



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Is the C-reactive protein/albumin ratio a prognostic and predictive factor in sudden hearing loss?☆



Ramazan Öçal ^{a,*}, Fatma Ceyda Akın Öçal^b, Mustafa Güllüev^c e Necat Alataş^c

^a Health Sciences University, Ankara Training and Research Hospital, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Ankara, Turquia

^b Health Sciences University, Gülhane Training and Research Hospital, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Ankara, Turquia

^c Health Sciences University, Konya Training and Research Hospital, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Konya, Turquia

Recebido em 17 de maio de 2018; aceito em 28 de outubro de 2018

Disponível na Internet em 8 de janeiro de 2020

KEYWORDS

Sudden hearing loss;
C-reactive protein;
Albumin;
Chronic inflammation

Abstract

Introduction: Sudden hearing loss is a significant otologic emergency. Previous studies have revealed a coexistence of sudden hearing loss with chronic inflammation. The predictive importance of C-reactive protein/albumin values as a prognostic factor has been shown in various inflammatory and tumoral conditions.

Objectives: The aim of this study was to determine whether the C-reactive protein/albumin ratio in sudden hearing loss can be used for prognostic purposes and whether there is a relationship between the neutrophil/lymphocyte ratio and the C-reactive protein/albumin ratio.

Methods: A retrospective examination was made of 40 patients diagnosed with idiopathic sudden hearing loss and a control group of 45 healthy subjects. The pure tone averages of all the patients were determined on first presentation and repeated at 3 months after the treatment. The patients were separated into 2 groups according to the response to treatment. The neutrophil/lymphocyte ratio and the C-reactive protein/albumin ratios were calculated from the laboratory tests.

Results: The patients included 16 females and 24 males with a mean age of 44.1 ± 14.2 years and the control group was composed of 23 females and 22 males with a mean age of 42.2 ± 13.8 years. The mean C-reactive protein/albumin ratio was 0.95 ± 0.47 in the patient group and

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.10.007>

☆ Como citar este artigo: Öçal R, Akın Öçal FC, Güllüev M, Alataş N. Is the C-reactive protein/albumin ratio a prognostic and predictive factor in sudden hearing loss? Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:180–4.

* Autor para correspondência.

E-mail: drramazanocal@gmail.com (R. Öçal).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Perda auditiva súbita;
Proteína C-reativa;
Albumina;
Inflamação crônica

0.74 ± 0.13 in the control group. The difference was statistically significant ($p=0.009$). The mean C-reactive protein/albumin ratio was 0.79 ± 0.12 in the response to treatment group and 1.27 ± 0.72 in the non-response group, with no significant difference determined between the groups ($p=0.418$). The mean neutrophil/lymphocyte ratio was 3.52 ± 3.00 in the response to treatment group and 4.90 ± 4.60 in the non-response group, with no statistically significant difference determined between the groups ($p=0.261$).

Conclusion: C-reactive/albumin ratio was significantly higher in patients with sudden hearing loss than in the control group. Although C-reactive protein/albumin ratio was found to be lower in sudden hearing loss patients who responded to treatment compared to those who did not, the difference between two groups was not statistically significant.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A relação proteína C-reativa/albumina é um fator prognóstico e preditivo na surdez súbita?**Resumo**

Introdução: A perda auditiva neurossensorial súbita ou surdez súbita é uma emergência otológica significativa. Estudos anteriores revelaram uma coexistência dessa condição com inflamação crônica. A importância preditiva dos valores da relação proteína C-reativa/albumina como fator prognóstico tem sido demonstrada em várias condições inflamatórias e tumorais.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi determinar se a relação proteína C-reativa/albumina na perda auditiva neurossensorial súbita pode ser usada para fins prognósticos e se existe uma associação entre as relações neutrófilo/linfócito e proteína C-reativa/albumina.

Método: Foram avaliados retrospectivamente 40 pacientes com diagnóstico de perda auditiva neurossensorial súbita idiopática e um grupo controle de 45 indivíduos saudáveis. As médias de tons puros de todos os pacientes foram determinadas na primeira consulta e repetidas 3 meses após o tratamento. Os pacientes foram separados em 2 grupos de acordo com a resposta ao tratamento. As relações neutrófilo/linfócito e proteína C-reativa/albumina foram calculadas a partir de testes laboratoriais.

