

Impacto de los niveles preoperatorios de hemoglobina y albúmina en la supervivencia del carcinoma de páncreas

J. Ruiz-Tovar¹, E. Martín Pérez², M. E. Fernández Contreras^{3,4}, M. E. Reguero Callejas⁵
y C. Gamallo Amat⁶

¹Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General Universitario. Elche, Alicante. ²Servicio de Cirugía General y Digestiva. ³Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ⁵Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. ⁶Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

RESUMEN

Introducción: El cáncer de páncreas presenta la peor tasa de supervivencia de todas las neoplasias. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, pero está grabado con una alta tasa de complicaciones y el pronóstico continúa siendo malo en aquellos casos resecaados, por lo que es necesario seleccionar bien a los candidatos. Por ello, la identificación de factores pronósticos de forma preoperatoria podría contribuir a mejorar el tratamiento de estos pacientes orientando hacia pautas más personalizadas en función de la respuesta esperable.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de 59 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de páncreas entre 1999 y 2003, para identificar posibles factores pronósticos.

Resultados: De los 59 pacientes, 32 eran varones y 27 mujeres, con una edad media de 63,8 años. Todos los pacientes fueron operados, realizándose cirugía paliativa en el 32% y resección tumoral en el 68%, incluyendo duodenopancreatectomías cefálicas en el 51% y pancreatectomías distales en el 17%. La mediana de supervivencia global fue de 14 meses (intervalo 1-110).

Observamos que los niveles preoperatorios de hemoglobina inferiores a 12 g/dl ($p = 0,0006$) y de albúmina sérica por debajo de 2,8 g/dl ($p = 0,021$) se asocian a menor supervivencia global.

Conclusión: Los niveles preoperatorios de hemoglobina y albúmina pueden ser indicadores pronósticos en el cáncer de páncreas.

Palabras clave: Cáncer de páncreas. Factores pronósticos. Hemoglobina. Albúmina. Supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Pancreatic cancer presents the worst survival rates of all neoplasms. Surgical resection is the only potentially curative treatment, but is associated with high complication rates and outcome is bad even in those resected cases. Therefore, candidates amenable for resection must be carefully selected. Identification of prognostic factors preoperatively may help to improve the treatment of these patients, focusing on individually management based on the expected response.

Patients and methods: We perform a retrospective study of 59 patients with histological diagnosis of pancreatic carcinoma between 1999 and 2003, looking for possible prognostic factors.

Results: We analyze 59 patients, 32 males and 27 females with a mean age of 63,8 years. All the patients were operated, performing palliative surgery in 32% and tumoral resection in 68%, including pancreaticoduodenectomies in 51% and distal pancreatectomy in 17%. Median global survival was 14 months (Range 1-110).

We observed that preoperative levels of hemoglobin under 12 g/dl ($p = 0,0006$) and serum albumina under 2,8 g/dl ($p = 0,021$) are associated with worse survival.

Conclusion: Preoperative levels of hemoglobin and serum albumina may be prognostic indicators in pancreatic cancer.

Key words: Pancreatic cancer. Prognostic factors. Hemoglobin. Albumina. Survival.

Received: 22-01-10.

Accepted: 20-04-10.

Correspondence: Jaime Ruiz-Tovar. Corazón de María, 64, 7º J. 28002 Madrid, Spain. e-mail: jruiztovar@gmail.com

Ruiz-Tovar J, Martín Pérez E, Fernández Contreras ME, Reguero Callejas ME, Gamallo Amat C. Impacto de los niveles preoperatorios de hemoglobina y albúmina en la supervivencia del carcinoma de páncreas. Rev Esp Enferm Dig 2010; 102: 631-636.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una patología mortal y constituye un problema de salud pública, cada vez con mayor trascendencia. En países occidentales, representa la cuarta causa de muerte por cáncer en varones y la quinta en mujeres y, tras las neoplasias de colon, supone la segunda causa de mortalidad por tumores digestivos (1,2).

