

ORIGINAL

Valor predictivo de la hipoalbuminemia pre-tratamiento sobre el pronóstico del cáncer colorrectal resecado



Fernando Borda^{a,*}, Ana Borda^a, Javier Jiménez^a, José Manuel Zozaya^a, Carlos Prieto^a, Marta Gómez^a, Jesús Urman^a y Berta Ibáñez^b

^a Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^b NavarraBiomed, Fundación Miguel Servet (REDISSEC), Pamplona, España

Recibido el 28 de octubre de 2013; aceptado el 19 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 28 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Albúmina;
Cáncer colorrectal;
Supervivencia

Resumen

Introducción: La albúmina forma parte de la respuesta sistémica inflamatoria antitumoral, por lo que analizaremos su valor en el pronóstico pre-operatorio del carcinoma colorrectal (CCR).

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo y observacional de una serie de CCR resecados consecutiva y programadamente. Efectuamos un análisis estadístico univariante y multivariante de la supervivencia entre los casos con y sin hipoalbuminemia pretratamiento (< 3,5 g/dl), globalmente y en el subgrupo en estadio pTNM II. Adicionalmente, comparamos el índice de mortalidad debida al tumor a los 5 años entre los casos con y sin hipoalbuminemia.

Resultados: Revisamos 207 pacientes (mediana de seguimiento: 81 meses). En el análisis multivariante global los casos con normoalbuminemia presentaron unas curvas de supervivencia superiores a las de los pacientes con hipoalbuminemia: (HR = 2,82; IC 95% = [1,54-5,19]; p = 0,001). Este mejor pronóstico de la normoalbuminemia se mantiene en el estadio pTNM II: (HR = 3,76; IC 95% = [1,40-10,08]; p = 0,009). El índice de mortalidad a los 5 años fue inferior en los casos con normoalbuminemia: global = 18,8 versus 42,9% (OR = 3,24; IC 95% = [1,48-7,12]; p = 0,001); estadio pTNM II = 13,3 versus 44,4% (OR = 5,2; IC 95% = [1,36-20,34]; p = 0,004).

Conclusión: Una hipoalbuminemia pre-tratamiento < 3,5 g/dl se relaciona, de modo independiente, con una menor supervivencia tras la resección, tanto globalmente como en los CCR en estadio pTNM II. De confirmarse estos resultados la hipoalbuminemia constituiría un sencillo y significativo marcador de mal pronóstico, disponible desde el momento del diagnóstico.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bordafernando@yahoo.es (F. Borda).

KEYWORDS

Albumin;
Colorectal cancer;
Survival

Predictive value of pre-treatment hypoalbuminemia in prognosis of resected colorectal cancer

Abstract

Introduction: Albuminemia is part of the antitumoral systemic inflammatory response. We therefore analyzed its possible value in establishing the preoperative prognosis of colorectal carcinoma (CRC).

Patients and methods: We conducted a retrospective, observational study of a series of consecutive patients who underwent CRC resection. Univariate and multivariate analyses of survival curves were performed in patients with and without pre-treatment hypoalbuminemia (< 3.5 g/dl), both in the overall group of patients and in the subgroup of those with pTNM stage II tumors. In addition, we compared the 5-year tumor-related mortality in patients with and without hypoalbuminemia.

Results: A total of 207 patients were reviewed (median follow-up: 81 months). In the overall multivariate analysis, survival curves were better in patients with normal albumin levels than in those with hypoalbuminemia (HR = 2.82; CI 95% = [1.54-5.19]; $P = .001$). This better prognostic value of normal albumin levels was also significant in pTNM stage II tumors (HR = 3.76; CI 95% = [1.40-10.08]; $P = .009$). The 5-year mortality index was lower in patients with normal albumin levels: overall series = 18.8% vs 42.9% (OR = 3.24; CI 95% = [1.48-7.12]; $p = 0.001$); pTNM stage II = 13.3% vs 44.4% (OR = 5.2; CI 95% = [1.36-20.34]; $P = 0.004$).

