

Albümin Globulin Oranının Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Prognostik Önemi

Prognostic Importance of Albumin Globulin Ratio in Small Cell Lung Cancer

Burak Bilgin¹, Mehmet Ali Nahit Sendur², Şebnem Yücel¹, Mutlu Hizal², Bülent Yalçın²

¹Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Öz

Giriş: İnflamasyon kanser gelişimini kolaylaştırmanın yanı sıra birçok kanser tipinde kötü prognozla da ilişkilidir. Albümin ve globülin inflamasyonu yansıtan belirteçlerden ikisidir. Albüminin özellikle inflamasyon dışı birçok nedenden etkilenebileceği için albümin globülin oranının inflamasyonu yansıtmada daha başarılı olacağı gösterilmiştir. Biz bu çalışmada albümin globülin oranının (AGO) küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) prognostik öneminin belirlenmesi ve diğer inflamatuvar parametrelerle ilişkisinin saptanmasını amaçladık.

Materyal ve Metot: Retrospektif olarak 2014-2018 yılları arasından tanı almış KHAK hastaları çalışmaya dâhil edildi. Tanı anındaki albümin globüline bölünerek AGO bulundu. Medyan değer olan 1,2 AGO için eşik değer olarak kabul edildi.

Bulgular: Toplam 81 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların %40,30'u AGO < 1,2 olarak saptanırken, % 59,30'ünün ise AGO ≥ 1,2 olarak bulundu. Her iki grup hasta özellikleri açısından benzerdi. AGO ile nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı arasında istatistiksel anlamlı ters korelasyon saptandı. AGO ≥ 1,2 olan grupta hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım istatistiksel olarak daha uzundu.

Sonuç: AGO hem kolay uygulanabilir hem de ucuz bir belirteç olması nedeniyle KHAK'de prognostik belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Albümin, globulin, inflamasyon, sağ kalım

Abstract

Objectives: Inflammation has an important role for tumor development and also associated with poor prognosis in various cancer types. Albumin and globulin are two biomarkers that can reflect inflammation. However, albumin level can be affected in many conditions. Thus, albumin-globulin ratio (AGR) was found as a more successful biomarker for reflection of inflammation compared with albumin alone. In this article, we aim that investigated to the prognostic effect of AGR in small cell lung cancer (SCLC).

Materials and Methods: We analyzed the patients who were diagnosed with SCLC between 2014-2018, retrospectively. AGR was calculated by divided albumin to globulin level at the diagnosis. Cut off level for AGR was accepted as 1.2.

Results: totally, 81 patients were enrolled to study. Percent of patients with AGR < 1.2 were 40.30% and AGR ≥ 1.2 were 50.30%. Patients characteristics were similar between the groups. We found that negative correlation between AGR and neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio, significantly. Progression free survival and overall survival were longer in AGR ≥ 1.2 group.

Conclusion: AGR is a cheap and easy biomarker. Thus, it can be used for prognostic biomarker for SCLC.

Keywords: Albumin, globulin, inflammation, survival

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mehmet Ali Nahit Sendur

e-posta: masendur@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi: 22.02.2019

Kabul Tarihi: 13.10.2019

Giriş

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %20'sini oluşturmaktadır ve son yıllarda yapılan analizlere göre görülme sıklığı tüm popülasyonda azalırken kadınlar arasında ise artmaktadır.^{1,2} KHAK gelişiminden başlıca sorumlu tutulan etken sigara olmakla birlikte birçok kimyasal veya diğer çevresel faktörlerde sorumlu tutulmaktadır. KHAK, diğer akciğer kanseri alt tiplerine göre daha hızlı hücre çoğalma ve erken metastaz gelişimi potansiyeline sahiptir. Kemoterapi ile ortanca sağkalım süreleri sınırlı ve yaygın evrede sırasıyla yaklaşık olarak 15 – 20 ay ve 8 – 12 ay arasında değişmektedir. Birçok çalışmada kötü performans durumu ve kilo kaybı kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir.³

