Meme Kanseri Radyoterapisinde Enflamasyon Belirteçleri Değişimi

Change in Inflammation Markers in Breast Cancer Radiotherapy

Elif Eda Özer[1], Gülşen Pınar Soydemir[1], Alev Kural[2]
1Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye
2Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, İstanbul, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: *Kronik enflamasyon, kanser gelişimi ve progresyonunda kilit rol oynar. Radyoterapi (RT) sırasında da, enflamasyonu ve oksidatif stresi indükleyen akut faz proteinleri üretilir. Bu proteinlerden ikisi C reaktif protein (CRP) ve albümindir (Alb). Bu çalışmada RT sırasında akut faz proteinlerinin seviyelerinin radyasyon ve diğer faktörler ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.*

YÖNTEM ve GEREÇLER: *Çalışmamıza meme kanseri tanısı alan 50 kadın hasta dâhil edildi. Tüm hastalara adjuvan RT uygulandı. RT öncesi ve RT nin son günü hastaların rutin CRP ve Alb seviyeleri bakıldı. RT öncesi ve sonrası değerler ile hastaların evresi, RT alanları ve akut RT yan etki dereceleri arasındaki ilişki değerlendirildi.*

BULGULAR: *RT öncesi ve sonrası CRP ve Alb değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde CRP' nin anlamlı seviyede yükseldiği (0,033) Alb'in ise anlamlı derecede düştüğü (p: 0,020) bulunmuştur. Hastaların evresi ile Alb ve CRP değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak RT alanına supraklavikuler ve aksiller RT'nin eklenmesiyle CRP değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Meme ya da göğüs duvarı RTsine supraklavikuler ve aksiller RT eklenen olgu grubunda RT sırasına CRP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir.*

TARTIŞMA ve SONUÇ: *Sonuç olarak radyasyon tedavisinin CRP ve albümin seviyesinde değişikliğe neden olduğunu ve bu değişimlerin RT ile birlikte multiple faktöre bağlı olduğunu göstermiştir.*

Anahtar Kelimeler: *meme kanseri, radyoterapi, C reaktif protein, albümin, akut faz proteinleri*

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Chronic inflammation plays a key role in cancer development and progression. During radiotherapy (RT), acute- phase proteins are produced that induce inflammation and oxidative stress. Two of these proteins are C reactive protein (CRP) and albümin (Alb). In this study we aimed to investigate the relationship of acute phase proteins levels with radiation and other factors during radiotherapy.*

METHODS: *50 female patients diagnosed with breast cancer were included in our study. Adjuvant RT was applied to all patients. Routine CRP and Alb levels of the patients were evaluated before RT and on the last day of RT. The relationship between the stage of patients, RT areas and acute radiation side effects were evaluated.*

RESULTS: *When CRP and Alb levels were evaluated before and after the treatment, a significant increase was found in CRP and a significant decrease was found in Alb. There was no significant relationship between the stage of the patients and the change in Alb, CRP. However, a significant relationship was found between the CRP change with the addition of supraclavicular and axillary RT.*

DISCUSSION AND CONCLUSION: *As a result it has been shown that radiation therapy causes changes in CRP and Alb levels and these changes depend on multiple factors along with RT.*

Keywords: *breast cancer, radiotherapy, c reactive proteins, albumin, acute -phase proteins,*

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Elif Eda Özer
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye
E-mail:drelifeda@gmail.com
Başvuru Tarihi: 21.08.2020
Kabul Tarihi: 31.03.2021

GİRİŞ

Kanser biyolojisi ve immünolojisindeki son gelişmeler, sistemik enflamasyonun, neoplazi ile ilişkisine ve prognoza etkisine odaklanmıştır. Kronik enflamasyon, kanser gelişimi ve progresyonunda kilit rol oynar. Kanserden kurtulan kişilerde dahi enflamatuvar süreçlerin hücre büyümesi veya enflamasyonu indükleyen kanser hücrelerinin varlığı üzerindeki etkileri nedeniyle yüksek bir nüks riski taşıyabilir (1).

Klinik ve deneysel veriler, kronik enflamasyonun, hümoral bağışıklığın kronik aktivasyonunu ve Th2 hücrelerinin ve polarize enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu içeren mekanizmalar yoluyla meme tümörü gelişimini teşvik ettiğini göstermektedir (2). Meme kanseri hastaları ameliyattan öncesi yüksek C reaktif protein (CRP) konsantrasyonları ilerlemiş hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Bu da CRP' nin tümör yükü veya ilerlemesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Tedavi öncesi yüksek CRP ve düşük albümin (Alb), kansere spesifik sağ kalımın azalması ile ilişkilendirilmiştir (3-5).