Conclusions: Pre-treatment hypoalbuminemia (< 3.5 g/dl) was independently related to shorter survival after tumor resection, both in the overall series of patients and in pTNM stage II CRC. If these results are confirmed, hypoalbuminemia would be a simple and significant marker of poor prognosis, available at the initial diagnosis.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

En el mundo occidental, y si se suman ambos sexos, el carcinoma colorrectal (CCR) ha pasado a ser el primer tumor en número de nuevos casos¹, ocupando el segundo lugar en cuanto a mortalidad debida al cáncer^{2,3}. La supervivencia del CCR muestra una gran variabilidad individual, considerándose la estadificación tumoral posquirúrgica pTNM como el «patrón oro» para establecer el pronóstico de los pacientes^{4,5}. No obstante, se siguen registrando notables diferencias de mortalidad dentro de un mismo estadio tumoral, especialmente en el estadio II², por lo que todavía se precisa disponer de otros factores pronósticos que pudieran ayudar a delimitar aquellos subgrupos de pacientes que, con igual pTNM, tuvieran mayor riesgo de presentar una mala evolución. Estos casos con un teórico peor pronóstico podrían beneficiarse de un tratamiento oncológico más agresivo^{6,7}.

La progresión del CCR depende de unas complejas interacciones entre determinados factores de la neoplasia y la respuesta del paciente. La respuesta antiinflamatoria sistémica engloba alteraciones en el metabolismo neuro-endocrino, cambios hematopoyéticos que incluyen las plaquetas y leucocitos circulantes, modificaciones en las proteínas y metabolismo energético, en el sistema inmunológico y alteraciones en las proteínas séricas de fase aguda como la proteína C reactiva y la albúmina⁸⁻¹¹. En lo referente a la albúmina el tumor puede aumentar la producción de una serie de citocinas como la interleucina 1 β , interleucina 6, interleucina 8 y el factor de necrosis tumoral¹²⁻¹⁴. A su vez, la interleucina 6 modula la síntesis hepática de albúmina¹⁵. Así mismo el factor de necrosis tumoral actúa

incrementando la permeabilidad de la microvasculatura, aumentando el paso transcapilar de albúmina y disminuyendo su concentración en el suero¹⁶. Todo ello puede conducir a la aparición de hypoalbuminemia en los pacientes con CCR.

Diversos trabajos han estudiado el posible valor sobre el pronóstico del CCR de la hypoalbuminemia, asociada a otras variables, obteniendo unos resultados parcialmente discordantes^{2,8,13,17-25}. Menos numerosas son las publicaciones que determinan de modo aislado el poder predictivo de la albúmina^{12,26-31} y, en la revisión bibliográfica efectuada, tan solo en un trabajo del año 2009 se detalla el valor pronóstico de la albúmina en el cáncer en estadio II²⁷. Por ello, el objetivo de nuestro estudio ha sido analizar el posible valor pronóstico de la hypoalbuminemia, registrada en el momento del diagnóstico, sobre la supervivencia de los pacientes con CCR resecado, tanto en el global de la serie como en el subgrupo de casos en estadio pTNM II.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo y observacional de una serie de pacientes diagnosticados consecutivamente de CCR y resecados con intención curativa en un hospital terciario, durante el periodo comprendido entre junio de 2003 y junio de 2005. No se incluyeron los casos que fueron operados de urgencia por presentar complicaciones agudas. Los enfermos fueron valorados por el comité interdisciplinar de tumores colorrectales de nuestro centro, decidiéndose en cada caso la terapéutica más adecuada: tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía, cirugía directa e indicación de

Tabla 1 Características de nuestra serie y análisis estadístico univariante de las curvas de supervivencia (Kaplan Meier-log rank)

