

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.23.042

外周血中常见血液学参数对乳腺癌预后评估价值的研究进展*

陈力 孔祥溢 方仪[△] 王靖[△]

(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 乳腺外科 北京 100021)

摘要:在世界范围内,乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤,严重危害人民健康。最近的流行病学和临床研究发现炎症反应与乳腺肿瘤有着一定的联系。炎症构成肿瘤微环境的一部分,炎症细胞的变化影响着肿瘤的进展,包括乳腺癌细胞增殖,侵袭,免疫力降低,转移等。检验外周静脉血中的白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板以及衍生出的中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、派生中性粒细胞/淋巴细胞(d-NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)等可以反映许多恶性肿瘤细胞的炎症状态。深入研究外周血中常见的标记物与乳腺癌的治疗及预后的关系,为临床医师提供有价值的参考信息,将具有重要的临床意义和应用前景。本文就外周血中常见的标记物进行相关论述,以期对乳腺癌的治疗及预后提供一个新的方法。
关键词:乳腺癌;预后;中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR);血小板/淋巴细胞比值(PLR);淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)
中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)23-4582-04

The Research Progress on the Prognostic Value of the Common Hematological Parameters in Peripheral Venous Blood in Breast Cancer*

CHEN Li, KONG Xiang-yi, FANG Yi[△], WANG Jing[△]

(Department of Breast Surgical Oncology, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, China)

ABSTRACT: Breast carcinoma is one of the most malignant tumors, severely influencing the physical and mental health of people. The latest epidemiological and clinical studies have found that breast tumor and inflammation were determinate relationships with each other. Inflammation is an essential component of the tumor microenvironment, and the change of inflammatory cell might influence tumor progression, such as neoplastic cell proliferation, migration, invasion, collapse of antitumor immunity, metastasis and so forth. Peripheral blood tests at the time of diagnosis and treatment can reflect inflammatory conditions within the neoplasm. Evaluation of peripheral blood parameters including white blood cell, neutrophil, lymphocyte, monocyte, platelet counts, as well as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), derived neutrophil-lymphocyte ratio (d-NLR) (neutrophil count divided by the result of white blood cell count minus neutrophil count), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-monocyte ratio (LMR), which are indicators of systematic inflammatory response, have been widely proposed as prognostic factors for many malignancies. To intensive study the relationship between the common markers in peripheral blood and the treatment or prognosis of breast cancer will have critical clinical significance and application prospect, and can provide useful information for the clinicians. Here we review the research progress in the prognostic role of the peripheral blood in breast cancer, and to provide a new method for the treatment and prognosis of breast cancer.

Key words: Breast cancer; Prognosis; Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR); Platelet to lymphocyte ratio (PLR); Lymphocyte to monocyte ratio (LMR)

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)23-4582-04

前言

在世界范围内,乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤之一,严重影响人民生活质量和危害身体健康,已成为当前社会的重大公共卫生问题^[1]。全球每年约有100万余例新发乳腺癌患者,发

病年龄趋于年轻化^[2]。国家癌症中心数据显示,沿海发达城市乳腺癌的发病率呈快速上升趋势,预计未来我国绝经后妇女乳腺癌发病率可达100/100,000^[3]。有研究表明^[4,5],一些免疫学和组织学指标与乳腺癌的预后有着密切的关系,但是获得这些指标费时费力,而且比较昂贵,大大限制了其在临床的应用。最近的

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81872160);北京市自然科学基金重点项目(7191009)

作者简介:陈力(1990-),男,博士研究生,研究方向:乳腺疾病的基础与临床研究,电话:18813151045, E-mail: cswtth@163.com

△ 通讯作者:王靖, E-mail: wangjing@cicams.ac.cn; 方仪, E-mail: fangyi@cicams.ac.cn

(收稿日期:2019-05-23 接受日期:2019-06-18)

流行病学和临床研究发现炎症反应与乳腺肿瘤有着一定的联系^[6]。炎症构成肿瘤微环境的一部分,炎性细胞的变化影响着肿瘤的进展,包括乳腺癌细胞增殖,侵袭,免疫力降低,转移等^[8,9]。肿瘤炎症反应可能是一个潜在治疗肿瘤的靶点。检验外周静脉血中的白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板以及衍生出的 NLR、d-NLR、PLR、LMR 等可以反映许多恶性肿瘤细胞的炎症状态^[10,11]。可见这些外周血中常见标志物与乳腺癌患者的治疗及预后有关,但是其具体作用机制尚不清楚。目前乳腺癌的诊断以粗针穿刺及病理检查作为金标准,辅助 B 超、目标、乳腺 MR 等影像学检查,相对而言,外周血常规检查具有简便、可操作性强、便宜等特点,具有更好的推广性。因此,深入研究外周血中常见的标记物与乳腺癌患者的治疗及预后的关系,为临床医师提供有价值的参考,将具有重要的临床意义和应用前景。本文对外周血中常见的标记物进行论述分析,为乳腺癌的治疗及预后判断提供一定的参考依据。