Este tipo de tumor se asocia a mal pronóstico, cuya causa fundamental es el retraso en el diagnóstico, debido a su localización anatómica y a la poca especificidad de los síntomas, así como a la gran tendencia a diseminarse de forma precoz a ganglios linfáticos e hígado y a la afectación temprana de estructuras vecinas, fundamentalmente vasculares. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, pero debido a la presentación en estadios avanzados, sólo el 15-20% de los pacientes son candidatos a pancreatometomía. El tratamiento quirúrgico está grabado con una alta tasa de complicaciones y el pronóstico continúa siendo malo en aquellos casos resecaos, por lo que es necesario seleccionar bien a los candidatos, evitando intervenciones quirúrgicas innecesarias en pacientes que no van a beneficiarse de ellas (3-5). Por ello, la identificación de factores pronósticos de forma preoperatoria podría contribuir a mejorar el tratamiento de estos pacientes orientando hacia pautas más personalizadas en función de la respuesta esperable.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de todos los pacientes con adenocarcinoma de páncreas tratados quirúrgicamente en los Hospitales Universitarios La Princesa y Ramón y Cajal de Madrid durante el periodo comprendido entre 1998 y 2003. Los criterios de inclusión fueron diagnóstico histológico de adenocarcinoma de páncreas, periodo de seguimiento mínimo de 4 años e información clínica completa. Fueron excluidos aquellos pacientes de los que no se disponía de información clínica completa o datos del seguimiento.

Las variables analizadas fueron edad, sexo, antecedentes personales y familiares, manifestaciones clínicas, hallazgos exploratorios, hallazgos en pruebas de imagen, tratamiento quirúrgico, tratamiento adyuvante, estudio anatomopatológico, seguimiento, recidiva, periodo libre de enfermedad y supervivencia.

El proceso y análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS 12.0 para Windows. Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal fueron definidas por media, desviación típica e intervalo de valores. En aquellas variables que no seguían una distribución gaussiana se utilizó la mediana en lugar de la media como medida de centralización. Las variables discretas fueron definidas por el número de casos y el porcentaje. La comparación de variables cuantitativas con cualitativas se realizó mediante el método t de Student para

muestras independientes (comparación de dos medias) y ANOVA (comparación de más de dos medias), cuando las variables cuantitativas seguían una distribución normal. Cuando las variables cuantitativas no seguían una distribución gaussiana, se emplearon pruebas no paramétricas (Mann-Whitney y Kruskal-Wallis). Para comparar dos variables discretas se utilizó el test de Chi-Cuadrado. La magnitud de la asociación se estimó mediante la Odds Ratio. Se consideraron como significativos valores de $p < 0,05$. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante las pruebas del long-rank, de Breslow y de Tarone-Ware.

RESULTADOS

Estudiamos un total de 59 pacientes, 32 (55,2%) hombres y 27 (44,8%) mujeres con una edad media de 63,76 + 11,03 años. Los antecedentes personales más relevantes se muestran en la tabla I. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la ictericia (61%), el dolor abdominal (59,3%) y la pérdida de peso (52,5%). A la exploración física se podía palpar una masa abdominal en 5 pacientes (8,6%) y se observaba un estado de desnutrición grave en 1 (1,7%). Los valores analíticos se muestran en la tabla II.

Las pruebas de imagen más frecuentemente realizadas fueron la TC abdominal en 58 pacientes (98,2%) y la eco-

Tabla I. Antecedentes personales

Antecedentes personales	N (%)
Pancreatitis crónica	3 (5,1)
Diabetes mellitus tipo I	5 (8,5)
Diabetes mellitus tipo II	13 (22)
Neoplasias	8 (13,6)
Obesidad (IMC > 30)	2 (3,4)
Colecistectomía	4 (6,8)
Gastrectomía	1 (1,7)
<i>Helicobacter pylori</i> +	8 (13,6)
Tabaco	22 (37,3)
Alcohol	9 (15,3)

Tabla II. Valores analíticos

	Min	Max	Media	Desviación estándar
Hemoglobina	6,5	16,5	13,05	2,25
Leucocitos	3560	20600	8807,67	3636,97
Bilirrubina	0,3	22,1	6,52	5,76
GOT	7	1076	186,50	182,26
GPT	8	2231	343,46	363,35
GGT	19	3499	595,60	666,43
F, alcalino	13	2223	553,95	553,29
LDH	2	2027	333,59	364,56
Albúmina	1,0	4,6	3,39	0,92
Creatinina	0,2	6,9	1,11	1,30
CA19,9	2,0	32809,0	1755,96*	5815,88
CEA	0,89	18,20	3,976	3,64

