

The Prognostic Value of Serum CRP in Acute Leukemia

Dr. Feras Hussein *
Dr. Rama Ibrahim **
Hala Alhasan ***

(Received 1 / 5 / 2024. Accepted 1 / 8 / 2024)

□ ABSTRACT □

Objective: Acute Leukemia is one of the malignant hematological disorders with an increasing incidence rate worldwide. As tumor cells stimulate liver to produce inflammatory cytokines, serum CRP levels are elevated. The prognostic significance of serum CRP as sensitive, easily analyzable, and cost-effective tumor marker in acute leukemia has been questioned.

Methods: The study included 54 newly diagnosed patients with acute leukemia (30 with acute lymphoblastic leukemia and 24 with acute myeloid leukemia). CRP levels were measured by Immunoturbidimetry with using a Mindray analyser.

Patients were divided into two groups based on their to serum CRP levels: Group (1) CRP ≤ 7.5 mg/L, Group (2) CRP > 7.5 mg/L.

Results: Overall Survival (OS) rate was statistically higher in the Group CRP ≤ 7.5 mg/L. 84.8 %

Conclusions: Pre-treatment serum CRP levels is an important prognostic marker in acute leukemia patients, with high CRP levels indicating poor prognosis and lower survival rates. CRP can be used as a routine, cost-effective, and easily analyzable test.

Keywords: Acute leukemia, Overall survival, C- reactive protein (CRP), Prognostic marker.



Copyright :Tishreen University journal-Syria. The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Associate Professor in clinical Hematology, department of Internal Medicine, Tishreen University Hospital, Lattakia, Syria.

** Assistant Professor, Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Master student at department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

القيمة الإنذارية لـ CRP المصل في الالبيضاوات الحادة

د. فراس حسين *

د. راما ابراهيم **

حلا الحسن ***

(تاريخ الإيداع 1 / 5 / 2024. قبل للنشر في 1 / 8 / 2024)

□ ملخص □

الأهداف: يعد الالبيضاوات الحاد من الاضطرابات الدموية الخبيثة والتي ازداد معدل حدوثها سنوياً حول العالم، نظراً لأن الخلايا الورمية تحرض الكبد على انتاج السيتوكينات الالتهابية وبالتالي انتاج الـ CRP تشاهد عادة مستويات مرتفعة لـ CRP المصل لدى مرضى الأورام. يهدف هذا البحث إلى دراسة الأهمية الإنذارية لـ CRP المصل كواسم حساس، قليل التكلفة وسهل التحليل لدى مرضى الالبيضاوات الحاد.

الطرق: اشتملت الدراسة على 54 مريض ابيضاض حاد مشخصين حديثاً (30 مريض ابيضاض لمفاوي حاد و24 مريض ابيضاض نقوي حاد). تمت معايرة مستويات الـ CRP بتقنية العكارة المناعية بوساطة جهاز Mindray. تم تقسيم عينات المرضى وفقاً لمستويات CRP إلى مجموعتين: مجموعة (1) $CRP \leq 7.5 \text{ mg/L}$ ومجموعة (2) $CRP > 7.5 \text{ mg/L}$.

النتائج: أشارت دراستنا إلى ارتفاع معدلات البقيا الإجمالية بشكل هام إحصائياً في مجموعة 1 مقارنة بالمجموعة 2، حيث بلغت نسبة البقيا في المجموعة 1 (84.8%) مقابل (28.6%) في المجموعة 2.

الاستنتاجات: يمكن اعتبار مستويات CRP المصل قبل العلاج مشعراً إنذارياً هاماً لدى مرضى الالبيضاوات الحاد، حيث ترافقت المستويات المرتفعة للـ CRP مع إنذارية سيئة ومعدل بقيا منخفض، وبالتالي ينصح بإجرائه كفحص روتيني غير مكلف وسهل التحليل لتقييم إنذار مرضى الالبيضاوات الحاد.

الكلمات المفتاحية: الالبيضاوات الحاد، البقيا الإجمالية، بروتين الارتكاسي C (CRP)، مشعر إنذاري.

مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04



حقوق النشر

* أستاذ مساعد_ قسم الأمراض الباطنة_ كلية الطب_ جامعة تشرين_ اللاذقية_ سورية.

