

## Biomarcadores para determinar factores de riesgo y complicaciones postquirúrgicas en pacientes con gastrectomía. Revisión de la literatura.

Biomarkers to determine risk factors and postsurgical complications in patients with gastrectomy.

Luis Miguel Flórez Castaño<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bachiller de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

✉ Contacto de correspondencia: Luis Miguel Flórez Castaño [luis.florezc@upb.edu.co](mailto:luis.florezc@upb.edu.co)

### RESUMEN

En la actualidad se cuenta con diversos enfoques y medidas terapéuticas para un paciente con cáncer gástrico. La gastrectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más utilizado en la práctica clínica para su tratamiento. Luego de ser realizado este procedimiento, los pacientes pueden presentar complicaciones postquirúrgicas, las cuales son un reto en el ámbito clínico, ya que ponen en riesgo la salud y la vida del paciente. Se ha venido investigando la correlación entre los biomarcadores, el estadio inflamatorio y su importancia para un hallazgo temprano de complicaciones en diversas patologías o procedimientos. En el caso de la gastrectomía, esta relación inflamación/biomarcadores es positiva, ampliando así el panorama para poder estar un paso adelante y prevenir, en mayor parte, un deterioro postquirúrgico del paciente. En este escrito se puede apreciar cómo se relacionan los niveles de determinados biomarcadores y su relación con las complicaciones que ponen en riesgo la efectividad y el éxito de la cirugía.

**Palabras clave:** Gastrectomía, biomarcadores, neutrófilo, linfocito, metástasis.

### ABSTRACT

Various approaches and therapeutic measures are currently available to treat a patient with gastric cancer. Gastrectomy is one of the most commonly used surgical procedures in clinical practice for its treatment. After this procedure is performed, patients may present postsurgical complications which are a challenge in the clinical setting, since they put the health and life of the patient at risk. We have been investigating the correlation between biomarkers and inflammatory stage, and its importance for an early finding of complications in various pathologies or procedures. In the case of gastrectomy this inflammation/biomarker ratio is positive, thus expanding the picture to be able to be a step ahead and prevent a postoperative deterioration of the patient. In this paper we can see how the levels of certain biomarkers are related and their relationship with complications that put the effectiveness and success of surgery at risk.

**Keywords:** Gastrectomy, biomarkers, neutrophil, lymphocytes, metastasis.

#### Cómo citar:

Flórez Castaño, L. M. Biomarcadores para determinar factores de riesgo y complicaciones postquirúrgicas en pacientes con gastrectomía. Revisión de literatura. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(2). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i2.547>

Recibido: 09/Ago/2022

Aceptado: 27/May/2024

Publicado: 14/Jun/2024



## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (GC) es la cuarta neoplasia maligna más común a nivel mundial y la segunda causa de muerte en el mundo en pacientes con cáncer. Teniendo en cuenta los avances logrados en los abordajes terapéuticos, la evidencia demuestra que los pacientes con cáncer gástrico en estado avanzado irresecable o metastásico no tienen un buen pronóstico (1,2). Se tiene presente que pacientes con características y pronósticos similares de esta enfermedad pueden presentar resultados diferentes, lo que da a entender que otros factores pueden contribuir al pronóstico y al desenlace del paciente (3,4,5).

La gastrectomía es uno de los tratamientos más utilizados en la actualidad para el tratamiento de las neoplasias malignas gástricas, entre ellas destacan la gastrectomía total (GT), subtotal (GST) y parcial (6).

Se ha evidenciado que las complicaciones posquirúrgicas de la gastrectomía van del 17,4% y el 37% con un porcentaje de complicaciones infecciosas del 17,6% y el 19,8%. Las complicaciones posquirúrgicas asociadas a infección se relacionan con una recaída tumoral y un pronóstico no tan alentador en cánceres gástricos (6,7).