1 外周血中常见血液学参数

外周血中常见的血液学参数主要包括白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、C-反应蛋白、血小板、D-二聚体和血浆纤维蛋白降解产物等,可用于多种肿瘤的预后判断,并提供相关的参考依据。

1.1 白细胞

白细胞分类共计五种,分别为中性粒细胞、嗜酸性细胞、嗜碱性细胞、淋巴细胞及单核细胞。其总数的增多或减少受中性粒细胞数量的影响较大,淋巴细胞也会引起白细胞数量的改变。目前关于白细胞在乳腺癌中的研究并不多,多数研究指出,白细胞主要是因外周血中中性粒细胞和淋巴细胞的变化而发生相应的变化^[12,13]。

1.2 中性粒细胞

中性粒细胞数量增多可引起白细胞总数增多。在正常情况下,外周血白细胞和中性粒细胞 24 小时内处于动态变化,清晨较低,下午较高。怀孕或分娩,超负荷运动或劳动,淋浴或饱餐,寒冷或炎热等均可使白细胞和中性粒细胞暂时性升高。在病理情况下,中性粒细胞升高以急性感染、严重外伤、血细胞破坏、出血、急性中毒、恶性肿瘤等多见;中性粒细胞降低以革兰阴性杆菌感染、血液系统疾病、生物物理化学因素损伤、自身免疫性疾病等多见。有研究表明,肿瘤相关中性粒细胞可促进肿瘤的发展^[14]。Xue LB 等^[15]研究发现术前中性粒细胞升高,患者预后要差,生存期短。

1.3 淋巴细胞

在正常情况下,淋巴细胞增多以儿童多见。在婴儿出生时,淋巴细胞占 35%,粒细胞占 65%;4 至 6 天淋巴细胞可达 50%,与粒细胞数量大致相等;4 至 6 岁时,淋巴细胞所占比例降低,粒细胞所占比例增加,接近成人水平。淋巴细胞病理性增多以感染性疾病、急性和慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤及移植排斥反应常见;淋巴细胞病理性减少以放射线损伤、免疫缺陷性疾病、丙种球蛋白缺乏等多见。研究指出,肿瘤浸润淋巴细胞变化与胃癌预后有关^[16]。

1.4 单核细胞

生理情况下,单核细胞增多以婴幼儿时期多见。病理性增多以感染、血液病等多见。Huang JJ 等^[17]发现外周血单核细胞

可影响恶性肿瘤的进展,是肿瘤发生的一个相关因素。Goto W 等^[18]研究发现单核细胞和淋巴细胞的变化,淋巴细胞与单核细胞比率是乳腺癌预后的独立因素,可影响患者的无病生存时间。

1.5 C-反应蛋白

C-反应蛋白(CRP)是一种急性时相蛋白,具有敏感性高等特点的一种炎性和组织损伤标记物。CRP 在外周血中增高常见于感染、组织损伤及慢性炎症性疾病。在各类肿瘤患者外周血中,CRP 会有不同程度的增高。外周血中 CRP 的变化与乳腺癌发生和进展有着一定的联系^[19]。作为一个非特异蛋白,CRP 具有很多功能,检测方法简便,对肿瘤患者术后的生存可能起到一定的预测和评估作用。

1.6 血小板

血小板增多主要见于两种情况,即原发性增多和反应性增多。原发性增多以骨髓增生性疾病多见;反应性增多以急性感染、急性溶血及肿瘤性疾病多见。血小板减少主要见于血液系统性疾病、脾肿大、血液被稀释等情况。肿瘤的发生往往伴随血小板的增多,而进一步会导致弥散性血管内凝血,引发肿瘤的转移,这在胃癌、结肠癌、肺癌、肾癌、前列腺癌等肿瘤中均有发现^[20]。Johnson KE 等^[21]研究发现血小板通过诱导肿瘤细胞摄取 IL-8,进而促进乳腺癌发生远处转移。血小板可促使炎症反应的发生和发展,进而刺激炎性因子产生。