** مدرس_ قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة_ كلية الصيدلة_ جامعة تشرين_ اللاذقية_ سورية.

*** طالبة ماجستير_ قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة_ كلية الصيدلية_ جامعة تشرين_ اللاذقية_ سورية.

مقدمة:

يعرف ابيضاض الدم الحاد على أنه اضطراب خبيث وحيد النسيلة يصيب سلانف الخلايا النقية أو للمفاوية، مؤدياً إلى فقدان قدرة هذه الخلايا على التمايز والنضج فتدعى بـ الأرومات. تتراكم الأرومات في نقي العظم مؤدية إلى تثبيط نمو الخلايا الدموية الطبيعية، كما ترتشح إلى أعضاء أخرى كالكبد، الطحال، العقد للمفاوية والأعضاء التناسلية.... الخ [1-3].

يقسم الالبيضااض الحاد حسب أصل الخلية إلى: الالبيضااض النقي الحاد (Acute Myeloid Leukemia AML) الذي يتميز بتراكم الأرومات النقية في نقي العظم، وهو شائع لدى البالغين. والالبيضااض للمفاوي الحاد (Acute Lymphoblastic Leukemia ALL) والذي يتميز بتراكم الأرومات للمفاوية، وهو شائع لدى الأطفال [4].

بالرغم من أن السبب الدقيق للالبيضااض الحاد غير معروف، إلا أن هناك مجموعة من العوامل التي يعتقد بتورطها في حدوثه مثل: الأمراض الوراثية (متلازمة داون، متلازمة بلوم..)، التعرض لبعض السموم كالبنزن والأشعة المؤينة، بعض الفيروسات كفيروس ابنشتاين بار، وبعض اضطرابات الدم والنقي كمتلازمة خلل التنسج النقي وغيرها [5].

البروتين الالرنكاسي C (C-Reactive Protein, CRP) اكتشف عام 1930 من قبل (Francis and Tillite) في مصل المرضى المصابين بالتهاب حاد بالعقديات الرئوية حيث استمد اسمه منها وتحديداً من عديد السكاريد C في العقديات الرئوية حيث يرتبط CRP معه ويعمل على ترسيبه. يعتبر CRP من بروتينات الطور الحاد الإيجابية التي يتغير تركيزها أكثر من 25% زيادة في الحالات الالتهابية الحادة أو المزمنة، الأورام، الانتانات، الأذيات، الرضوض، الجراحة وحالات تنخر الأنسجة الأخرى [6]. يتم إنتاج CRP بشكل أساسي من قبل الخلايا الكبدية استجابة للستيوكينات الالتهابية ولا سيما IL6 وبدرجة أقل IL1 والعامل المنخر للورم TNFα [6]، حيث يتحرر من الكبد ويفرز إلى الدوران خلال 4-6 ساعات من بدء الالتهاب و يصل إلى ذروته خلال 24-48 ساعة [7]. يبلغ تركيز CRP الطبيعي أقل من 10mg/l، ولكن قد يرتفع إلى (10-40mg/l) في العدوى الفيروسية، وإلى مستويات أعلى من 200mg/l في الانتانات الجرثومية، كما تزداد مستوياته حوالي 1000 ضعف في حالات الصدمة، تنخر الأنسجة، في معظم حالات الالتهاب، العدوى الطفيلية وفي الأورام الخبيثة [8].

حيث أن الخلايا الورمية تزيد من إنتاج الستيوكينات الالتهابية، عادةً ما تترافق الأورام الخبيثة مع ارتفاع مستويات CRP المصل، ويرتبط هذا الارتفاع مع نتائج سيئة للمرضى [9، 10]. تشير الدراسات السريرية إلى أن المستويات المرتفعة لـ CRP المصل قد تكون عاملاً إنذارياً هاماً للأورام المختلفة، حيث أنها عادةً ما ترتبط مع شدة المرض وتقدمه في الأورام الدموية منها والصلبة على حد سواء [8]. وبما أن معايرة المستويات المصلية لـ CRP يعد من التحاليل الدموية البسيطة، فقد هدف هذا البحث لدراسة القيمة الإنذارية لمستويات CRP المصل لدى مرضى الالبيضااض الحاد بهدف التحري عن واسم حساس، سهل التحليل وقليل التكلفة للتنبؤ بالإنذار.

