

外周血指标在晚期非小细胞肺癌疗效评估中的价值

韩宇^{1,2}, 徐兴祥^{1*}

¹扬州大学医学院, 江苏 扬州

²江苏省苏北人民医院呼吸内科, 江苏 扬州

收稿日期: 2023年3月17日; 录用日期: 2023年4月13日; 发布日期: 2023年4月20日

摘要

目的: 探讨预后营养指数、CEA在晚期非小细胞肺癌免疫治疗疗效评估中的价值。方法: 回顾性收集2018年1月至2022年1月符合本研究纳入、排除标准的晚期NSCLC患者临床资料, 绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC曲线), 以ROC曲线法确定最佳截断值, 将PNI、CEA按截断值各分为高低两组, 通过卡方检验比较各组患者ORR、DCR的差异。采用Kaplan-Meier法进行单因素生存分析, 采用log-rank检验分析和比较各组间生存差异。将单因素分析中有统计学意义的因素纳入Cox比例回归模型进行多因素分析。结果: H-PNI组患者的ORR (28.2%)高于L-PNI组患者的ORR (0), 差异具有统计学意义($P = 0.014$), H-PNI组患者的DCR (48.7%)高于L-PNI组患者的DCR (13.0%), 差异具有统计学意义($P = 0.005$), H-CEA组患者的DCR (12.5%)明显低于L-CEA组患者的DCR (50.0%), 差异具有统计学意义($P = 0.003$)。多因素生存分析提示: PNI、CEA是PFS的独立预后因素。结论: 接受免疫单药治疗的晚期非小细胞肺癌患者, 治疗前低CEA、高PNI与较好的ORR、DCR相关, 并且是PFS的独立预后因素, 可以帮助临床医生筛选出免疫治疗优势人群。

关键词

非小细胞肺癌, 免疫治疗, 预后营养指数, CEA

The Value of Peripheral Blood Index in the Evaluation of Curative Effect of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Yu Han^{1,2}, Xingxiang Xu^{1*}

¹Medical College of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

²Department of Respiratory Medicine, Jiangsu Subei People's Hospital, Yangzhou Jiangsu

*通讯作者。

Abstract

Objective: To explore the value of prognostic nutritional index and CEA in evaluating the efficacy of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer. **Methods:** To explore the value of prognostic nutritional index and CEA in evaluating the efficacy of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer. The clinical data of patients with advanced NSCLC who met the inclusion and exclusion criteria of this study from January 2018 to January 2022 were retrospectively collected, and the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn. The best cutoff value was determined by ROC curve method. PNI and CEA were divided into two groups according to the cutoff value. The differences of ORR and DCR of patients in each group were compared by chi-square test. The Kaplan-Meier method was used for single-factor survival analysis, and the log-rank test was used to analyze and compare the survival differences between the groups. The statistically significant factors in the single factor analysis were included in the Cox proportional regression model for multi-factor analysis. **Results:** The ORR of patients in H-PNI group (28.2%) was higher than that in L-PNI group (0), with a statistically significant difference ($P = 0.014$). The DCR of patients in H-PNI group (48.7%) was higher than that in L-PNI group (13.0%), with a statistically significant difference ($P = 0.005$). The DCR of patients in H-CEA group (12.5%) was significantly lower than that in L-CEA group (50.0%), with a statistically significant difference ($P = 0.003$). Multivariate survival analysis showed that PNI and CEA were independent prognostic factors of PFS. **Conclusion:** For patients with advanced non-small cell lung cancer who received immunotherapy, low CEA and high PNI before treatment are associated with better ORR and DCR, and are independent prognostic factors of PFS, which can help clinicians screen out immunotherapy advantages.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, Prognostic Nutritional Index, CEA

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全世界癌症死亡的主要原因[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)占有肺癌的 85%，大多数 NSCLC 患者已处于晚期。此外，只有约 30%的 NSCLC 患者可以接受手术切除；然而，多达 20%的患者，甚至是早期 NSCLC 患者，在接受手术切除后会复发并死亡[2]。免疫检查点抑制剂(ICI)的免疫疗法广泛用于治疗包括非小细胞肺癌在内的各种恶性肿瘤，并彻底改变了癌症的治疗方法。通常，作为单一药物使用的 PD-1 抑制剂[3] [4]仅在 20%的 NSCLC 患者中产生临床反应；因此，可能需要选择患者以改善生存结果并防止与免疫相关的不良事件和不必要的医疗费用。尽管肿瘤 PD-L1 表达是 ICI 治疗反应的潜在生物标志物[5] [6] [7]，它是否真的是最佳预测因子仍然存在争议[8] [9]。治疗前 PNI [10]、CEA [11]有可能成为 NSCLC 患者 ICI 反应的一种简单且新颖的预测性生物标志物，并可能有助于识别将从 ICI 治疗中获得生存获益的患者。因此本文主要探究治疗前 PNI、CEA 对免疫单药治疗疗效及预后的评估价值。

