Klinik Araştırma

Meme Kanseri Hastalarında Nötrofil Lenfosit Oranının Perikard Efüzyonu Varlığı ile İlişkisi

Uzm. Dr. Eser AÇIKGÖZ*, Doç. Dr. Sadık Kadri AÇIKGÖZ**, Prof. Dr. Ülkü YALÇINTAŞ ARSLAN***, Uzm. Dr. İmran CEREN*, Doç. Dr. Fatma BUĞDAYCI BAŞAL***, Uzm. Dr. Gülnihal TUFAN***

Öz

Amaç: *Perikard efüzyonu kanser hastalarında kötü prognozla ilişkilidir. Nötrofil/lenfosit oranı perikardit reküransını ve meme kanseri prognozunu gösterebilen bir enflamatuvar belirteçtir. Bu çalışmada meme kanseri hastalarında perikard efüzyonu varlığı ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.*

Gereç ve Yöntem: *Onkoloji kliniğinin rutin prosedürü gereği kardiyoloji polikliniğine başvuran 1060 ardışık meme kanseri hastası çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalar ekokardiyografi yapılarak perikard efüzyonu saptananlar ve saptanmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Nötrofil/lenfosit oranı ile perikard efüzyonu arasındaki ilişki lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.*

Bulgular: *Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 52,83 olup 87'sinde (%8,2) perikard efüzyonu izlendi. Perikard efüzyonu saptanan hastalarda kanser evresi, radyoterapi öyküsü ve nötrofil/lenfosit oranı anlamlı olarak daha yüksekti. ROC analizi, nötrofil/lenfosit oranı için 2,60 değerinin perikard efüzyonunu tahmin ettirmede %68,4 duyarlı ve %66,2 özgün olduğunu gösterdi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, nötrofil/lenfosit oranı (OR: 2,569, p<0,001) ve radyoterapi öyküsünün (OR: 2,012, p=0,001) mevcut hasta grubunda perikard efüzyonu varlığının bağımsız öngördürücüleri olduğunu ortaya koydu.*

Sonuç: *Meme kanseri hastalarında artmış nötrofil/lenfosit oranı, meme kanserinde kötü prognoz göstergesi olan perikard efüzyonu varlığının bağımsız bir öngördürücüsüdür.*

Anahtar Kelimeler: *Meme kanseri, Nötrofil/lenfosit oranı, Perikard efüzyonu*

Association of Lymphocyte to Lymphocyte Ratio with Pericardial Effusion in Breast Cancer Patients

Abstract

Objective: *Pericardial effusion is associated with poor prognosis in breast cancer patients. Neutrophil to lymphocyte ratio is an inflammatory marker which can show recurrence in idiopathic pericarditis and prognosis in breast cancer. In this study, association between neutrophil to lymphocyte ratio and pericardial effusion in breast cancer patients is investigated.*

Material and Methods: *1060 consecutive breast cancer patients which were examined in outpatient cardiology clinic as a part of routine oncologic follow up were enrolled and grouped according to presence of pericardial effısion in echocardiography. Association of neutrophil to lymphocyte ratio and pericardial effusion was investigated by using multivariate logistic regression analysis.*

Results: *Mean age of the participants was 52.83 and 87 of them (8.2%) had pericardial effusion. Cancer grade, rate of radiotherapy history and neutrophil to lymphocyte ratio were higher in patients with effusion. A ROC analysis revealed that at a cut-point of 2.60, neutrophil to lymphocyte ratio predicts pericardial effusion with 68.4 sensitivity and 66.2% specificity. Multivariate logistic regression analysis showed that neutrophil to lymphocyte ratio (OR: 2.569, p<0.001) and radiotherapy history (OR: 2.012, p=0.001) were independent predictors of pericardial effusion in breast cancer patients.*

Conclusion: *Neutrophil to lymphocyte ratio is an independent predictor of the presence of pericardial effusion which is an indicator of poor prognosis in breast cancer patients.*

Keywords: *Breast cancer, Neutrophil to lymphocyte ratio, Pericardial effusion*

** Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara*
*** Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara*
****Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği, Ankara*
Yazışma Adresi: Eser Açıkgöz, Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Demetevler Vatan Cd. 06200 Yenimahalle, Ankara. e-posta: dreacikgoz@gmail.com
Geliş Tarihi: 27.12.2021, Revize Tarihi: 12.01.2022, Kabul Tarihi: 08.02.2022
ORCID No: EA: 0000-0002-1775-1885, SKA: 0000-0001-8241-4642, ÜYA: 0000-0001-5279-0903, İC: 0000-0003-0044-7681
FBB: 0000-0003-3562-2670, GT: 0000-0003-2492-3937