*Mediana CA 19-9: 145

grafía abdominal en 44 pacientes (74,6%). En la estadificación preoperatoria, según los hallazgos de las pruebas de imagen, 41 casos (69,5%) fueron potencialmente resecables, 17 (28,8%) se orientaron como tumores localmente avanzados y 1 caso (1,7%) como tumor metastásico. En la intervención, 40 tumores (67,8%) fueron resecables y en 19 (32,2%) se objetivaron hallazgos intraoperatorios que impidieron la resecabilidad (Tabla III).

Tabla III. Criterios de irreseabilidad

Criterios de irreseabilidad	N (%)
Carcinomatosis peritoneal	1 (17)
Metástasis hepáticas	2 (3.4)
Infiltración retroperitoneal	12 (20.3)
Infiltración VMS*	12 (20.3)
Infiltración AMS*	9 (15.3)
Metástasis ganglionares fuera de linfadenectomía estándar	4 (6.8)

* VMS: Vena mesentérica superior. **AMS: Arteria mesentérica superior.

Las técnicas quirúrgicas resectivas más realizadas fueron la duodenopancreatectomía cefálica de Whipple, seguida de la pancreatectomía distal. La técnica paliativa más habitual fue la derivación biliodigestiva. En cuanto a la radicalidad de la cirugía, de los 40 tumores resecados, se consiguió una resección R0 (ausencia de tumor residual) en 39 pacientes (97,5%) y R1 (tumor microscópico residual) en 1 caso (2,5%).

Aparecieron complicaciones postoperatorias en 20 pacientes (33,9%), siendo la fístula pancreática la más frecuente (Tabla IV). Fue necesaria una reintervención en 6 pacientes (10,2%), tres a causa de hemorragia postoperatoria, 2 por colecciones intrabdominales múltiples y 1 por fístula intestinal de alto débito.

Tabla IV. Complicaciones postoperatorias

	N	%
Fístula pancreática	9	15,3
Fístula intestinal	2	3,4
Fístula biliar	1	1,7
Hemorragia	3	5,1
Colección intrabdominal	3	5,1
Neumonía	1	1,7
Infección de catéter central	1	1,7

Recibieron quimioterapia postoperatoria 27 pacientes (45,8%) y radioterapia postoperatoria 18 (30,5%).

Respecto a la localización, 13 tumores (22,1%) estaban localizados en cuerpo-cola de páncreas, mientras que 46 (77,9%) se localizaban en la cabeza. En 23 casos (39%) el tumor era bien diferenciado, 17 (28,8%) moderadamente diferenciado, 16 (27,1%) poco diferenciado y

3 (5,1%) indiferenciado. Apareció infiltración vascular en 8 pacientes (13,6%) e infiltración perineural en 29 (49,2%). El tamaño medio de los tumores fue $3,59 \pm 2,26$ cm. El número medio de ganglios aislados fue de $10,09 \pm 5,82$ (rango 2-28), de los que fueron positivos una media de $1,54 \pm 2,44$ (rango 0-12).

La recidiva tumoral ha sido estimada entre aquellos pacientes en los que no se dejó tumor residual tras la intervención (radicalidad R0 = 39 pacientes). Se consideró recidiva a la aparición de tumor a partir de los 3 meses tras la intervención. Sólo siete pacientes (17,9%) no presentaron recidiva tumoral, 15 (38,5%) presentaron una recidiva local, en 3 (7,7%) aparecieron metástasis hepáticas, en 7 casos (17,9%) la recidiva fue primaria y con metástasis hepáticas, en 5 (12,8%) de forma diseminada y en 2 (5,1%) como carcinomatosis peritoneal.