أهمية البحث وأهدافه:

دراسة القيمة الإنذارية لمستويات CRP المصل المقاسة قبل تلقي العلاج لدى مرضى الالبيضااض الحاد، وذلك من خلال تحري العلاقة بين مستويات الـ CRP ومعدلات البقيا الإجمالية (Overall Survival, OS) للمرضى.

طرائق البحث ومواده:

1- عينة البحث:

- شملت عينة البحث 54 مريض ابيضاض حاد من المراجعين لمركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي (30 مريض مصاباً بـ ALL و 24 مريض مصاباً بـ AML)، ممن تم تشخيصهم بالابيضاض الحاد حديثاً بين عامي 2021 و 2022.
- تم استبعاد المرضى المعالجين مسبقاً، مرضى الانتانات المزمنة والمرضى الذين يعانون من أمراض كبدية.
- تم تقسيم عينات المرضى وفقاً لمستويات CRP إلى مجموعتين: مجموعة (1) $CRP \leq 7.5 \text{ mg/L}$ ومجموعة (2) $CRP > 7.5 \text{ mg/L}$.

2- التحري عن مستويات CRP:

تم جمع عينة دم وريدي من مرضى الابيضاض الحاد المشخصين حديثاً ضمن إجراءات العقامة المتبعة في بزل الدم، على أنابيب جافة لمعايرة الـ CRP، وتم استخدام عينة المصل الناتجة من أجل قياس مستويات الـ CRP باستخدام عتيدة (Qimical Spain) بواسطة جهاز (Mindray). وفقاً للعتيدة المستخدمة، تم اعتبار القيم الطبيعية التي نقل عن أو تساوي 7.5 ملغ/ل طبيعية.

3- التحليل الإحصائي Statistical analysis:

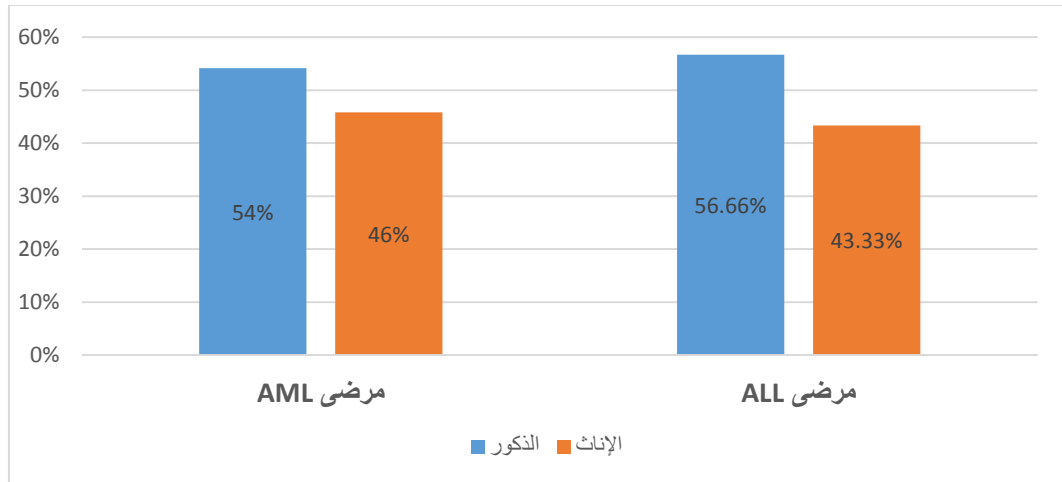
ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج (SPSS) Statistical Package for Social Sciences النسخة 22. تم التعبير عن النتائج بصيغة قيمة متوسطة Mean أو نسبة مئوية Percentage. أجريت الدراسة الاحصائية لمتغيرات البحث باستخدام الاختبارات التالية: اختبار Student's t-test لمقارنة المتوسطات بين مجموعتين مستقلتين، اختبار Kaplan-Meier لدراسة البقيا الإجمالية للمرضى ومنحنيات (Receiver Operating Characteristic curve) ROC لتحديد قيمة حدية Cut-off value بأفضل حساسية ونوعية لمتغير البحث. اعتبرت الفروق هامة إحصائياً Signifiant عند مستوى الدلالة $p\text{-Value} < 0.05$.