Variable	N	%	HR	IC (95%)	P
<i>Sexo masculino</i>	121	58,5	1,11	(0,62-1,97)	0,73
<i>Edad ($68,8 \pm 10,1$) ≥ 65 años</i>	55	26,6	2,86	(1,22-6,72)	0,012
<i>Localización</i>					
Recto	77	37,2	2,08	(1,08-3,99)	0,024
Colon	130	62,8			
Cáncer Sincrónico	24	11,6	2,81	(1,44-5,51)	0,002
<i>Grado de diferenciación</i>					
Bien diferenciado	40	19,3	1,21	(0,75-1,95)	0,64
Medianamente diferenciado	133	64,3			
Indiferenciado	34	16,4			
<i>Estadio pTNM</i>					
I	58	28	Referencia		
II	78	37,7	3,27	(1,09-9,79)	< 0,001
III	59	28,5	5,51	(1,87-16,22)	
IV	12	5,8	21,83	(6,82-69,88)	
CEA > 6 mg/l	127	61,4	2,37	(1,35-4,17)	0,002
Albúmina < 3,5 g/dl	42	20,3	2,66	(1,49-4,77)	0,001

CEA: antígeno carcinoembrionario; HR: hazard ratio; IC (95%): índice de confianza al 95%.

tratamiento adyuvante, según los protocolos establecidos en el hospital.

Se excluyó para el análisis un paciente que falleció durante los 30 días siguientes a la cirugía debido a fallo de sutura con sepsis y fallo multiorgánico subsiguiente. El periodo de seguimiento se contabilizó desde el inicio del tratamiento: cirugía o tratamiento neoadyuvante, hasta la fecha del fallecimiento o del cierre del estudio. El análisis de la mortalidad se centró en la debida al cáncer. Los datos de laboratorio valorados corresponden a la determinación analítica más próxima entre el diagnóstico del tumor y el inicio del tratamiento, ya fuera la terapéutica neoadyuvante o la cirugía directa, no debiendo superar en ningún caso los 14 días naturales.

Estudiamos, en el global de nuestra serie, las posibles diferencias en cuanto a supervivencia tras la resección del tumor con respecto a las siguientes variables: sexo del paciente; edad $< 0 \geq 65$ años; presencia o no de cáncer sincrónico; localización colónica o rectal de la neoplasia (en los casos de cáncer sincrónico con diferente localización prevaleció la de la lesión más avanzada); grado de diferenciación tumoral: bien diferenciado, medianamente diferenciado e indiferenciado; estadio tumoral según la clasificación pTNM de la *American Joint Committee on Cancer*⁵; valor pretratamiento del antígeno carcinoembrionario (CEA) $> 0 \leq 6$ mg/l (por ser este el punto de corte óptimo en nuestro laboratorio) y de albúmina $< 0 \geq 3,5$ g/dl. Al igual que otros autores definimos como hipoalbuminemia la presencia de valores de albúmina inferiores a 3,5 g/dl^{26,27}. En primer lugar se efectuó un análisis estadístico univariable, comparando la supervivencia mediante curvas de Kaplan Meier y test de log rank. Las variables que mostraron significación estadística ($p < 0,05$) en el univariable fueron sometidas a un estudio multivariante con el modelo de Cox, *stepwise*, calculando la *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza al 95% (IC

95%) para valorar su posible significado pronóstico independiente.

De modo adicional hemos comparado el índice de mortalidad debido al cáncer a los 5 años de la cirugía entre los casos con y sin hipoalbuminemia, determinando su *odds ratio* (OR) con un índice de confianza del 95% (IC 95%).

Todos estos cálculos se repitieron en los 78 casos con cáncer colorrectal diagnosticados en estadio pTNM II y en subgrupo de 49 casos en estadio II que no recibió tratamiento adyuvante.

Para los cálculos estadísticos empleamos los programas SPSS 17 y R 2.9.2.

El trabajo contó con la autorización del comité ético de nuestro centro para la revisión de las historias clínicas informatizadas de los pacientes.

Resultados

Una vez excluido el paciente que falleció en el periodo postoperatorio, no se registraron otros casos de exitus precoz, en probable relación con las complicaciones de la cirugía. Los 207 casos incluidos tuvieron una mediana de seguimiento clínico de 81 meses, con un rango intercuartílico de (60-96). La supervivencia global fue del 76,3% y la supervivencia a los 5 años del 80,2%. En la [tabla 1](#) se describen las características de nuestra serie en cuanto a sexo y edad de los pacientes, localización del tumor, frecuencia de cáncer sincrónico, grado de diferenciación y estadio pTNM, de elevación del CEA y de hipoalbuminemia, así como el análisis estadístico univariable de las curvas de supervivencia.

