

术前纤维蛋白原与前白蛋白比值对肾癌根治术后预后的影响

张璐琛, 裴兴超, 刘勇

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年6月6日; 录用日期: 2022年6月29日; 发布日期: 2022年7月7日

摘要

目的: 探讨术前纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)与前白蛋白(prealbumin, PA)比值(Fibrinogen to prealbumin ratio, FPR)对预测评估肾癌患者术后生存状况的临床应用价值。方法: 回顾性队列分析医院2015年1月~2016年12月收治的肾癌手术患者的相关临床资料。通过ROC曲线分析确定术前FPR的最佳分界值。分析高FPR组和低FPR组的术前基线资料; 采用COX分析影响患者存活状态的独立风险因素。通过Kaplan-Meier法计算生存率。采用log rank检验分析组间生存差异。最后建立列线图以预测患者的5年生存率。结果: 本研究共收集251例肾癌患者, ROC曲线显示FPR最佳分界值为0.009, 分为高FPR组和低FPR组, 与肿瘤大小、手术方式、病理类型、淋巴结转移、TNM级别、FM分级密切相关($P < 0.05$)。COX回归分析显示 $FPR > 0.009$ 为影响患者存活的独立风险因素。列线图可以用来预测患者术后5年的生存率。结论: 高FPR是影响肾癌预后不良的独立危险因素, 对预测患者术后生存状况有积极的作用。

关键词

纤维蛋白原, 前白蛋白, 纤维蛋白原与前白蛋白比值, 肾癌, 生存

Effect of Fibrinogen and Prealbumin Ratio on Postoperative Survival Rate after Radical Nephrectomy

Luchen Zhang, Xingchao Pei, Yong Liu

Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jun. 6th, 2022; accepted: Jun. 29th, 2022; published: Jul. 7th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the clinical application value of preoperative fibrinogen (FIB) to prealbumin (PA) ratio (Fibrinogen to prealbumin ratio, FPR) in predicting and evaluating postoperative survival of patients with renal cancer. **Methods:** A retrospective analysis was performed on the relevant clinical data of patients with renal cancer surgery admitted to the hospital from January 2015 to December 2016. The optimal cut-off value of preoperative FPR was determined by ROC curve analysis. The preoperative baseline data of the high FPR group and the low FPR group were analyzed; COX was used to analyze the independent risk factors affecting the survival status of patients. Survival rate was calculated by the Kaplan-Meier method. Differences in survival between groups were analyzed using the log-rank test. Finally, a nomogram was established to predict the 5-year survival rate of the patients. **Results:** A total of 251 patients with renal cancer were collected in this study. The ROC curve showed that the best cutoff value of FPR was 0.009. They were divided into high FPR group and low FPR group. Tumor size, surgical method, pathological type, lymph node metastasis, TNM grade and FM grade were closely related ($P < 0.05$). COX regression analysis showed that $FPR > 0.009$ was an independent risk factor affecting patient survival. A nomogram can be used to predict a patient's 5-year survival rate after surgery. **Conclusion:** High FPR is an independent risk factor for poor prognosis of renal cancer, and has a positive effect on predicting postoperative survival of patients.