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: *Açıkgöz E. Açıkgöz SK. Yalçıntaş Arslan Ü. Ceren İ. Buğdaycı Başal F. Tufan G. Meme Kanseri Hastalarında Nötrofil Lenfosit Oranının Perikard Efüzyonu Varlığı ile İlişkisi. MN Kardiyoloji. 2022;29(2):80-85*

Copyright©:2022 Açıkgöz ve ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

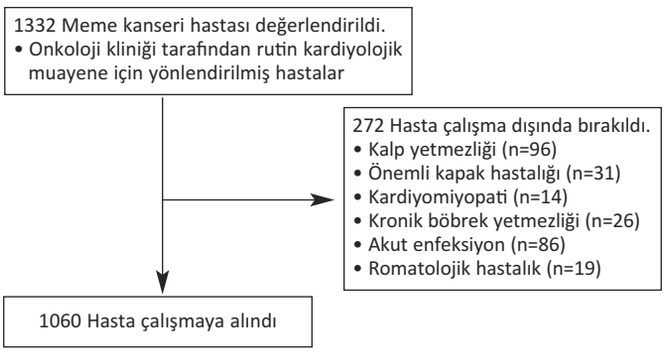
Perikard efüzyonu kanserin sık bir komplikasyonu olup, bu hastalarda kötü prognozla ilişkilidir.[1] Meme kanseri, kadınlarda deri kanseri olmayan en sık invazif kanser türü ve ikinci sık ölüm nedeni olup; akciğer kanserinden sonra perikard efüzyonunun en sık görüldüğü kanser türüdür.[2,3]

C-reaktif protein (CRP) gibi enflamatuvar belirteçler, geleneksel olarak perikardit tanısı ve hastalık aktivitesininin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.[4] Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) daha yeni bir sistemik enflamasyon göstergesi olup, bir çalışmada perikardit reküransı ve tamponat gelişimini CRP'den daha iyi gösterdiği bulunmuştur.[3] Nötrofil/lenfosit oranı aynı zamanda meme kanseri de dahil olmak üzere birçok tümörde değeri gösterilmiş bir prognoz göstergesidir.[5,6] Bununla birlikte kanser hastalarında enflamatuvar belirteçlerin perikard efüzyonunu öngördürebileceğini gösteren bir çalışma yoktur. Bu nedenle, meme kanseri hastalarında NLO ile perikard efüzyonu varlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla mevcut çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında, meme kanseri tanısı olup onkoloji kliniğinin rutin prosedürü gereği kardiyoloji polikliniğine başvuran 1.332 ardışık hasta ileriye yönelik olarak değerlendirildi. Bilinen kalp yetmezliği, hafif derecede kapak yetmezliği dışında kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopati, kronik böbrek yetmezliği, akut enfeksiyonu ve romatolojik hastalığı olan 272 hasta çalışma dışında bırakıldı ve geriye kalan 1060 hasta çalışma popülasyonunu oluşturdu (Şekil 1). Çalışma, kurumsal etik kurul tarafından onaylandı (05.04.2017/26) ve hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur alındı.

Hastaların kardiyovasküler risk faktörleri ve demografik özellikleri dahil olmak üzere tıbbi özgeçmişleri kaydedildi. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı (Artida, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japonya). Diyastol sonunda epikard ve perikard arasında kalan EKO'dan arınmış alan perikard efüzyonu olarak tanımlandı. Sağ ventrikül komşuluğunda izole EKO'dan arınmış alan varlığında bu alanda farklı yoğunluk görünümü mevcutsa epikardiyal yağ yastığı olduğu düşünülerek bu hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar perikard efüzyonu saptanan ve saptanmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) Modifiye Simpson metodu ile hesaplandı. Tüm hastalardan venöz kan örneği alınıp, nötrofil ve lenfosit sayısı gibi temel hematolojik parametreler bir otomatik hematoloji analizörü (Coulter LH Series, Beckman Coulter, Inc, Hialeah, Florida) kullanılarak analiz edildi. Sistolik kan basıncı (SKB) ≥140 mmHg ya da diyastolik kan basıncı (DKB) ≥90 mmHg olan ya da antihipertansif tedavi kullanmakta olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Tip II diabetes mellitus (DM) tanısı olan, insülin ya da oral antidiyabetik ilaç kullanan, açlık kan şekeri ≥200 mg/dL, 2 saatlik tokluk kan şekeri ≥140 mg/dL ya da HbA1c ≥6,5 olan hastalar diyabetik olarak tanımlandı. Kanser evrelemesi, Amerikan Birleşik Kanser Komitesi