2. 资料与方法

2.1. 病例来源

回顾性收集 2018 年 1 月至 2022 年 1 月在苏北人民医院呼吸与危重症医学科经支气管镜活检或 CT 引导下肺穿刺活检病理证实为非小细胞肺癌并接受免疫抑制剂治疗的患者 62 例, 所有患者均具有完整的临床资料、外周血指标和胸部 CT 影像学结果。本研究所收集的资料均为入院患者的常规诊断和临床管理所需, 没有对患者进行额外的干预, 研究流程经医院医学伦理委员会审批, 受理号: 2022ky298。

纳入标准

- 1) 年龄 18 周岁以上, 患者的体力状况评分(Performance status, PS)为 0~2 分
- 2) 临床资料完整
- 3) 经组织病理学初次确诊为 IV 期非小细胞肺癌
- 4) 所有患者接受治疗前均签署知情同意书
- 5) 免疫治疗方案均为 PD-1 抑制剂单药治疗。3 周为 1 个周期; 至少接受两个周期的免疫治疗。
- 6) 驱动基因突变状态均为阴性
- 7) 具有首次接受免疫治疗当日或前 7 天内完整的外周血液学相关指标, 包括外周淋巴细胞计数、血清白蛋白浓度、总蛋白浓度、球蛋白浓度、CEA 浓度。
- 8) 所有患者均可获得与免疫治疗相关的精确日期, 治疗前后有影像学资料可供评估。

排除标准

- 1) 研究对象为非原发性肺癌如转移性癌
- 2) 合并其他恶性肿瘤
- 3) 有血液系统疾病或长期或正在使用激素及免疫抑制剂治疗的自身免疫性疾病患者
- 4) 临床资料不完整者。

2.2. 观察指标

无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)。

2.3. 研究方法

2.3.1. 一般资料

严格按照纳排标准收集 2018 年 1 月至 2022 年 1 月就诊于苏北人民医院呼吸与危重症医学科接受免疫单药治疗的 62 例晚期非小细胞肺癌患者, 通过电子病历收集患者的一般资料, 包括患者的性别、年龄、吸烟状态、免疫治疗前 PS 评分、组织病理类型、肿瘤分期、免疫治疗方案及治疗线数、远处转移部位数量、EGFR、ALK、ROS1 基因突变状态及纳入本研究的所有晚期非小细胞肺癌患者在首次接受免疫治疗之日或前 7 天内完整的外周血液学相关指标包括外周淋巴细胞计数、血清白蛋白浓度、总蛋白浓度、球蛋白浓度、CEA 浓度, 并计算患者的预后营养指数。

预后营养指数(Prognostic nutritional index, PNI) = 白蛋白 + 5 × 淋巴细胞计数($10^9/L$)。

2.3.2. 疗效评估

肿瘤分期按照第八版肺癌 TNM 分期。患者每个周期治疗前均进行一系列临床评估和放射成像, 或在怀疑疾病发生进展时通过影像学检查进行短期疗效评估。病情评估参照实体肿瘤疗效评价标准[8] (RECIST) 1.1, 分为完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。CR: 所有目标病灶消失。PR: 基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$ 。PD: 基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。SD: 基

线病灶长径总和或有缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。客观应答定义为完全应答或部分应答, 疾病控制定义为完全应答、部分应答或疾病稳定。无进展生存期(PFS)定义为从接受免疫治疗开始, 到观察到疾病进展或者其他任何原因导致受试患者死亡或最后一次随访的日期。