Radyoterapi (RT) sırasında da, enflamasyonu ve oksidatif stresi indükleyen bir dizi protein üretilir. Akut faz proteinleri denilen bu proteinlerden ikisi CRP ve Alb' dir .

CRP enflamasyona yanıt olarak hepatositler tarafından sentezlenip plazma konsantrasyonları artan, interlökin 1 (IL1), interlökin 6 (IL6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNFα) gibi proenflamatuvar sitokinlerin neden olduğu akut faz proteinidir (6). CRP üretiminin, tümör hücrelerinin hayatta kalmasını, büyümesini, mutasyonunu, çoğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü etkilediği iyi bilinmektedir (7). CRP, hızlı değişkenliği nedeniyle aktif enflamatuvar durum hakkında güvenilir klinik bilgi sunar (8).

Alb ise iltihaplanma veya yetersiz beslenme (hipotrepsi) durumunda sentezi baskılanan bir splenik fonksiyon indikatör proteinidir. Tümör varlığı nedeniyle sistemik enflamatuvar reaksiyon oluşur ve katabolizmanın hızlanmasını indükleyen sitokinler salınır. Özellikle IL6 ve IL1β kupffer hücrelerinin Alb üretimini azaltır (2).

Çok sayıda çalışma, artmış akut faz proteinlerinin düzeylerinin meme kanseri, kolorektal kanser, akciğer kanseri, prostat kanseri, böbrek hücreli karsinom ve pankreas kanseri ile ilişkisini ortaya koymuştur (10-15).

Ancak RT sırasında akut faz reaktanları değişimi hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışmada RT sırasında CRP düzeyinin ve Alb'nin seviyelerinin radyasyon ve diğer faktörler ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2017- Şubat 2018 tarihleri arasında meme kanseri tanısı alan cerrahi ve adjuvan RT ile tedavi edilen 50 kadın hasta çalışmaya alındı. Çalışma öncesinde İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 07.12.2015 tarih ve 2015-242 sayılı onay yazısı alındı.

Rutin tedavi öncesi incelemede öykü, fizik muayene, hematoloji ve biyokimya analizleri, göğüs radyografisi, abdominal ultrasonografi, tüm vücut kemik taraması yapıldı. TNM (AJCC 8th ED,2017) evrelendirme sistemine göre tüm hastaların klinik evrelemesi yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 54'tü. Başvuru anında otuz hasta evre 1-2 iken, yirmi hasta ise evre 3dü. Metastatik evre 4 hastalık nedeniyle palyatif RT alan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Tümör histolojileri incelendiğinde 43 hasta invaziv duktal karsinom iken 7 hasta invaziv lobüler karsinomdu. Meme koruyucu cerrahi (MKC) 32 hastaya yapılırken, mastektomi 18 hastaya yapıldı. Tüm hastalara sentinal lenf nodu örneklemesi yapıldı tutulum varsa aksiller lenf nodu disseksiyonu cerrahiye eklendi. RT öncesi 48 hasta adjuvan kemoterapi (KT) aldı. Ayrıca hormon reseptör durumuna göre 43 hastanın tedavisine hormonoterapi eklendi. Hataların genel özellikleri tablo 1 de gösterilmiştir. Tüm hastalar adjuvan RT endikasyonu ile RT aldı.

Tablo 1 : Hastaların klinik özellikleri

Klinik özellikler	Sayı / Değer	Yüzde %
Yaş Ortalaması	54	
Cinsiyet Kadın Erkek	 50 0	 100
Evre Evre 1-2 Evre 3-4	 30 20	 60 40
Cerrahi Meme koruyucu cerrahi Mastektomi	 32 18	 64 36
Hormonoterapi Var Yok	 43 7	 86 14
Histolojik tip İnvaziv Duktal Karsinom İnvaziv Lobuler Karsinom	 43 7	 86 14

Tüm hastalara meme/göğüs duvarı ± supraklavikuler ve aksiller 50 Gy/25 fx RT konformal RT tekniği ile uygulandı.

Tüm hastalara RT başlamadan ve RT'nin son günü CRP-Alb seviyeleri bakıldı. Venöz plazma örnekleri bir gecelik açlığı takiben antekübital venden alınan örneklerden elde edildi. Kan örnekleri 2000g (10dak) santrifüj edildi ve elde edilen serumdan analizler bekletilmeden gerçekleştirildi. CRP; Beckman Coulter AU 5800 cihazlarında (Beckman Coulter, CA, USA) immünotürbidimetrik yöntemle analiz edildi. Alb ise Beckman Coulter (Brea,CA92821 USA)aynı marka kit ile bromkresol yeşilinin Alb ile reaksiyona girdiğinde renk oluşturması prensibine dayalı yöntemle ölçüldü.

İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Bağımlı gruplar t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık tanı konulan ve ikinci sıklıkta kanserden ölüme neden olan kanser türüdür(16). Tedavi de MKC yapılan hastalara RT eklenmesinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (17). Ayrıca hastalığın evresine göre eklenen tüm postoperatif adjuvan RT'nin lokal bölgesel yinelemeyi azalttığı ve sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (18-19).

RT'nin, proenflamatuar, profibrotik, proanjiyojenik ve kök hücre harekete geçirici sitokinlerde ve ayrıca normal doku toksisitelerine veya tümör kontrolüne katkıda bulunabilecek büyüme faktörlerinde değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir (20-21). Bundan dolayı da enflamasyon ve RT'nin bir arada incelenmesi önemlidir.

Alb ve CRP, spesifik olmayan enflamasyon belirteçleridir. Plazmada CRP ölçümü vücudun spesifik olmayan savunmalarının non-spesifik kanıtıdır (22). RT ile akut faz reaktanı arasındaki ilişkinin literatürdeki ilk çalışmalarından biri Tang ve ark'nındır (23).

Jennifer J. Hu ve arkadaşları ise meme kanserinde enflamatuvar biyobelirteç CRP' nin RT ile indüklenen cilt toksisiteleri ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmiş ve dikkat çekici bir şekilde, CRP' deki ortalamanın üzerindeki değişiklik derece 4 cilt toksisitesi ile ilişkili saptanmıştır. Bu çalışma RT ile indüklenen cilt toksisiteleri ile RT sonrası CRP arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildiren en geniş çalışmadır (24).
Çalışmamızda meme kanseri tanılı hastalarda RT sırasında CRP' nin anlamlı derecede yükseldiği bununla birlikte literatürle uyumlu olarak Alb seviyelerinin de anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir. CRP artışı tedavi edilen radyoterapi alanı ile ilişkilidir. Supraklavikuler ve aksiller radyoterpinin eklendiği daha geniş alanlarda daha fazla enflamasyona neden olması beklendiği için CRP daha fazla artışa neden oldu. Çalışmamız ayrıca CRP ile Alb seviyeleri ve akut cilt toksisitesi derecesi arasında bir ilişki gösteremedi.

Artan CRP ve hipoalbümineminin nedeni ilk olarak, akut faz proteinlerinin üretimini aktive edebilen kanser hücrelerinin mevcudiyetine bağlı reaktif cevaba (doku stresi); ikincisi, kemoterapi ilaçlarının uygulanmasına ve son olarak tedaviden kaynaklanan toksisiteye toleranslarını ve uyumlarını azaltan hastaların yetersiz beslenmesine (hipotrepsi) bağlanabilir (25). McMillan ve ark. hipoalbumineniyi, sistemik enflamatuvar reaksiyonun ve onkolojik hastaların malnütrisyonu (hipotrepsi) ile ilişkilendirmiştir (26). Schumacher ve arkadaşlarının çalışmasında ise artmış CRP seviyeleri, kanser hücrelerine karşı azalmış T lenfosit reaksiyonuna bağlanmıştır (27).

Rutin klinik çalışmalar sırasında genellikle solid tümörlerin WHO kriterlerine (28) veya RECIST

kriterlerine (29) göre tedaviye yanıtı değerlendirilmektedir. Bununla birlikte bu kriterler esas olarak ölçülebilir hastalık ile başvuran hastalar için geçerlidir. Bu yüzden prognostik ve öncü belirteçlere de ihtiyaç vardır. Enflamatuvar reaksiyon varlığının prognostik değeri neredeyse tüm kanser tiplerinde gösterilmiştir (30-44).