La causa más común de la ineficiencia del tratamiento en el cáncer gástrico es la metástasis peritoneal; un aproximado del 60% de los pacientes mueren por este esparcimiento peritoneal (8). Los factores inflamatorios son un punto clave a tratar cuando nos referimos a crecimiento del tumor, conversión maligna, la invasión y la metástasis (9).

La literatura se ha enfocado en describir la importancia de la relación que existe entre la inflamación y los tumores malignos, lo cual deja en evidencia un posible objetivo terapéutico para el tratamiento de neoplasias (10). En la última década se ha propuesto la aplicación de biomarcadores inflamatorios para tener un pronóstico más acertado, sabiendo que el microambiente tumoral, formado por distintos tipos de células, destaca la población de neutrófilos y linfocitos, que representan un papel importante y específico en la cascada inflamatoria. En los últimos años, a partir de la investigación del sistema inmune, se han desarrollado diferentes técnicas para determinar puntajes y con esto pronósticos para los pacientes como lo son la relación neutrófilos-linfocitos, la relación plaquetas linfocitos y el recuento de linfocitos, con la finalidad de deducir la respuesta inflamatoria (5,9).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos PubMed, Dovepress y Elsevier, donde se incluyeron artículos de ensayos clínicos, revisión de la literatura y reportes de caso publicados entre los años 2017 y 2022 empleando los descriptores “MESH”: “Gastrectomía”, “Biomarcadores”, “Neutrófilo”, “Linfocito”, “Metástasis”. Se encontró un total de 80 artículos, de los cuales se seleccionaron y analizaron 36 que cumplieran con el rango de años de publicación establecido y proporcionaban la información acerca de los biomarcadores que fueron el objeto de esta revisión de la literatura.

### Relación entre los biomarcadores y el cáncer gástrico

El CG, cuando se le proporciona un tratamiento en estadios tempranos, ha evidenciado que tiene un mejor desenlace clínico en los pacientes. El problema radica en que su presentación clínica, en la mayoría de los casos, es asintomática, lo cual es un reto para proporcionar un diagnóstico temprano y dar tratamiento oportuno.

El tratamiento temprano de una persona con GC se asocia con un buen pronóstico clínico, pero a pesar de los esfuerzos de la ciencia por realizar esta detección en estadios tempranos, no siempre es posible debido a que el GC tiene una particular naturaleza asintomática y progresiva que hoy en día se convierte en un constante reto en el ámbito clínico. A parte de la detección temprana del GC, no se cuenta en la actualidad

con un método preciso, económico y no invasivo que ayude significativamente al pronóstico de estos pacientes. Diversos biomarcadores del GC han sido un tema de gran interés e investigación continua lo cual es una alternativa esperanzadora para reemplazar los métodos invasivos y en muchos casos tardíos para el diagnóstico, como lo son los exámenes endoscópicos e histológicos (11,12,13).

En la actualidad gracias a los grandes avances se ha identificado que el sistema inmunitario tiene un papel fundamental en la regulación del crecimiento tumoral y que los neutrófilos, los linfocitos, los monocitos y las plaquetas son importantes para determinar la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ocasionada por el tumor. La SIRS tiene un papel importante ya que mediante varios mecanismos, como la secreción de mediadores inflamatorios, citocinas, inhibir la apoptosis y dañar el ADN de las células tumorales, puede inducir un acelerado crecimiento del tumor y la metástasis a distancia. Se pueden utilizar marcadores bioquímicos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas para evaluar las respuestas inmunitarias antitumorales del huésped y así poder tener una buena predicción sobre el pronóstico del cáncer (3,14,15).

Por otra parte, varios estudios han demostrado que el SIRS puede predecir el pronóstico de diferentes tipos de tumores. Los marcadores séricos como la proteína C reactiva (PCR) y la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) han ganado importancia y pueden dar información para la clasificación TNM (16). Esta se usa para tener certeza sobre las características del tumor donde la T señala un tumor original, la N indica si el tumor ya ha sufrido propagación a los ganglios y por último la M da a conocer si el cáncer ya se ha extendido a diferentes partes del cuerpo lo que hace referencia a la metástasis (17). Los niveles séricos de neutrófilos y linfocitos pueden dar a conocer las células inflamatorias que están presentes en el estroma tumoral. La neutrofilia y la linfopenia originan un microambiente favorable para el tumor, por lo que es un factor a considerar a la hora de la evaluación del paciente con cáncer gástrico (5,18).