Keywords

Fibrinogen, Prealbumin, FPR, Renal Cancer, Survival

Copyright © 2022 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

肾癌是一种常见的恶性肿瘤，其发病率在世界范围内正逐渐上升，但死亡率却趋于稳定。这主要是因为大部分患者在诊断之前都无显著症状。因此，有针对性地筛查高危人群可能是目前最具社会和本效益的重要策略，最大限度地提高筛查的效力对于减少肾癌带来的长远社会危害是至关重要的[1] [2] [3]。由于肾癌对放化疗均不敏感，但在早期肾癌中，手术仍然是治疗的基本标准，而对于转移性肾癌来讲，就必须采用多学科团队的方法来小心选择更优化的具体治疗策略如进行细胞减少性肾切除术、转移性肾癌切除术和/或全身药物治疗等[4]。目前，局部肾细胞癌手术治疗的预后情况仍不确定。因此寻找可行的肾癌术后预后指标，对于临床个体化指导治疗有重要意义。纤维蛋白原是一种独特的蛋白质，可在单酶作用下转化为不可溶的纤维蛋白，近年来广泛的临床报道均已显示：高水平的血浆纤维蛋白原已成为评估消化系统肿瘤预后的潜在预测指标，荟萃分析并结果表明：纤维蛋白原血症与较差的消化系统癌症总生存率显著相关：这表明它其实可以作为这些类型肿瘤的一个很有用的预后参考指标[5]。高预处理血浆纤维蛋白原作为预测肝细胞癌(HCC)和胰腺癌(PC)预后的生物标志物同样已被广泛报道[6]。前白蛋白是一种主要用于人体营养监测的血液成分，其在炎症期间也可能受到影 响。癌症疾病通常与机体营养状况受损有关，而营养状况受损则是导致手术、化疗或放疗预后不良的重要因素之一[7]。目前实验证明血清前白蛋白可预测胃癌患者的预后。进一步的研究结论还证实：前白蛋白和纤维蛋白原参与调节各

种肿瘤的发生发展机制。它们在外周血中的水平与患者的生存结局和治疗反应有关。越来越多的证据表明,术前纤维蛋白原与前白蛋白比(FPR)等预测指标正在成为行之有效的综合评估预测指标。尤其是在结直肠癌(CRC)的发展预后评估中,对制定个体化治疗策略具有重要的指导意义[8]。但是,很遗憾的是目前针对肾癌,尤其是肾癌手术患者的预测评估指标仍旧十分缺乏。因此,本研究就试图通过一项严格设计的前瞻性随访调查来具体探讨术前 FIB 与 PA 以及两者比值 FPR 对预测肾癌患者术后五年生存状况的临床应用价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性队列分析我院 2015 年 1 月~2016 年 12 月收治的肾癌手术患者的临床及术后随访资料,且术后病理确诊为肾癌。总体随访结束的日期为 2021 年 12 月 31 日随访时间 11~60 月。患者 5 年生存率为癌患者从手术日期到术后 5 年或死亡或最后一次随访的时间。纳入标准:① 所有患者均为初次确诊肾癌;② 患者依从性强,病历资料完整,相关检查、诊断结论明确清晰;③ 术前近 3 月内未进行任何其他手术治疗;④ 不存在明确的手术及后续治疗禁忌症。排除标准:① 因其他突发疾病和慢性疾病急性发作而死亡。② 发生影响 FIB 及 PA 的相关因素及疾病。最终筛选出 251 例患者。本研究经医院伦理委员会批准,患者知情并签署知情同意书。

2.2. 采集方法

术前 7 d 内采集患者外周静脉血,根据术前肝功能确定 PA 水平,根据术前血凝检查测定血浆 FIB 水平, TNM 分期为 pTNM 分期,结果来自术后病理报告,淋巴结是否转移结果来自患者术前影像学结果及部分术后淋巴结活检。根据 ROC 曲线及约登指数分析 FPR 最佳分界值, PFR 最佳分界值 0.009, FPR 的 AUC 为 0.757, 95%CI = 0.582~0.838, 检验值 $P < 0.001$ 。灵敏度为 0.553, 1-特异度为 0.116, 并以此截点将患者分为根据临界值将患者分为低 FPR 组和高 FPR 组;见图 1。