Resultados: Os pacientes incluíam 16 mulheres e 24 homens, com média de $44,1 \pm 14,2$ anos, e o grupo controle por 23 mulheres e 22 homens, com média de $42,2 \pm 13,8$ anos. A média da relação proteína C-reativa/albumina foi de $0,95 \pm 0,47$ no grupo de pacientes e de $0,74 \pm 0,13$ no grupo controle e a diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,009$). A média da relação proteína C-reativa/albumina foi de $0,79 \pm 0,12$ do grupo com resposta ao tratamento e de $1,27 \pm 0,72$ no grupo sem resposta, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,418$). A média da relação neutrófilo/linfócito foi de $3,52 \pm 3,00$ no grupo com resposta ao tratamento e de $4,90 \pm 4,60$ no grupo sem resposta, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,261$).

Conclusão: A relação proteína C-reativa/albumina foi significativamente maior nos pacientes com perda auditiva neurossensorial súbita do que no grupo controle. No entanto, embora a relação proteína C-reativa/albumina tenha sido menor nos pacientes com perda auditiva neurossensorial súbita que responderam ao tratamento em comparação a aqueles que não apresentaram resposta, a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A perda auditiva neurossensorial súbita (PANS) é uma emergência audiológica frequente e é definida como uma perda auditiva sensorioneural de pelo menos 30 dB em 3 frequências consecutivas e que geralmente se desenvolve unilateralmente em 72 horas.¹ Sua etiologia ainda não foi

totalmente esclarecida, mas se acredita que obstrução vascular, infecções virais e autoimunidade sejam responsáveis.² Embora a fisiopatologia não seja totalmente conhecida, tem havido uma atenção recente no papel da inflamação crônica.^{3,4} Vários protocolos são usados no tratamento, mas o tratamento sistêmico com esteroides é aceito como o primeiro passo.⁵ Estudos anteriores mostraram que a relação

neutrófilo/linfócito (RNL) é um marcador inflamatório e poderia ser usado para determinar o prognóstico na PANS.^{6,7}

A proteína C-reativa (PCR) é um marcador de fase aguda. O nível de PCR pode ser usado para fins de diagnóstico em infecções e também para a avaliação da eficácia do tratamento.^{8,9} Nos estágios iniciais da infecção, o valor da PCR está correlacionado com a gravidade da inflamação. A albumina (Alb) é uma proteína de fase aguda negativa. Embora o valor da Alb diminua na inflamação aguda, essa redução ocorre essencialmente em condições de inflamação crônica e má nutrição.^{10,11} A determinação dos valores séricos de Alb, além dos valores da PCR, pode ser de valor prognóstico tanto em curto quanto em longo prazo na presença de inflamação. A importância preditiva dos valores de PCR/Alb como fator prognóstico tem sido demonstrada em várias condições inflamatórias e tumorais com base na inflamação.¹²⁻¹⁵ O objetivo deste estudo foi determinar se o nível de PCR/Alb na PANS, baseado na inflamação crônica, pode ser usado para fins prognósticos e para mostrar a relação entre a RNL e PCR/Alb, ambos marcadores inflamatórios.

Método

Este estudo retrospectivo incluiu 40 pacientes com PANS idiopática diagnosticados no ambulatório de otorrinolaringologia de um hospital de treinamento e pesquisa entre março de 2016 e fevereiro de 2017 e um grupo controle, pareados por idade e gênero com o grupo de pacientes, de 45 indivíduos saudáveis selecionados entre aqueles que compareceram à policlínica para exames de saúde de rotina. O grupo de pacientes foi selecionado entre os indivíduos admitidos no hospital por 3 dias ou menos devido à PANS. A aprovação para o estudo foi concedida pelo comitê de ética da Selçuk University (decisão n° 2017/350). Os critérios de exclusão foram: histórico de tabagismo, presença de qualquer infecção ativa, diabetes *mellitus*, hipertensão, doença renal crônica, doença hepática crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença arterial coronariana ou doença intestinal inflamatória e trauma, otite média crônica, tumor, doença de Ménière ou otosclerose como causa da perda auditiva.