Sistemik inflamatuvar durum birçok kanser için kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. İnflamasyona ikincil üretilen birçok sitokin ve mediatörler hücre çoğalmasını, invazyonu ve metastaz gelişimi arttırabilir.⁴ Şu ana kadar sistemik inflamasyonu yansıttığı düşünülen nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı gibi birçok biyobelirteçin akciğer kanserinde prognostik etkileri araştırılmıştır.^{5,6} Albümin de bu biyobelirteçlerden birisidir. Birçok kanserde albümin düzeyi ile prognoz arasında ilişki saptanmıştır.^{7,8} Bir negatif akut faz reaktanı olan albüminin düşük düzeyi sistemik inflamasyon ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Bununla birlikte albümin özellikle nutrisyonel durumlardan da etkilenebilmektedir ve düşük albümin seviyesi bozulmuş nutrisyonel durumlarla da ilişkili olabilir. Bir diğer serum proteini olan globülin ise hücre ve humoral immun sistem ile yakın ilişki içerisindedir ve sistemik inflamatuvar durumlarda genellikle poliklonal olarak artış gösterir. Albüminin özellikle inflamasyon dışı başka faktörlerden de etkilenmesi nedeniyle albümin globülin oranının (AGO) inflamatuvar durumu daha kesin olarak yansıttığı düşünülmüştür. Özellikle küçük hücre dışı akciğer kanserinde yapılan çalışmalar neticesinde bu hipotez doğrulanmış olup albümin globülin oranı prognostik bir belirteç olarak gösterilmiştir.⁹⁻¹² Albümin globülin oranının KHAK'de prognoza olan etkisini araştıran ise çok az sayıda yayın vardır. Bilgimiz dâhilinde ise Türkiye'de AGO'nun KHAK prognozuna etkisini araştıran yayın yoktur.

Biz bu çalışmada ise tedavi öncesi tanı anındaki albümin globülin oranının sınırlı ve yaygın evre KHAK'de prognoza olan etkisini ve diğer inflamasyonu belirleyen biyobelirteçler ile ilişkisini saptamayı araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot

Çalışmaya Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi ve Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi onkoloji polikliniğine 2010 – 2018 yılları arasında başvurmuş 18 yaş ve üzeri KHAK tanısı olan hastalar dâhil edildi. Etik kurul onayından sonra, hastalara ait veriler hasta dosyalarından ve hastane elektronik otomasyon sisteminden retrospektif olarak toplandı. Hastaların demografik özellikleri, Vücut kitle indeksi (VKI), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu, sigara öyküsü kaydedildi. Hastaların tanı anında tedavi öncesi alınan kanlarından tam kan sayımı, albümin ve globülin seviyeleri alındı. Hastaların albümin değeri globülin değerine bölünerek albümin globülin oranı saptandı. Tüm hastaların albümin globülin oranı değerleri incelendiğinde eşik değer olarak ortanca değer olan 1,2 tespit edildi. Tüm hastalar AGO'na göre 1,2 ve üzeri olanlar ve 1,2'den küçük olanlar olarak gruplara ayrıldı. Vücut kitle indeksi, hastaların kilosunun (kg) hastaların boyunun (m) karesine orantılanarak saptandı. İnflamatuvar durumunu yansıtan bir parametre olarak kabul edilen nötrofil lenfosit oranı (NLO) ise hastaların tanı anında tedavi öncesi alınan tam kan sayımı değerlerinden nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi. Platelet lenfosit oranı ise tanı anında tedavi öncesi platelet değerinin lenfosit bölünmesi ile elde edildi. Tek bir radyasyon alanına sığan ve tek akciğerde sınırlı olan hastalar sınırlı hastalık olarak kabul edildi. Tek bir radyasyon alanına sığmayan, her iki akciğerde olan veya uzak metastatik hastalar ise yaygın hastalık olarak kabul edildi. Bilinen aktif enfeksiyonu, protein kaybına yol açan ek hastalığı olan veya ikincil kanseri olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Progresyonsuz sağkalım, hastaların tedaviye başladığı tarihten ölüm veya progresyona kadar geçen süre olarak kabul edildi. Genel sağkalım ise hastaların tanıdan itibaren ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı.

