

# L'Advanced Lung Cancer Inflammation index (ALI): un score pronostique dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules métastatique

## Advanced Lung Cancer Inflammation index: a prognostic score in patients with metastatic non-small cell lung cancer

Saoussen Bacha , Améni Sghaier , Sonia Habibech, Sana Cheikhrouhou , Hager Racil , Naouel Chaouch, Abdellatif Chabbou, Mohamed Lamine Megdiche

*Service de pneumologie 2, hôpital Abderrahmane Mami Ariana / Université Tunis El Manar; Faculté de médecine de Tunis*

### R É S U M É

**Introduction :** Le rôle de l'inflammation associée au cancer en tant que marqueur de la progression tumorale et de la survie est de plus en plus évident. Le but de notre étude était de déterminer l'apport de l'Advanced Lung cancer Inflammation index (ALI) dans la prédiction pronostique du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) métastatique.

**Méthodes :** C'est une étude rétrospective portant sur 41 patients hospitalisés pour CBPNPC métastatique dans notre service entre Janvier 2010 et Janvier 2012. Le score ALI était calculé selon la formule suivante : Indice de masse corporelle x albuminémie/ neutrophile to lymphocyte ratio. Deux groupes faible inflammation (ALI $\geq$ 23,2) et forte inflammation (ALI<23,2) étaient comparés.

**Résultats:** La moyenne d'âge des patients était de 56,3 ans. Tous les patients étaient de sexe masculin. Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome (49%). La médiane de survie globale était de 8,9 mois. La valeur médiane de l'ALI était de 23,2. La médiane de survie globale des patients ayant un ALI<23,2 et  $\geq$  23,2 était respectivement de 6,7 mois et 11,3 mois (p=0,043). L'analyse multivariée avait montré que l'ALI<23,2 était un facteur indépendant de mauvais pronostic.

**Conclusion :** Un score ALI <23,2 était associé à une mauvaise survie dans le CBPNPC métastatique. De par sa disponibilité et son coût raisonnable, ce score permet de guider le praticien dans sa décision thérapeutique en pratique courante.

### M o t s - c l é s

cancer bronchique non à petites cellules; pronostic; inflammation; survie

### S U M M A R Y

**Introduction:** Recent studies have identified that inflammation had a significant association with cancer development and progression. The aim of this study was to explore the relationship between ALI score and prognosis of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Methods:** we conducted a retrospective study of 41 patients with metastatic NSCLC diagnosed between January 2010 and January 2012. ALI was calculated as body mass index x serum albumin/neutrophil to lymphocyte ratio. Patients were divided as low inflammation (ALI $\geq$ 23.2) and high inflammation (ALI<23.2) groups.

**Results:** Mean age was 56.3 years, 100% were male, and 49% had adenocarcinoma. The overall survival was 8.9 months. Median ALI was 23.2. The median overall survival was 6.7 months and 11.3 months respectively in patients with ALI score<23.2 and  $\geq$ 23.2 (p=0.043). On multivariate analysis, ALI score < 23.2 remained significantly associated with worse outcome.

**Conclusion:** Lower ALI (<23.2) was significantly associated with worse overall survival in metastatic NSCLC. The assessment of the ALI is inexpensive and widely available; it could help in identifying patients with poor prognosis in clinical routine practice.