Al realizar el análisis multivariante observamos cómo la edad ≥ 65 años, la presencia de cáncer sincrónico, el estadio pTNM y la albúmina $< 3,5$ g/dl mantienen la significación estadística. En la [tabla 2](#) se detallan los resultados de estas

Tabla 2 Variables significativas para la supervivencia en el global de la serie (análisis estadístico multivariante: modelo de Cox, *stepwise*)

Variable	N	IC (95%)	P
Edad ≥ 65 años	2,97	(1,24-7,15)	0,015
Cáncer sincrónico	2,21	(1,03-4,73)	0,042
Estadio pTNM			
I	Referencia		
II	2,77	(0,92-8,30)	<0,001
III	5,90	(2,00-17,44)	
IV	16,34	(4,85-55,14)	
Albúmina < 3,5 g/dl	2,82	(1,54-5,19)	<0,001

variables. Por el contrario, la localización rectal o colónica del tumor y la elevación del CEA > 6 mg/l pierden la significación estadística en el estudio multivariante ($p=0,87$ y $p=0,31$, respectivamente).

En el global de nuestra casuística los pacientes con hipoalbuminemia en el momento del diagnóstico mostraron una supervivencia significativamente inferior con respecto a los que presentaron unos valores de albúmina $\geq 3,5$ g/dl (HR = 2,82; IC 95% = [1,54-5,19]; $p=0,001$). En la figura 1 se representan estas curvas de supervivencia.

Hemos registrado 78 tumores en estadio pTNM II. En este subgrupo de pacientes se confirma un mejor pronóstico en la curva de supervivencia de los casos con albúmina $\geq 3,5$ g/dl ($n=52$), tanto en el análisis univariable (HR = 3,88; IC 95% = [1,45-10,37]; $p=0,002$) como en el multivariante (HR = 3,76; IC 95% = [1,40-10,08]; $p=0,009$) (fig. 2). Dentro del estadio pTNM II 49 pacientes no recibieron tratamiento adyuvante. En este subgrupo también los casos con albúmina $\geq 3,5$ g/dl mostraron una mejor curva de supervivencia ($p<0,001$; HR = 15,1; IC = 1,68-142,9), si bien en este subgrupo la HR es no ajustada por ser una muestra menor, sin suficiente potencia para incluir covariables de ajuste (fig. 3).

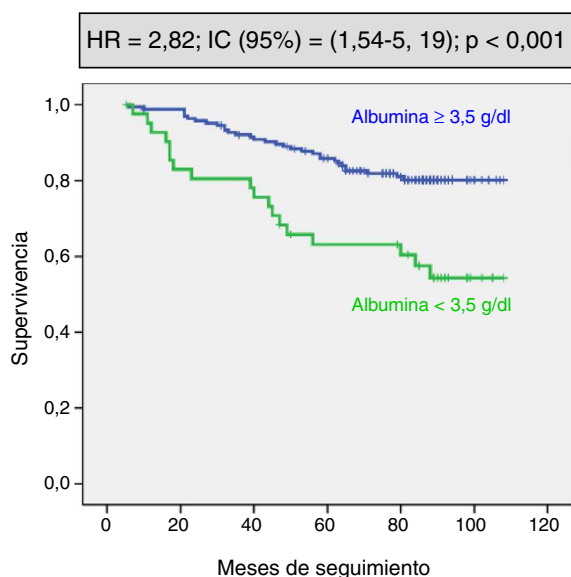


Figura 1 Curvas de supervivencia, según la albúmina, en el global de la serie.