所有患者通过电话、短信或查找住院及门诊病例的方法随访截止至 2022 年 12 月 31 日或任何原因死亡。记录患者出现病情进展或死亡的时间作为终点事件。

2.3.3. 研究对象分组

以免疫治疗前 PNI、CEA 为检验变量, 随访截止时的疾病控制情况为状态变量, 绘制相关受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC 曲线), 评估其诊断价值, 通过 ROC 曲线计算约登指数 = 敏感性 + 特异性 - 1, 约登指数最大时敏感性、特异性最好。约登指数最大时对应的截断值为最佳截断值, 以最佳截断值为截点将上述指标各分为高低两组。

2.3.4. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析并作图, 计数资料以例数(n)或百分率(%)表示, 通过卡方检验比较各组患者 ORR、DCR 的差异。采用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析, 采用 log-rank 检验分析和比较各组间生存差异。将单因素分析中有统计学意义的因素纳入 Cox 比例回归模型进行多因素分析。所有统计检验都是双侧的, $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者的一般资料

符合本研究纳排标准的一共有 62 名患者, 其中男性 52 名(83.9%)女性 10 名(16.1%), 年龄中位数 69 岁, 大于等于 69 岁的有 31 名(50.0%), 小于 69 岁的有 31 名(50.0%), 有吸烟史的有 42 名(67.7%), 从未有吸烟史的有 20 名(32.3%), PS 评分为 0~1 分的有 50 名(80.6%), PS 评分为 2 分的有 12 名(19.4%), 病理类型为鳞癌的有 34 名(54.8%), 腺癌 28 名(45.2%), 远处转移部位 ≥ 3 的有 8 名(12.9%), 转移部位 < 3 的有 54 名(87.1%), 治疗线数为一线性的有 21 名(33.9%), 治疗线数为二线的有 41 名(66.1%)。具体见表 1。

Table 1. General information of patients
表 1. 患者的一般资料

观察指标	例数	百分比(%)
性别		
男	52	83.9
女	10	16.1
年龄		
年龄 ≥ 69	31	50.0
年龄 < 69	31	50.0
吸烟史		
目前、既往	42	67.7
从未	20	32.3

Continued

PS 评分		
0~1 分	50	80.6
2 分	12	19.4
病理类型		
鳞癌	34	54.8
腺癌	28	45.2
远处转移部位		
≥ 3	8	12.9
< 3	54	87.1
治疗线数		
一线	21	33.9
二线	41	66.1

3.2. PNI、CEA 最佳临界值的确定及分组

将免疫治疗前 PNI、CEA 定义为检验变量, 随访截止时的疾病控制情况为状态变量, 绘制相关 ROC 曲线, 通过 ROC 曲线计算约登指数, 约登指数最大时对应的截断值为最佳截断值, 以上所有指标 ROC 曲线下面积(Area under the curve, AUC)均大于 0.6, 具有较好的预测价值。

PNI 的最佳截断值为 43.43 (此时敏感度为 0.500, 特异度为 0.864, AUC 值为 0.677), 根据截断值把 PNI 分为两组, 当 $PNI \geq 43.43$ 时为高 PNI (H-PNI) 组, 当 $PNI < 43.43$ 时为低 PNI (L-PNI) 组。ROC 曲线详见图 1。