1.7 D-二聚体和血浆纤维蛋白降解产物

D-二聚体(D-dimer)阳性以肺血栓栓塞和深静脉血栓形成多见。血浆纤维蛋白降解产物(FDPs)阳性或增高主要见于原发性纤溶和继发性纤溶,而继发性纤溶以弥漫性血管内凝血、恶性肿瘤、肺血栓栓塞、器官移植排斥反应、血液系统疾病、溶血栓治疗多见。有研究指出 D-二聚体的水平与乳腺癌的发生有关,是乳腺癌预后的一个独立因素,并与乳腺癌的远处转移有关^[22]。Leviton N 等^[23]指出肿瘤患者发生血栓栓塞是正常人的 6 倍,血栓栓塞可导致血液高凝、血管内皮损伤及血液流动缓慢。

2 外周血中常见血液学参数相关比值

单一的外周血液学参数对乳腺癌患者预后有一定的研究价值。近年来越来越多的研究开始关注不同血液学参数进行相关比值的研究,以期进一步了解其与乳腺癌预后的关系。肿瘤细胞释放多种炎性物质,引起细胞损伤、DNA 突变,影响肿瘤微环境的变化,进而增强肿瘤细胞的增殖能力和侵袭能力。在细胞微环境中,不同的炎性细胞和细胞外基质相互作用,也可影响肿瘤发生和发展。

2.1 中性粒细胞与淋巴细胞的比值

在临床一线治疗,外周血中性粒细胞水平可用来反应全身炎症反应情况。淋巴细胞是肿瘤特异性免疫反应的重要组成部分,对肿瘤细胞起着免疫监视和杀灭的作用。多数研究表明,术前中性粒细胞与淋巴细胞的比值 (Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 偏高表示乳腺癌患者预后较差,可作为乳腺癌预后的一个独立因素。Elyasina F 等^[24]研究表明,NLR 与乳腺癌的 TNM 分期有关,对乳腺癌的预后有一定的参考价值,同时 NLR 值偏高预示预后不佳。一项荟萃分析研究显示,NLR 与乳腺癌的预后有关,其值偏高者,术后 DFS 和 OS 的生存时间短,预后相对较差^[25]。NLR 值偏高可能与淋巴结转移及转移数目有关,其淋巴结转移发生率较正常人高 1.7 倍^[26]。NLR 升高的机制可

解释为淋巴细胞相对减少,中性粒细胞相对增多,使得细胞微环境平衡状态被打破,炎症反应向着肿瘤的方向发生和发展,进而导致患者预后差。本研究也发现这一可能机制正好能解释 NLR 值偏高者,肿瘤患者预后差的原因。

2.2 淋巴细胞与单核细胞的比值

单核细胞和中性粒细胞均是由粒-单核系祖细胞分化而来,其对炎症的发生有着类似的作用。单核细胞通过巨噬细胞可产生多种炎性介质,如血管内皮生长因子、表皮生长因子、肿瘤坏死因子等,进而促进肿瘤细胞生长和血管生成^[27]。Marí n Hernández C 等^[28]研究指出,接受新辅助化疗的乳腺癌患者,术前淋巴细胞与单核细胞的比值(Lymphocyte to monocyte ratio, LMR)与乳腺癌的预后有关,其值偏高者,术后生存时间长,预后相对较好。Hu RJ 等^[29]研究指出,术前 LMR 与乳腺癌患者的 DFS 和 OS 有关,可用于乳腺癌预后的一个参考指标,其值偏高者,预后较好。本研究也发现 LMR 值偏高者,肿瘤患者的预后相对其值偏低者要好,这跟淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫机制可能相关。

2.3 血小板与淋巴细胞的比值

肿瘤发生常伴有血小板增多,血小板本身也可影响肿瘤发生和发展。肿瘤患者的血液多数表现为高凝状态,高血小板与淋巴细胞的比值(Platelet to lymphocyte ratio, PLR)通常提示肿瘤患者预后不好。Cuello-López J 等^[30]研究指出,PLR 是乳腺癌患者接受新辅助化疗的一个有效预测因素,其值偏高者,pCR 缓解率低。Vernieri C 等^[31]研究指出,PLR 是三阴性乳腺癌接受新辅助化疗后的一个预测指标,也是患者是否从中获益的一个有效参考指标。Yersal Ö 等^[32]研究指出,PLR 与淋巴结阳性转移率呈正相关,其值越高者,淋巴结阳性转移率愈高。本研究也发现 PLR 值偏高者,肿瘤患者的预后总体较差,这跟血小板的作用机制可能相关,肿瘤血液多数呈高凝状态。