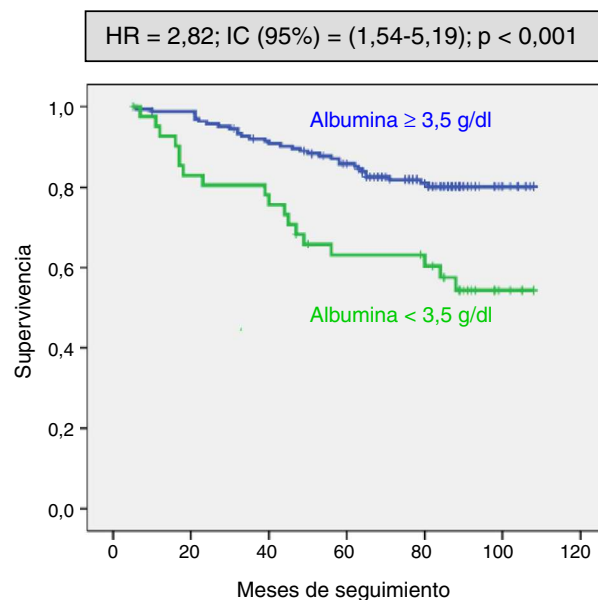


Figura 2 Curvas de supervivencia, según la albúmina, en el estadio pTNM II.

Al estudiar los índices de mortalidad debida al tumor a los 5 años observamos cómo en el global de nuestra serie se registra una menor mortalidad en los casos con albúmina normal: 18,8% frente a los pacientes con albúmina < 3,5: 42,9% (OR = 3,24; IC 95% = [1,48-7,12]; $p=0,001$). En el subgrupo de casos en estadio pTNM II se confirma esta tendencia, ya que el índice de mortalidad fue del 13,3% para los pacientes con albúmina normal, versus el 44,4% de fallecimientos en los casos con hipoalbuminemia (OR = 5,2; IC 95% = [1,36-20,34]; $p=0,004$). De los 49 pacientes en estadio II y sin tratamiento adyuvante 37 presentaron cifras de

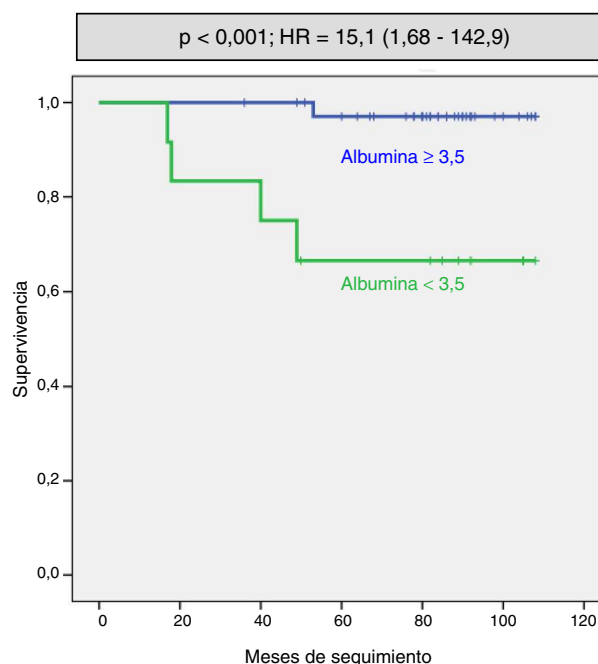


Figura 3 Curvas de supervivencia, según la albúmina, en el estadio pTNM II que no recibió tratamiento adyuvante.

albúmina $\geq 3,5$ g/dl y $12 < 3,5$ g/dl. A los 5 años de seguimiento 36/37 (97,3%) de los pacientes con albúmina normal seguían vivos, frente a 8/12 (66,7%) casos con hipoalbuminemia ($p = 0,002$; OR = 18; IC = [1,5-488]).

Discusión

Clásicamente la hipoalbuminemia se ha considerado como uno de los marcadores de mala nutrición del paciente, por lo que se ha relacionado con un peor pronóstico, tanto en enfermedades tumorales como en no tumorales³². Dentro de los procesos cancerosos, y concretamente en el CCR, se ha postulado la hipoalbuminemia como un factor predictivo de complicaciones postoperatorias como prolongación del ileo, dehiscencia de suturas o infección de la herida quirúrgica^{26,29,33}.