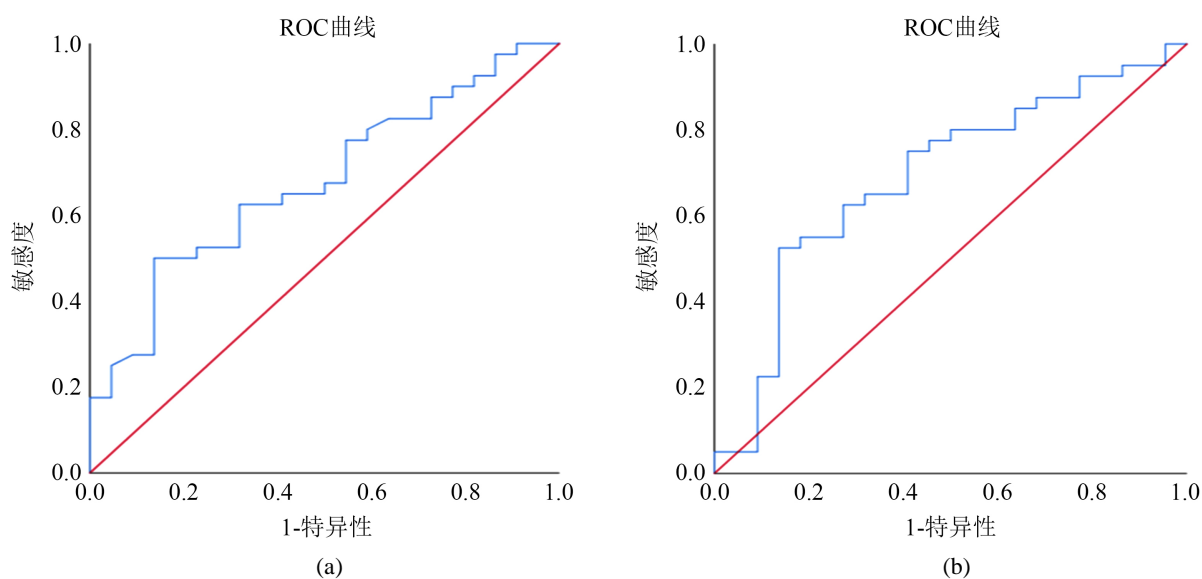


Figure 1. A shows ROC curve of PNI, B shows ROC curve of CEA
图 1. A 为 PNI 的 ROC 曲线, B 为 CEA 的 ROC 曲线

CEA 的最佳截断值为 8.25 (此时敏感度为 0.525, 特异度为 0.864, AUC 值为 0.689), 根据截断值把 CEA 分为两组, 当 $CEA \geq 8.25$ 时为高 CEA (H-CEA) 组, 当 $CEA < 8.25$ 时为低 CEA (L-CEA) 组。ROC 曲线详见图 1。

3.3. 患者一般临床特征与免疫治疗疗效的关系

通过卡方检验比较各组患者 ORR、DCR 的差异, 结果显示: 从未有过吸烟史的患者 DCR (59.1%) 远远高于有过吸烟史患者的 DCR (22.5%), 差异具有统计学意义 ($P = 0.004$), 而患者的性别、年龄、PS 评分、病理类型、远处转移部位、治疗线数各组之间的 ORR、DCR 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 2。

Table 2. The relationship between the general clinical characteristics of patients and the efficacy of immunotherapy
表 2. 患者一般临床特征与免疫治疗疗效的关系

分组	疗效(N)				ORR (%)	P 值	DCR (%)	P 值
	CR	PR	PD	SD				
性别						1		0.492
男	0	9	35	8	17.3		32.7	
女	0	2	5	3	20.0		50.0	
年龄						0.740		1
年龄 ≥ 69	0	5	20	6	16.1		35.5	
年龄 < 69	0	6	20	5	19.4		35.5	
吸烟史						0.071		0.004*
目前、既往	0	4	31	5	10.0		22.5	
从未	0	7	9	6	31.8		59.1	
PS 评分						0.249		0.404
0~1 分	0	7	34	9	14.0		32.0	
2 分	0	4	6	2	33.3		50.0	
病理类型						0.722		0.973
鳞癌	0	5	22	7	14.7		35.3	
腺癌	0	6	18	4	21.4		35.7	
远处转移部位						1		0.289
≥ 3	0	1	7	0	12.5		12.5	
< 3	0	10	33	11	18.5		38.9	
治疗线数						1		0.758
一线	0	4	13	4	19.0		38.1	
二线	0	7	27	7	17.1		34.1	

注: *表示差异具有统计学意义。

3.4. PNI、CEA 与免疫抑制剂疗效之间的关系

结果显示: H-PNI 组患者的 ORR (28.2%)高于 L-PNI 组患者的 ORR (0), 差异具有统计学意义($P = 0.014$), H-PNI 组患者的 DCR (48.7%)高于 L-PNI 组患者的 DCR (13.0%), 差异具有统计学意义($P = 0.005$), H-CEA 组患者的 DCR (12.5%)明显低于 L-CEA 组患者的 DCR (50.0%), 差异具有统计学意义($P = 0.003$)。具体见表 3。

Table 3. Relationship between PNI, CEA and immunosuppressive effect
表 3. PNI、CEA 与免疫抑制剂疗效之间的关系

分组	疗效				ORR (%)	P 值	DCR	P 值	
	CR	PR	PD	SD					
PNI	H-PNI	0	11	20	8	28.2	0.014*	48.7	0.005*
	L-PNI	0	0	20	3	0		13.0	
CEA	H-CEA	0	2	21	1	8.3	0.230	12.5	0.003*
	L-CEA	0	9	19	10	23.7		50.0	