### Key - words

non-small cell lung cancer; prognosis; inflammation; survival

Le cancer broncho-pulmonaire primitif est la première cause de décès par cancer chez la population masculine à l'échelle mondiale (1). Plus que la moitié des cas sont diagnostiqués aux stades localement avancés ou métastatiques (2). Malgré le pronostic réservé des patients présentant un cancer broncho-pulmonaire aux stades avancés, un modèle prédictif exact de la mortalité demeure indispensable. Il permet notamment de guider le praticien dans sa décision thérapeutique et éclaire le patient sur les options thérapeutiques convenables à son état (3). La stratification pronostique concourt ainsi à l'amélioration de la qualité de vie en épargnant au patient les effets iatrogènes d'un traitement lourd et inutile. Elle permet aussi de guider la recherche clinique et d'optimiser la politique de santé. Jusqu'à tout récemment, la prédiction pronostique a compté surtout sur la classification TNM, l'âge et le performans status (PS). Bien qu'il serve actuellement de gold standard dans la codification de la prise en charge, ce système est désormais insuffisant. Les biomarqueurs sanguins, de par leur disponibilité et leur coût raisonnable, se présentent comme des candidats potentiels pour refléter de façon objective le pronostic du cancer broncho-pulmonaire. Au cours de la dernière décennie, un intérêt grandissant s'était porté au rôle de l'inflammation associée au cancer en tant que marqueur de la progression et de la survie. Les premiers liens entre le cancer et l'inflammation étaient d'abord suggérés par Virchow au XIX<sup>ème</sup> siècle, qui avait constaté que les néoplasies surviennent fréquemment au niveau des sites d'inflammation chronique (4). Depuis, l'inflammation était impliquée aussi bien dans la pathogénie du cancer et entre autres le cancer broncho-pulmonaire que dans sa progression et sa dissémination (5-8). La magnitude de l'état inflammatoire systémique en particulier, semble corrélée de façon fiable avec la réponse au traitement et la survie (9). La dernière décennie a vu l'élaboration de différents scores de l'inflammation systémique qui combinent différents marqueurs de la phase aiguë afin d'en maximiser l'information pronostique. L'Advanced Lung cancer Inflammation index (ALI) présente l'avantage de combiner aussi bien des critères cliniques (l'indice de masse corporelle (IMC)) que biologiques (l'albuminémie et le neutrophile to lymphocyte ratio (NLR)) (10). Le but de notre étude était de déterminer l'apport de l'ALI dans la prédiction pronostique du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) métastatique.

## MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant des patients hospitalisés dans notre service de Janvier 2010 à Janvier 2012, et chez lesquels le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire primitif non à petites cellules métastatique était retenu.

### Patients :

Critères d'inclusion: Les patients ayant un cancer broncho-pulmonaire primitif non à petites cellules stade IV confirmé histologiquement étaient inclus.

Critères d'exclusion: Les patients ayant comme antécédents une autre affection néoplasique évoluant au cours des cinq ans qui précèdent le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire ou présentant une affection néoplasique concomitante, les patients présentant une maladie auto-immune ou hématologique concomitante, les patients sous immunosuppresseurs ou corticothérapie au long cours (>10 jours à doses supérieures à 20 mg d'équivalent de prednisone) arrêtée à moins de 15 jours du bilan biologique initial, les patients n'ayant pas un bilan biologique initial comprenant au minimum une numération formule sanguine (NFS), une albuminémie et un dosage de la C réactive protéine (CRP) étaient exclus.

### Méthodes:

Les données étaient recueillies à partir du dossier médical d'hospitalisation et comprenaient : Les données sociodémographiques et cliniques concernant : Le sexe, l'âge, les tares, le tabagisme et la date du sevrage si lieu, l'indice de performance (PS) évalué selon les critères de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), l'indice de masse corporelle (IMC) à l'admission et le bilan biologique initial au moment du diagnostic de CBPNPC comportant un dosage de la CRP, une NFS et une albuminémie. Le dosage de La NFS, Le dosage de la CRP et l'albuminémie étaient réalisés respectivement par l'automate ABX PentraXL80, le système AU480 Beckman Coulter et le système COBAS Integra 800. Les scores de l'inflammation suivants étaient calculés :

$$\text{Neutrophile to lymphocyte ratio (NLR)} = \frac{\text{Numération des neutrophiles (éléments/mm}^3\text{)}}{\text{Numération des lymphocytes (élément/mm}^3\text{)}}$$

$$\text{et l'Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI)} = \frac{\text{IMC (kg/m}^2\text{)} \times \text{albuminémie}}{\text{NLR}}$$

Le critère de jugement principal était la médiane de survie globale en fonction du score ALI.