النتائج والمناقشة

النتائج:

1- خصائص عينة الدراسة:

شملت الدراسة 54 مريضاً مشخصين بالابيضاض الحاد. تراوحت أعمار مرضى الابيضاض للمفاوي الحاد بين 2-34 عاماً بمتوسط عمري قدره 8.7 ± 11.44 عاماً، وتراوحت أعمار مرضى الابيضاض النقوي الحاد بين 19-70 عاماً بمتوسط عمري قدره 15.38 ± 44.92 عاماً. شملت مجموعة الدراسة على 30 من الذكور و 24 من الإناث، بلغ عدد الذكور في مجموعة الابيضاض للمفاوي الحاد 17 (56.66%) وعدد الإناث 13 (43.33%). بينما بلغ عدد الذكور في مجموعة الابيضاض النقوي الحاد 13 (54%) وعدد الإناث 11 (46%)، كما هو موضح في الشكل (1).



الشكل (1): توزيع المرضى حسب الجنس

2- مقارنة المشعرات المخبرية تبعاً لقيمة CRP المصل قبل العلاج:

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين تبعاً لقيمة CRP المصل (مجموعة (1) $CRP \leq 7.5$ mg/L ومجموعة (2) $CRP > 7.5$ mg/L)، ثم مقارنة المشعرات المخبرية بين المجموعتين.

يوضح الجدول (1) نتائج دراسة متوسطات المشعرات المخبرية بين مجموعتي المرضى.

الجدول (1): مقارنة المشعرات تبعاً لقيمة CRP المصل قبل العلاج

P-value	المجموعة 2 $CRP > 7.5$ N=21 (mean± SD)	المجموعة 1 $CRP \leq 7.5$ N=33 (mean± SD)	المتغير المدرّوس
0.038	31.75±21.65	17.13±14.82	العمر
0.837	16.854±16.882	21.503±25.520	WBC
0.159	7.837±10.855	4.617±5.479	العدلات
0.474	6.971±	13.059±20.987	اللمفاويات
0.004	7.66±1.3	8.90±1.1	الخضاب
0.900	57.02±47.41	58.86±46.08	الصفائح

بين التحليل الإحصائي وجود فروقات ذات دلالة إحصائية في بعض القيم عند مستوى دلالة 0.05، حيث نلاحظ أن ارتفاع قيم الـ CRP قد ارتبط بتقدم العمر كما ترافق مع انخفاض خضاب الدم لدى مرضى الابيضاض الحاد.

3- دراسة العلاقة بين CRP المصل قبل العلاج ومعدلات البقيا الإجمالية Overall survival

(OS) لدى مجتمع الدراسة خلال مدة متابعة 18 شهر:

تم استخدام منحنى كابلان ماير لدراسة البقيا الإجمالية لدى جميع مرضى الابيضاض الحاد وكل من مرضى AML و ALL على حدى تبعاً لقيمة CRP المصل، وذلك خلال مدة متابعة وصلت لـ 18 شهر لدى جميع المرضى، وكانت النتائج كالتالي:

الجدول (2): العلاقة بين CRP المصل قبل العلاج و OS لدى مجتمع الدراسة

P-value	متوسط البقاء على قيد الحياة (شهر)	عدد الأشخاص على قيد الحياة		عدد حالات الوفاة	العدد	المجموعة	Leukemia
		%	عدد				
0.01	17.6	84.8	28	5	33	CRP ≤ 7.5	كل العينة ALL patient
	12.54	28.6	6	15	21	CRP > 7.5	
	15.87	62.9	34	20	54	المجموعتين	
0.02	17.5	85.7	18	3	21	CRP ≤ 7.5	مجموعة ALL
	14.55	33.3	3	6	9	CRP > 7.5	
	16.96	70	21	9	30	المجموعتين	
0.02	17.3	83.3	10	2	12	CRP ≤ 7.5	مجموعة AML
	11.04	25	3	9	12	CRP > 7.5	
	14.52	54.1	13	11	24	المجموعتين	