La inflamación sistémica, por medio de las interacciones huésped-tumor, es un marcador reconocido del cáncer que está íntimamente relacionado con la progresión y metástasis de la neoplasia maligna (19). Los avances e investigaciones recientes han demostrado que la inflamación inmunitaria (SII), NLR, relación plaquetas linfocitos (PLR) y proteína C reactiva a albumina (CAR) son muy buenos biomarcadores para dar un pronóstico en diferentes tumores, incluyendo el GC. Estos potentes biomarcadores, aparte de dar una buena predicción de pronóstico, también podrían determinar cuál es la mejor opción de tratamiento y seguimiento del paciente (20,21,22).

Se ha descrito también que la reacción inflamatoria sistémica en el microambiente tumoral es fundamental para el crecimiento y la progresión del cáncer. Hoy en día se cree que los neutrófilos tienen un papel importante y fundamental en el proceso de la angiogénesis tanto fisiológica como tumoral. Este papel de los neutrófilos se da gracias a que estos activados pueden liberar metaloproteínas de matriz en particular la metalopeptidasa 9 de matriz (MMP-9) que tiene una función importante en activar factores angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento de fibroblastos. El aumento de los linfocitos séricos conduce a un crecimiento tumoral y favorece el proceso de Metastasis de este por medio de la secreción de citocinas como la IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Por otro lado, tenemos a los linfocitos que son una pieza clave en la supresión y el combate contra la progresión del cáncer. Los linfocitos citotóxicos son quienes tienen como función acabar y erradicar estas células tumorales y, por consiguiente, matar el tumor (16,17,18).

Con esta información de la función opuesta que desempeñan los linfocitos y los neutrófilos el NLR da información confiable sobre la progresión y pronóstico del cáncer (23).

Otros marcadores descritos en la complicación posquirúrgica en los pacientes con gastrectomía son el ácido metilmalónico (MMA) y la homocisteína que revisando la literatura se ha encontrado que la elevación de estos es un fiel indicador de una deficiencia de vitamina B12 en estos pacientes, por lo que el MMA y la homocisteína son marcadores a tener muy presentes posterior a la gastrectomía (24).

## **Relación de la supervivencia de los pacientes con los niveles de los biomarcadores**

La gastrectomía hoy en día continúa siendo el tratamiento principal para los tumores gástricos y se tiene que la morbilidad de los pacientes después de someterse al procedimiento va entre el 17,4% y el 37% (6). El cambio posoperatorio de la NLR es un reflejo del comportamiento entre la respuesta inflamatoria de la persona y la respuesta inmunitaria posterior al tratamiento. En el GC se ha identificado que un NLR inicial elevado (iNLR) es un buen predictor de pronóstico (23).

Los estudios también revelan una correlación importante entre el valor de NLR preoperatorio con las complicaciones o pronósticos que puede tener el paciente posterior al procedimiento por lo que esto daría un panorama más claro al cirujano de la condición de su paciente y los riesgos a futuro que este pueda presentar (25).

Se ha descrito que los niveles elevados preoperatorios de NLR se correlacionan con un peor pronóstico para los pacientes con GC, lo que se ha dificultado es la recolección de datos sobre el cambio que muestra el NLR posterior a la resección del tumor. Podemos decir que el valor de NLR preoperatorio y posoperatorio dan una base para poder dar una estratificación del riesgo en pacientes con GC estadio I O II. Los valores preoperatorios y posoperatorios de NLR, alto-alto, alto-bajo, bajo-alto se relacionan con un peor pronóstico en los pacientes, mientras que pacientes que presentaron esta relación bajo-bajo, se les asoció con un pronóstico más alentador. Por esto podríamos decir que el NLR es un buen marcador pronóstico y debe utilizarse de manera rutinaria en la evaluación de estos pacientes (5).