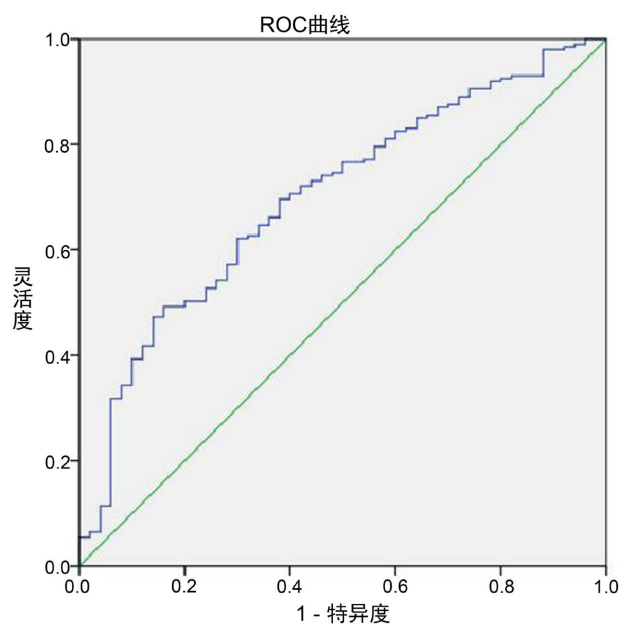


Figure 1. ROC curve of preoperative FPR to judge postoperative survival status of patients
图 1. 术前 FPR 判断患者术后生存状态的 ROC 曲线

统计方法应用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析, 首先通过 ROC 曲线分析确定术前 FPR 的 ROC 曲线下面积(AUC)及最佳临界值, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 运用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 采用 logrank 检验分析组间生存差异。通过 COX 比例分析影响肾癌患者存活状态的独立风险因素。采用 R 语言 survival 包和 rms 包来建立列线图。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义的检验标准。

3. 结果

术前 FPR 与肾癌患者的临床病理特征分析以 FPR 的最佳临界值为 0.009 将所有患者分组, 162 例患者为低 FPR 组(≤ 0.009), 89 例为高 FPR 组(> 0.009)。首先对两组患者的术前基线资料进行比较分析, 最终定性资料的卡方检验或精确概率检测发现: 两组肿瘤大小、手术方式、病理类型、淋巴结转移、TNM 级别、FM 分级比较均存在显著统计学差异($P < 0.05$); 两组性别、年龄分组、高血压、糖尿病比较无显著统计学差异($P > 0.05$)。以上所有结果如表 1 所示。

Table 1. Comparative analysis of baseline data between different FPR groups

表 1. 不同 FPR 分组间基线资料比较分析

基线资料		高 FPR 组(89 例)	低 FPR 组(162 例)	χ^2 值	P 值
性别	男	51	109	1.935*	0.133*
	女	38	53		
年龄分组	≤ 65 岁	65	126	0.492*	0.670*
	> 65 岁	24	36		
肿瘤大小	≤ 4 cm	42	92	5.361*	0.011*
	> 4 cm	47	70		
手术方式	肾部分	23	61	9.417*	0.001*
	肾根治	66	101		
病理类型	透明	78	139	11.362#	0.002#
	嫌色	3	8		
	乳头状	2	7		
	肉瘤	3	0		
	其他	3	8		
高血压	无	65	107	0.156*	0.624*
	有	24	55		
糖尿病	无	73	142	0.764*	0.329*
	有	16	20		
淋巴结转移	无	79	158	28.938*	0.001*
	有	10	4		
TNM 级别	I、II	73	149	28.793*	$< 0.001^*$
	III、IV	16	13		
FM 分级	≤ 2	60	137	11.296*	$< 0.001^*$
	> 2	29	25		

3.1. 术前 FPR 与肾癌患者预后的关系

采用 Kaplan-Meier 法分析, 低 FPR 组 5 年生存率高于高 FPR 组 5 年生存率。log rank 检验显示 P 值 <0.05 , 均存在显著统计学差异。见图 2。