نلاحظ من الجدول أن نسبة البقاء الإجمالية لدى مجموعة (1) أعلى بشكل واضح (84.8%) من مجموعة (2) (28.6%)، مما يشير إلى أن ارتفاع قيم CRP يترافق مع معدلات وفاة أكبر لدى مرضى الالتهاب الحاد. كما نلاحظ من الجدول أن متوسط البقاء الإجمالية لدى جميع مرضى الالتهاب الحاد في مجموعة (1) كان أعلى (17.7 شهراً) من متوسط البقاء الإجمالية في مجموعة (2) (12.54 شهراً)، بفارق هام إحصائياً. كذلك الأمر بالنسبة لكل من مرضى ALL و AML على حدى، حيث كان متوسط البقاء الإجمالية في مجموعة (1) (17.5 شهراً و 17.3 شهراً لدى مجموعتي ALL و AML على التوالي) أعلى من متوسط البقاء الإجمالية في مجموعة (2) (14.55 شهراً و 11.04 شهراً لدى مجموعتي ALL و AML على التوالي)، وكان الفرق بين المجموعتين هاماً إحصائياً.

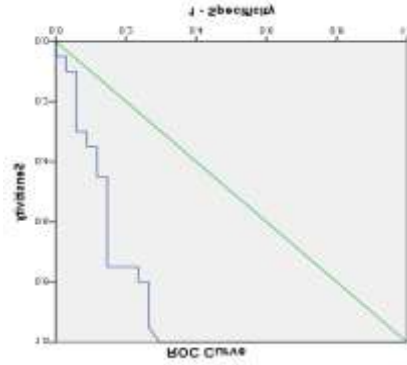
بعد متابعة المرضى لمدة 18 شهر كانت نسبة الوفاة 37.1% لدى جميع مرضى الالتهاب الحاد.

4- تحديد القيمة الحدية المثلى لـ CRP المصل للتنبؤ بـ OS لدى مجتمع الدراسة

تم إجراء منحنى ROC لتحديد القيمة الحدية Cut-off المثلى لـ CRP المصل للتنبؤ بـ OS لدى مجتمع الدراسة بأفضل حساسية ونوعية، كما تم حساب المساحة تحت سطح المنحنى (AUC (Area Under the Curve لتقييم جودة الاختبار كما هو موضح في الجدول (3) والشكل (2):

الجدول (3): القيمة الحدية لـ CRP المصل للتنبؤ بـ OS لدى مجتمع الدراسة

النوعية	الحساسية	P-value	AUC	القيمة الحدية (mg/L)
73.5%	90%	0.000	0.861	6.25



الشكل (2): منحنى ROC لـ C

أشارت دراستنا إلى أن قيمة CRP المصل الحدية 6.25 مغ/ل تسمح بالتنبؤ بالبقيا الاجمالية لمرضى الالتهاب الحاد بأفضل حساسية (90%) ونوعية (73.5%).

المناقشة:

يعد الالتهاب الحاد من الاضطرابات الخبيثة التي تتميز بتراكم الأرومات في نقي العظم والدم [11]. وبما أن الالتهاب الحاد من الأمراض العدوانية والتي تسبب الوفاة كان من الضروري البحث عن واسمات نوعية وحساسة تسمح بالكشف المبكر عنه وبالتالي تقديم العلاج المناسب تبعاً لمرحلة المرض. ونظراً لأن الخلايا الورمية تزيد من إنتاج السيتوكينات الالتهابية وبالتالي يمكن أن يكون ارتفاع مستويات الـ CRP مؤشراً للإصابة بالورم في مراحله المبكرة عندها يكون العلاج أكثر فعالية [12].