Por otra parte, diferentes estudios no solo se han enfocado en analizar el NLR de estos pacientes, sino que se han enfocado en analizar diferentes biomarcadores y correlacionarlos entre sí para poder tener así una predicción pronóstica más acertada. Por ejemplo, tenemos que un paciente posoperatorio de gastrectomía si tiene valor de neutrófilos altos y albúmina baja tiene riesgo alto; si el paciente presenta neutrófilos altos o albúmina baja tiene un riesgo moderado y, por último, si el paciente presenta neutrófilos bajos y albúmina alta posee un riesgo moderado. Por lo anterior se puede deducir que al utilizar y correlacionar diferentes marcadores pronósticos se predice de manera precisa para nuestro paciente y se puede brindar una atención temprana que permite una preparación para escenarios más complejos (26).

## **Complicaciones posquirúrgicas de los pacientes basado en los niveles de los biomarcadores**

La gastrectomía es una cirugía abdominal mayor de un riesgo elevado, con estrés posoperatorio significativo, complicaciones y secuelas. Se ha investigado mucho para lograr que este procedimiento tenga alta tasa de éxito y el resultado sea favorable para el paciente. Las complicaciones posoperatorias, por lo general, solo se logran diagnosticar después de que ya el paciente ha empezado a presentar signos y síntomas, por lo que van a requerir más atención médica, posibles nuevas intervenciones como la Re-operación, el uso de la unidad de cuidados intensivos, la prolongación de la estancia hospitalaria y una mortalidad o morbilidad mayor debido a que el paciente debe estar más tiempo en este entorno. Una hipótesis que se tiene vigente hoy en día es que estas complicaciones también están asociadas con la recurrencia de la enfermedad y un pronóstico poco alentador a lo largo del tiempo.

Se ha encontrado que la PCR es útil para predecir infecciones o posibles complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con gastrectomía, lo cual es un nuevo horizonte para el abordaje temprano y eficiente ante una complicación posoperatoria (27).

Se menciona también que un umbral de la PCR de 220mg/L se podría usar para dar una alerta temprana al personal de la salud para aquellos pacientes que pudieran necesitar investigación, monitoreo e intervención rápida por el posible desarrollo de una complicación infecciosa.

Una complicación muy común que mencionábamos anteriormente es la deficiencia de la vitamina B12 posterior a la gastrectomía que gracias a los marcadores como el MMA y la homocisteína se puede diagnosticar con eficacia y dar un tratamiento oportuno a nuestro paciente. Se ha descrito que la deficiencia de la vitamina B12 ha cobrado una importancia fundamental para mejorar la condición y la calidad de vida del paciente con CA gástrico. Los niveles de MMA y homocisteína se han investigado como unos marcadores tempranos en el diagnóstico y reconocimiento de la deficiencia de la vitamina B12, pero se tiene que el MMA se ha identificado como un marcador más específico para detectar la deficiencia que la misma homocisteína. Se concluye entonces que los niveles elevados de MMA después de la gastrectomía es un fiel marcador de la deficiencia de vitamina B12, mientras que la homocisteína también sería un marcador de esta, pero no con una predicción tan precisa como lo es la del MMA (24,26,27).

**Tabla 1** (5,6,10,24,26,27,28,29,30)

<b>Biomarcadores</b>	<b>Niveles prequirúrgicos</b>	<b>Niveles postoperatorios</b>
<b>NLR</b>	2.855	2.910
<b>PCR</b>	<220 mg/L	>220 mg/L
<b>MMA</b>	125.7 nmol/L	191.3 nmol/L
<b>Albúmina</b>	>0.45	0.45
<b>FOXP3</b>	10.12	>10.12
<b>CD4</b>	10.12	>10.12
<b>Homocisteína</b>	9.5 Qmol/L	10.0 μmol/L
<b>LMR</b>	4.283	4.804

Fuente: Elaboración propia.