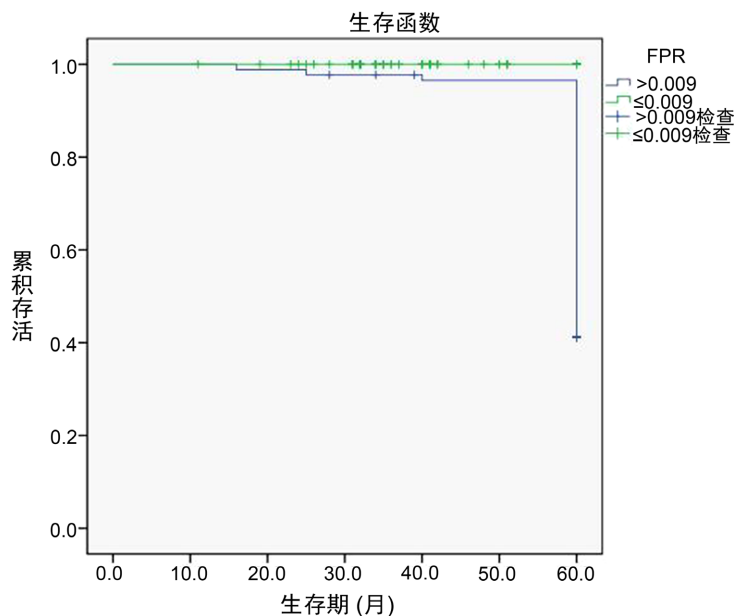


Figure 2. Kaplan-Meier univariate survival function plot for FPR
图 2. FPR 的 Kaplan-Meier 法单因素生存函数图

3.2. 肾癌预后的独立影响因素分析

纳入多种相关因素对患者存活状态进行 logistic 回归分析, 结果发现: 只有肿瘤大小($P = 0.046$)、性别($P = 0.041$)、FPR ($P = 0.036$)、纤维蛋白原($P = 0.043$)及前白蛋白($P = 0.042$)为术后患者存活状态的独立影响因素。其他大部分因素均无统计学意义, $P > 0.05$ 以上所有结果如表 2 所示。将上述有意义因素进行多因素 COX 回归分析, 结果发现: 只有纤维蛋白原($P < 0.001$, $RR = 0.252$, 95.0% 置信区间为 0.118~0.538)前白蛋白($P = 0.003$, $RR = 1.009$, 95.0% 置信区间为 1.003~1.015)前白蛋白及 FPR ($P = 0.002$, $RR = 0.176$, 95.0% 置信区间为 0.101~0.824)为最终影响患者存活状态的独立风险因素, 其他大部分因素均无统计学意义, $P > 0.05$ 。以上所有结果如表 3 所示。

Table 2. Multivariate logistic regression analysis of postoperative survival status of patients

表 2. 术后患者存活状态的单因素 logistic 回归检验分析

	Wald	P	RR	95.0% RR 置信区间	
				下限	上限
FPR	4.576	0.036	1.030	0.652	4.595
性别	4.386	0.041	1.001	0.998	5.690
年龄分组	0.052	0.820	19.507	0.001	98.622
肿瘤大小	4.161	0.046	2.413	1.021	5.587
手术方式	1.780	0.194	1.878	0.734	4.697

Continued

病理类型	0.206	0.656	1.216	0.527	2.741
高血压	3.903	0.054	0.360	0.126	1.003
糖尿病	2.735	0.107	0.312	0.075	1.269
淋巴结转移	2.0403	0.164	0.561	0.247	1.249
TNM 级别	0.551	0.469	1.570	0.471	5.123
FM 分级	2.860	0.099	0.253	0.049	1.280
纤维蛋白原	4.283	0.043	2.477	1.126	6.759744
前白蛋白	4.142	0.042	0.994	0.988	1.0000

Table 3. Multivariate COX regression analysis of patient survival status

表 3. 患者存活状态的多元 COX 回归分析

	Wald	P	RR	95.0% RR 置信区间	
				下限	上限
FPR	10.216	0.002*	0.180	0.100	0.834
性别	0.050	0.819	0.938	0.437	1.939
肿瘤大小	1.502	0.224	1.529	0.771	2.917
纤维蛋白原	12.964	0.000*	0.257	0.117	0.544
前白蛋白	9.203	0.003*	1.029	1.101	6.027