Şekil 1: *Hasta seçim algoritması*

kriterleri doğrultusunda yapıldı.[7]

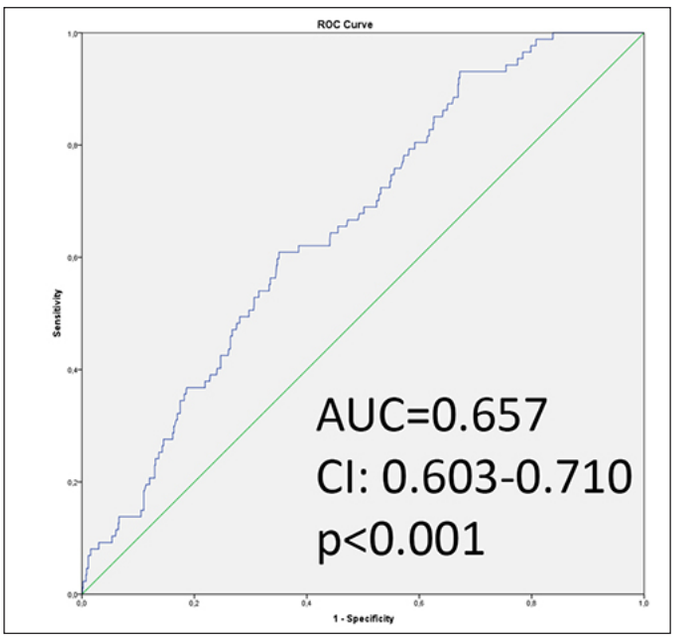
İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS Statistics version 20.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ve standart sapma, ortanca ve çeyrekler açıklığı ya da sayı ve oranlar olarak sunuldu. Sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluklarına bakıldıktan sonra Student *t* tes-

ti ya da Mann-Whitney U testi ile kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. Nötrofil/lenfosit oranının perikard efüzyonunu öngörmedeki kestirim değeri alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi ile yapıldı. Sonrasında çok basamaklı, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile perikard efüzyonu varlığının öngördürücüleri saptandı. Bu analiz yapılırken, tek değişkenli regresyon analizinde $p<0,15$ olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 1.060 hastanın 87'sinde (%8,2) perikard efüzyonu izlendi. Hastaların ortalama yaşı 52,83 olup gruplar arasında benzerdi. Gruplar arasında hipertansiyon, diyabet ve sigara içme oranları açısından fark yoktu. Perikard efüzyonu izlenen hastalarda kanser evresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,044$). Kemoterapi almış olma oranı gruplar arasında benzerken radyoterapi almış olma oranı perikard efüzyonu grubunda daha fazlaydı ($p=0,001$). Hemoglobin, platelet, beyaz küre, nötrofil ve lenfosit sayıları gruplar arasında benzerken NLO perikard efüzyonu grubunda daha yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 1). Yapılan ROC eğrisi analizi, NLO için 2,60 değerinin perikard efüzyonunu tahmin ettirmede %68,4 duyarlı ve %66,2 özgün olduğunu gösterdi (eğri altında kalan alan



Şekil 2: *Nötrofil lenfosit oranının perikard efüzyonunu tahmin ettirmede alıcı işletim karakteristiği eğrisi analizi. AUC: Eğri altında kalan alan, CI: Güven aralığı*