En los últimos años, y además de su influencia sobre el estado nutricional, la albúmina ha cobrado importancia como proteína de fase aguda, incluida en la respuesta sistémica del paciente frente al CCR^{8,10,11}, y por tanto posiblemente implicada en el pronóstico. La mayoría de los estudios han valorado el valor predictivo de la hipoalbuminemia asociándola a otros parámetros como el CEA^{24,25}, los linfocitos circulantes^{23,34}, el cociente albúmina/globulinas³⁵ y sobre todo a la proteína C reactiva, en el denominado índice de Glasgow^{1,2,13,17-22}, siendo más escasos los trabajos que analizan el valor pronóstico de la albúmina como variable aislada^{12,26-31}. Los resultados registrados no han sido concordantes, habiéndose afirmado que la albúmina solo es significativa en asociación con la elevación de proteína C reactiva¹⁷ o del CEA²⁴ y perdiendo su valor predictivo independiente si se la estudia de modo aislado^{17,24}. Por el contrario, otros estudios muestran cómo la hipoalbuminemia aislada tiene valor pronóstico independiente y se relaciona con una mayor mortalidad global^{26,29,31}, mayor mortalidad debida al cáncer^{27,30} o más elevada recurrencia del tumor²⁸.

El índice pronóstico de Glasgow valora la presencia de hipoalbuminemia junto a la elevación de proteína C reactiva. La determinación de proteína C reactiva no suele incluirse en el estudio rutinario preoperatorio del CCR, lo que limita o impide la realización de análisis retrospectivos. Por otra parte, el índice de Glasgow clasifica el pronóstico del CCR en 3 categorías, según los pacientes presenten alterados ninguno, uno o los 2 parámetros analizados. En nuestra opinión es más útil contar con una variable dicotómica, como es la presencia o no de hipoalbuminemia, que con una clasificación que estratifica los casos en 3 grupos de riesgo, especialmente a la hora de tomar decisiones terapéuticas en el grupo de riesgo intermedio.

Por todo ello, nuestro trabajo se ha centrado en el estudio del valor pronóstico de la albúmina como variable única. Para evitar posibles sesgos hemos excluido los casos de CCR operados de urgencia por presentar complicaciones agudas como obstrucción, perforación, abscesificación o hemorragia, ya que estas circunstancias influyen desfavorablemente en el pronóstico²⁵. Por idéntico motivo, todos los pacientes fueron operados por una misma unidad, especializada en cirugía colorrectal. En el global de la serie, uno de cada 5 pacientes presentaron cifras preoperatorias bajas de albúmina, cifras similares a las de otros autores^{26,29}. En este grupo de casos registramos

unas curvas de supervivencia significativamente inferiores, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, lo que confirma el valor predictivo de la hipoalbuminemia, independientemente de otros factores como el estadio tumoral o la edad. Este resultado se ve reforzado al comparar el índice de mortalidad debida al cáncer registrado a los 5 años de la operación, que resultó significativamente inferior en los casos con albúmina normal.

El CCR en estadio II registra una mortalidad claramente variable^{36,37}, estando en discusión los parámetros que conllevan un peor pronóstico en este subgrupo⁷. Tan solo tenemos conocimiento de un trabajo que analice el valor de la albúmina en el estadio II, en el que resulta especialmente importante la determinación de posibles factores predictivos. En este estudio la hipoalbuminemia se relaciona con una menor supervivencia en el análisis univariable, pero pierde la significación estadística en el multivariante²⁷. En nuestro grupo de pacientes en estadio II la hipoalbuminemia mantiene su valor pronóstico independiente en las curvas de supervivencia, acompañándose de un índice de mortalidad significativamente superior a los 5 años de la resección quirúrgica del tumor.

Dentro del estadio pTNM II hay una serie de criterios, fundamentalmente anatomopatológicos, que indicarían la conveniencia de efectuar un tratamiento oncológico adyuvante: carcinoma de tipo indiferenciado, invasión tumoral linfática o venosa, obstrucción o perforación intestinal, categoría T4, bordes de sección quirúrgica positivos, indeterminados o cercanos, junto a parámetros analíticos como cifras elevadas de CEA preoperatorio^{7,38}. De modo adicional, hemos estudiado el valor de la albúmina en los casos en estadio II que, siguiendo los mencionados criterios, no recibieron tratamiento adyuvante, dato no citado previamente en la bibliografía. Igualmente, en este subgrupo la curva de supervivencia fue significativamente desfavorable en los casos con hipoalbuminemia, aunque su reducido número impidió incluir covariables de ajuste. También en estos pacientes sin tratamiento adyuvante y con albúmina baja se registra un menor índice de supervivencia a los 5 años.