Tras un periodo mínimo de 4 años de seguimiento, 50 pacientes (84,7%) fallecieron, 2 (3,4%) continúan vivos con enfermedad y 7 (11,9%) están vivos y libres de enfermedad. El periodo medio libre de enfermedad después de la cirugía fue de $19,29 \pm 33,31$ meses; (mediana 3,5 [0-110] meses) y la supervivencia media de $25,08 \pm 28,91$ meses (mediana 14 [1-110] meses). La tasa de supervivencia al año fue del 44%, a los 2 años del 30%, a los 3 años del 17,5%, a los 4 años del 14% y a los 5 años del 12% (Fig. 1).

Observamos una correlación estadísticamente significativa ($p = 0,039$) entre los niveles de hemoglobina al diagnóstico y la supervivencia global, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,336. Estableciendo un punto de corte en 12 g/dl, obtenemos que la supervivencia es significativamente menor en pacientes con valores de hemoglobina menores a 12 g/dl ($p = 0,0006$) (Fig. 2). Pensando que esto pudiera deberse a la mortalidad postoperatoria, excluimos los casos fallecidos en el postoperatorio, pero los resultados no se ven alterados. Analizamos una posible asociación entre los valores de hemoglobina y otros factores pronósticos ya conocidos para el cáncer de páncreas, como son las metástasis ganglionares, el estadio tumoral o la resecabilidad, sin alcanzar significación estadística.

Igualmente, observamos una tendencia a la relación entre bajos niveles séricos de albúmina y una menor supervivencia ($p = 0,069$) con coeficiente de correlación de 0,452. Estableciendo el punto de corte en 2,8 g/dl, obtenemos que la supervivencia es significativamente menor en pacientes con valores de albúmina inferiores a 2,8 g/dl ($p = 0,021$) (Fig. 3). Al igual que con la hemoglobina, los niveles de albúmina tampoco se asociaron a otras variables pronósticas descritas para el cáncer de páncreas.

DISCUSIÓN

La investigación en patología oncológica debe ir enfocada a la búsqueda de nuevas armas terapéuticas, tanto quimioterápicos, como radioterapia, agentes biológicos o dianas moleculares, que complementen en un futuro al tratamiento quirúrgico, para aumentar la supervivencia

