunodeficiência, desnutrição, internação prolongada e irradiação local.¹⁵ Cerca de 60% dos pacientes submetidos à operação para MO apresentam outras comorbidades clínicas, especialmente distúrbios cardiovasculares, respiratórios e metabólicos.¹⁵ Bindels et al.¹⁶ encontraram que os seguintes fatores estavam associados às complicações pós-operatórias precoces: tumores de crescimento rápido, presença de múltiplas metástases ósseas, fratura patológica, procedimentos nos membros inferiores, hipoalbuminemia, hiponatremia e leucocitose.^{16,17}

Em pacientes com expectativa de vida curta, é necessário equilibrar os benefícios com a morbidade causada pela operação. Pacientes com expectativa de vida inferior a 3 meses podem ser tratados de forma não cirúrgica e, alternativamente, técnicas cirúrgicas menos invasivas podem ser consideradas. Aqueles com expectativa mais longa podem submeter-se a procedimentos cirúrgicos complexos, objetivando melhorar a função do membro acometido.^{14,18}

Devido ao prognóstico e à vulnerabilidade clínica da maioria dos pacientes com doença óssea metastática, é fundamental minimizar as complicações pós-operatórias e o longo período de reabilitação durante o processo de decisão cirúrgica. Atualmente, as principais ferramentas que oferecem suporte ao cirurgião nessa tomada de decisão incluem escalas de status de performance oncológica, classificações anatômicas, escores e algoritmos para previsão da sobrevida e o escore que define o risco de fratura patológica (MIRELS).¹⁹ Nesse contexto, as medições do NLR e PLR no sangue periférico podem ser biomarcadores práticos e acessíveis para prever tanto a sobrevida quanto as complicações pós-operatórias em pacientes com metástase óssea.²

O NLR e PLR podem ser medidos no sangue periférico e são de fácil acesso e econômicos. De acordo com as diretrizes da Associação Ortopédica Britânica, os pacientes com MO devem passar por um único procedimento que permita o suporte total de peso precoce e dure a expectativa de vida prevista para o paciente.²⁰ Naqueles com expectativa de vida curta, é fundamental equilibrar os benefícios com a morbidade causada pela cirurgia. De forma simplificada, 2 marcos temporais - sobrevida de 90 dias (intermediário) e 1 ano (longo prazo) -, foram propostos para a tomada de decisão de tratamento em pacientes com metástases de ossos longos. Pacientes com expectativa de vida inferior a 3 meses podem ser tratados de forma não cirúrgica e, alternativamente, técnicas cirúrgicas menos invasivas podem ser consideradas, como fixação com hastes, fios percutâneos ou até mesmo fixadores externos. Pacientes com expectativa de vida mais longa podem

ser submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos, como a ressecção tumoral e reconstrução duradoura do membro com endopróteses, visando melhorar o controle tumoral local e a funcionalidade do membro acometido.^{14,18}

O uso de diferentes cortes para o NLR e PLR são alvos de debate. O estágio avançado da doença, que implica em maior nível de inflamação, pode resultar em NLR ou PLR mais elevado, indicando que o ponto de corte para distinção no prognóstico pode ser maior. Além disso, o valor prognóstico do NLR e do PLR, assim como seus respectivos valores de corte ideais, podem variar entre diferentes tipos de tumor, sinalizando que análises específicas para cada tipo de tumor podem ser necessárias.

De acordo com a literatura, mais de 80% das MOs estão localizadas no esqueleto axial. As vértebras, as costelas e os quadris são os sítios ósseos mais afetados pelos eventos relacionados aos ossos.²¹ Em relação ao esqueleto apendicular, as ocorrências são mais frequentes na parte proximal dos membros. Metástases abaixo do joelho e do cotovelo são raras e estão, frequentemente, associadas com neoplasias pulmonares, renais e da tireoide.⁸

O valor prognóstico do PLR tem sido objeto de estudo nos últimos anos. No entanto, os mecanismos subjacentes à associação entre PLR elevado e o mau prognóstico em pacientes oncológicos permanecem desconhecidos. Metanálise de 12.754 pacientes e 20 estudos sobre o PLR em tumores sólidos, abrangendo diversos tipos de câncer e estágios da doença, revelou que os valores de corte para o PLR variavam de 150 a 300. Foi observada associação significativa entre PLR elevado e menor sobrevida global. Além disso, essa associação foi mais pronunciada em pacientes com doença metastática do que naqueles com doença em estágio inicial.⁴

Fatores como idade, gênero, raça, tratamento quimioterápico, uso de antibióticos, transfusões sanguíneas, tabagismo, infecções e outras condições coexistentes podem afetar as contagens de neutrófilos, linfócitos ou plaquetas. No entanto, uma vez que os mecanismos precisos do valor prognóstico do NLR e PLR ainda não estão completamente elucidados, acredita-se que as contagens pré-tratamento refletem a resposta imunológica e inflamatória dos pacientes naquele momento específico, sem necessidade de identificar exatamente quais fatores individuais os influenciaram.

Perspectivas futuras

Atualmente a decisão cirúrgica em pacientes com MO fica restrita às escalas de avaliação clínica subjetivas, como o índice de Karnofsky e o escore de performance status (PS). O escore de Mirels avalia as características das lesões ósseas, indicando abordagem cirúrgica profilática com base no risco de fratura patológica. Até o momento, não existem escores que auxiliem o cirurgião na tomada de decisão sobre qual abordagem terapêutica utilizar em pacientes metastáticos. Estudos futuros que correlacionem os biomarcadores inflamatórios, como o NLR e o PLR, com as taxas de complicações e sobrevida, associados aos escores de PS ou Karnofsky, podem

ajudar a definir o tratamento mais adequado para os pacientes com metástases ósseas.