İstatistik analiz, SPSS 23.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Her iki grup arasında bazal demografik özelliklerin incelenmesi için kategorik gruplar arasında sıklık bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanıldı. Her iki grup arasında sıralı değişkenleri incelemek için ise normal dağılım gösteren değişkenlerde Student T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. AGO ile LNO arasında korelasyonu incelemek için öncelikli olarak her iki değişkenin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle incelendi. Her iki değişkende normal dağıldığından korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıkları Pearson testi ile hesaplandı. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. AGO'nun sağ kalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak hesaplandı. P değerinin 0,05'in altında olduğu ve Tıp 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı.

Bulgular

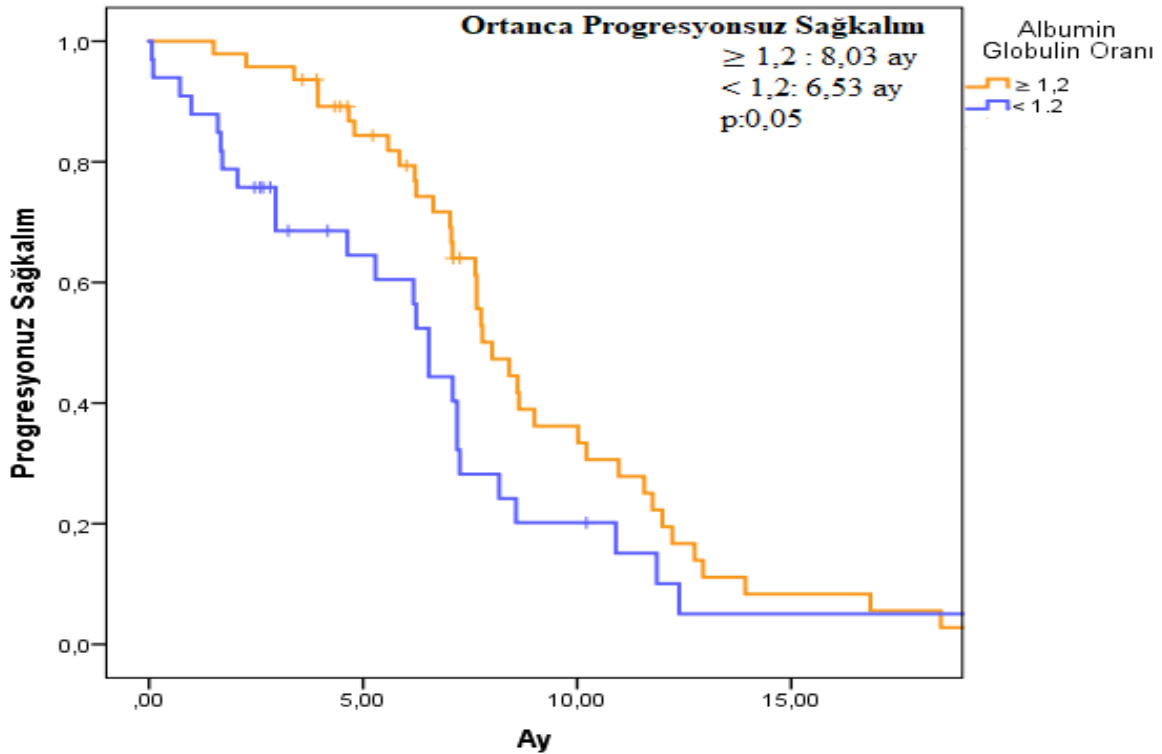
Çalışmaya toplam 81 KHAK tanısı olan hasta dâhil edildi. Hastaların %40,30'u AGO 1,2'den küçük olarak saptanırken, %59,30'unun ise albümin globülin oranı 1,2'ye eşit veya daha fazlaydı. Hastaların yaklaşık %24'dü sınırlı evre iken %76'sı yaygın evre hastalığı. Yaygın evre olan tüm hastalarda uzak metastaz bulunmaktaydı. AGO'na göre hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında her ne kadar sayısal olarak AGO \geq 1,2 olan grupta daha genç hastalar olmasına rağmen istatistiksel olarak her iki grup arasında fark yoktu. Nutrisyonel durumu yansıtabilecek bir parametre olan vücut kitle indeksi her iki kolda benzerdi. Diğer temel demografik özellikler açısından da her iki grup istatistiksel olarak benzer özellikler göstermekteydi. Her iki grubun detaylı temel demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Albümin Globulin Oranı $<$ 1,2 ve \geq 1,2 olan grupların hasta özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre	Albümin/Globulin $<$ 1,2	Albümin/Globulin \geq 1,2	P
Yaş (Ortanca; min-maks)	64 (42 – 77)	58 (44 – 76)	0,098
Cinsiyet			
Erkek	25	41	0,270
Kadın	8	7	
Evre			
Sınırlı	5	15	0,160
Yaygın	27	34	
Sigara Miktarı (Ortanca, paket/yıl)	35 paket/yıl	40 paket/yıl	0,250
ECOG Performans Skoru			
0-1	26	40	0,650
2-4	7	8	
Vücut Kitle İndeksi (kg/m² - Ortanca)	24,4	24,2	0,920
Küratif Radyoterapi			
Aldı	9	16	0,230
Almadı	24	32	
Hemoglobulin (g/dl)	13,2	13,4	0,6
Nötrofil (10³/uL)	6050	6800	0,18
Lenfosit (10³/uL)	1650	2000	0,053
Trombosit (10³/uL)	340000	272500	0,023