En la siguiente tabla podemos observar diferentes biomarcadores y sus niveles séricos respectivos antes y después de la gastrectomía. Con los valores que tenemos se puede inferir que estos tienen una alta importancia en la predicción de complicaciones después del procedimiento (7,31).

Los niveles aumentados de Ácido Metilmalónico (MMA) y de homocisteína pueden indicar y dar un posible indicio de que el paciente está presentando una complicación por deficiencia de vitamina B12 posterior a la gastrectomía (32). La albúmina, por otro lado, puede orientar hacia una posible complicación, analizando esta proteína junto a los niveles de NLR, por ejemplo, cuando los niveles de NLR están aumentados después del procedimiento y los niveles de albúmina están bajos es muy probable que el paciente tenga una complicación (33,34). Por último, tenemos los marcadores como la LMR, PCR, FOXP3 Y CD4, cuyo aumento se relaciona de manera potencial con una complicación del paciente (35,36).

## CONCLUSIÓN

Los biomarcadores son una herramienta novedosa que se ha ido implementando cada vez más en la práctica clínica. Si bien es cierto requiere de una buena interpretación por parte del profesional de la salud, son muy útiles para definir un pronóstico, tener certeza del futuro de los pacientes y especificar la probabilidad de una complicación o desenlace clínico.

La medicina cada día genera avances muy importantes en cuanto al abordaje diagnóstico y tratamiento oportuno y en este artículo se deja en evidencia la importancia de estos avances que pueden ser la diferencia de un desenlace negativo o positivo en nuestros pacientes.

## Declaración de conflicto de intereses

Se declara que el autor no presenta algún conflicto de interés por el artículo.

## Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Namikawa T, Shimizu S, Yokota K, Tanioka N, Munekage M, Uemura S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein-to-albumin ratio as prognostic factors for unresectable advanced or recurrent gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2022 ;407(2):609-21. doi: 10.1007/s00423-021-02356-w.
3. Namikawa T, Ishida N, Tsuda S, Fujisawa K, Munekage E, Iwabu J, et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase levels in patients with unresectable advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2019 ;22(4):684-91. doi: 10.1007/s10120-018-0897-8.
4. Ni XF, Wu J, Ji M, Shao YJ, Xu B, Jiang JT, et al. Effect of C-reactive protein/albumin ratio on prognosis in advanced non-small-cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018 ;14(6):402-9. doi: 10.1111/ajco.13055.
5. Szor DJ, Dias AR, Pereira MA, Ramos MFKP, Zilberstein B, Cecconello I, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio change after curative gastrectomy for gastric cancer: a subgroup analysis. *Einstein (Sao Paulo).* 2019 ;18:eAO4860. doi: 10.31744/einstein\_journal/2020AO4860.
6. Wang C, Huang HZ, He Y, Yu YJ, Zhou QM, Wang RJ, et al. A New Nomogram Based on Early Postoperative NLR for Predicting Infectious Complications After Gastrectomy. *Cancer Manag Res.* 2020 ;12:881-9. doi: 10.2147/CMAR.S238530.
7. Nelen SD, Bosscha K, Lemmens VEPP, Hartgrink HH, Verhoeven RHA, de Wilt JHW; Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit group. Morbidity and mortality according to age following gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2018 ;105(9):1163-70. doi: 10.1002/bjs.10836.