بينت عدة دراسات ارتفاع مستويات CRP المصلية لدى مرضى الالتهاب الحاد، وفي دراستنا. تم التأكد من أهمية بروتين C الارتكاسي كمسعر إنذاري لدى هؤلاء المرضى. أظهرت نتائجنا ارتباط ارتفاع مستويات الـ CRP بالتقدم بالعمر، وقد يعود ذلك إلى أن مرضى الأورام كبار السن عادةً ما ترتفع لديهم مستويات الالتهاب الحاد -6 (IL-6)، السيتوكين المسؤول عن إنتاج CRP، وبالتالي ارتفاع مستويات CRP لديهم [13، 14]. ترافق الارتفاع في مستويات الـ CRP أيضاً مع انخفاض الخضاب لدى المرضى. قد يعود ذلك إلى ارتفاع مستويات IL-6 لدى مرضى الأورام الذي يحرض بدوره إنتاج الهيبسيدين المنظم السلبي للحديد، وبالتالي فإن ارتفاع قيم الـ IL-6 سيتوافق مع انخفاض مستويات الحديد وانخفاض تكون الخضاب [15].

ارتبط ارتفاع مستويات CRP مع معدلات أقل للبقيا الإجمالية OS، حيث أظهرت دراستنا أن مجموعة (1) كان لديها نسبة أعلى في البقايا الإجمالية (84.8%)، وكان متوسط البقايا الإجمالية لدى مجموعة (1) أعلى من مجموعة (2) بفارق هام إحصائياً (17.6 شهراً للمجموعة الأولى مقابل 12.54 شهراً للمجموعة الثانية)، مما يشير إلى إمكانية اعتبار ارتفاع مستويات CRP مؤشراً هاماً للبقاء على قيد الحياة، ومسحراً إنذارياً للالتهاب الحاد.

لا تزال الآلية الكامنة وراء العلاقة بين مستويات CRP المرتفعة في المصل وسوء الإنذار غير واضحة تماماً، ومع ذلك تم اقتراح عدة تفسيرات لذلك تشمل ما يلي: 1- يحفز نمو الورم الخلايا الكبدية على إنتاج العديد من السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6/IL-1 وعامل نخر الورم TNF- α وعامل نمو الورم وIFN- γ والتي بدورها تحفز إنتاج الـ CRP كما تحفز بقاء الخلايا السرطانية، ونموها، وانتشارها، وهجرتها. أي يمكن القول بأن ارتفاع CRP يعكس بشكل غير مباشر ارتفاع تركيز هذه السيتوكينات وبالتالي زيادة عدوانية الورم [16]، 2- قد تمثل مستويات CRP

والبروتينات المشاركة في العملية الالتهابية حجم وطبيعة الالتهاب في البيئة الورمية وبالتالي قد يكون لها دور في تقاوم السرطان [17]، 3- ترتبط مستويات الـ CRP المرتفعة بالعديد من التظاهرات السريرية الضارة، حيث أظهرت دراسات سابقة بأن ارتفاع مستويات CRP يرتبط بزيادة الوفيات، مما قد يشير إلى وجود فعل تأزري بين الحدوثات السريرية المرافقة لارتفاع CRP والآثار السلبية الناتجة عن تطور الورم [18].

تتوافق نتائجنا مع العديد من الدراسات السابقة التي أشارت إلى أهمية CRP كمسعر إنذاري للابيضاض الحاد، ففي الدراسة أجريت في الولايات المتحدة عام 2019 وجدوا أن متوسط البقيا لدى المرضى ذوي مستويات الـ CRP المرتفعة وصلت إلى 5.5 أشهر مقارنة ببقية المرضى ذوي مستويات الـ CRP الطبيعية والذين وصل متوسط البقيا لديهم إلى 27.6 شهراً [19].

وفي دراسة أخرى أجراها الباحث Yi وزملاءه في كوريا عام 2016 على 168 مريض ابيضاض نقوي حاد، تبين أن الـ CRP يعد عامل إنذاري مهم لدى مرضى الابيضاض الحاد الذين تلقوا العلاج الكيميائي الكثيف، وكان متوسط البقيا الإجمالية (OS) لجميع المرضى 4.5 شهراً [20]. كما تزامنت نتائج دراستنا مع دراسة أجراها الباحث Ping وزملاءه في الصين عام 2022 والتي تمت على 258 مريض ابيضاض لمفاوي حاد حيث أن مستويات CRP المرتفعة ترافقت مع نتائج سيئة لدى المرضى وبالتالي ارتفاع CRP يعد عامل إنذاري مستقل لدى مرضى الابيضاض للمفاوي الحاد [21].