Albümin globülin oranı ile inflamasyonu yansıtan bir diğer parametre olan nötrofil lenfosit oranı birlikte değerlendirildiğinde AGO ile NLO arasında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r:-0,286$; $p=0,010$). Albümin globülin düzeyi $<1,2$ olan grupta nötrofil lenfosit oranı ortalama 3,69 olarak saptanırken AGO $\geq 1,2$ olan grupta ise 2,78 olarak saptanmıştır. Bir diğer inflamasyonu yansıtan belirteç olan platelet lenfosit oranı ile AGO arasında ki korelasyon incelendiğinde ise benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon olduğu saptandı. ($r:-0,324$; $p=0,003$).

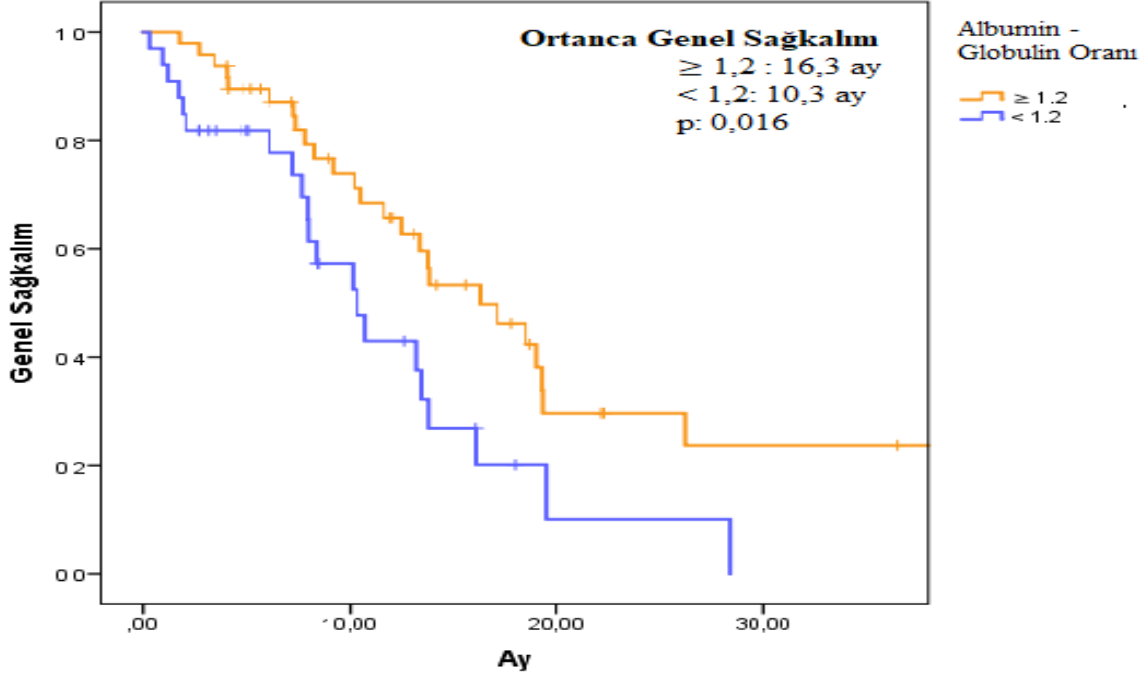
Birinci basamak tedavi olarak hastaların %89,50'i platin ve etoposid (EP) kombine tedavi alırken %10,50'u ise siklofosfomit, adriamisin ve vinkristin (CAVi) kombine tedavisini almıştı. Kemoterapi tipine göre AGO $<1,2$ ve $\geq 1,2$ kolları arasından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,63$). Ortalama 11,70 aylık takip sonucunda birinci basamak tedavi ile progresyonsuz sağkalım açısından toplam 62 olay gerçekleştiği saptandı. Ortanca progresyonsuz sağkalım AGO $<1,2$ kolunda 6,53 ay saptanırken, AGO $\geq 1,2$ kolunda ise 8,01 ay olarak saptandı. Her iki kol arasında progresyonsuz sağkalım açısından yaklaşık 1,5 ay fark saptanırken bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,050$). 12 aylık progresyonsuz sağkalım oranı AGO $\geq 1,2$ kolunda %19 olarak saptanırken, AGO $<1,2$ kolunda ise yaklaşık %10 olarak saptandı. Yapılan Cox regresyon analizinde ise AGO $\geq 1,2$ olmasının birinci basamak tedavi sonrası progresyon ve ölüm riskinin $<1,2$ koluna göre yaklaşık %40 oranında düşük olduğu gösterildi (Hazard Oranı: 0,60). Birinci basamak tedavi sonrası albümin globülin oranına göre progresyonsuz sağkalım grafiği Şekil 1 de sunulmuştur.