3.3. 列线图的建立与验证

为了更好的预测肾癌切除患者的 5 年生存率，我们根据 COX 回归模型结果分析，采用所有影响 5 年生存率的独立预后指标，包括术前 FIB，FA 值，术前 FPR 值共同建立列线图，见图 3，结果发现可以

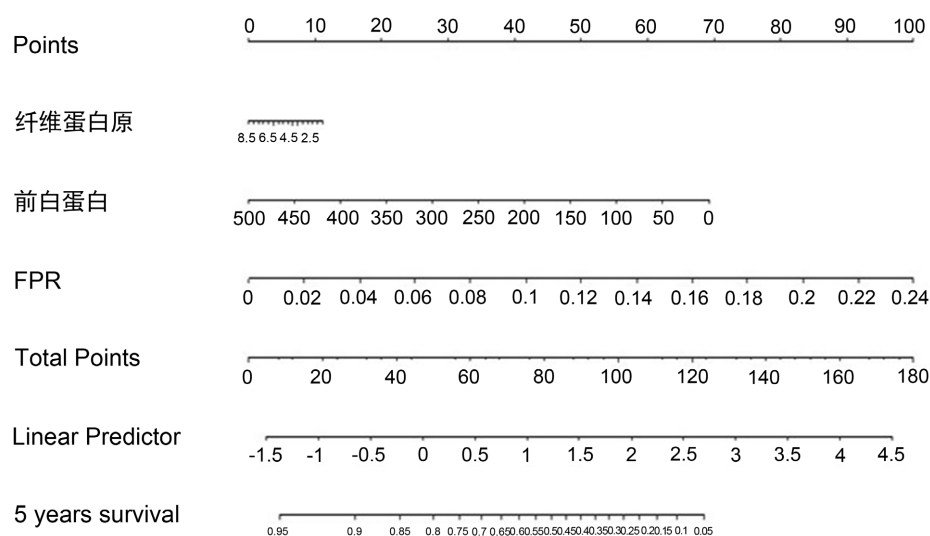


Figure 3. Nomogram model for predicting postoperative survival of renal cancer

图 3. 预测肾癌术后生存列线图模型

用来作为新的模型预测患者术后 5 年生存率。随后对模型进行验证, 结果见图 4, 可见预测值与实际观测值基本一致, 说明本列线图模型具有良好的预测能力; 通过 Boot-strap 内部验证法进行验证, 结果得出 C-index 指数为 0.816 (95%CI: 0.751~0.880), 该模型下列线图的 ROC 曲线下面积最大, 说明本研究所建立的列线图模型的精确度及区分度均为良好。