CONCLUSÃO

Quanto maiores, tanto o NLR quanto o PLR estão associados à menor sobrevida em pacientes com MO quando submetidos ao tratamento cirúrgico, especialmente após 3 meses de pós-operatório. Contudo, não há ainda confirmação de que eles sinalizem algum desfecho, favorável ou não, quanto a complicações pós-operatórias.

Contribuição dos autores

Conceituação: Matheus Silva Teixeira

Análise formal: Carmen A P M Ribas

Metodologia: Matheus Silva Teixeira

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

REFERÊNCIAS

- Kimura T. Multidisciplinary Approach for Bone Metastasis: A Review. 2018;10(6):156. Doi: 10.3390/cancers10060156
- Teixeira LEM, Miranda RH, Ghedini DF, Aguiar RB, Novais ENN, Silva GM de A, et al. Complicações precoces no tratamento ortopédico das metástases ósseas. Rev Bras Ortop. 2009;44(6):519-23. Doi: 10.1590/S0102-36162009000600011
- Gallaway KE, Ahn J, Callan AK. Thirty-day Outcomes After Surgery for Metastatic Bone Disease of the Extremities: An Analysis of the NSQIP Database. J Am Acad Orthop Surg. 2020;28(22):e1014-9. Doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00718
- Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23(7):1204-12. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. Cell. 2010;140(6):883-99. Doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025
- Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. BMJ open. 2015;5(4):e006404. Doi: 10.1136/bmjopen-2014-006404
- Meohas W, Probstner D, Vasconcellos RAT, Lopes AC de S, Rezende JFN, Fiod NJ. Metástase óssea: Revisão da Literatura. Rev Bras Cancerol. 2005;51(1):43-7. Doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2005v51n1.1996
- Moura M. Treatment of Metastasis in the Appendicular Skeleton. Rev. bras. Ortop. 2022;57(2):200-6. Doi: 10.1055/s-0041-1729597
- Macedo F, Ladeira K, Pinho K, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone Metastases: An Overview. 2017;11(1):321. Doi: 10.4081/oncol.2017.321
- Hernández RK, Wade SW, Reich A, Pirulli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. Câncer BMC. 2018;18:1-11. Doi: 10.1186/s12885-017-3922-0
- Zhang J, Cai D, Hong S. Prevalence and prognosis of bone metastases in common solid cancers at initial diagnosis: a population-based study. BMJ open. 2023;13(10):e060737. Doi: 10.1136/bmjopen-2022-069908
- Massagué J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. 2016;529(7586):298-306. Doi: 10.1038/nature17038
- Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocana A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2014;106(6):dju124. Doi: 10.1093/jnci/dju124
- Tseng TE, Lee CC, Yen HK, Groot OQ, Hou CH, Lin SY, et al. International Validation of the SORG Machine-learning Algorithm for Predicting the Survival of Patients with Extremity Metastases Undergoing Surgical Treatment. Clin Orthop Relat Res. 2022;480(2):367-78. Doi: 10.1097/CORR.0000000000001969
- Bibbo C, Patel DV, Benevenia J. Perioperative considerations in patients with metastatic bone disease. Orthop Clin North Am. 2000;31(4):577-95. Doi: 10.1016/S0030-5898(05)70177-2
- Bindels BJ, Thio QCBS, Raskin KA, Ferrone ML, Calderón SAL, Schwab JH, et al. Thirty-day Postoperative Complications After Surgery For Metastatic Long Bone Disease Are Associated With Higher Mortality at 1 Year. Clin Orthop Relat Res. 2020;478(2):306-18. Doi: 10.1097/CORR.0000000000001036
- Katagiri H, Okada R, Takagi T, Takahashi M, Murata H, Harada H, et al. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. Câncer Med. 2014;3(5):1359-67. Doi: 10.1002/cam4.292
- Forsberg JA, Eberhard J, Bolan PJ, Wedin R, Healey JH. Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: an application of a bayesian belief network. PLoS One. 2011;6(5):e19956. Doi: 10.1371/journal.pone.0019956
- Mirels H. Metastatic Disease in Long Bones. A Proposed Scoring System for Diagnosing Impending Pathologic Fractures. Classe Pap Ortop. 2014;479-80. Doi: 10.1007/978-1-4471-5451-8_123
- Park DH, Jaiswal PK, Al-Hakim W, Aston WJS, Pollock RC, Skinner JA, et al. The use of massive endoprostheses for the treatment of bone metastases. Sarcoma. 2007;2007:62151. Doi: 10.1155/2007/62151
- Turpin A, Duterque-Coquillaud M, Vieillard MH. Bone Metastasis: Current State of Play. Transl Oncol. 2020;13(2):308-20. Doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.012
- Teixeira MS, Ribas CAPM, Franck CL, Tabushi FI, Teixeira AVR, Mello GJP, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) be prognostic indicators for operative complications and survival in bone metastases? SciELO Preprints. 2024. Doi: 10.1590/SciELOPreprints.8885
- Teixeira MS, Ribas CAPM, Tabushi FI, Teixeira AVR, Mello GJP, Eler RMP, et al. Correlation of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) with complications and postoperative survival in surgery for bone metastasis of the appendicular skeleton. SciELO Preprints. 2024. Doi: 10.1590/SciELOPreprints.8890
- Volski IM, de Andrade L, Costa RS, Volc SM, dos Santos ZFDG. Necessidades de saúde dos adolescentes e adultos jovens com câncer. BioSCIENCE. 2022;80(2):54-7. Doi: 10.55684/80.2.13