Şekil 1. Birinci basamak kemoterapi alan hastalarda albümin globülin oranına göre progresyonsuz sağkalım grafiği

Birinci basamak tedavi sonrası hastalar incelendiğinde, toplam 81 hastanın 34'üne (%42) ikinci basamak tedavi uygulandığı saptandı. İkinci basamak tedavi olarak en sık uygulanan ise %51,70 oranıyla CAVi rejimiydi. Daha az sıklıkla ise sırayla %27,60 oranında irinotekan, %13,80 oranında EP ve %6,90 oranında diğer kemoterapi rejimleri uygulanmıştı. Tüm hastaların

%6,20'sine ise 3. basamak kombine veya tek ajan kemoterapi uygulanmıştı. Ortalama 11,70 aylık takip sonucunda tüm hastalar incelendiğinde tanı anından itibaren ortalama sağkalımın 13,47 ay olduğu saptandı. 12 aylık sağ kalım oranı %56 olarak saptanırken, 24 aylık sağ kalım oranı ise %18'di. AGO oranına göre hastaların sağ kalımı incelendiğinde $AGO \geq 1,2$ kolunda ortalama sağkalım $AGO < 1,2$ koluna göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun olarak bulundu. $AGO \geq 1,2$ kolunda ortalama sağkalım 16,30 ay iken, $AGO < 1,2$ olan grupta ise 10,30 ay olarak saptandı ($p=0,016$). Albümin globülin oranına göre sağkalım grafiği Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. Albümin Globulin oranına göre Genel Sağkalım Grafiği

Tartışma

KHAK'de tanı anındaki albümin globülin oranının sağ kalıma etkisinin araştırıldığı bu çalışmada, tanı anındaki albümin globülin oranı $\geq 1,2$ olan grupta hem birinci basamak tedavi ile elde edilen progresyonsuz sağkalımın hem de genel sağkalımın $< 1,2$ olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu saptandı. Aynı zamanda inflamasyonu gösteren belirteçler olan nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı ile arasında istatistiksel anlamlı olarak ters korelasyon olduğu bulundu.