Na investigação diagnóstica, foi feito um exame otorrinolaringológico detalhado de todos os pacientes, inclusive otoscopia e microscopia da orelha, exames laboratoriais (hemograma completo e análise bioquímica, inclusive PCR e albumina), avaliação audiológica e exame de ressonância magnética (RM) de osso temporal. Os exames laboratoriais foram feitos no momento da hospitalização. O tratamento com 1 mg/kg de metilprednisolona foi administrado por via intravenosa a todos os pacientes, reduziu-se rotineiramente a dose em 10 mg por dia. Os pacientes que receberam esteroides intratimpânicos e oxigenoterapia hiperbárica foram excluídos do estudo. Na primeira consulta, foram feitas avaliação da audição aérea a 125-8000 Hz e de condução óssea a 250-4000 Hz, pelo mesmo fonoaudiólogo, com o mesmo dispositivo (AC40, Interacoustic, Dinamarca), e a Média de Tons Puros (PTA, do inglês *Pure Tone Average*) foi determinada para as frequências de 0,5, 1, 2 e 4 kHz.

As mesmas avaliações foram feitas novamente 3 meses após o tratamento. A resposta ao tratamento foi classificada

Tabela 1 Critérios de Siegel. Audiometria de tons puros (PTA): média aritmética de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz

Tipo	Avaliação	Explicação
1	Recuperação completa	PTA é de 25 dB ou inferior com tratamento
2	Recuperação parcial	PTA final é de 25 e 45 dB com ganho audiométrico superior a 15 dB
3	Recuperação deficiente	PTA final é de 45 dB ou superior com ganho audiométrico superior a 15 dB
4	Sem melhoria	PTA final é de 70 dB ou superior e ganho audiométrico inferior a 15 dB

de acordo com os critérios de Siegel,¹⁶ foram formados dois grupos. Aqueles classificados como Tipo 1, 2 e 3, de acordo com Siegel, formaram o grupo com resposta ao tratamento e os indivíduos do Tipo 4, o grupo sem resposta ao tratamento (tabela 1).

Na análise dos testes laboratoriais, a RNL foi calculada a partir das contagens absolutas de neutrófilos e linfócitos, foi calculada também a relação PCR/Alb.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o *software* SPSS, versão 23.0 (IBM Corporation, Armonk, Nova York, EUA). A estatística descritiva foi mostrada como média $\pm$ desvio-padrão (DP). A comparação das diferenças de idade entre os grupos de pacientes e controle foi feita com o teste *t* para amostras independentes. A importância da diferença de gênero entre os dois grupos foi analisada com o teste qui-quadrado de Pearson.

Nas comparações da relação PCR/Alb dentro e entre os grupos, o teste U de Mann Whitney foi aplicado e para a comparação da RNL intragrupo foi usado o teste *t*. As variáveis foram examinadas com um intervalo de confiança de 95%. Um valor de $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo.

Resultados

Os pacientes incluíram 16 mulheres e 24 homens com média de $44,1 \pm 14,2$ anos e o grupo controle era composto por 23 mulheres e 22 homens, com média de $42,2 \pm 13,8$ anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade e ao sexo (tabela 1). A média da relação PCR/Alb foi de $0,95 \pm 0,47$ no grupo de pacientes e de $0,74 \pm 0,13$ no grupo controle, a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,009$). A média da RNL foi determinada como $3,96 \pm 3,59$ no grupo de pacientes (tabela 2).

Dos 40 pacientes, 27 foram incluídos no grupo com resposta ao tratamento e 13 no grupo sem resposta. A média da relação PCR/Alb foi de $0,79 \pm 0,12$ no grupo com resposta ao tratamento e $1,27 \pm 0,72$ no grupo sem resposta,

Tabela 2 Parâmetros dos grupos de pacientes e controle (média $\pm$ desvio-padrão)

	Grupo de pacientes	Grupo controle	p-valores
Idade	44,1 $\pm$ 14,2	42,2 $\pm$ 13,8	0,545
Sexo	16 K/24 E	23 K/22 E	0,210
RNL	3,96 $\pm$ 3,59	—	—
PCR/Alb	0,95 $\pm$ 0,47	0,74 $\pm$ 0,13	0,009

Teste de amostras independentes, teste qui-quadrado de Pearson, teste U de Mann-Whitney.