### Analyse statistique:

Les données étaient analysées au moyen du logiciel SPSS version 19.0 et du logiciel R version 3.2.2.

Etude analytique: La comparaison de deux moyennes sur séries indépendantes était effectuée au moyen du test t de Student pour séries indépendantes, et en cas de faibles effectifs par le test non paramétrique de Mann et Whitney. Les comparaisons de plusieurs (> 2) moyennes sur séries indépendantes étaient effectuées au moyen du test F de Snedecor d'analyse de la variance paramétrique et vérifiées en cas de faibles effectifs par le test H de Kruskal-Wallis d'analyse de la variance non paramétrique. Les comparaisons des pourcentages sur séries indépendantes étaient effectuées par le test du chi-deux de Pearson. En cas de significativité au test du chi-

deux avec non-validité, la comparaison de deux pourcentages était effectuée par le test exact bilatéral de Fisher. La valeur médiane de l'ALI de 23,2 était choisie pour diviser la population en deux groupes ( $\geq 23,2$ : faible inflammation et  $< 23,2$ : forte inflammation).

Analyse de survie : Les données de survie étaient étudiées en établissant des courbes de survie selon la méthode de Kaplan Meier. La recherche des facteurs pronostiques de survie était effectuée en analyse univariée en comparant les courbes de survie par le test du Log-rank. Afin de déterminer les facteurs pronostiques liés de façon indépendante à la survie, nous avons conduit une analyse multivariée par régression de Cox.

## RÉSULTATS

Quarante et un patients étaient inclus. Les caractéristiques sociodémographiques des patients sont résumées dans le tableau 1. La médiane d'âge des patients était de 55 ans (allant de 41 ans à 76 ans). Tous les patients étaient de sexe masculin. Trente-huit patients (93%) étaient tabagiques avec une consommation médiane de 44 paquets-années (PA). Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome (49%). Au moment du diagnostic, 88% des patients avaient un PS 0-1. La médiane de l'IMC était de 23 kg/m<sup>2</sup> (allant de 16 à 33 kg/m<sup>2</sup>). La médiane de survie globale était de 8,9 mois (figure 1).

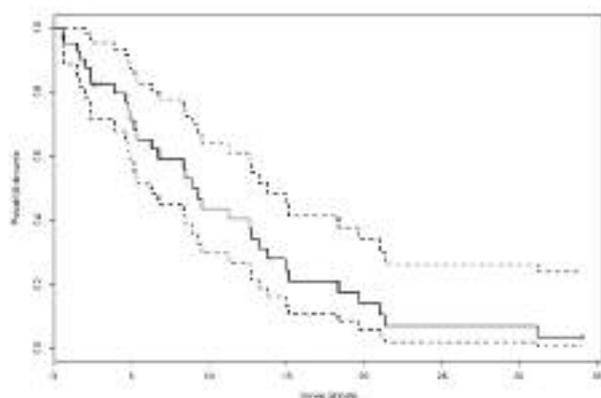


Figure 1: Survie globale des patients et son intervalle de confiance

Advanced Lung cancer inflammation Index (ALI):

La valeur médiane de l'ALI était de 23,2 avec une valeur minimale de 3,04 et une valeur maximale de 283,4. L'ALI était corrélé à la CRP (r de spearman = -0,47; IC à 95% [-0,686; -0,203]; p=0,001). Les patients étaient divisés en deux groupes: ceux dont l'ALI  $< 23,2$  (faible inflammation) et ceux dont l'ALI  $\geq 23,2$  (forte inflammation). Les caractéristiques de ces deux groupes sont résumées dans le tableau 2. La médiane de survie globale chez les patients ayant un ALI  $< 23,2$  et  $\geq 23,2$  était respectivement de 6,7 mois et 11,3 mois (p=0,043) (Figure 2). L'analyse

multivariée avait montré que l'ALI était un facteur pronostique indépendant (HR 2,38 (1,05 - 5,18); p=0,038) (Tableau 3).

