

ORIGINAL ARTICLE

## 非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害剤と プラチナ製剤併用療法の効果予測因子としての炎症性マーカーの検討

角本慎治<sup>1,2</sup>・高山裕介<sup>1</sup>・清家 廉<sup>1</sup>・  
矢野 潤<sup>1</sup>・三島祥平<sup>1</sup>・庄田浩康<sup>1</sup>

### Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors Plus Platinum-based Chemotherapy for Non-small-cell Lung Cancer

Shinji Kakumoto<sup>1,2</sup>; Yusuke Takayama<sup>1</sup>; Ren Seike<sup>1</sup>;  
Jun Yano<sup>1</sup>; Shohei Mishima<sup>1</sup>; Hiroyasu Shoda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Medicine, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background/Aim.** Immune checkpoint inhibitors (ICIs) plus platinum-based chemotherapy is the recommended first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, which biomarkers are useful for predicting the efficacy of ICIs plus chemotherapy is unclear. We therefore explored biomarkers that may predict the progression-free survival (PFS) following treatment with ICIs plus chemotherapy. **Patients and Methods.** We retrospectively reviewed 85 patients with NSCLC who received ICIs plus platinum-based chemotherapy between January 2019 and July 2021. The association between biomarkers and the effect of the therapy on the PFS was investigated. **Results.** Multivariable COX regression analyses revealed that a pretreatment modified Glasgow prognostic score (mGPS) of 2 (hazard ratio [HR]: 1.76,  $p=0.004$ ), an albumin-globulin ratio (AGR)  $<1.4$  (HR: 2.57,  $p=0.016$ ), and an advanced lung cancer inflammation index (ALI)  $<10.1$  (HR: 2.20,  $p=0.041$ ) were associated with a poor PFS. **Conclusion.** The mGPS, AGR, and ALI may be useful predictive factors for ICIs plus platinum-based chemotherapy in NSCLC.

(JLCC. 2023;63:84-90)

**KEY WORDS** — Non-small-cell lung cancer, Biomarker, Combined immunotherapy

Corresponding author: Yusuke Takayama.

Received June 21, 2022; accepted October 5, 2022.

**要旨** — **背景・目的.** ドライバーがん遺伝子変異/転座陰性の進行期非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する一次治療として、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) + プラチナ製剤併用療法が推奨されている。当院での使用経験をもとに併用療法における効果予測因子として有用な炎症性マーカーを探索する。**対象・方法.** 2019年1月から2021年7月までに当院でICI+プラチナ製剤併用療法を行った85例について、炎症性マーカーと治療効果との関係を後方視的に検討した。**結果.** 無増悪生存期間に対する多変量解析の結果、mGPS (modified Glasgow prognostic

score) =2 (hazard ratio [HR] : 1.76,  $p=0.004$ ), AGR (albumin-globulin ratio)  $<1.4$  (HR : 2.57,  $p=0.016$ ), ALI (advanced lung cancer inflammation index)  $<10.1$  (HR : 2.20,  $p=0.041$ ) が独立した効果不良因子となった。**結論.** NSCLC に対するICI+プラチナ製剤併用療法において、mGPS, AGR, ALI は有用な効果予測因子となる可能性がある。

**索引用語** — 非小細胞肺癌, バイオマーカー, 複合免疫療法

<sup>1</sup>広島市立広島市民病院呼吸器内科; <sup>2</sup>広島市立舟入市民病院内科.

論文責任者: 高山裕介.

受付日: 2022年6月21日, 採択日: 2022年10月5日.