注: *表示差异具有统计学意义。

3.5. 患者一般临床特征与免疫抑制剂预后之间的关系

患者一般临床特征与 PFS 的 Kaplan-Meier 单因素生存分析结果显示: 无吸烟史的患者中位 PFS (10.99 月)明显高于有吸烟史的患者中位 PFS (5.06 月), 差异具有统计学意义($P = 0.025$)。

患者的性别、年龄、PS 评分、病理类型、远处转移部位、治疗线数各组之间的中位 PFS 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体见表 4。

Table 4. Kaplan-Meier single-factor survival analysis of patients with general clinical characteristics PFS

表 4. 患者一般临床特征 PFS 的 Kaplan-Meier 单因素生存分析

临床资料	例数	中位 PFS	P
性别			0.718
男	52	6.77	
女	10	4.97	
年龄			0.350
年龄 ≥ 69	31	8.99	
年龄 < 69	31	5.19	
吸烟史			0.025*
目前、既往	40	5.06	
从未	22	10.99	

Continued

PS 评分			0.863
0~1 分	50	6.60	
2 分	12	6.80	
病理类型			0.904
鳞癌	34	6.77	
腺癌	28	6.74	
远处转移部位			0.124
≥3	8	4.99	
<3	54	6.80	
治疗线数			0.795
一线	21	7.99	
二线	41	6.60	

注: *表示差异具有统计学意义。

3.6. PNI、CEA 与免疫抑制剂预后的关系

PNI 与 PFS 的 Kaplan-Meier 单因素生存分析结果显示: H-PNI 组患者中位 PFS 为 8.99 月, L-PNI 组患者中位 PFS 为 4.89 月。差异具有统计学意义($P = 0.001$)。CEA 与 PFS 的 Kaplan-Meier 单因素生存分析, 结果显示: H-CEA 组患者中位 PFS 为 4.72 月, L-CEA 组患者中位 PFS 为 10.01 月。差异具有统计学意义($P = 0.000$)。具体见表 5。

Table 5. Relationship between PNI, CEA and prognosis of immunosuppressants

表 5. PNI、CEA 与免疫抑制剂预后的关系

外周血指标	分组	例数	中位 PFS	P
PNI	H-PNI	39	8.99	0.001*
	L-PNI	23	4.89	
CEA	H-CEA	24	4.72	0.000*
	L-CEA	38	10.01	

注: *表示差异具有统计学意义。

3.7. PFS 的多因素分析

将单因素分析中有统计学意义的因素纳入 Cox 比例回归模型进行多因素分析。结果显示: PNI、CEA 是 PFS 的独立预后因素。见表 6。

Table 6. Multi-factor analysis of PFS
表 6. PFS 的多因素分析

	B	SE	瓦尔德	显著性	95.0% CI	
					下限	上限
PNI \geq 43.43	-0.738	0.329	5.022	0.025	0.251	0.912
CEA \geq 8.25	0.835	0.335	6.226	0.013	1.196	4.441
吸烟状态	0.537	0.387	1.927	0.165	0.802	3.650

4. 讨论

免疫检查点抑制剂已被确定为 NSCLC 治疗的新策略。然而, 可以预测对 ICI 治疗反应的最终生物标志物仍未确定。

先前对晚期 NSCLC 患者的研究表明, 化疗[12] [13]、放化疗[14]或靶向治疗[15] [16]期间 CEA 水平的变化及单独使用基线水平对治疗具有一定的预测价值, 表明 CEA 对治疗监测的有用性。最近一项监测晚期 NSCLC 患者对 Nivolumab 的肿瘤反应中的作用的研究表明, CEA 的高基线值与较差的 OS、PFS 相关。因此本研究通过收集患者的基线 CEA 及一般资料、生存状况评估治疗前 CEA 对免疫治疗预后的预测价值。结果显示治疗前 H-CEA 组患者的 DCR (12.5%)明显低于 L-CEA 组患者的 DCR (50.0%), 差异具有统计学意义($P = 0.003$)。两组患者 ORR 虽然差异无统计学意义, 但 L-CEA 组患者的 ORR 明显高于 H-CEA 组患者 ORR。单因素生存分析提示 L-CEA 组患者的中位 PFS 明显长于 H-CEA 组患者。差异具有统计学意义, 且多因素生存分析提示 CEA 是 PFS 的独立预后因素。