İnflamasyonun kanser gelişimi ve kötü prognozla olan ilişkisi son yıllarda yapılan birçok çalışmayla saptanmıştır. İnflamatuvar durumlarda salınımı artan birçok mediatör ve sitokine bağlı olarak hücre çoğalması, apoptoz inhibisyonu, diferansiyasyon kaybı gibi kanser gelişimini tetikleyen mekanizmalar aktifleşir. Aynı zamanda da immün sistemden kaçış ve tedavi cevabında bozulma neticesinde kötü prognozla da ilişkilendirilmiştir.¹³ Vücutta ki inflamasyonu yansıtabilecek birçok belirteç tanımlanmıştır. Bunların bazıları inflamasyonla artış gösterirken bazıları ise ters yönde ilişkiye sahiptir. Albümin de inflamasyonun arttığı durumlarda serum seviyesi azalan negatif akut faz reaktanlarından biridir. Albümin dışında ise birçok akut faz reaktanı inflamasyonu gösterebilir. Ek olarak nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı gibi belirteçlerinde inflamatuvar durumu yansıttığı saptanmıştır.¹⁴ Albümin ile yapılan çalışmalarda albümin düzeyinin düşük olması kötü prognozla ilişkili saptanmıştır.⁷ Bu bulgu albümin ile inflamasyon arasında ki ilişkiye bağlı olabileceği albümin düzeyinde düşüklüğe neden olabilecek diğer nedenlere ikincil olarak da görülebilir. Albüminin özellikle kötü beslenme durumlarında

serum seviyesi düşebilir. Bunun dışında protein kaybı ile ilişkili durumlar, karaciğer yetmezliği, akut hastalık gibi durumlarda da serum seviyesinde azalma görülebilir. Albümin seviyesinin inflamasyon dışı birçok nedene bağlı olarak değişebilmesi nedeniyle bir diğer inflamatuvar durumu yansıtan bir parametre olan globülin düzeyi ile oranlanarak daha güvenilir bir biyobelirteç bulunması hedeflenmiştir. Özellikle birçok kanser tipinde yapılan çalışmalar sonucunda albümin globülin oranının inflamasyonla ilişkili olarak prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir.^{12,15,16}

Akciğer kanserinde ise AGO'nun prognostik öneminin araştırıldığı çalışmalar daha çok küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) yoğunlaşmıştır. Metastatik KHDAK hastalarında tedavi öncesi AGO'nun prognostik öneminin araştırıldığı çalışmalarda düşük AGO'nun kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır.^{10,11} Erken evre KHDAK'de operasyon öncesi AGO'nun prognostik öneminin araştırıldığı çalışmalarda da ileri evre kanserlerdekine benzer şekilde prognostik bir biyobelirteç olarak saptanmıştır.¹⁷ KHAK'de ise bilginimiz dâhilinde bizim çalışmamız dışında AGO'nun prognostik öneminin araştırıldığı bir çalışma vardır. Zhou ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada çalışma grubu AGO'na göre $<1,29$ ve $\geq 1,29$ olarak ikiye ayrılmıştır. VKI, AGO $\geq 1,29$ olan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olarak saptanmış. Genel sağkalıma bakıldığında AGO $\geq 1,29$ olan grupta sağkalım istatistiksel olarak anlamlı daha uzun olarak saptanmış ($p=0,026$). Bizim çalışmamızda da sonuçlar yapılan bu çalışmayla benzer olarak saptandı. Bununla birlikte bizim çalışmamız da AGO'nun genel sağkalımın yanında birinci basamak tedavi ile elde edilen progresyonsuz sağkalımla da ilişkili olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızın bir diğer farklı noktası ise, Zhou ve ark. tarafından yapılan çalışmada BMI açısından her iki kol arasında anlamlı fark varken bizim çalışmamızda kollar arasında anlamlı fark yoktu. Böylece özellikle albüminin nütrisyonel nedenlere bağlı değişimlerinin önüne geçilmiştir.

İnflamasyonu yansıtan bir parametre olarak kabul edilen NLO ve PLO'nun akciğer kanserinde yapılan çalışmaları sonucunda her ikisinin de artmış inflamasyonla ilişkilendirilen yüksek değerlerinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁸⁻²⁰ Bizim çalışmamızda da AGO'nun NLO hem de PLO ile istatistiksel anlamlı olarak ters yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu AGO ile inflamasyon arasında ki ilişkiyi göstermesi bakımından önemlidir.