## はじめに

進行期非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer : NSCLC) の薬物療法は、免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor : ICI) の登場により大きく変化し、近年ではドライバーがん遺伝子変異/転座陰性の NSCLC に対する一次治療として、ICI を併用した複合免疫療法が重要な治療選択肢となっている。<sup>1</sup> しかし、必ずしもすべての症例で効果が得られるわけではなく、また効果予測因子として確立したものはない。

ICI 単剤療法の予後予測因子としてこれまで NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) や CAR (CRP-to-albumin ratio), AGR (albumin-globulin ratio) など複数の炎症性マーカーの有用性が報告されている。<sup>24</sup> これらの炎症性マーカーは腫瘍性炎症や抗 PD-1 抗体による免疫応答の状態を反映することで治療効果に関連するとされているが、ICI+プラチナ製剤併用療法において検討した報告は少なく、その有用性は明らかではない。そこで本研究では、当院での使用経験をもとに炎症性マーカーの有用性を検討した。

## 対象と調査方法

2019 年 1 月から 2021 年 7 月までに当院で ICI+プラチナ製剤併用療法を行った NSCLC の 85 例について、炎症性マーカーと治療効果、有害事象との関係を後方視的に検討した。

## 評価方法

炎症性マーカーは、NLR, PLR (platelet-to-lymphocyte ratio), CAR, mGPS (modified Glasgow prognostic score), LIPI (lung immune prognostic index), dNLR (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio), PNI (prognostic nutritional index), AGR, ALI (advanced lung cancer inflammation index) を用いた。各炎症性マーカーの定義を Table 1 に示す。また、抗腫瘍効果の判定は改訂版 RECIST ガイドライン (version 1.1) を用い、最良総合効果を評価した。有害事象の発現程度は有害事象共通用語規 準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE) version 5.0 を用いて評価した。

## 統計解析

各炎症性マーカーの cut off 値は、病勢制御率 (disease control rate : DCR) を指標とした ROC (receiver operating characteristic) 曲線を用いて決定し、患者背景や抗腫瘍効果の群間比較には、Fisher の正確検定を用いた。また、効果予測因子の解析は COX 比例ハザードモデルを用いて行った。有意水準は  $p=0.05$  と設定し、すべての統計解析には EZR (version 1.35) を使用した。

## 結 果

### 1. 患者背景

患者背景を Table 2 に示す。年齢中央値は 73 歳 (範囲 : 45~79) であった。Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) は、PS 0, 1 が 96%

**Table 1.** Definition and Cut-off Values of Biomarkers

Variable	Definition	Cut-off value
NLR	neutrophil-to-lymphocyte ratio	3.7
PLR	platelet-to-lymphocyte ratio	289
CAR	CRP/albumin	1.2
mGPS	0: CRP $\leq$ 1.0 mg/dl 1: CRP $>$ 1.0 mg/dl and albumin $\geq$ 3.5 g/dl 2: CRP $>$ 1.0 mg/dl and albumin $<$ 3.5 g/dl	2
LIPI	0: dNLR $\leq$ 3 and LDH $\leq$ 222 1: dNLR $\leq$ 3 or LDH $\leq$ 222 2: dNLR $>$ 3 and LDH $>$ 222	2
PNI	$10 \times$ albumin + $0.005 \times$ lymphocyte	34.6
AGR	albumin/globulin	1.4
ALI	BMI $\times$ albumin/NLR	10.1

NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; CAR, CRP-to-albumin ratio; mGPS, modified Glasgow prognostic score; LIPI, lung immune prognostic index; dNLR, derived neutrophil-to-lymphocyte ratio; LDH, lactate dehydrogenase; PNI, prognostic nutritional index; AGR, albumin-globulin ratio; ALI, advanced lung cancer inflammation index; CRP, C-reactive protein; BMI, body mass index.

**Table 2.** Patients' Characteristics

Characteristics	N = 85
Age; median (range), years	73 (45-79)
Sex; N (%)	
Male	67 (79%)
Female	18 (21%)
Smoking history; N (%)	
Current and former	13 (15%)
Never	72 (85%)
ECOG PS; N (%)	
0	29 (34%)
1	53 (62%)
2	3 (4%)
Histology; N (%)	
Adenocarcinoma	51 (60%)
Squamous	21 (25%)
Others	13 (15%)
Staging; N (%)	
III	3 (4%)
IV	58 (68%)
Postoperative recurrence	24 (28%)
Mutation status; N (%)	
Positive	10 (12%)
Negative	75 (88%)
PD-L1 expression; N (%)	
0%	25 (29%)
1-49%	23 (27%)
≥50%	31 (36%)
Previous chemotherapy; N (%)	
0	76 (89%)
≥1	9 (11%)
Regimen of platinum-based chemotherapy; N (%)	
Pembrolizumab + CDDP (CBDCA) + PEM	49 (58%)
Pembrolizumab + CBDCA + nab-PTX	32 (37%)
Atezolizumab + CBDCA + nab-PTX	4 (5%)