3 外周血中常见血液学参数相关比值联合应用

3.1 NLR 和 LMR/MLR

有研究表明,NLR 和 LMR 可为胰腺癌的预后提供参考信息,术前高 NLR 和低 LMR 是胰腺癌预后的独立因素,并且 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞均较正常低两倍^[33]。Song X 等^[34]研究发现,在泌尿系统肿瘤中,NLR 和 LMR 与膀胱癌预后的独立因素。而目前将 NLR 和 LMR/MLR 联合应用于乳腺癌的预后判断报道少见,未来可进一步研究二者联合对乳腺癌预后的影响。

3.2 NLR 和 PLR

Graziano V 等^[35]研究发现,在接受新辅助化疗的乳腺癌患者中,联合 NLR 和 PLR,低 NLR 和低 PLR 可提高对化疗的敏感性,而高 NLR 和 PLR 对化疗效果不明显,术后预后相对较差。Sun X 等^[36]研究采用积分形式,对于 I 期和 II 期胃癌患者的 NLR 和 PLR 联合进行研究,两项均降低为 0 分,其中一项增高为 1 分,两项均增高为 2 分,此项研究指出,NLR 和 PLR 均高者,术后预后差,总生存时间缩短。Wang F 等^[37]研究指出,在不可切除的胃癌患者中,联合 NLR 和 PLR,低 NLR 和低 PLR 可提高对化疗的敏感性,而高 NLR 和 PLR 对化疗效果不明显,术后预后差。同时,本研究发现 NLR 和 PLR 可有效预测肿瘤的预后,其值偏高者,术后生存时间相对短于其值偏低者,整体预

后差。

3.3 NLR、PLR、LMR/MLR 等联合应用

B Losada 等^[38]研究指出,将 NLR、PLR、LMR、NMR 联合应用于乳腺癌的预后研究,PLR 可作为乳腺癌的独立预后因素,PLR 值偏高者,其 DFS 生存时间短,患者预后较差。Ying HQ 等^[39]将 NLR、d-NLR、PLR 和 LMR 联合应用于结肠癌的预后研究,发现只有 NLR 是结肠癌的独立预后因素,其值偏高患者预后越差。Pang W 等^[40]研究指出,NLR 和 PLR 能有效预测淋巴结转移,可作为胃癌患者预后的一个独立因素。联合这些标志物进行综合评估乳腺癌预后,我们发现高 NLR、高 PLR 均是乳腺癌患者预后的不利因素,术后生存时间均会缩短。

4 外周血中常见血液学参数的研究价值和局限性

外周血中常见血液学参数用于评估乳腺癌患者的预后,具有简便性、可重复性等优点,可为不同层次的医院提供一个参考,符合中国医疗资源不平衡的现状。但是目前关于这些指标的研究缺乏统一的研究标准,并且大规模的多中心、大宗样本不均衡等少见。同时,这些指标与乳腺癌发生具体作用机制尚不清楚,还需进行深层次的研究。

5 总结与展望

综述上述,我们发现中性粒细胞、淋巴细胞、NLR、LMR、PLR 等指标对乳腺癌的预后及诊断可提供有价值的信息,尤其是淋巴结转移和预后判断两方面。外周血检验是临床常见的检测手段,十分方便,价格便宜,具有可重复性等特点,较影像学检查、病理学检查及血液标志物等研究更便利和价格低廉。因此,随着医学的进一步发展和研究深入,外周血常见参数对乳腺癌的预后将有着很好的发展前景,患者将从中获益。

参考文献(References)

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- [3] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(1): 1-10
- [4] Harano K, Kogawa T, Wu J, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor in inflammatory breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 166(3): 819-832
- [5] Jeong H, Hwang I, Kang SH, et al. Tumor-associated macrophages as potential prognostic biomarkers of invasive breast cancer [J]. J Breast Cancer, 2019, 22(1): 38-51
- [6] Li QX, Shi DJ, Zhang LX, et al. Association of body mass and systemic immune-inflammation indices with endocrine therapy resistance in luminal breast cancers [J]. J Int Med Res, 2019, 47 (5): 1936-1947
- [7] Xu J, Ni C, Ma C, et al. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with ER and PR in breast cancer patients and their changes after neoadjuvant chemotherapy [J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19(8): 989-996
- [8] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140: 883-899
- [9] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?