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des patients

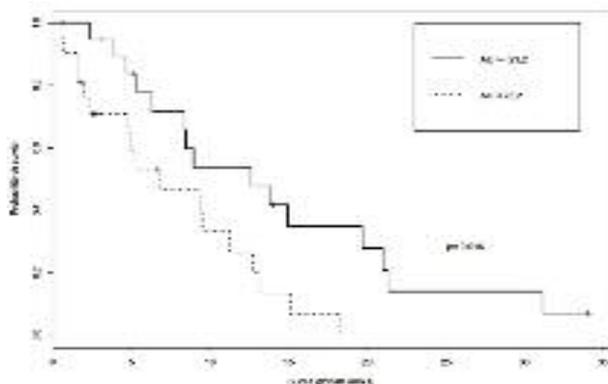
	Valeur	Pourcentage
Age		
< 65 ans	34	83%
$\geq 65$ ans	7	17%
PS		
<2	36	88%
$\geq 2$	3	7%
Tabagisme		
oui	38	93%
Non	3	7%
IMC		
<18,5	6	15%
$\geq 18,5$	35	85%
Nombre de métastases		
$\leq 2$	36	88%
$> 2$	5	12%
Histologie		
Adénocarcinome	20	49%
Épidermoïde	07	17%
Autres	14	34%
Chimiothérapie		
Non reçue	14	34%
Reçue	27	66%

PS: performans status, IMC: indice de masse corporelle

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et survie des patients

	Médiane de SG (mois)	p
Age		
< 65 ans	9,3	0,29
$\geq 65$ ans	8,3	
PS		
<2	11,3	0,08
$\geq 2$	4,6	
Tabagisme (PA)		
<15	9,5	0,3
$\geq 15$	8,9	
Sevrage tabagique		
Oui	9,3	0,32
Non	7,5	
IMC		
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	2,4	0,078
$\geq 18,5$ kg/m <sup>2</sup>	9,3	
Type histologique		
Adénocarcinome	12,7	0,15
Épidermoïde	3,15	0,046
Autres	6,4	
Métastases		
< 2	8,5	0,95
$\geq 2$	12,7	
Chimiothérapie		
Reçue	12,6	<0,000
Non reçue	2,4	

SG: Survie globale; IMC: indice de masse corporelle; PA: paquets années  
; PS: performans status



**Figure 2:** Survie globale des deux groupes de patients selon ALI <23,2 et ≥23,2

**Tableau 3:** Comparaison des caractéristiques cliniques des patients selon ALI

	ALI <23,2 Nombre (%)	ALI ≥23,2 Nombre (%)	p
Age			
< 65 ans	18 (44%)	16 (39%)	0,63 (a)
≥ 65 ans	3 (7%)	4 (10%)	
PS			
<2	13(31%)	16 (39%)	0,40 (a)
≥2	6 (15%)	4 (10%)	
Nombre de métastases			
≤2	16 (38%)	20 (53%)	0,048 (a)
>2	5 (7%)	0 (2%)	
Chimiothérapie			
Non reçue	10 (22%)	4 (12%)	0,10 (b)
Reçue	11 (20%)	16(46%)	
Médiane de survie globale (mois)	6,7	11,3	0,043 (c)

ALI: Advanced lung cancer inflammation index; PS: performans status; (a) Test de Chi<sup>2</sup>; (b) test exact de Fischer; (c) log rank test