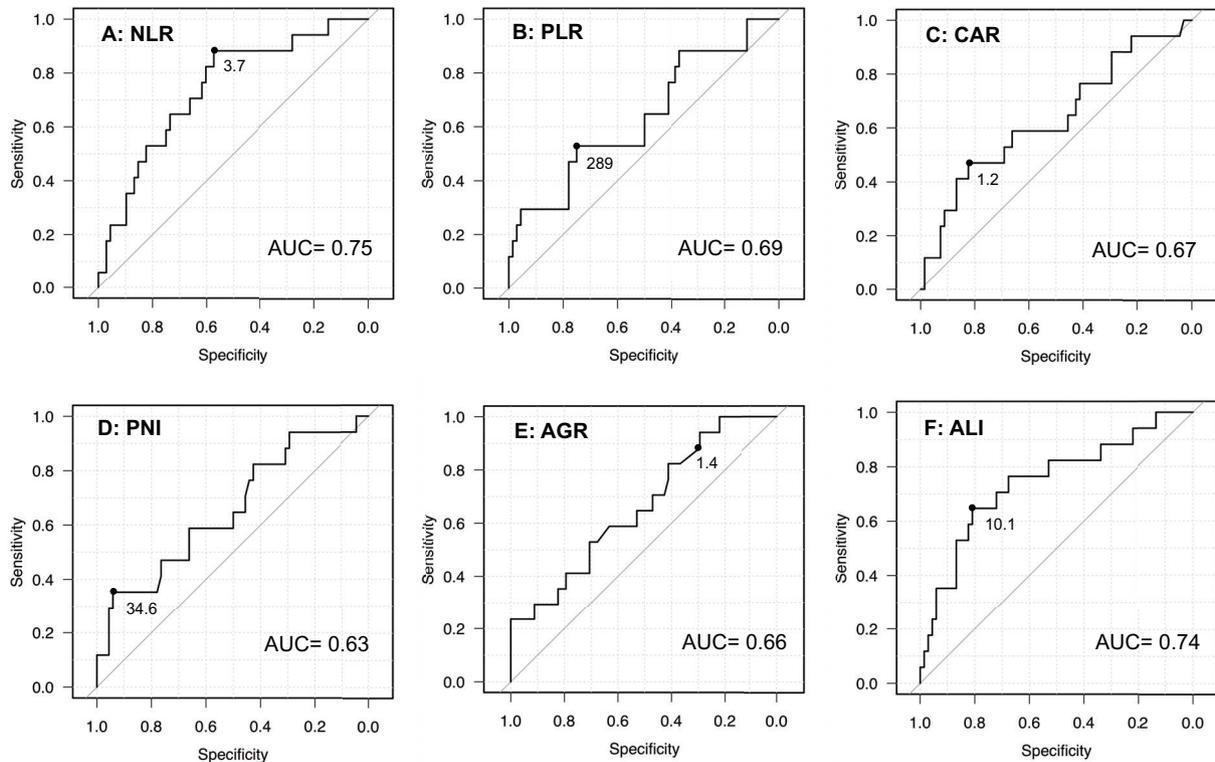
ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PD-L1, programmed death ligand 1; CDDP, cisplatin; CBDCA, carboplatin; PEM, pemetrexed; nab-PTX, nab-paclitaxel.