Tüm bu bulguların yanında bizim çalışmamızda bazı zayıf tarafları bulunmaktadır. Bunlar başlıca, retrospektif olarak dizayn edilmiş olması, nispeten az sayıda hasta ile gerçekleştirilmesi, her ne kadar albümin – globülin düzeyini doğrudan etkileyecek komorbiditesi olan hastalar çalışma dışı bırakılsa da diğer komorbiditelerin albümin-globülin düzeyi üzerine olan etkileri değerlendirilememesi ve CRP, Sedimantasyon gibi inflamasyonu yansıtabilecek diğer parametrelerle ilişkisinin değerlendirilememiş olmasıdır. Tüm bu zayıf yönler rağmen, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olarak albümin globülin oranı KHAK'de prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir. Bu çalışma bilginimiz dâhilinde Türkiye'de AGO'nun küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik öneminin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Kaynaklar

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D, ve ark. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539-44. (doi:10.1200/JCO.2005.04.4859).
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. (doi:10.3322/caac.21551).
3. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, ve ark. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer.* 2000;89(3):523-33.
4. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436-44. (doi:10.1038/nature07205).

5. Cedres S, Torrejon D, Martinez A, ve ark. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(11):864-9. (doi:10.1007/s12094-012-0872-5).
6. Gu X, Sun S, Gao XS, ve ark. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: evidence from 3,430 patients. *Sci Rep.* 2016;6:23893. (doi:10.1038/srep23893).
7. 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. (doi:10.1186/1475-2891-9-69).
8. Yildirim M, Yildiz M, Duman E, Goktas S, Kaya V. Prognostic importance of the nutritional status and systemic inflammatory response in non-small cell lung cancer. *J BUON.* 2013;18(3):728-32.
9. Li X, Qin S, Sun X, ve ark. Prognostic Significance of Albumin-Globulin Score in Patients with Operable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(12):3647-59. (doi:10.1245/s10434-018-6715-z).
10. Yao Y, Zhao M, Yuan D, Gu X, Liu H, Song Y. Elevated pretreatment serum globulin albumin ratio predicts poor prognosis for advanced non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2014;6(9):1261-70. (doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.13).
11. Duran AO, Inanc M, Karaca H, ve ark. Albumin-globulin ratio for prediction of long-term mortality in lung adenocarcinoma patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(15):6449-53.
12. Lv GY, An L, Sun XD, Hu YL, Sun DW. Pretreatment albumin to globulin ratio can serve as a prognostic marker in human cancers: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;476:81-91. (doi:10.1016/j.cca.2017.11.019).
13. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-99. (doi:10.1016/j.cell.2010.01.025).
14. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, ve ark. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju124. (doi:10.1093/jnci/dju124).
15. Chi J, Xie Q, Jia J, ve ark. Prognostic Value of Albumin/Globulin Ratio in Survival and Lymph Node Metastasis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cancer.* 2018;9(13):2341-8. (doi:10.7150/jca.24889).
16. Zhang Y, Wang L, Lin S, Wang R. Preoperative albumin-to-globulin ratio as a significant prognostic indicator in urologic cancers: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4695-708. (doi:10.2147/CMAR.S178271).
17. Zhang H, Zhang B, Zhu K, ve ark. Preoperative albumin-to-globulin ratio predicts survival in patients with non-small-cell lung cancer after surgery. *J Cell Physiol.* 2019;234(3):2471-9. (doi:10.1002/jcp.26766).
18. Sandfeld-Paulsen B, Meldgaard P, Sorensen BS, Safwat A, Aggerholm-Pedersen N. The prognostic role of inflammation-scores on overall survival in lung cancer patients. *Acta Oncol.* 2019;10.1080/0284186X.2018.1546057:1-6. (doi:10.1080/0284186X.2018.1546057).
19. Guo D, Li M, Chen D, ve ark. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is superior to platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor in advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Future Oncol.* 2019;15(6):625-35. (doi:10.2217/fon-2018-0667).
20. Minkov P, Gulubova M, Chilingirov P, Ananiev J. The Position of Neutrophils-To-Lymphocytes and Lymphocytes-To-Platelets Ratio as Predictive Markers of Progression and Prognosis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(8):1382-6. (doi:10.3889/oamjms.2018.210).