Tabela 3 Comparação dos grupos com resposta e sem resposta ao tratamento, de acordo com as relações RNL e PCR/Alb (média $\pm$ desvio-padrão)

	Grupo com resposta ao tratamento	Grupo sem resposta ao tratamento	p-valores
RNL	3,52 $\pm$ 3,00	4,90 $\pm$ 4,60	0,261
PCR/Alb	0,79 $\pm$ 0,12	1,27 $\pm$ 0,72	0,418

Teste U de Mann Whitney, teste t.

sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,418$). A média da RNL foi de $3,52 \pm 3,00$ no grupo com resposta ao tratamento e $4,90 \pm 4,60$ no grupo sem resposta, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,261$) (tabela 3).

Discussão

A PANS é uma emergência otorrinolaringológica importante. Recentemente, as relações RNL e PCR/Alb demonstraram ter valor prognóstico como marcadores inflamatórios.^{6,7,14} O objetivo deste estudo foi determinar a significância prognóstica da RNL e da relação PCR/Alb na PANS, cuja progressão com inflamação crônica já foi demonstrada. No entanto, nenhuma relação estatística foi determinada.

A PANS é responsável por 1% das perdas auditivas neurosensoriais, foi relatada uma incidência de 5-20/100.000.¹ O fator mais importante na recuperação da PANS é o início precoce do tratamento.^{1,2} Em geral, não é possível estabelecer um fator etiológico definitivo, aceita-se que tenha uma origem multifatorial. Inflamação, infecção viral e hipóxia são as causas mais comuns.⁴ Estudos anteriores revelaram uma coexistência da PANS com inflamação crônica.^{3,4} Vários estudos têm demonstrado uma forte relação entre o dano coclear e marcadores inflamatórios.^{17,18} O objetivo do tratamento com esteroides para tratar a PANS é reduzir a inflamação na orelha interna e beneficiar-se do papel regulador dos esteroides na síntese de proteínas.¹⁹

O nível de PCR aumenta significativamente durante uma infecção e inflamação e esse aumento desenvolve-se em correlação com a gravidade delas mesmas. A albumina é um forte marcador no prognóstico de doenças relacionadas à infecção e à inflamação, é observada uma redução no período agudo.^{20,21} Ao mesmo tempo, o catabolismo da Alb também está correlacionado com a gravidade da infecção/inflamação agudas.²² À luz desse conhecimento, considerou-se neste estudo que a relação PCR/Alb poderia ser de valor preditivo na avaliação da resposta ao tratamento da PANS. As alterações nas citocinas pró-inflamatórias são o mecanismo subjacente do valor prognóstico da relação PCR/Alb. Por exemplo, a citocina pró-inflamatória IL-6 tem

um papel importante no aumento da PCR na inflamação. Além disso, a superexpressão da IL-6 está relacionada a baixos níveis de albumina. A relação PCR/Alb pode ser calculada facilmente a partir de amostras de sangue de rotina obtidas de pacientes admitidos com diagnóstico de PANS e, em comparação com outras citocinas inflamatórias, como as IL-6, IL-1A, TNF etc., não implica custos adicionais.

Estudos anteriores revelaram o valor prognóstico da relação PCR/Alb em vários tipos de câncer e doenças inflamatórias.^{12-15,23} Nos casos de câncer de nasofaringe, observou-se que o valor prognóstico da relação PCR/Alb é significativo para a sobrevida e metástases a distância.²⁴ A relação PCR/Alb também foi relatada como um novo e promissor biomarcador para demonstrar a atividade da doença de Crohn.¹⁵ No presente estudo, a relação PCR/Alb foi significativamente alta nos pacientes com PANS, em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$). Isso também demonstrou inflamação na PANS. No entanto, embora a relação PCR/Alb tenha sido menor nos pacientes com PANS que apresentaram resposta ao tratamento em comparação com os pacientes sem resposta, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. Esse resultado pode sugerir que a inflamação no grupo sem resposta foi mais grave e isso poderia ser usado como guia para o prognóstico e a recuperação. Há estudos que mostram que a RNL é significativamente baixa nos grupos que respondem ao tratamento para PANS, foi relatado que a RNL é um indicador rápido e seguro na previsão do prognóstico na PANS.⁶ No presente estudo, a RNL foi menor no grupo que respondeu ao tratamento, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

As limitações deste estudo podem ser consideradas como o pequeno número amostral e o fato de que não houve um valor de corte padronizado para as relações PCR/Alb e RNL.