を占めており、PS 2は3例(4%)であった。ドライバーがん遺伝子変異陽性は10例(12%)あり、そのうち9例では一次治療としてチロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor: TKI)を使用し、二次治療としてICI+プラチナ製剤が投与されていた。併用療法のレジメンはベムブロリズマブ+シスプラチン/カルボプラチン+ペメトレキセドが49例(58%)、ベムブロリズマブ+カルボプラチン+ナブパクリタクセルが32例(37%)、アテゾリズマブ+カルボプラチン+ナブパクリタクセルが4例(5%)であった。

## 2. 各炎症性マーカーと無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) の関連

DCRを指標としたROC曲線を用いて炎症性マーカー

についてcut off値を決定し(Figure 1)、各cut off値によって2群に分けて治療効果に与える影響を検討した。PFSに影響を与える因子に関するCOX比例ハザードモデルを用いた単変量解析では、炎症性マーカーのうちmGPS=2(hazard ratio[HR]: 1.59, 95%信頼区間[CI]: 1.20~2.11, p=0.001)、AGR<1.4(HR: 2.41, 95% CI: 1.24~4.71, p=0.010)、ALI<10.1(HR: 1.86, 95% CI: 1.04~3.33, p=0.036)が有意な効果不良因子であった(Table 3)。また、炎症性マーカーの算出に必要な血液指標の中ではglobulin>4.2(HR: 3.28, 95% CI: 1.55~6.96, p=0.002)が有意な効果不良因子であった。さらに、単変量解析で有意差を認めたこれらの各炎症性マーカーと、ECOG PS, 組織型, 喫煙歴, ドライバーがん遺伝子



**Figure 1.** Receiver operating characteristic curves for the disease control rate. (A) NLR; (B) PLR; (C) CAR; (D) PNI; (E) AGR; (F) ALI. NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; CAR, CRP-to-albumin ratio; PNI, prognostic nutritional index; AGR, albumin-globulin ratio; ALI, advanced lung cancer inflammation index; AUC, area under the curve.

変異の有無, PD-L1 発現率, globulin を独立変数とした多変量解析において, mGPS=2 (HR : 1.76, 95% CI : 1.20~2.59,  $p=0.004$ ), AGR<1.4 (HR : 2.57, 95% CI : 1.19~5.54,  $p=0.016$ ), ALI<10.1 (HR : 2.20, 95% CI : 1.03~4.67,  $p=0.041$ ) が有意な効果不良因子であった (Table 4).

### 3. mGPS, AGR, ALI と DCR の関連

次に PFS に対する多変量解析で有意差を認めた mGPS, AGR, ALI において, 各炎症性マーカーごとに抗腫瘍効果を検討した (Table 5). DCR は mGPS が低値 (=0, 1), 高値 (=2) の群でそれぞれ 86.4%, 65.4% ( $p=0.038$ ), ALI が高値 ( $\geq 10.1$ ), 低値の群 (<10.1) でそれぞれ 90.2%, 54.2% であり ( $p<0.001$ ), mGPS 低値, ALI 高値の群で有意に高かった. また, AGR が高値 ( $\geq 1.4$ ), 低値 (<1.4) の群で DCR はそれぞれ 89.3%, 75.4% であり ( $p=0.160$ ), 有意差は見られなかったものの, AGR が高値の群で高い傾向であった.

### 4. mGPS, AGR, ALI と有害事象の検討

有害事象の発生頻度と炎症性マーカーの関係性について検討を行った. 患者全体において grade 3 以上の有害事象は 50 例 (58.8%) に認め, そのうち頻度の高い有害

事象として好中球減少が 32 例 (37.6%), 貧血が 19 例 (22.3%), 血小板減少が 8 例 (9.4%) であった. Grade 3 以上の有害事象の発生頻度は, mGPS が低値 (=0, 1), 高値 (=2) の群でそれぞれ 59.1%, 73.0% ( $p=0.31$ ), AGR が高値 ( $\geq 1.4$ ), 低値 (<1.4) の群でそれぞれ 62.7%, 66.7% ( $p=0.80$ ), ALI が高値 ( $\geq 10.1$ ), 低値 (<10.1) の群でそれぞれ 54.1%, 70.8% ( $p=0.22$ ) であり, 有害事象の発生頻度に有意差は認めなかった.