Sonuç olarak bu çalışmada radyasyon tedavisinin CRP ve Alb seviyesinde değişikliğe neden olduğu ve bu değişimlerin RT ile birlikte multiple faktöre bağlı olduğu gösterilmiştir. Klinisyenler günlük pratiklerinde radyasyon tedavisini, özellikle akut faz yanıtı ölçümünün kullanıldığı durumlarda değişim nedeni olarak düşünmelidir. Sonraki çalışmalarda daha geniş hasta popülasyonu üzerinde daha çeşitli akut faz reaktanı kullanılarak bunların RT, yan etki ve prognozla ilişkisini inceleyen daha geniş çaplı bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

SONUÇ

50 meme kanserli kadın hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların RT başlamadan önce ve son günü ölçülen CRP, Alb değerlerinin, minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 2 ve 3'de verildi. Ortalama Alb değeri RT öncesinde 4,45 g/dl iken RT sonrası 4,37 e düşmüştür. Ortalama CRP ise 0,82 mg/dl den 0,94 mg/dl e yükselmiştir. RT öncesi ve sonrası CRP ve Alb değerleri istatistiksel olarak incelendiğinde CRP'nin anlamlı seviyede yükseldiği (0,002*) Alb'nin ise anlamlı derecede düştüğü (p:0,020) bulunmuştur. Hastaların evresi ile Alb, CRP değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak rdayoterapi alanına supraklavikuler ve aksiller RTnin eklenmesiyle CRP değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Meme ya da göğüs duvarı (GD) RTsine supraklavikuler ve aksiller RT eklenen olgu grubunda RT sırasına CRP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir.

Son olarak meme kanseri tanısı ile RT gören hastalarda akut cilt toksisitesi değerlendirildi. Derece 1 cilt toksisitesi 36 (%72) hastada, Derece 2 cilt toksisitesi 13 (%26) hastada ve 1 (%3) hastada derece 3 cilt toksisitesi görüldü. Akut RT'ye bağlı cilt toksisitesi ile Alb ve CRP arasında ilişki saptanamadı.

Tablo 2: RT sırasında albumin değerlerinin değişimi

	RT başlangıcı	RT sonu	p
Albumin (g/dl) (n=50)	3,4-4,9 (4,5)	3,4-5,8 (4,3)	0,033
RT alanı			
Sadece Meme RT (n=23)	4,43 (4,15-4,94)	4,37 (3,69-5,15)	0,146
Meme/GD+Supraklavikuler-Axiller RT (n=27)	4,52 (3,7-4,81)	4,18 (3,37-5,8)	0,070

GD: göğüs duvarı , p: istatistiksel anlamlılık, RT: Radyoterapi

Tablo 3: RT sırasında albumin değerlerinin değişimi

	RT başlangıcı	RT sonu	p
CRP (mg/dl)	0-8 (0,27)	0,1-3 (0,81)	0,002
RT alanı			
Sadece Meme RT (n=23)	0,22 (0-8)	0,75 (0,1-3)	0,149
Meme/GD+Supraklavikuler-Axiller RT (n=27)	0,29 (0,04-10,1)	1 (0,16-10)	0,005

CRP: C reaktif protein, GD: Göğüs duvarı, p: istatistiksel anlamlılık, RT: Radyoterapi

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Hasta sayımızın az olması, sadece iki tane akut faz proteini ile çalışılmış olması ve bunların yan etki ve prognozla ilişkisinin yansıtılmamış olması çalışmamızın eksik yönlerini oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002;420:860-867.
2. DeNardo DG, Coussens LM. Inflammation and breast cancer: Balancing immune response—Crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. Breast Cancer Res. 2007; 9: 212,
3. O'Hanlon DM, Lynch J, Cormican M, et al. The acute phase response in breast carcinoma. Anticancer Res 2002; 22: 1289-1293,
4. Blann AD, Byrne GJ, Baildam AD. Increased soluble intercellular adhesion molecule-1, breast cancer and the acute phase response. Blood Coagul Fibrinolysis 2002;13:165-168.
5. Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. Br J Cancer 2006; 94:227-230,
6. Zimmerman MA, Selzman CH, Cothren C et al. Diagnostic implications of C-reactive protein. Arch Surg. 2003;138(2):220-224.
7. Elliott RL, Blobe GC. Role of transforming growth factor beta in human cancer. J Clin Oncol. 2005;23(9):2078-2093