Finalmente, debemos considerar las limitaciones del estudio. En primer lugar, y al igual que la práctica totalidad de los publicados^{12,27,29-31}, el trabajo es retrospectivo, lo que disminuye su validez. En segundo término, el número de cánceres en estadio pTNM II es limitado, por lo que se reduce el poder estadístico de los resultados. En tercer lugar, no se ha estudiado el posible efecto de la comorbilidad del paciente sobre nuestros resultados. En la literatura revisada tan solo un trabajo incluye la comorbilidad a la hora de analizar el valor pronóstico de la albúmina²⁶, observando cómo en el CCR la hipoalbuminemia se asocia a la presencia de afectación cardiovascular, diabetes y cirrosis hepática²⁶. Por todo ello creemos que es necesario realizar otros análisis de tipo prospectivo, con casuísticas más amplias y teniendo en cuenta la comorbilidad para poder llegar a conclusiones más definitivas, que se puedan aplicar a la práctica clínica habitual. En el caso de confirmarse nuestros resultados la albúmina podría ser una variable sencilla, reproducible y de bajo coste para sugerir un peor pronóstico en el CCR, globalmente y en el subgrupo de tumores en estadio II. Como ventaja añadida, y a diferencia de la estadificación pTNM, dicho pronóstico se orientaría