8. Ye Z, Yu P, Cao Y, Chai T, Huang S, Cheng X, et al. Prediction of Peritoneal Cancer Index and Prognosis in Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer Using NLR-PLR-DDI Score: A Retrospective Study. *Cancer Manag Res.* 2022 ;14:177-187. doi: 10.2147/CMAR.S343467.
9. Yang S, Li S. Development of prognostic predictive model with neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with gastric signet ring carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2022 ;101(1):e28043. doi: 10.1097/MD.00000000000028043.
10. Sato S, Kunisaki C, Takahashi M, Kubo H, Tsuchiya N, Sato K, et al. High postoperative neutrophil-lymphocyte ratio and low preoperative lymphocyte-monocyte ratio predict poor prognosis in gastric cancer patients receiving gastrectomy with positive lavage cytology: a retrospective cohort study. *Langenbecks Arch Surg.* 2021 ;406(7):2295-303. doi: 10.1007/s00423-021-02233-6.
11. Hamilton TD, Mahar AL, Haas B, Beyfuss K, Law CHL, Karanicolas PJ, et al. The impact of advanced age on short-term outcomes following gastric cancer resection: an ACS-NSQIP analysis. *Gastric Cancer.* 2018 ;21(4):710-19. doi: 10.1007/s10120-017-0786-6.
12. Namikawa T, Yokota K, Tanioka N, Fukudome I, Iwabu J, Munekage M, et al. Systemic inflammatory response and nutritional biomarkers as predictors of nivolumab efficacy for gastric cancer. *Surg Today.* 2020 Nov;50(11):1486-95. doi: 10.1007/s00595-020-02048-w
13. Huang L, Xu A. Detection of digestive malignancies and post-gastrectomy complications via gastrointestinal fluid examination. *Front Med.* 2017 ;11(1):20-31. doi: 10.1007/s11684-016-0493-4.
14. Wen J, Bedford M, Begum R, Mitchell H, Hodson J, Whiting J, et al. The value of inflammation based prognostic scores in patients undergoing surgical resection for oesophageal and gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 2018 ;117(8):1697-707. doi: 10.1002/jso.25057.
15. Song S, Li C, Li S, Gao H, Lan X, Xue Y. Derived neutrophil to lymphocyte ratio and monocyte to lymphocyte ratio may be better biomarkers for predicting overall survival of patients with advanced gastric cancer. *Onco Targets Ther.* 2017 ;10:3145-154. doi: 10.2147/OTT.S138039.
16. Nakaya A, Kurata T, Yoshioka H, Takeyasu Y, Niki M, Kibata K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an early marker of outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Int J Clin Oncol.* 2018 ;23(4):634-40. doi: 10.1007/s10147-018-1250-2.
17. Lauricella S, Caricato M, Mascianà G, Carannante F, Carnazza M, Bonaccorso A, et al. Topographic lymph node staging system shows prognostic superiority compared to the 8th edition of AJCC TNM in gastric cancer. A western monocentric experience. *Surg Oncol.* 2020;34:223-33. doi: 10.1016/j.suronc.2020.04.022.
18. Otowa Y, Nakamura T, Yamamoto M, Kanaji S, Matsuda Y, Matsuda T, et al. C-reactive protein to albumin ratio is a prognostic factor for patients with cStage II/III esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus.* 2017 1;30(12):1-5. doi: 10.1093/dote/dox107.
19. Sasaki A, Nakamura Y, Mishima S, Kawazoe A, Kuboki Y, Bando H, et al. Predictive factors for hyperprogressive disease during nivolumab as anti-PD1 treatment in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2019 ;22(4):793-802. doi: 10.1007/s10120-018-00922-8.
20. Ogata T, Satake H, Ogata M, Hatachi Y, Inoue K, Hamada M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive or prognostic factor for gastric cancer treated with nivolumab: a multicenter retrospective study. *Oncotarget.* 2018 ;9(77):34520-27. doi: 10.18632/oncotarget.26145.