- [J]. *Lancet*, 2001, 357: 539-545
- [10] Borsig L, Wolf MJ, Roblek M, et al. Inflammatory chemokines and metastasis-tracing the accessory [J]. *Oncogene*, 2014, 33 (25): 3217-3224
- [11] Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumors, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11): 759-771
- [12] Park B, Lee HS, Lee JW, et al. Association of white blood cell count with breast cancer burden varies according to menopausal status, body mass index, and hormone receptor status: a case-control study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5762
- [13] Lohman AC, Vanrijn I, Lindhardt CL, et al. Preliminary results from a prospective study comparing white blood cell and neutrophil counts from a laboratory to those measured with a new device in patients with breast cancer[J]. *In Vivo*, 2018, 32(5): 1283-1288
- [14] Mouchemore KA, Anderson RL, Hamilton JA. Neutrophils, G-CSF and their contribution to breast cancer metastasis [J]. *FEBS J*, 2018, 285(4): 665-679
- [15] Xue LB, Liu YH, Zhang B, et al. Prognostic role of high neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(1): e13842
- [16] Lee M, Park IA, Heo SH, et al. Association between p53 expression and amount of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer[J]. *J Pathol Transl Med*, 2019, 53(3): 180-187
- [17] Huang JJ, Li YJ, Xia Y, et al. Prognostic significance of peripheral monocyte count in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 222
- [18] Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, et al. Predictive value of lymphocyte to monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1137
- [19] Elabd E, Elsheikh M, Zaky S, et al. Plasma TuM2-PK correlates with tumor size, CRP and CA 15-3 in metastatic breast carcinomas; short versus long term follow up study of the Egyptian breast cancer patients[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 20(2): 123-133
- [20] Matowicka KJ, Kamocki Z, Polićska B, et al. Platelets and inflammatory markers in patients with gastric cancer[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 401623
- [21] Johnson KE, Ceglowski JR, Roweth HG, et al. Aspirin inhibits platelets from reprogramming breast tumor cells and promoting metastasis[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(2): 198-211
- [22] S H, Sringeri RR, Chandra PS. Role of plasma D-dimer levels in breast cancer patients and its correlation with clinical and histopathological stage[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2018, 9(3): 307-311
- [23] Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1999, 78(5): 285-291
- [24] Elyasinia F, Keramati MR, Ahmadi F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in different stages of breast cancer [J]. *Acta Med Iran*, 2017, 55 (4): 228-232
- [25] Ethier JL, Desautels D, Templeton A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 2
- [26] Zhang XJ, Liu YG, Shi XJ, et al. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2015, 21: 84-91
- [27] Diazmontero CM, Finke J, Montero AJ. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: therapeutic, predictive, and prognostic implications[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(2): 174-184
- [28] Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez PJ, et al. Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(4): 476-483
- [29] Hu RJ, Liu Q, Ma JY, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts breast cancer outcome: A meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 1-6
- [30] Cuello-López J, Fidalgo-Zapata A, López-Agudelo L, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a predictive factor of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207224
- [31] Vernieri C, Mennitto A, Prisciandaro M, et al. The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8703
- [32] Yersal Ö, Çetinküinar S, Aktimur R, et al. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios are not different among breast cancer subtypes[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(8): 2227-2231
- [33] Sierzega M, Lenart M, Rutkowska M, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios reflect immune cell population rearrangement in resectable pancreatic cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(3): 808-815
- [34] Song X, Zhang GM, Ma XC, et al. Comparison of preoperative neutrophil to lymphocyte, lymphocyte to monocyte, and platelet to lymphocyte ratios in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma undergoing radical nephroureterectomy [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 1399-1407
- [35] Graziano V, Grassadonia A, Iezzi L, et al. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. *Breast*, 2019, 44: 33-38
- [36] Sun X, Liu X, Liu J, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I-II gastric cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1): 57
- [37] Wang F, Liu ZY, Xia YY, et al. Changes in neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios after chemotherapy correlate with chemotherapy response and prediction of prognosis in patients with unresectable gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(6): 3411-3418
- [38] Losada B, Guerra JA, Malón D, et al. Pretreatment neutrophil lymphocyte, platelet lymphocyte, lymphocyte monocyte, and neutrophil monocyte ratios and outcome in elderly breast cancer patients [J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2018
- [39] Ying HQ, Deng QW, He BS, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(12): 305
- [40] Pang W, Lou N, Jin C, et al. Combination of preoperative platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte rates and tumor-related factors to predict lymph node metastasis in patients with gastric cancer[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(5): 493-502