Conclusão

Em conclusão, a relação PCR/Alb mostra a presença de inflamação na PANS e pode ser um indicador de prognóstico. Este é o primeiro estudo a demonstrar que a relação PCR/Alb indica inflamação na PANS e que pode ser usada como valor prognóstico.

Portanto, a relação PCR/Alb foi significativamente maior em pacientes com PANS do que no grupo controle.

No entanto, embora a relação PCR/Alb tenha sido menor nos pacientes com PANS que responderam ao tratamento em comparação com aqueles sem resposta, a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa.

Este é o primeiro estudo que mostra a relação entre a PANS e a relação PCR/Alb. Essa relação pode ser usada para determinar a gravidade da inflamação na PANS, pois é um exame barato e ela pode ser calculada facilmente.

Além disso, estudos multicêntricos, prospectivos e controlados com grandes populações são necessários para determinar se esta relação pode ser usada para o prognóstico de PANS.

Aprovação ética

Todos os procedimentos feitos em estudos que envolvem participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e/ou nacional e com a declaração de Helsinque de 1964 e suas alterações posteriores ou padrões éticos comparáveis.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1977;86:463–8.
2. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet.* 2010;375:1203–11.
3. Hiramatsu M, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Suzuki H, Kato K, et al. Polymorphisms in genes involved in inflammatory pathways in patients with sudden sensorineural hearing loss. *J Neurogenet.* 2012;26:387–96.
4. Masuda M, Kanzaki S, Minami S, Kikuchi J, Kanzaki J, Sato H, et al. Correlations of inflammatory biomarkers with the onset and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2012;33:1142–50.
5. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol.* 1980;106:772–6.
6. Ulu S, Ulu MS, Bucak A, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new, quick, and reliable indicator for predicting diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2013;34:1400–4.
7. Koçak HE, Elbistanlı MS, Acıpayam H, Alakras WME, Kırıl MN, Kayhan FT. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios related with formation of sudden hearing loss and its prognosis? *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;134:383–6.
8. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006;10:R63.
9. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1855–7.
10. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res.* 2012;159:313–25.
11. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial.* 2004;17:432–7.
12. Liu X, Sun X, Liu J, Kong P, Chen S, Zhan Y, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer. *Transl Oncol.* 2015;8:339–45.
13. Zhou T, Zhan J, Hong S, Hu Z, Fang W, Qin T, et al. Ratio of C-reactive protein/albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer. *Sci Rep.* 2015;5:10481.
14. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:803–10.
15. Qin GM, Tu JF, Liu LG, Luo L, Wu J, Tao L, et al. Serum albumin and C-reactive protein/albumin ratio are useful biomarkers of Crohn's disease activity. *Med Sci Monit.* 2016;22:4393–400.
16. Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 1975;8:467.
17. Fujioka M, Kanzaki S, Okano HJ, Masuda M, Ogawa K, Okano H. Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea. *J Neurosci Res.* 2006;83:575–83.
18. Suzuki S, Tanaka K, Suzuki N. Ambivalent aspects of interleukin-6 in cerebral ischemia: inflammatory versus neurotrophic aspects. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29:464–79.
19. Kakehata S, Sasaki A, Oji K, Futai K, Ota S, Makinea K, et al. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment of sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol.* 2006;27:604–8.
20. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2008;34:481–7.
21. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2010;25:276–81.
22. Dominguez de Villota E, Mosquera JM, Rubio JJ, Galdos P, Diez Balda V, de la Serna JL, et al. Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1980;7:19–22.
23. Wei XL, Wang FH, Zhang DS, Qiu MZ, Ren C, Jin Y, et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer.* 2015;15:350.
24. Zhang Y, Zhou GQ, Liu X, Chen L, Li WF, Tang LL, et al. Exploration and validation of C-reactive protein/albumin ratio as a novel inflammation-based prognostic marker in nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer.* 2016;7:1406–12.