desde el momento del diagnóstico, sin tener que esperar al resultado de la cirugía. Por último, debería valorarse si la determinación de un peor pronóstico podría ser útil para la indicación de un tratamiento más agresivo en estos casos.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Amador FJ, Andreu M, Bellas B, et al. Guía de práctica clínica. Prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Asociación Española de Gastroenterología. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:717–58.
2. Roxburg CSD, Crozier JEM, Maxwell F, Foulis AK, Brown J, McKee RF, et al. Comparison of tumour-based (Petersen index) and inflammation-based (Glasgow prognostic score) scoring systems in patients undergoing curative resection for colon cancer. *Br J Cancer*. 2009;100:701–6.
3. Morillas JD, Castells A, Oriol I, Pastor A, Pérez-Segura P, Echevarría JM, et al. Alianza para la prevención del cáncer de colon en España: un compromiso cívico con la sociedad. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:109–28.
4. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JE, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2007;97:1266–70.
5. Edge A, Byrd SB, Compton DR, Fritz CC, Greene AG, Trotti FL, editores. AJCC (American Joint Committee on Cancer) cancer staging manual. 7th ed New York: Springer-Verlag; 2010.
6. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Who do treat with adjuvant therapy in Dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology. *Gut*. 2007;56:1419–25.
7. Hung HY, Chen JS, Yeh CY, Changchien CR, Tang R, Hsieh PS, et al. Effect of pre-operative neutrophil-lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26:1059–65.
8. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol*. 2010;6:149–63.
9. Tougeron D, Fauquemberg E, Latouche JB. Immune response and colorectal cancer. *Bull Cancer*. 2013;100:283–94.
10. Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:641–8.
11. DeNardo DG, Johansson M, Coussens ML. Immune cells as mediators of solid tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2008;27:11–8.
12. Heys SD, Walker LG, Deehan DJ, Eremin OE. Serum albumin: A prognostic indicator in patients with colorectal cancer. *J R Coll Surg Edinb*. 1998;43:163–8.
13. Ishizuka M, Nagata H, Tagaki K, Horie T, Kubota K. Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg*. 2007;246:1047–51.
14. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, McNicol AM, Smith GW, McKee RF, et al. The relationship between tumor T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2005;92:651–4.
15. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010;9:69–84.
16. Deehan DG, Heys SD, Simpson WG, Herriot R, Broom J, Eremin O. Correlation of serum cytokine and acute phase reactant levels with alterations in weight and serum albumin in patients receiving immunotherapy with recombinant IL-2. *Clin Exp Immunol*. 1994;95:366–72.
17. McMillan DC, Crozier JEM, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:881–6.
18. Furukawa K, Shiba H, Haruki K, Fujiwara Y, Iida T, Mitsuyama Y, et al. The Glasgow prognostic score is valuable for colorectal cancer with both synchronous and metachronous unresectable liver metastases. *Oncol Lett*. 2010;4:324–8.
19. Proctor MJ, Talwar D, Balmar SM, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, et al. The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow inflammation outcome study. *Br J Cancer*. 2010;103:870–6.
20. Inoue Y, Iwata T, Okugawa Y, Kawamoto A, Hiro J, Toiyama Y, et al. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients undergoing multimodality therapy for advanced colorectal cancer. *Oncology*. 2013;84:100–7.
21. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Inflammation-based prognostic system predicts survival after surgery for stage IV colorectal cancer. *Am J Surg*. 2013;205:22–8.
22. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Inflammation-based prognostic system predicts postoperative survival of colorectal cancer patients with a normal preoperative serum level of carcinoembryonic antigen. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:3422–31.
23. Okada I, Shirahata A, Soda H, Saitou M, Kigawa G, Nemoto H, et al. Significance of Onodera' prognostic nutritional index for treating unresectable or recurrent colorectal cancer with chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012;39:231–5.
24. Boonpipattanapong T, Chewatanakomkul S. Preoperative carcinoembryonic antigen and albumin in predicting survival in patients with colon and rectal carcinomas. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:592–5.
25. Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM, Naghi JJ, Arnell TD, Kumar RR, et al. Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer. *Arch Surg*. 2003;138:962–6.
26. Lai CC, You JF, Yeh CY, Chen JS, Tang R, Wang JY. Low preoperative serum albumin in colon cancer: A risk factor of poor outcome. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26:473–81.
27. Sun LC, Chu KS, Cheng SC, Lu CY, Kuo CH, Hsieh JS, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer*. 2009;9:288.
28. Fujii T, Sutoh T, Morita H, Katoh T, Yajima R, Tsumitsi K, et al. Serum albumin is superior for predicting short-term recurrence in patients with operable colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 2012;64:1169–73.
29. Chandra singhe PC, Ediriweera DS, Kumarage SK, Deen KI. Preoperative hypoalbuminemia predicts poor overall survival in rectal cancer: A retrospective cohort analysis. *BMC Clin Pathol*. 2013;13:12.
30. Cengiz O, Kocer B, Sürmeli S, Santicky MJ, Soran A. Are pre-treatment serum albumin and cholesterol levels prognostic tools in patients with colorectal carcinoma. *Med Sci Monit*. 2006;12:240–7.
31. Schindi M, Wigmore SJ, Currie EJ, Laengle F, Garden OJ. Prognostic score in colorectal cancer liver metastases: Development and validation. *Arch Surg*. 2005;140:183–9.
32. Mauricio SF, da Silva JB, Bering T, Correia MI. Relationship between nutritional status and the Glasgow prognostic score in patients with colorectal cancer. *Nutrition*. 2013;29:625–9.

33. Lohsiriwat V, Lohsiriwat D, Boonnuch W, Chinswangwatanakul V, Akaraviputh T, Lert-Akayamanee N. Pre-operative hypoalbuminemia is a major risk factor for postoperative complications following rectal cancer surgery. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1248–51.
34. Nozoe T, Kohno M, Iguchi T, Mori E, Maeda T, Matsukuma A, et al. The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma. *Surg Today.* 2012;42:532–5.
35. Azab B, Kedia S, Shah N, Vonfrolio S, Lu W, Naboush A, et al. The value of the pretreatment albumin/globulin ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:1629–36.
36. Zaniboni A, Labianca R, Gruppo Italiano per lo Studio e la Cura dei Tumori del Digerente. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: An elephant in the living room. *Ann Oncol.* 2004;15:1310–8.
37. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. American Cancer Society. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:8–29.
38. Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC, Haller DG, Mayer RJ, Goldberg RM, et al. Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:1819–25.