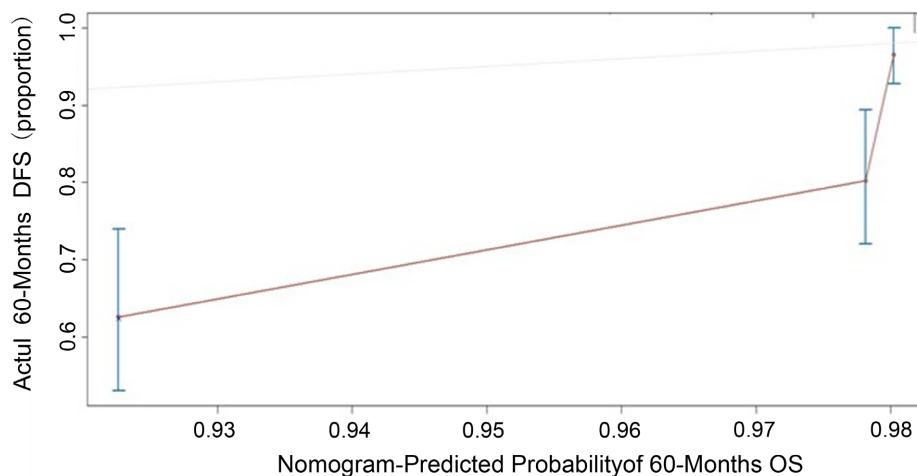


Figure 4. Nomogram mode correction curve

图 4. 列线图模式修正曲

4. 讨论

研究已经揭示了肿瘤进展与凝血异常密切相关, 因此导致恶性肿瘤疾病患者的血栓形成风险显著增加。临床研究应将止血生物标志物升高与泌尿生殖系统癌症患者预后不良联系起来以评估其具体应用价值[9]。目前, 大多数肾细胞癌患者均死于肿瘤转移或复发, 循环肿瘤细胞(CTC)血管内生存的机制存在中性粒细胞胞外陷阱(NET)的形成现象。NET 评分与血浆 FIB 浓度呈正相关, 而 NET 评分是 RCC 患者的独立预后因素[10]。近期的研究就显示了包括纤维蛋白原在内的 6 个独立预后影响因素后显示其能有效识别具有不同生存结局的患者亚群[11]。既往有研究表明, 在分子水平上, FIB 通过与成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2)和血管内皮生长因子(VEGF)等相互作用, 刺激肿瘤细胞分泌生长因子, 同时升高的血浆 FIB 导致的血液高凝状态为癌细胞聚集、附着和浸润提供基础, 从而促进了肿瘤细胞增殖、血管生成和肿瘤转移[12]。有实验表明 AP2 抗体在体内外均可识别纤维蛋白。该抗体可能有助于开发纤维蛋白特异性治疗剂[13]。研究者将节律剂量的环磷酰胺(mCTX)与全剂量的干扰素(IFN)联合应用于播散性透明细胞癌患者发现: 患者的血红蛋白浓度和纤维蛋白原水平较高则有更高的药物反应可能性, 而且有反应者与无反应者的纤维蛋白原动力学也不同。因此, 包括纤维蛋白原等在内的某些预测标志物的正确选择对患者药物使用效果的预测是至关重要的[14]。最近的一项前瞻性对照研究包括了肾癌亚组, 前列腺癌亚组, 膀胱癌亚组三类患者。最终分析发现: 发现不同癌症中凝血因子增加的具体模式具有显著而特定的差异。其中, 肾癌患者 D-二聚体、部分凝血酶活时间和纤维蛋白原水平升高, 前列腺癌中的 D-二聚体和纤维蛋白原同样增加。在膀胱癌中, 则只有纤维蛋白原升高。总之, 特定的凝血因子成分可以作为早期肾癌、前列腺癌和膀胱癌的筛查或预后评估工具, 并有助于癌症群体的预后鉴别[15]。

目前, 前白蛋白是一种主要用于人体营养监测的血液成分, 它由肝脏细胞产生, 其在炎症期间也可能受到影。癌症疾病通常与机体营养状况受损有关, 而营养状况受损则是导致手术、化疗或放疗预后不良的重要因素之一。[16] [17] [18]研究确定高蛋白营养支持(ONS)在成人肿瘤患者癌症恶病质第一步

——无症状血尿前期对全身治疗的毒性影响观察到各组白蛋白及前白蛋白存在显著变化。高蛋白营养支持改善了白蛋白和前白蛋白的营养状况。在整个观察过程中,患者的表现状态和生活质量都是稳定的[19]。