また, その中で grade 3 以上の免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) は 12 例 (14.1%) あり, 肺臓炎が 6 例 (7.1%), 副腎不全, 皮疹, 大腸炎, 肝機能障害がそれぞれ 3 例 (3.5%) であった. Grade 3 以上の irAE の発生頻度は mGPS が低値 (=0, 1), 高値 (=2) の群でそれぞれ 11.9%, 19.2% ( $p=0.50$ ), AGR が高値 ( $\geq 1.4$ ), 低値 (<1.4) の群で 14.0%, 14.2% ( $p=1.0$ ), ALI が高値 ( $\geq 10.1$ ), 低値 (<10.1) の群で 8.2%, 29.2% ( $p=0.03$ ) であり, ALI 低値では grade 3 以上の irAE の頻度が高い結果となった.

## 考 察

ICI 単剤療法における炎症性マーカーと予後との関連

**Table 3.** Results of Univariable Analyses of Factors Associated with the Progression-free Survival

Variables	Univariable analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value
NLR	1.50	0.142
( $\geq 3.7$ )	(0.87-2.58)	
PLR	1.79	0.065
( $\geq 289$ )	(0.96-3.33)	
CAR	1.47	0.253
( $\geq 1.2$ )	(0.76-2.82)	
mGPS	1.59	0.001
(=2)	(1.20-2.11)	
LIPI	0.99	0.972
(=2)	(0.68-1.45)	
PNI	0.52	0.094
( $\geq 34.6$ )	(0.25-1.12)	
AGR	2.41	0.010
(<1.4)	(1.24-4.71)	
ALI	1.86	0.036
(<10.1)	(1.04-3.33)	
white blood cell	1.66	0.079
(>8800)	(0.94-2.94)	
neutrophil	1.78	0.062
(>7000)	(0.972-3.24)	
lymphocyte	1.01	0.983
(>1400)	(0.583-1.74)	
platelet	1.19	0.532
(>250000)	(0.69-2.06)	
albumin	0.63	0.177
(>2.9)	(0.32-1.23)	
globulin	3.28	0.002
(>4.2)	(1.55-6.96)	

NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; CAR, CRP-to-albumin ratio; mGPS, modified Glasgow prognostic score; LIPI, lung immune prognostic index; PNI, prognostic nutritional index; AGR, albumin-globulin ratio; ALI, advanced lung cancer inflammation index.

についてはこれまで多数の検討がなされているが、ICI + プラチナ製剤併用療法での報告は少なく、関連について一定の見解は得られていない。今回の我々の検討では、mGPS、AGR、ALI が PFS に関連しており、これらの炎症性マーカーが治療効果予測に有用である可能性が示された。これまで ICI + プラチナ製剤併用療法において同様の報告はなく、貴重な結果と考えられる。

mGPS は血清アルブミン値と CRP 値から分類されるスコアであり、ALI は BMI (body mass index) と血清アルブミン値、NLR により算出されるが、どちらも全身の

栄養状態と腫瘍性炎症を反映したマーカーとされている。<sup>5</sup> 一方、AGR は血清アルブミン値とグロブリン値の比により算出され、悪性腫瘍由来の炎症性サイトカインと栄養状態を反映している。<sup>4</sup> 今回の検討において、mGPS 低値、AGR 高値、ALI 高値の患者群では高い治療効果を認めており、栄養状態や腫瘍性炎症が治療効果に大きく関与していることが考えられる。