Tablo 1: *Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri*

	Tüm hastalar (n=1060)	Perikard efüzyonu yok (n=973)	Perikard efüzyonu var (n=87)	*p*
Yaş, yıl	52,83±10,89	52,78 ± 10,95	53,41±11,72	0,607
Hipertansiyon, n(%)	197 (18,5)	178 (18,2)	19 (21,8)	0,877
Tip 2 diyabet, n(%)	121 (11,4)	112 (11,5)	9 (10,3)	0,688
Sigara, n(%)	230 (21,7)	213 (21,8)	17 (19,5)	0,632
Evre	2 (2-4)	2 (2-4)	3 (2-4)	0,044
Kemoterapi, n(%)	767 (72,3)	702 (72,1)	65 (74,7)	0,088
Radyoterapi, n(%)	365 (34,4)	330 (33,9)	35 (40,2)	0,001
LVEF, %	60,49±2,98	60,53±1,38	60,09±3,47	0,269
Glukoz, mg/dL	93,30±29,45	92,88±24,71	97,95±32,08	0,053
BUN, mg/dL	12,86±4,35	12,80±4,39	13,05±4,24	0,616
Kreatinin, mg/dL	79,58±0,66	0,80±0,79	0,75±0,54	0,507
AST, U/L	19,31±9,12	19,26±8,19	19,98±9,72	0,442
ALT, U/L	19,04±14,94	18,87±13,23	20,89±16,85	0,182
Total kolesterol, mg/dL	192,93±45,55	192,56±56,11	197,12±8,66	0,472
LDL kolesterol, mg/dL	122,74±31,77	122,44±34,84	126,18±28,65	0,675
HDL kolesterol, mg/dL	42,23±11,56	42,12±8,55	43,52±12,67	0,786
Trigliserit, mg/dL	134,74±61,66	134,34±45,34	139,24±65,43	0,456
Hemoglobin, g/dL	12,69±1,30	12,67±1,34	12,77±1,29	0,502
Trombosit, x1000/mm^3	288,34±67,88	287,69±68,64	295,67±67,24	0,299
Lökosit, x1000/mm^3	7,47±2,23	7,48±2,63	7,41±2,11	0,806
Nötrofil, x1000/mm^3	4,39±1,22	4,37±1,50	4,61±1,16	0,151
Lenfosit, x1000/mm^3	1,91±0,81	1,92±0,70	1,77±0,84	0,064
Monosit, x1000/mm^3	0,40±0,14	0,40±0,15	0,39±0,13	0,444
Nötrofil/lenfosit oranı	2,63 ± 1,48	2,564±1,45	3,312±1,60	<0,001

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

(AUC) =0,657, güven aralığı: 0,603-0,710; p<0,001) (Şekil 2).

Sonrasında yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi, NLO (OR: 2,569, p<0,001) ve radyoterapi öyküsünün (OR: 2,012, p=0,001) mevcut hasta grubunda perikard efüzyonu varlığının bağımsız öngördürücüleri olduğunu gösterdi (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışmada, literatürde ilk defa olarak NLO'nun perikard efüzyonu izlenen meme kanseri hastalarında izlenmeyenlere kıyasla daha yüksek olduğu ve meme kanseri hastalarında perikard efüzyonu varlığını diğer değişkenlerden bağımsız olarak öngördürebileceği gösterilmiştir. Radyoterapi öyküsü mevcut hasta grubunda perikard efüzyonu varlığının bir diğer öngördürücüsü olarak saptanmıştır.

Perikard efüzyonu, otopsi serilerinde ve klinik çalışmalarda kanser hastalarının %5-20'sinde görülmektedir.[1] Perikard efüzyonu varlığı hem kanser hatalarında kötü prognozun bir göstergesi olması hem de bu hastalarda perikard tamponadının diğer nedenlere bağlı perikard efüzyonlarına göre daha sık görülüyor olması nedeni ile önemlidir.[8]

Kanser hastalarında perikard efüzyonu oluşumunun bilinen birkaç mekanizması vardır. Vakaların %70'inde perikard efüzyonundan kanserin doğrudan ya da metastatik yayılımı sorumludur. Geri kalan vakalarda ise uygulanan radyoterapi, kemoterapi ya da tümör enfiltrasyonu nedeniyle mediyastinal lenf nodu obstrüksiyonu ile enfeksiyonlar, böbrek ve kardiyak fonksiyon bozuklukları gibi durumlar perikard efüzyonu oluşumundan sorumludur.[8]

Radyasyon tedavisi kalp hasarı ile ilişkilidir. Akut radyasyon perikarditi radyoterapinin en erken komplikasyonlarından biri olup, tedaviden sonra birkaç günle birkaç hafta arasında gelişmektedir ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Bununla birlikte, mediyastinal radyoterapi tedaviden yıllar sonra ortaya çıkan kronik adezif-konstrüktif perikarditle de ilişkilidir.[9] Çalışmamızda da radyoterapi öyküsü perikard efüzyonu varlığının bağımsız bir öngördürücüsü olarak bulunmuştur.