8. Simons Jean Paul F. H. A. , Schols A.M.W. J., Buurman W. A. et al., Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acutephase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones, Clinical Science, 1999; 97, 2: 215–223,
9. Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. J Clin Oncol. 2009;27(21):3437-3444.
10. Fukuchi M, Kuwabara K, Tsuji Y, et al. C-reactive protein is anegative independent factor in patients with stage IV colorectalcancer undergoing oxaliplatin-based chemotherapy. Anticancer Res. 2013;33(11):5051-5055.
11. Jin Y, Sun Y, Shi X et al. Prognostic value of circulating C-reactive protein levels in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. J Cancer Res Ther. 2014;10(Suppl):C160-166.
12. Stark JR, Li H, Kraft P, et al. Circulating prediagnostic interleukin-6 and C-reactive protein and prostate cancer incidence and mortality. Int J Cancer. 2009;124(11):2683-2689.
13. Thurner EM, Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, et al. The elevated C-reactive protein level is associated with poor prognosis in prostate cancer patients treated with radiotherapy. Eur J Cancer. 2015;51(5):610-619.
14. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. Cancer. 2007;110(6): 1241-1247.
15. Haas M, Heinemann V, Kullmann F, et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter,pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2013;139(4):681-689.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer Statistics,2017. CA Cancer J Clin 2017; 67:7-30,
17. Darby S, McGale P, Correa C, et al: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011;378:1707-1716.
18. McGale P, Taylor C, Correa C, et al: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014;383:2127-2135.
19. Poleszczuk J, Luddy K, Chen L, et al: Neoadjuvant radiotherapy of early-stage breast cancer and long-term disease-free survival. Breast Cancer Res 2017;19:75.
20. Gallet P, Phulpin B, Merlin JL, et al: Long-term alterations of cytokines and growth factors expression in irradiated tissues and relation with histological severity scoring. PLoS One 2011; 6:e29399.
21. Citrin DE, Hitchcock YJ, Chung EJ, et al: Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies. Radiat Oncol 2012; 7:64.
22. Gabay C, Kushner I. Acute phase response proteins and other systemic response to inflammation. N Engl J Med 1999;340(6):448–454.
23. Tang JT, Yamazaki H, Nishimoto N, et al. Effect of radiotherapy on serum level of interleucin 6 in patients with cervical carcinoma. Anticancer Res 1996; 16:2005–2008
24. Hu JJ, Urbanic JJ, Case LD, et al. Association Between Inflammatory Biomarker C-Reactive Protein and Radiotherapy-Induced Early Adverse Skin Reactions in a Multiracial/Ethnic Breast Cancer Population. J Clin Oncol. 2018;36(24):2473–2482.
25. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM et al. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable nonsmall cell lung cancer. Br J Cancer 2002; 87:264-267
26. McMillan DC, Elahi MM, Sattar N et al. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. Nutr Cancer 2001; 41: 64-69.
27. Schumacher K, Haensch W, Roefzaad C et al. Prognostic significance of activated CD8 (+) T cell infiltrations within esophageal carcinomas.Cancer Res 2001; 61: 3932-3936
28. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M et al. Reporting results of cancer treatment. Cancer. 1981;47(1):207-214
29. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000;92
30. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable nonsmall-cell lung cancer. Br J Cancer 2003; 89:1028-1030.
31. Ikeda M, Natsugoe S, Ueno S et al. Significant host- and tumorrelated factors for predicting

prognosis in patients with esophageal carcinoma. Ann Surg 2003; 238: 197-202.
32. Nozoe T, Saeki H, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. Am J Surg 2001; 182: 197-201.
33. Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S et al. Elevation of preoperative serum C reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. J Surg Oncol 2003;83: 248-252.
35. Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, McDonald AC, Stuart RC. Evaluation of an inflammation- based prognostic score in patients with inoperable gastrooesophageal cancer. Br J Cancer 2006; 94: 637-641.
36. Chang-Yu Wang, Ming-Jang Hsieh, Yi-Chun Chiu et al. Higher serum C-reactive protein concentration and hypoalbuminemia are poor prognostic indicators in patients with esophageal cancer undergoing radiotherapy. Radiother Oncol 2009; 92: 270-275.
37. McMillan DC, Crozier JE, Canna K. et al. Evaluation of an inflammationbased prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2007; 22: 881-886.
38. Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D. et al. The impact of preoperative serum C reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Cancer 2005; 103: 1856-1864.
39. Kodama J, Miyagi Y, Seki N. et al. Serum C-reactive protein as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 82: 107-110.
40. Nakanishi H, Araki N, Kudawara I. et al. Clinical implications of serum Creactive protein levels in malignant fibrous histiocytoma. Int J Cancer 2002; 99: 167-170.
41. Murri AM, Bartlett JM, Canney PA et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. Br J Cancer 2006; 94: 227-230.
42. Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M. et al. Evaluation of an inflammationbased prognostic score in patients with metastatic renal cancer. Cancer 2007; 109: 205-212.
43. Glen P, Jamieson NB, McMillan DC. et al., 0Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable pancreatic cancer. Pancreatology 2006; 6: 450-453.
44. Kuroda K, Tasaki S, Horiguchi A. et al. Postoperative C-reactive protein-to-albumin ratio predicts poor prognosis in patients with bladder cancer undergoing radial cystectomy. Mol Clin Oncol. 2021 Mar;14(3):54.