これらの群で治療効果が高まった理由は大きく 2 つ考えられる。まず 1 つ目としてアルブミンの関与が挙げられる。アルブミンは腫瘍性の炎症や栄養状態を反映しているが、その他にプロスタグランジン E<sub>2</sub> を介した免疫機序にも関与し、免疫を賦活化させることが知られており、<sup>6,7</sup> このことから血清アルブミン値が高いほど ICI による抗腫瘍効果が高まったと思われる。2 つ目に、腫瘍性炎症が化学療法の効果に与える影響が挙げられる。腫瘍性炎症が高度であるほど腫瘍から産生される IL-6 の発現が多く、<sup>8</sup> 化学療法への抵抗性が高くなることが報告されており、さらにこれらのサイトカインは腫瘍細胞の寿命延長効果を示すことで腫瘍の病勢と化学療法への抵抗性に影響を与えることが知られている。これらの群では腫瘍性炎症が低い状態にあると考えられるため、化学療法への抵抗性は高くなり、十分な抗腫瘍効果が得られたものと思われる。

また、これらの炎症性マーカーと有害事象との関係についても検討を行い、ALI 低値では grade 3 以上の irAE の発生頻度が高い結果となった。過去に辰見らは ICI 単独治療において NLR および PLR が irAE 発現の予測因子となることを示しており、<sup>9</sup> NLR を用いた指標である ALI も irAE の発生に関連性を有している可能性がある。中でも grade 3 以上の重篤な irAE が発生した例では、化学療法の中止やステロイドの全身投与が必要になることで治療効果が十分に得られない場合があり、ALI 低値の群では irAE に関連した機序からも治療効果が低下した可能性があると考えられる。

ALI については本研究と異なる結果が過去に報告されており、Mountzios らは ICI 単剤療法において ALI 高値が全生存期間および奏効率と相関関係にあった一方で、ICI と化学療法の併用療法では関連しなかったことを示している。<sup>10</sup> しかし、この報告では ALI > 18 を高値として分類しており、本研究とは cut off 値が違うことから異なった結果を生じた可能性も考えられる。このように炎症性マーカーの cut off 値は研究ごとに異なる場合も多く、各マーカーの適切な cut off 値を設定することも今後の課題である。

本研究にはいくつかの限界がある。単施設でのランダム化されていない後方視的な研究であり、患者選択や情報収集においてバイアスを生じていた可能性がある。さ

**Table 4.** Results of Multivariable Analyses of Factors Associated with the Progression-free Survival

Variables	Univariable analysis		Multivariable analysis					
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Hazard ratio (95% CI)	p-value
ECOG PS (= 1, 2)	1.63 (0.90-2.94)	0.107	1.16 (0.58-2.32)	0.672	1.32 (0.68-2.55)	0.410	1.34 (0.67-2.68)	0.407
Histology (= squamous)	1.97 (1.10-3.53)	0.022	1.89 (0.84-4.26)	0.123	1.98 (0.88-4.50)	0.100	2.34 (1.02-5.36)	0.045
Smoking history (= current and former)	1.08 (0.46-2.54)	0.861	1.40 (0.45-4.31)	0.554	2.14 (0.62-7.44)	0.230	1.77 (0.57-5.45)	0.322
Mutation status (= positive)	1.45 (0.61-3.44)	0.405	3.22 (1.09-9.51)	0.034	2.96 (0.90-9.76)	0.074	3.35 (1.10-10.24)	0.034
PD-L1 expression ( $\geq 50\%$ )	0.84 (0.62-1.13)	0.244	0.67 (0.46-0.96)	0.031	0.71 (0.51-1.00)	0.050	0.75 (0.53-1.04)	0.088
globulin ( $> 4.2$ )	3.28 (1.55-6.96)	0.002	1.13 (0.34-3.70)	0.838	1.14 (0.34-3.80)	0.834	1.48 (0.46-4.79)	0.511
mGPS (= 2)	1.59 (1.20-2.11)	0.001	1.76 (1.20-2.59)	0.004				
AGR ( $< 1.4$ )	2.41 (1.24-4.71)	0.010			2.57 (1.19-5.54)	0.016		
ALI ( $< 10.1$ )	1.86 (1.04-3.33)	0.036					2.20 (1.03-4.67)	0.041

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PD-L1, programmed death ligand 1; mGPS, modified Glasgow prognostic score; AGR, albumin-globulin ratio; ALI, advanced lung cancer inflammation index.