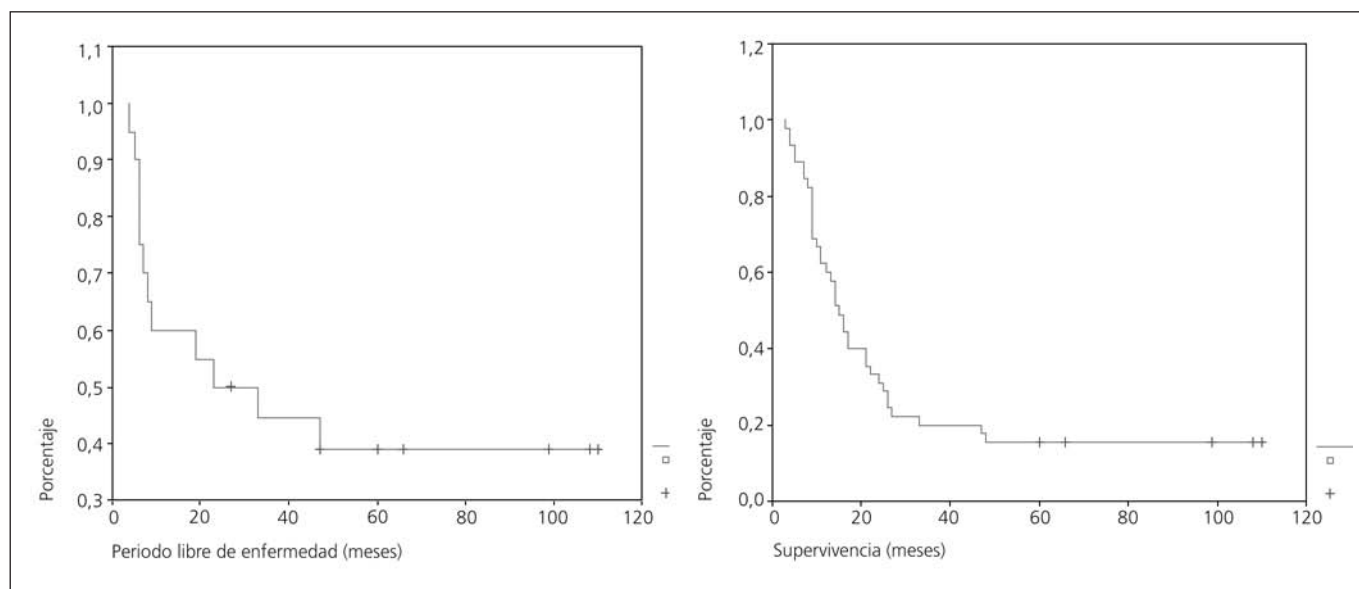


Fig. 1. Curvas de periodo libre de enfermedad y supervivencia global.

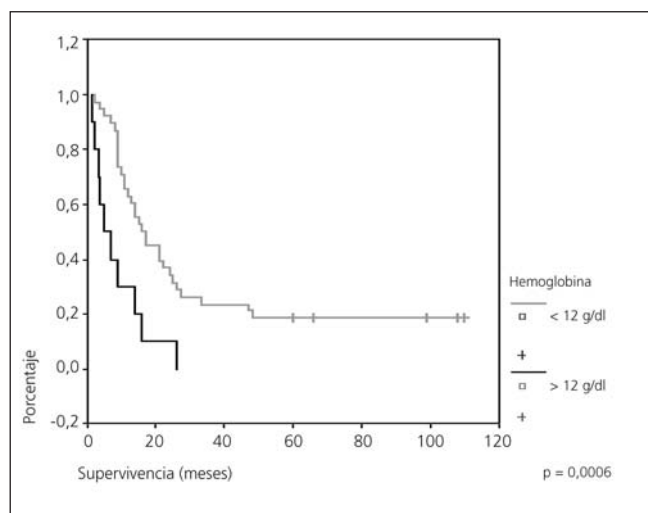


Fig. 2. Curvas de supervivencia en función del valor de hemoglobina.

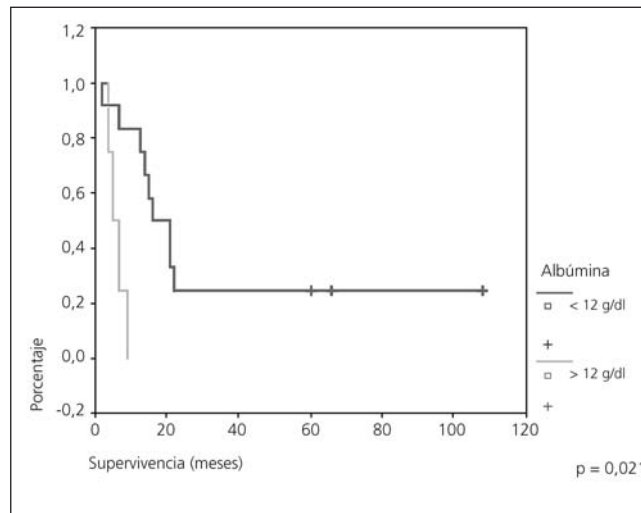


Fig. 3. Curvas de supervivencia en función del valor de albúmina.

de estos enfermos. A su vez, se deben estudiar también factores pronósticos de forma preoperatoria, que permitan predecir el curso de la enfermedad y puedan ayudar al clínico a elegir la terapia más apropiada para cada enfermo de forma individualizada, con el fin de aumentar la supervivencia o mejorar la calidad de vida del paciente.

En nuestra serie, se observa una correlación estadísticamente significativa ($p = 0,039$) entre los niveles de hemoglobina al diagnóstico y la supervivencia global, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,336. Pensando que esto pudiera deberse a la mortalidad postoperatoria, excluimos los casos fallecidos en el postoperatorio, pero los resultados no se ven alterados, por lo que la mortalidad postoperatoria no es un factor de confusión.