ومن خلال ما سبق نستنتج أهمية الـ CRP كعامل إنذاري في الأورام الدموية.

الاستنتاجات والتوصيات

- ترافق ارتفاع مستويات CRP مع التقدم بالعمر وانخفاض الخضاب.
- تعتبر مستويات CRP المصل قبل العلاج مشعراً إنذارياً هاماً لدى مرضى الابيضاض الحاد، وتترافق المستويات العالية من CRP مع إنذارية سيئة ومعدل بقيا منخفض، وبالتالي يمكن الاعتماد عليه كتحليل سهل وغير مكلف لتقييم إنذار مرضى الابيضاض الحادة.

References

1. Duicu, M., M. Fericean, and O.-A. Rada, *Individual variations of hematological parameters in patients with acute leukemia undergoing therapy*. Research Journal of Agricultural Science, 2019. **51**(4).
2. Omman, R.A. and A.R. Kini, *Acute leukemias [Internet]. [cited 2022 Jun 16]*.
3. Feras Hussein, M.A.A., Qamar Sattouf, *The Prognostic Value of Pre-Treatment Serum Lactate Dehydrogenase Levels in Acute Leukemia*. Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research, 2023.
4. Mittal, P. and K.R. Meehan, *The acute leukemias*. Hospital Physician, 2001. **5**: p. 37-44.
5. Fiegl, M., *Epidemiology, pathogenesis, and etiology of acute leukemia*, in *Handbook of acute leukemia*. 2016, Springer. p. 3-13.
6. Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield, *C-reactive protein: a critical update*. The Journal of clinical investigation, 2003. **111**(12): p. 1805-1812.

7. Ali Ibrahim, F.M., Eiad Addo, *The Importance of C-Reactive Protein Measurement in Serum and Cerebrospinal Fluid in Management of Meningitis in Children*. Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research, 2005.
8. Ansar, W. and S. Ghosh, *C-reactive protein and the biology of disease*. Immunologic research, 2013. **56**: p. 131-142.
9. Jabs, W.J., et al., *Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue*. Kidney international, 2005. **68**(5): p. 2103-2110.
10. O'Riordain, M.G., et al., *Peripheral blood cells from weight-losing cancer patients control the hepatic acute phase response by a primarily interleukin-6 dependent mechanism*. International journal of oncology, 1999. **15**(4): p. 823-830.
11. Hoffbrand, V. and D.P. Steensma, *Hoffbrand's essential haematology*. 2019: John Wiley & Sons.
12. Greenfield, J.R., et al., *Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences*. Circulation, 2004. **109**(24): p. 3022-3028.
13. Singh, T. and A.B. Newman, *Inflammatory markers in population studies of aging*. Ageing research reviews, 2011. **10**(3): p. 319-329.
14. Kumari, N., et al., *Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance*. Tumor Biology, 2016. **37**: p. 11553-11572.
15. Macciò, A., et al., *The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study*. haematologica, 2015. **100**(1): p. 124.
16. Qin, W., et al., *Prognostic value of pre-therapy C-reactive protein level in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis*. Leukemia & Lymphoma, 2019. **60**(2): p. 358-366.
17. Allin, K.H. and B.G. Nordestgaard, *Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer*. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 2011. **48**(4): p. 155-170.
18. Koenig, W., et al., *Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984-1998*. Clinical chemistry, 2008. **54**(2): p. 335-342.
19. Loh, K.P., et al., *Inflammatory biomarkers, geriatric assessment, and treatment outcomes in acute myeloid leukemia*. Journal of geriatric oncology, 2020. **11**(3): p. 410-416.
20. Yi, H.G., et al., *Clinical characteristics and treatment outcome of acute myeloid leukemia in elderly patients in Korea: a retrospective analysis*. Blood research, 2014. **49**(2): p. 95.
21. Ping, L., et al., *Systematic oxidative stress indexes associated with the prognosis in patients with t lymphoblastic lymphoma/leukemia*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022. **2022**.