Nötrofil/lenfosit oranı sistemik enflamasyonun basit ve ucuz bir göstergesi olup, çeşitli enflamatuvar hastalıklarda ve koroner arter hastalığında kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[10] Enflamasyonun progresyonu ile nötrofil sayısı artmakta iken lenfosit sayısı azalmaktadır. Önceki çalışmalar NLO'nun tek başına nötrofil ve lenfosit sayısına göre daha iyi bir enflamasyon belirteci olduğunu göstermiştir.[11]

Yılmaz ve arkadaşları[3] 104 idyopatik perikardit hastasında yaptıkları çalışmada NLO'nun perikardit reküransı ve tamponatı öngördürmede CRP'den daha iyi olduğunu ortaya koymuşlardır. Kansere bağlı efüzyonlarda enflamatuvar belirteçlerin değerini gösteren bir çalışma bulunmamakla birlikte meme kanserinde artmış NLO'nun daha kötü sağkalımla ilişkisini gösteren birden çok çalışma vardır.[12-16] Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde de artmış NLO hem daha kısa hastalıksız sağ kalım hem de kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur.[24] Artmış NLO aynı zamanda daha ileri evre ve agresif meme kanseri ile ilişkilidir.[15,17,18] Tümör tarafından immün cevap ve enflamasyonun modifikasyonu kanserin temel özelliklerinden biridir.[19] Tümör mikroçevresindeki kronik enflamasyon anjiyogenez, tümör büyümesi ve tümör hücresi hayatta kalımını artırmaktadır.[20] Nötrofillerin tümör progresyonuna katkısı gösterilmişken; lenfositler tümöre karşı gelişen

Tablo 2: *Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile meme kanseri hastalarında perikard efüzyonu varlığının öngördürücüleri.*

Faktör	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	OR (%95 CI)	*p*	OR (%95 CI)	*p*
Yaş	1,005 (0,985-1,025)	1,005	-	-
Evre	1,307 (0,925-1,848)	0,129	1,035 (0,628-5,740)	0,256
Kemoterapi	1,231 (1,001-1,554)	0,045	1,134 (0,934-1,678)	0,088
Radyoterapi	1,983 (1,142-2,874)	0,002	2,012 (1,093-3,456)	0,001
LVEF	0,846 (0,623-1,148)	0,282	-	-
Glukoz	1,008 (1,002-1,015)	0,045	1,005 (0,992-1,016)	0,078
ALT	1,009 (0,996-1,023)	0,185	1,012 (0,998-1,027)	0,095
Trombosit	1,002 (0,999-1,005)	0,299	-	-
NLO (>2,60)	2,481 (1,585-3,677)	<0,001	2,569 (1,629-4,051)	<0,001

OR: Göreceli olasılıklar oranı, CI: Güven aralığı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ALT: Alanin aminotransferaz, NLO: Nötrofil /lenfosit oranı

immün cevapta önemli rol oynamaktadır.[21-23] Lenfopeni, meme kanserinin değişik evre ve tedavi senaryolarında kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.[24,25] Nötrofil ve lenfositin kombinasyonu olan NLO da erken evre meme kanseri dahil olmak üzere birçok tümörde değeri gösterilmiş bir prognoz göstergesidir.[5,6]

Çalışmamızda perikard efüzyonu saptanan meme kanseri hastalarda NLO'nun artmış bulunması, bu hastalarda artmış enflamatuvar aktivitenin bir göstergesidir. Hem perikard efüzyonu varlığı hem de artmış NLO'nun meme kanserinde kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmekle birlikte çalışma sonuçlarımız meme kanseri hastalarında artmış NLO'nun perikard efüzyonu varlığını da tahmin ettirebilen ucuz ve kolay uygulanabilen bir parametre olabileceğini göstermektedir.[8,12-16]

Çalışma kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezli olmasıdır. Sağ ventrikül komşuluğunda izole perikard efüzyonu olduğu düşünülen hastalarda perikard efüzyonu-epikardiyal yağ dokusu ayrımı için ileri tetkik yapılmadı. Bu durumdaki hasta sayısı sadece beşti. Perikard efüzyonu saptanan hastalarda rutin sitolojik inceleme yapılmamış olması da hangi hastada hangi mekanizma ile perikard efüzyonu geliştiğinin ve NLO'nun farklı mekanizmalarla efüzyon gelişen hastalardaki faydasının değerlendirilememesine neden olmuştur.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızın sonuçları meme kanseri hastalarında artmış NLO'nun perikard efüzyonu varlığını öngördürmede değerli bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte NLO'nun meme kanseri ve perikard efüzyonu olan hastalarda prognostik değerini ve perikard efüzyonu ile ilgili komplikasyonların gelişmesini öngördürmedeki yararını araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlar arasında çıkar çatısması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir,
Yazarların çalışmaya katkıları: EA, SKA, ÜYA, İC, FBB, GT: Fikir ve kavram, tasarım, denetleme ve danışmanlık, veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, kaynak tarama, makale yazımı, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlama, malzemeler.