PNI 是根据血清白蛋白浓度和外周血总淋巴细胞计数计算得出的, 最初被提议用于评估接受胃肠手术的患者围手术期免疫营养状况和手术风险[17]。最近, PNI 已被证明是各种恶性肿瘤的预后标志物, 包括食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肝细胞癌和胸膜间皮瘤[18]。最近一项研究表明治疗前 PNI 水平与接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者的 ORR 和 DCR 显著相关, 其次, 多变量分析显示低治疗前 PNI 是 NSCLC 患者 ICI 治疗后 PFS 的独立预后因素, 本研究得出了同样的结论。

因此本研究认为对有意接受免疫治疗的患者, 临床上医生可以通过监测患者治疗前的 PNI、CEA 来评估患者的治疗疗效及预后, 筛选出免疫治疗优势人群。外周血取材方便且价格低廉, 为无法承担多次影像学检查费用的患者提供了便利。本文的局限性: 这项调查是一项单一的机构和回顾性研究, 需要一项多中心的大规模前瞻性研究来评估本研究中采用的 PNI、CEA 标准以及 ICI 治疗对 NSCLC 的生存获益。

声明

该研究已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [2] Okami, J., Shintani, Y., Okumura, M., et al. (2019) Demographics, Safety and Quality, and Prognostic Information in Both the Seventh and Eighth Editions of the TNM Classification in 18,973 Surgical Cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database in 2010. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 212-222. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.10.002>
- [3] Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., et al. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 1627-1639.

- <https://doi.org/10.1056/NEJMoal507643>
- [4] Brahmer, J., Reckamp, K.L., Baas, P., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 123-135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal504627>
- [5] Reck, M., Rodriguez-Abreu, D., Robinson, A.G., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal606774>
- [6] Herbst, R.S., Baas, P., Kim, D.W., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **387**, 1540-1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
- [7] Ready, N., Hellmann, M.D., Awad, M.M., *et al.* (2019) First-Line Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 992-1000. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01042>
- [8] Tanizaki, J., Haratani, K., Hayashi, H., *et al.* (2018) Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.030>
- [9] Wang, W., Huang, Z., Yu, Z., *et al.* (2020) Prognostic Value of the Lung Immune Prognostic Index May Differ in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy or Combined with Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 572853. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.572853>
- [10] Shoji, F., Takeoka, H., Kozuma, Y., *et al.* (2019) Pretreatment Prognostic Nutritional Index as a Novel Biomarker in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Lung Cancer*, **136**, 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.08.006>
- [11] dal Bello, M.G., Filiberti, R.A., Alama, A., *et al.* (2019) The Role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in Monitoring Tumor Response to Nivolumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1828-0>
- [12] Ardizzoni, A., Cafferata, M.A., Tiseo, M., *et al.* (2006) Decline in Serum Carcinoembryonic Antigen and Cytokeratin 19 Fragment during Chemotherapy Predicts Objective Response and Survival in Patients with Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. *Cancer*, **107**, 2842-2849. <https://doi.org/10.1002/cncr.22330>
- [13] Holdenrieder, S., Whenl, B., Hettwer, K., *et al.* (2017) Carcinoembryonic Antigen and Cytokeratin-19 Fragments for Assessment of Therapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Cancer*, **116**, 1037-1045. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.45>
- [14] Wang, J., Zhang, N., Li, B., *et al.* (2011) Decline of Serum CYFRA21-1 during Chemoradiotherapy of NSCLC: A Probable Predictive Factor for Tumor Response. *Tumor Biology*, **32**, 689-695. <https://doi.org/10.1007/s13277-011-0169-2>
- [15] Simeone, E., Gentilcore, G., Giannarelli, D., *et al.* (2014) Immunological and Biological Changes during Ipilimumab Treatment and Their Potential Correlation with Clinical Response and Survival in Patients with Advanced Melanoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **63**, 675-683. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1545-8>
- [16] Diem, S., Schmid, S., Krapf, M., *et al.* (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as Prognostic Markers in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Nivolumab. *Lung Cancer*, **111**, 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.07.024>
- [17] Onodera, T., Goseki, N. and Kosaki, G. (1984) Prognostic Nutritional Index in Gastrointestinal Surgery of Malnourished Cancer Patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, **85**, 1001-1005.
- [18] Shoji, F., Morodomi, Y., Akamine, T., *et al.* (2016) Predictive Impact for Postoperative Recurrence Using the Preoperative Prognostic Nutritional Index in Pathological Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **98**, 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.05.010>