近年来,许多研究报道纤维蛋白原与前白蛋白比值(FPR)与各种癌症的预后显著相关。系统综述证实:尽管存在组间差异,但FPR与总体和无复发生存率密切相关,FPR可作为预测消化系统恶性肿瘤患者的重要预后指标[20]。单因素和多因素综合分析表明,高FPR与癌症患者总体生存率降低显著相关:HR = 2.37, 95%CI = 2.03~2.77。低AFR和高FPR与癌症死亡率和复发风险增加相关。因此,AFR和FPR可作为两种很有前途的癌症预后标记物[21],我们的研究还显示:FPR(AUC为0,最佳分界值为0.0102,灵敏度为0.473,1-特异度为0.140)具有良好的预测评估肾癌患者生存预后的诊断效力。多元COX回归分析同样发现:FPR(AUC为0.757,95%CI = 0.582~0.838,检验值P < 0.001。灵敏度为0.553,1-特异度为0.116)为最终患者存活状态的独立风险因素。列线图结果发现纳入FIB及PA两因素的C-index指数为0.618(95%CI: 0.751~0.880),可以用来预测患者术后5年的生存率。

总之,我们的研究在肾癌术后患者中揭示了FPR能对肾癌术后患者的生存预后进行有效的评估预测。但是,目前我们的研究仍存在某些不足。如样本量较少,无法提供更系统的人群分层、分组分析以检测各指标的不同人群效力和适用性差异。因此,这仍有待进一步的临床研究去系统地分析验证。来将外周血和炎症指标归类、标准化而应用于临床。

参考文献

- [1] Qayyum, T., Oades, G., Horgan, P., Aitchison, M. and Edwards, J. (2013) The Epidemiology and Risk Factors for Renal Cancer. *Current Urology*, **6**, 169-174. <https://doi.org/10.1159/000343534>
- [2] Frascà, G.M., Brigante, F., Volpe, A., Cosmai, L., Gallieni, M. and Porta, C. (2019) Kidney Transplantation in Patients with Previous Renal Cancer: A Critical Appraisal of Current Evidence and Guidelines. *Journal of Nephrology*, **32**, 57-64. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0542-y>
- [3] Usher-Smith, J., Simmons, R.K., Rossi, S.H. and Stewart, G.D. (2020) Current Evidence on Screening for Renal Cancer. *Nature Reviews Urology*, **17**, 637-642. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0363-3>
- [4] Mennitto, A., Verzoni, E., Grassi, P., Ratta, R., Fucà, G. and Procopio, G. (2017) Multimodal Treatment of Advanced Renal Cancer in 2017. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **10**, 1395-1402. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1386552>
- [5] Ji, R., Ren, Q., Bai, S., Wang, Y. and Zhou, Y. (2018) Prognostic Significance of Pretreatment Plasma Fibrinogen Level in Patients with Digestive System Tumors: A Meta-Analysis. *The International Journal of Biological Markers*, **33**, 254-265. <https://doi.org/10.1177/1724600818773627>
- [6] Ji, R., Ren, Q., Bai, S., Wang, Y. and Zhou, Y. (2018) Prognostic Significance of Pretreatment Plasma Fibrinogen in Patients with Hepatocellular and Pancreatic Carcinomas: A Meta-Analysis. *Medicine*, **97**, Article No. e10824. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010824>
- [7] Lin, J.X., Chen, X.W., Chen, Z.H., Huang, X.Y., Yang, J.J., Xing, Y.F., et al. (2017) A Multidisciplinary Team Approach for Nutritional Interventions Conducted by Specialist Nurses in Patients with Advanced Colorectal Cancer Undergoing Chemotherapy: A Clinical Trial. *Medicine*, **96**, Article No. e7373. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007373>
- [8] Chen, C., Liu, Y., Han, P. and Cui, B. (2021) Research Progress of Preoperative FPR, FPR or AFR in Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Management and Research*, **13**, 1791-801. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S292605>
- [9] John, A., Gorzelanny, C., Bauer, A.T., Schneider, S.W. and Bolenz, C. (2017) Role of the Coagulation System in Genitourinary Cancers: Review. *Clinical Genitourinary Cancer*, **16**, E29-E37. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.07.013>
- [10] Wen, L., Guo, L., Zhang, W., Li, Y., Jiang, W., Di, X., et al. (2019) Cooperation between the Inflammation and Coagulation Systems Promotes the Survival of Circulating Tumor Cells in Renal Cell Carcinoma Patients. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 504. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00504>
- [11] Bian, Z., Meng, J., Niu, Q., Jin, X., Wang, J., Feng, X., et al. (2020) Prognostic Role of Prothrombin Time Activity, Prothrombin Time, Albumin/Globulin Ratio, Platelets, Sex, and Fibrinogen in Predicting Recurrence-Free Survival Time of Renal Cancer. *Cancer Management and Research*, **12**, 8481-8490. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S264856>
- [12] Martino, M.M., Briquez, P.S.A., Lutolf, M.P. and Hubbell, J.A. (2013) Heparinbinding Domain of Fibrin(ogen) Binds