## DISCUSSION

Dans cette étude, le score ALI ≥23,2 était associé à une meilleure survie globale. La médiane de survie globale chez les patients ayant un ALI < 23,2 et ≥ 23,2 était respectivement de 6,7 mois et 11,3 mois (p=0,043). Dans l'analyse multivariée, l'ALI demeurait un facteur pronostique indépendant de survie globale. Il s'agit d'un score proposé en 2013 par Jafri et al qui avaient mené une étude rétrospective incluant 173 patients présentant un CBPNPC stade IV et a formulé ce score à partir de la combinaison des facteurs pronostiques à savoir l'IMC, l'albuminémie et le NLR (10). L'ALI était associé de façon significative avec aussi bien la survie globale que la survie sans progression (10). Il était également un facteur pronostique dans le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules, le lymphome B à grandes cellules diffus et le cancer de l'œsophage (11-13, 14). Dans la littérature, la valeur seuil permettant de diviser la population étudiée en deux groupes (faible inflammation et forte inflammation) était de 18; 15,5 et 31,1 respectivement dans l'étude de

Jafri et al et Feng J et al (10,14); Park YH et al (11) et Kim EY et al (12) et était déterminée par la «maximal chi-squared method». He X and al avaient choisi la valeur seuil de l'ALI à 19,5 en utilisant l'outil statistique cutoff finder (13). Dans notre étude; la valeur médiane était utilisée comme seuil vu le faible effectif de l'étude. L'ALI est en effet un score récemment proposé. Peu d'études ont abordé son apport dans la littérature. Il associe des critères cliniques (l'IMC) et biologiques (l'albuminémie et le NLR) (15). Dans cette étude, l'amaigrissement (définie par un IMC ≤ 18,5 kg/m<sup>2</sup>) n'avait pas impacté la survie globale de façon significative.

Cependant, l'amaigrissement au cours du cancer avait depuis longtemps la réputation d'être de mauvais pronostic (15). Les données de la littérature ne sont toutefois pas unanimes. Dans une revue systématique de la littérature, Cuyun Carter et al avaient observé que parmi les vingt et une études publiées entre 2000 et 2010, qui s'étaient intéressées à l'amaigrissement au cours du cancer, onze études avaient relevé qu'un IMC normal était significativement associé à une meilleure survie globale (16). L'IMC seul en tant que reflet fondamental de l'état nutritionnel serait toutefois une approche plutôt simpliste. Compte tenu de la forte prévalence de l'obésité dans la population générale, peu de patients sont considérés cachectiques au moment du diagnostic, même s'ils présentent réellement une fonte musculaire considérable. Cet état, connu sous le nom d'obésité sarcopénique, est un indicateur de pronostic particulièrement pauvre pour divers types de tumeurs solides, en l'occurrence le CBPNPC (17). Simons et al. avaient montré que l'amaigrissement est lié à la présence d'un état inflammatoire systémique caractérisé par un état d'hyper-métabolisme et une production accrue de cytokines telles que le Tumor Necrosis Factor (TNF), l'interleukine-6 (IL-6), l'IL-10, l'interféron gamma, des catécholamines, de cortisol, de glucagon, des protéines positives de la phase inflammatoire aiguë (telles que la CRP) et une diminution du taux des protéines négatives de l'inflammation représentées essentiellement par l'albumine (18-20). A côté de l'IMC, le score ALI inclut également dans sa formule l'albuminémie. L'hypoalbuminémie est fréquemment observée au cours du cancer aux stades avancés et généralement considérée comme un indice de malnutrition et de cachexie (21-23). Cette étude avait relevé que l'hypoalbuminémie était corrélée de façon significative avec une survie globale médiocre. Dans une revue de la littérature, Gupta et al avaient relevé 53 études publiées entre 1995 et 2010 traitant de l'albuminémie en tant que facteur pronostique au cours de nombreux cancers, parmi lesquelles 8 études portant spécifiquement sur le CBPNPC. À l'exception de quatre études (dont une seule pour le CBPNPC), toutes ces études avaient conclu qu'une albuminémie normale était associée avec une meilleure survie globale (24).