Kaynaklar

1. Butany J. Leong SW. Carmichael K. et al. A 30-year analysis of cardiac neoplasms at autopsy. Can J Cardiol. 2005; 21(8):675-80.
2. Siegel RL. Miller KD. Fuchs HE. Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
3. Yılmaz F. Yılmaz FK. Karagöz A. et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting acute pericarditis outcomes. Acta Cardiol. 2021;19:1-9. doi:10.1080/00015385.2021.1951998.
4. Adler Y. Charron P. Imazio M. et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36(42):2921-64.
5. Templeton AJ. McNamara MG. Šeruga B. et al. 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.
6. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. Br J Cancer. 2015;113(1):150-8. doi: 10.1038/bjc.2015.183.
7. AJCC cancer staging manual. Ed: Edge S. Byrd DR. Compton CC. et al. 7th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2009.
8. Agarwal V. El Hayek G. Chavez P. et al. A structured, parsimonious approach to establish the cause of moderate-to-large pericardial effusion. Am J Cardiol. 2014;114(3):479-82.
9. Galper SL. Yu JB. Mauch PM. et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. Blood. 2011;117(2):412-8.
10. Verdoia M. Schaffer A. Barbieri L. et al. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS); Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. Diabetes Metab. 2015;41(4):304-11.
11. Kumarasamy C. Sabarimurugan S. Madurantakam RM. et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98 (24):e14834.
12. Azab B. Bhatt VR. Phookan J. et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2012;(1):217-24. doi: 10.1245/s10434-011-1814-0.
13. Proctor MJ. McMillan DC. Morrison DS. Fletcher CD. Horgan PG. Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. Br J Cancer.

2012;107(4):695-9. doi: 10.1038/bjc.2012.292.

14. Ethier JL. Desautels D. Templeton A. Shah PS. Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res. 2017;19(1):2. doi: 10.1186/s13058-016-0794-1.
15. Ozyalvacli G. Yesil C. Kargi E, Kizildag B. Kilitci A. Yilmaz F. Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil lymphocyte ratio in breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(23):10363-6. doi:10.7314/apjcp.2014.15.23.10363.
16. Iwase T. Sangai T. Sakakibara M. et al. An increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poorer survival following recurrence for patients with breast cancer. Mol Clin Oncol. 2017;6(2):266-70. doi:10.3892/mco.2016.1101.
17. Guthrie GJ. Charles KA. Roxburgh CS. Horgan PG. McMillan DC. Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;88(1):218-30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010.
18. Koh CH. Bhoo-Pathy N. Ng KL. et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. Br J Cancer. 2015;113(1):150-8. doi: 10.1038/bjc.2015.183.
19. Hanahan D. Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
20. Coussens LM. Zitvogel L. Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? Science. 2013;339(6117):286-91. doi: 10.1126/science.1232227.
21. Coffelt SB. Wellenstein MD. de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more. Nat Rev Cancer. 2016;16(7):431-46. doi: 10.1038/nrc.2016.52.
22. Savas P. Salgado R. Denkert C. et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(4):228-41. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.215.
23. García-Martínez E. Gil GL. Benito AC. et al. Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer. Breast Cancer Res. 2014;16(6):488. doi: 10.1186/s13058-014-0488-5.
24. Vicente Conesa MA. Garcia-Martinez E. Gonzalez Billalabeitia E. Chaves Benito A. Garcia Garcia T, Vicente Garcia V. Ayala de la Peña F. Predictive value of peripheral blood lymphocyte count in breast cancer patients treated with primary chemotherapy. Breast. 2012;21(4):468-74. doi: 10.1016/j.breast.2011.11.002.
25. Araki K. Ito Y. Fukada I. et al. Predictive impact of absolute lymphocyte counts for progression-free survival in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer treated with pertuzumab and trastuzumab plus eribulin or nab-paclitaxel. BMC Cancer. 2018;18(1):982. doi: 10.1186/s12885-018-4888-2.