En la literatura sólo hay un trabajo que describa una asociación entre los niveles de hemoglobina al diagnóstico y la supervivencia global y libre de enfermedad en el cáncer de páncreas (6). En este estudio se analizan sólo pacientes considerados irresecables, sometidos a tratamiento de radioquimioterapia, pero no existe ningún trabajo que describa la influencia de los valores de hemoglobina en pacientes intervenidos, ya sea con resección quirúrgica o con cirugía paliativa. En tumores de cabeza o cuello sí que se ha estudiado el efecto de los niveles de hemoglobina al diagnóstico en pacientes sometidos posteriormente a cirugía resectiva (7) o a radioterapia (8), demostrándose en ambos casos una mejor supervivencia y mejor control local de la enfermedad en aquellos pacien-

tes con niveles de hemoglobina en rango normal. Esto mismo se ha demostrado también en otros tumores como los carcinomas epidermoides de esófago (8) y cerviz (9) o los tumores transicionales de vejiga (10), asociándose igualmente a mayor supervivencia, tanto en tumores reseca- dos quirúrgicamente como tratados mediante radio o quimioterapia. Posiblemente, la anemia sea un factor pronóstico de muchas neoplasias, porque se asocia a otras condiciones relacionadas con la supervivencia, como el estado nutricional. Por otra parte, es bien sabido que la hipoxia tumoral incrementa el daño al ADN producido por radicales libres provenientes de radiaciones ionizantes. Se ha sugerido, por tanto, que en pacientes anémicos, la reducida tensión de oxígeno a nivel tumoral disminuye el control del crecimiento neoplásico (11). Algunos autores han observado que los tumores pancreáticos presentan un alto grado de hipoxia en mediciones intraoperatorias de oxigenación tisular, postulándose que el pésimo pronóstico de estas neoplasias pueda deberse en parte a la hipoxia de las células (12). Considerando que la anemia puede correlacionarse con el grado de hipoxia tisular, se supone que influye así en la supervivencia¹³. Algunos estudios han demostrado también que las células tumorales desarrollan resistencia a la radioquimioterapia en condiciones de hipoxia, lo que ocurre en situaciones de anemia (7). Al influir la anemia en la oxigenación tisular tumoral, ésta puede aumentar también el potencial metastásico del tumor a través de la angiogénesis. Esto se ha confirmado al observarse que bajos niveles de hemoglobina se asocian a niveles aumentados de VEGF (14), así como que unos niveles bajos de oxigenación tumoral se asocian a una mayor incidencia de metástasis a distancia (15). Para evaluar la diferente respuesta en función de los valores de hemoglobina en el momento del diagnóstico, se han establecido diferentes puntos de corte entre 11,5-13 g/dl (7-9). En nuestro trabajo hemos establecido como punto de corte valores de hemoglobina de 12 g/dl; así, observamos una menor supervivencia en pacientes con valores de hemoglobina inferiores a 12 g/dl ($p = 0,0006$). Ante estos hallazgos, algunos autores se plantean la posibilidad de que la transfusión o la administración de eritropoyetina recombinante a cualquier paciente anémico previo al tratamiento podría aumentar la supervivencia (9,16), pero no existen estudios que demuestren esta hipótesis.

Por otra parte, también observamos una tendencia a la relación entre niveles séricos de albúmina y el tiempo de supervivencia ($p = 0,069$) con coeficiente de correlación de 0,452. Estableciendo como punto de corte valores de albúmina de 2,8 g/dl, observamos una menor supervivencia en pacientes con valores de albúmina inferiores a 2,8 g/dl ($p = 0,021$). La albúmina sérica se considera un marcador del estado nutricional de un enfermo, y en pacientes sometidos a cirugía mayor ha demostrado ser un marcador pronóstico (17). Por otra parte, se han asociado los niveles séricos de albúmina a la supervivencia en enfermos oncológicos, como en el melanoma (18) o en tumo-

res localmente avanzados o metastásicos (19). En tumores pancreáticos también se han asociado los niveles bajos de albúmina con una mortalidad precoz en menos de 6 meses (3). Se piensa que los bajos niveles de albúmina sérica en pacientes oncológicos puedan deberse a la intensa reacción inflamatoria sistémica en respuesta al tumor. La inflamación requiere la síntesis de gran cantidad de proteínas de fase aguda, lo que conlleva un descenso en la producción de albúmina. Si este proceso se prolonga, conduce a una depleción de las reservas proteicas y, por tanto, una disminución de la fortaleza corporal, lo que contribuye a una muerte precoz (18,20,21). Ante esto, parece lógico pensar, que, si el paciente en el momento del diagnóstico ya presenta un déficit protéico, la maquinaria catabólica del tumor va muy avanzada y que el deterioro progresivo del paciente vaya a producirse a corto plazo.