En effet, l'albuminémie, reflet biologique bien établi de l'état nutritionnel, constitue également un marqueur de la phase aiguë de l'inflammation et évolue de manière inversement proportionnelle à celle-ci (25). Ce carrefour physiologique entre l'état nutritionnel et l'état inflammatoire avait motivé l'élaboration de scores de l'inflammation combinant l'albuminémie aux marqueurs de l'inflammation tels que le NLR (26,27). Plusieurs études avaient noté le rôle pronostique du NLR chez les patients atteints de CBPNPC (28-31). Dans une méta-analyse, Gu et al avaient combiné les résultats de 3656 patients atteints de CBPNPC à partir de 14 études individuelles, et avaient montré qu'un NLR pré-thérapeutique élevé était significativement associé à une survie globale médiocre (HR=1,70; IC à 95% [1,39-2,09]) (32). Par ailleurs, la valeur pronostique du NLR était validée pour une variété de cancers à différents stades de la maladie et en particulier chez les patients aux stades avancés (33-36). Au cours des affections néoplasiques, les neutrophiles jouent le rôle d'une épée à double tranchant dans la progression tumorale. En effet, bien que les neutrophiles associés aux tumeurs (TAN), soient cytotoxiques pour les cellules tumorales, ces dernières peuvent induire un phénotype TAN pro-tumoral capable de stimuler l'angiogenèse au sein du tissu néoplasique (37,38). Il était également soulevé que les neutrophiles circulants pourraient promouvoir les métastases en libérant des cellules tumorales qu'ils avaient initialement trappés dans leurs espaces extracellulaires (39). D'un autre côté, les lymphocytes ont un rôle important dans

l'immunité anti-tumorale en inhibant la prolifération et la migration des cellules tumorales (9, 40). Un excès de neutrophiles était incriminé dans la suppression de l'activité cytolytique des lymphocytes et des cellules NK, ainsi que l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T (41). Étant un paramètre peu coûteux, couramment pratiqué et rentable, le NLR apparaît comme un marqueur attrayant pour évaluer le pronostic du CBPNPC en pratique clinique. C'est ainsi que les marqueurs de l'inflammation avaient trouvé leur tout premier intérêt dans l'établissement du pronostic du cancer. Leur association en score tel que l'ALI permet d'augmenter leurs valeurs pronostiques. Cette étude présente des limites en rapport avec son caractère rétrospectif et son faible effectif. Le choix de la valeur seuil de l'ALI pour diviser les patients en deux groupes (forte et faible inflammation) était difficile d'autant plus qu'il n'existe pas de valeur seuil unanime dans la littérature. D'autres études prospectives plus larges seraient nécessaires afin de valider l'intérêt pronostique de ce score dans le CBPNPC.

---

### CONCLUSION

---

Un score ALI <23,2 était associé à une mauvaise survie globale dans le CBPNPC métastatique. De par sa disponibilité et son coût raisonnable, Il permet de guider le praticien dans sa décision thérapeutique en pratique courante.

### Références

1. Locatelli-Sanchez M, Couraud S, Souquet PJ. Epidémiologie du cancer bronchique: données actuelles. *Rev Mal Respir* 2015;7:285-9.
2. Missaoui N, Hmissa S, Landolsi H, Korbi S, Joma W, Anjorin A, et al. Lung cancer in central Tunisia: epidemiology and clinicopathological features. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:2305-9.
3. Stinchcombe TE, Socinski MA. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy. *J Thorac Oncol* 2009;4:243-50.
4. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet* 2001;357:539-45.
5. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: How hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006;72:1605-21.
6. Shiels MS, Pfeiffer RM, Hildesheim A, Engels EA, Kemp TJ, Park J-H, et al. Circulating Inflammation Markers and Prospective Risk for Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1871-80.
7. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012;12:298-306.
8. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-44.
9. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;4:250-5.
10. Jafri SH, Shi R, Mills G. Advanced lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review. *BMC Cancer* 2013;13:158.
11. Park YH, Yi HG, Lee MH, Kim CS, Lim JH. Prognostic Value of the Pretreatment Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) in Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients Treated with R-CHOP Chemotherapy. *Acta Haematol* 2017; 137(2):76-85.
12. Kim EY, Kim N, Kim YS, Seo JY, Park I, Ahn HK et al. Prognostic Significance of Modified Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI) in Patients with small cell lung cancer Comparison with Original ALI. *PLoS ONE* 2016;11(10): e0164056.
13. He X, Zhou T, Yang Y, Hong S, Zhan J, Hu Z et al. Advanced lung cancer inflammation index, a new prognostic score, predicts outcome in patients with small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2015;16:165-71.
14. Feng JF, Huang Y, Chen QX. A new inflammation index is useful for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2014;7:1811-5.
15. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1704-6.
16. Cuyun Carter G, Barrett A, Kaye J, Liepa A, Winfree K, John W. A comprehensive review of nongenetic prognostic and predictive factors influencing the heterogeneity of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2014;6: 437-49.
17. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1028-30.