**Table 5.** Summary of Responses

	mGPS = 0, 1 (N = 59)	mGPS = 2 (N = 26)	p-value	AGR $\geq 1.4$ (N = 28)	AGR $< 1.4$ (N = 57)	p-value	ALI $\geq 10.1$ (N = 61)	ALI $< 10.1$ (N = 24)	p-value
PR	31 (52.5%)	11 (42.3%)	0.482	16 (57.1%)	26 (45.6%)	0.362	35 (57.3%)	7 (29.2%)	0.029
SD	20 (33.9%)	6 (23.1%)	0.445	9 (32.1%)	17 (29.8%)	1.000	20 (32.8%)	6 (25.0%)	0.604
PD	8 (13.6%)	8 (30.8%)	0.076	3 (10.7%)	13 (22.8%)	0.243	6 (9.8%)	10 (41.7%)	0.002
NE	0 (0%)	1 (3.8%)	1.000	0 (0%)	1 (1.8%)	1.000	0 (0%)	1 (4.2%)	1.000
RR	31 (52.5%)	11 (42.3%)	0.482	16 (57.1%)	26 (45.6%)	0.362	35 (57.4%)	7 (29.2%)	0.029
DCR	51 (86.4%)	17 (65.4%)	0.038	25 (89.3%)	43 (75.4%)	0.160	55 (90.2%)	13 (54.2%)	$< 0.001$

PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not examined; RR, response rate; DCR, disease control rate; mGPS, modified Glasgow prognostic score; AGR, albumin-globulin ratio; ALI, advanced lung cancer inflammation index.

らに、観察期間が短いため長期的な予後に関しては判断できない。また、本研究は効果予測因子の候補を探索したに過ぎず、これらの炎症性マーカーを確立させるには別の対象集団において再現性の検証を行う必要があり、今後のエビデンス構築が期待される。

## 結語

NSCLC に対する ICI + プラチナ製剤併用療法において mGPS, AGR, ALI は PFS に関連しており、有用な効果予測因子となる可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2021年版. 東京: 金原出版; 2021.
2. Fukui T, Okuma Y, Nakahara Y, Otani S, Igawa S, Katagiri M, et al. Activity of nivolumab and utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for advanced non-small-cell lung cancer: a prospective observational study. *Clin Lung Cancer*. 2019; 20:208-214.e2.
3. Inoue T, Tamiya M, Tamiya A, Nakahama K, Taniguchi Y, Shiroyama T, et al. Analysis of early death in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with Nivolumab. *Clin Lung Cancer*. 2018;19:e171-e176.

4. Leung EY, Scott HR, McMillan DC. Clinical utility of the pretreatment Glasgow prognostic score in patients with advanced inoperable non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7:655-662.
5. Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Mimae T, et al. Albumin-globulin ratio is a predictive biomarker of antitumor effect of anti-PD-1 antibody in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020;25:74-81.
6. Yao C, Sakata D, Esaki Y, Li Y, Matsuoka T, Kuroiwa K, et al. Prostaglandin E2-EP4 signaling promotes immune inflammation through Th1 cell differentiation and Th17 cell expansion. *Nat Med.* 2009;15:633-640.
7. Choe WH, Baik SK. Prostaglandin E2 -mediated immunosuppression and the role of albumin as its modulator. *Hepatology.* 2015;61:1080-1082.
8. Kinoshita T, Ito H, Miki C. Serum interleukin-6 level reflects the tumor proliferative activity in patients with colorectal carcinoma. *Cancer.* 1999;85:2526-2531.
9. 辰見明俊, 前川裕希, 小森由理子, 山本克己, 濱口常男, 高橋一栄, 他. ニボルマブによる重篤な免疫関連有害事象の発現予測因子としての好中球・リンパ球比および血小板・リンパ球比の有用性. *医療薬学.* 2020;46:331-339.
10. Mountzios G, Samantas E, Senghas K, Zervas E, Krisam J, Samitas K, et al. Association of the advanced lung cancer inflammation index (ALI) with immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2021;6:100254.