CONCLUSIÓN

La identificación de factores pronósticos en el cáncer de páncreas, fundamentalmente aquellos que pueden ser determinados de forma preoperatoria, puede dar información sobre el curso de la enfermedad y ayudar al clínico a elegir la terapia más apropiada para cada enfermo de forma individualizada, lo que resulta de gran importancia en una neoplasia como ésta, donde el pronóstico es malo a pesar de realizar un tratamiento quirúrgico curativo, que por su parte está gravado con una elevada tasa de morbimortalidad. Hemos identificado los niveles de hemoglobina menores de 12 g/dl y albúmina inferiores a 2,8 g/dl, como factores de mal pronóstico en el cáncer de páncreas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gawron AJ, Gapstur SM, Fought AJ, et al. Sociodemographic and tumour characteristics associated with pancreatic cancer surgery in the United States. *J Surg Oncol* 2008; 97: 578-82.
2. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003; 237: 74-85.
3. García Borobia FJ, Jorba Martín R, Fabregat Prous J. Adenocarcinoma de páncreas y del área periampular. En: *Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos*. Madrid: Panamericana, 2005: 573-84.
4. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
5. Friess H, Ko CK, Kleeff J, et al. Pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy, segmental pancreatectomy, total pancreatectomy and transduodenal resection of the papilla of Vater. En: *Blumgart LH. Surgery of the liver, biliary tract and pancreas*. Philadelphia: Saunders, 2007: 877-903.
6. Morganti AG, Forni F, Macchia G, et al. Chemoradiation of unresectable pancreatic carcinoma: Impact o pre-treatment haemoglobin levels on patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 87-92.
7. Schäfer U, Mücke O, Müller SB, et al. Hemoglobin as an independent prognostic factor in the radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 527-34.

8. Valencia Julve J, Alonso Orduña V, Esco Baron R, et al. Influence of hemoglobin levels on survival after radical treatment of esophageal carcinoma with radiotherapy. *Clin Trans Oncol* 2006; 8: 22-30.
9. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. Important of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86: 1528-36.
10. Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, et al. Preoperative radiotherapy for muscle- invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognostic factors for 338 patients. *Cancer* 1994; 74: 2819-27.
11. Reichel O, Panzer M, Wimmer C, et al. Prognostic implications of haemoglobin levels before and after surgery as well as before and after chemotherapy for head and neck tumours. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 248-53.
12. Kong AC, Mehta V, Le QT, et al. Pancreatic tumor show high levels of hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 919-22.
13. Molls M, Stadler P, Becker A, et al. Relevence of oxygen in radiation oncology. *Strahlenthera Onkol* 1998; 174: 13-6.
14. Dunst J, Pigorsch S, Hansen G, et al. Low hemoglobin is associated with increased serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cancer patients. Does anemia estimate angiogenesis? *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 93-6.
15. Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, et al. Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer Res* 1996; 56: 941-3.
16. Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacion L, et al Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: Final report of a randomized, open-labelled, phase II trial. *Br J Cancer* 1998; 77: 1996-2002.
17. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999; 134: 36-42.
18. Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1993; 72: 3091-8.
19. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, et al. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001; 39: 210-3.
20. Siddiqui A, Heinzerling J, Livingston EH, et al. Predictors of early mortality in veteran patients with pancreatic cancer. *Am J Surg* 2007; 194: 362-6.
21. Schmid I, Schmitt M, Streiter M, et al. Effects of soluble TNF receptor II (sTNF-RII), IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), tumor load and hypermetabolism on malnutrition in children with acute leukaemia. *Eur J Med Res* 2005; 10: 457-61.