21. Cheng CB, Zhang QX, Zhuang LP, Sun JW. Prognostic value of lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with gastric cancer after surgery: a multicentre study. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Sep 28;50(10):1141-49. doi: 10.1093/jjco/hyaa099.
22. Lin JX, Lin JP, Xie JW, Wang JB, Lu J, Chen QY, et al. Complete blood count-based inflammatory score (CBCS) is a novel prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection. *BMC Cancer*. 2020 ;20(1):11. doi: 10.1186/s12885-019-6466-7.
23. Min KW, Kwon MJ, Kim DH, Son BK, Kim EK, Oh YH, et al. Persistent elevation of postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio: A better predictor of survival in gastric cancer than elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Sci Rep*. 2017 ;7(1):13967. doi: 10.1038/s41598-017-13969-x.
24. Lee SM, Oh J, Chun MR, Lee SY. Methylmalonic Acid and Homocysteine as Indicators of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Gastric Cancer after Gastrectomy. *Nutrients*. 2019 ;11(2):450. doi: 10.3390/nu11020450.
25. Bora Makal G, Yıldırım O. Are the C-reactive protein/albumin ratio (CAR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (NLR) novel inflammatory biomarkers in the early diagnosis of postoperative complications after laparoscopic sleeve gastrectomy? *Obes Res Clin Pract*. 2020 ;14(5):467-472. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.003.
26. Guner A, Cho M, Kim YM, Cheong JH, Hyung WJ, et al. Prognostic Value of Postoperative Neutrophil and Albumin: Reassessment One Month After Gastric Cancer Surgery. *Front Oncol*. 2021 ;11:633924. doi: 10.3389/fonc.2021.633924.
27. van Winsen M, McSorley ST, McLeod R, MacDonald A, Forshaw MJ, Shaw M, et al. Postoperative C-reactive protein concentrations to predict infective complications following gastrectomy for cancer. *J Surg Oncol*. 2021 ;124(7):1060-9. doi: 10.1002/jso.26613.
28. Ma K, Li X, Lv J, Liu Z, Zhang L, Cong H, et al. Correlations between CD4+ FoxP3+ Treg and expression of FoxM1 and Ki-67 in gastric cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021 ;17(2):e63-e69. doi: 10.1111/ajco.13302.
29. Ortiz-López D, Acosta-Mérida MA, Casimiro-Pérez JA, Silvestre-Rodríguez J, Marchena-Gómez J. First day postoperative values of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and C-reactive protein as complication predictors following gastric oncologic surgery. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2021 :S0375-0906(20)30155-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgm.2020.10.003.
30. Zurlo IV, Schino M, Strippoli A, Calegari MA, Cocomazzi A, Cassano A, et al. Predictive value of NLR, TILs (CD4+/CD8+) and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2022 ;71(1):45-55. doi: 10.1007/s00262-021-02960-1.
31. Haldar R, Ben-Eliyahu S. Reducing the risk of post-surgical cancer recurrence: a perioperative anti-inflammatory anti-stress approach. *Future Oncol*. 2018 ;14(11):1017-21. doi: 10.2217/fon-2017-0635.
32. Zhou YJ, Zhu GQ, Lu XF, Zheng KI, Wang QW, Chen JN, et al. Identification and validation of tumour microenvironment-based immune molecular subgroups for gastric cancer: immunotherapeutic implications. *Cancer Immunol Immunother*. 2020 ;69(6):1057-69. doi: 10.1007/s00262-020-02525-8.



33. Tawfik B, Mokdad AA, Patel PM, Li HC, Huerta S. The neutrophil to albumin ratio as a predictor of pathological complete response in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiation. *Anticancer Drugs*. 2016;27(9):879-83. doi: 10.1097/CAD.0000000000000411.
34. Wang Y, Zhai J, Zhang T, Han S, Zhang Y, Yao X, et al. Tumor-Associated Neutrophils Can Predict Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2020 Sep;10:570113. doi: 10.3389/fonc.2020.570113.
35. Li F, Sun Y, Huang J, Xu W, Liu J, Yuan Z. CD4/CD8 + T cells, DC subsets, Foxp3, and IDO expression are predictive indicators of gastric cancer prognosis. *Cancer Med*. 2019 ;8(17):7330-44. doi: 10.1002/cam4.2596.
36. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 ;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.