18. Simons JP, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci* 1999;97:215-23.
19. Long CL. Energy balance and carbohydrate metabolism in infection and sepsis. *Am J Clin Nutr* 1977;30:1301-10.
20. Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13:2600-5.
21. Umihanic S, Umihanic S, Jamakosmanovic S, Brkic S, Osmic M, Dedic S, et al. Glasgow Prognostic Score in Patients Receiving Chemotherapy for Non-small-cell Lung Cancer in Stages IIIb and IV. *Med Arch* 2014;68:83.
22. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z, Xyrafas A, Martin L, Georgoulis V, et al. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. *Ann Oncol* 2011;22:835-41.
23. Sarhill N. Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Med* 2003;20:465-73.
24. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010;9:69.
25. Epstein FH, Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
26. Alifano M, Mansuet-Lupo A, Lococo F, Roche N, Bobbio A, Canny E, et al. Systemic Inflammation, Nutritional Status and Tumor Immune Microenvironment Determine Outcome of Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One* 2014;9:106914.
27. Chandra RK. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(3 Suppl):73-6.
28. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Rates in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Associated with Treatment Response and Prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:5237-42.
29. Yao Y, Yuan D, Liu H, Gu X, Song Y. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2012;62:471-9.
30. Kacan T, Babacan NA, Seker M, Yucel B, Bahceci A, Eren AA, et al. Could the Neutrophil to Lymphocyte Ratio be a Poor Prognostic Factor for Non-Small Cell Lung Cancers? *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:2089-94.
31. Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, Ahn C, Westover KD, Choy H, et al. Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios as Prognostic Factors after Stereotactic Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:280-5.
32. Gu X-B, Tian T, Tian X-J, Zhang X-J. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*; 5:12493.
33. Aliustaoglu M, Bilici A, Ustaalioglu BBO, Konya V, Gucun M, Seker M, et al. The effect of peripheral blood values on prognosis of patients with locally advanced gastric cancer before treatment. *Med Oncol* 2009;27:1060-5.
34. An X, Ding P-R, Li Y-H, Wang F-H, Shi Y-X, Wang Z-Q, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 2010;15:516-22.
35. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, Eisenberger MA, Pili R, Hammers H, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2012;48:202-8.
36. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011;104:1288-95.
37. Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer* 1994;69:979-85.
38. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, et al. Polarization of Tumor-Associated Neutrophil (TAN) Phenotype by TGF- $\beta$ : «N1» versus «N2» TAN. *Cancer Cell* 2009;16:183-94.
39. Jablonska J, Wu C-F, Andzinski L, Leschner S, Weiss S. CXCR2-mediated tumor-associated neutrophil recruitment is regulated by IFN- $\beta$ . *Int J Cancer* 2014;134:1346-58.
40. Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B, Gowing S, Chow S, Giannias B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J Clin Invest* 2013;123:3446-58.
41. Braumüller H, Wieder T, Brenner E, Abmann S, Hahn M, Alkhaled M, et al. T-helper-1-cell cytokines drive cancer into senescence. *Nature* 2013;494:361-5.