- Growth Factors and Promotes Tissue Repair When Incorporated Within a Synthetic Matrix. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 4563-4568. <https://doi.org/10.1073/pnas.1221602110>
- [13] Putelli, A., Kiefer, J.D., Zadory, M., Matasci, M. and Neri, D. (2014) A Fibrin-Specific Monoclonal Antibody from a Designed Phage Display Library Inhibits Clot Formation and Localizes to Tumors *in Vivo*. *Journal of Molecular Biology*, **426**, 3606-3618. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.07.023>
- [14] Tupikowski, K., Dembowski, J., Kolodziej, A., Niezgoda, T., Debinski, P., Malkiewicz, B., *et al.* (2015) Interferon Alpha and Metronomic Cyclophosphamide for Metastatic Kidney Cancer: A Phase 2 Study. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **35**, 367-372. <https://doi.org/10.1089/jir.2014.0106>
- [15] Alevizopoulos, A., Tyritzis, S., Leotsakos, I., Anastasopoulou, I., Pournaras, C., Kotsis, P., *et al.* (2017) Role of Coagulation Factors in Urological Malignancy: A Prospective, Controlled Study on Prostate, Renal and Bladder Cancer. *International Journal of Urology*, **24**, 130-136. <https://doi.org/10.1111/iju.13271>
- [16] Lee, J.L., Oh, E.S., Lee, R.W. and Finucane, T.E. (2015) Serum Albumin and Prealbumin in Calorically Restricted, Nondiseased Individuals: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*, **128**, e1021-e1022. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.03.032>
- [17] Liu, X., Sun, X., Liu, J., Kong, P., Chen, S., Zhan, Y., *et al.* (2015) Preoperative C-Reactive Protein/albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients After Curative Resection for Gastric Cancer. *Translational Oncology*, **8**, 339-345. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2015.06.006>
- [18] Miura, K., Hamanaka, K., Koizumi, T., Kitaguchi, Y., Terada, Y., Nakamura, D., *et al.* (2017) Clinical Significance of Preoperative Serum Albumin Level for Prognosis in Surgically Resected Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Comparative Study of Normal Lung, Emphysema, and Pulmonary Fibrosis. *Lung Cancer*, **111**, 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.07.003>
- [19] Ziętańska, M., Krawczyk-Lipiec, J., Kraj, L., Zaucha, R. and Małgorzewicz, S. (2017) Chemotherapy-Related Toxicity, Nutritional Status and Quality of Life in Precachectic Oncologic Patients With, or Without, High Protein Nutritional Support. A Prospective, Randomized Study. *Nutrients*, **9**, Article No. 1108. <https://doi.org/10.3390/nu9101108>
- [20] Li, B., Deng, H., Zhou, Z. and Tang, B. (2022) The Prognostic Value of the Fibrinogen to Pre-Albumin Ratio in Malignant Tumors of the Digestive System: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02445-w>
- [21] Sun, D.W., An, L. and Lv, G.Y. (2020) Albumin-Fibrinogen Ratio and Fibrinogen-Prealbumin Ratio As Promising Prognostic Markers for Cancers: An Updated Meta-Analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, **18**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-1786-2>