Kocaeli Medical J 2017; 6; 3:65-70

Metastatik Pankreas KanserindeNötrofil/Lenfosit Oranının Prognostik Önemi

Prognostic Significance of The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Metastatic Pancreatic Cancer

Serkan Nebi Demirci, Gökmen Umut Erdem

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: *Çeşitli kanser tiplerinde yüksek nötrofil-lenfosit oranının (NLO) kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda metastatik pankreas kanserli hastalarda NLO'nunprognostik önemini değerlendirmeyi amaçladık.*

YÖNTEM ve GEREÇLER: *Ocak 2013 ile Aralık 2014 tarihleri arasında, metastatik pankreas karsinomu tanısı alan 40 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalarda NLO ile genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) ilişkisi Kaplan-Meier metodu kullanılarak analiz edildi.*

BULGULAR: *Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın ortanca yaşı 58.5 olup, %75 i erkekti. Hastaların 21'inde (%52.5) yüksek NLO (≥3.45) saptandı. Nötrofil/lenfosit oranı hem OS hem de PFS için önemli bir prognostik paremetre idi. Ortanca OS NLO yüksek ve normal hastalarda sırası ile 2.8 ay ve 11.1 ay (P<0.001) idi. Ortanca PFS ise NLO yüksek ve normal olan hastalarda sırası ile 1.6 ay ve 7.9 ay (P<0.001) idi. Aynı zamanda erkek (4.1 ay vs 0.9 ay; P=0.022) ve pankreas başı yerleşimli tümöre sahip olan (5.8 ay vs 1.3 ay; P=0.046) hastalarda PFS anlamlı olarak daha uzundu.*

TARTIŞMA ve SONUÇ: *Yüksek NLO, metastatik pankreas kanseri olan hastalarda daha kısa OS ve PFS'nin bir göstergesidir. Bu sonuçlar daha fazla hasta sayısı ve diğer prognostik faktörler de dahil edilerek prospektif çalışmalar ve çok değişkenli analiz ile doğrulanmalıdır.*

Anahtar Kelimeler: *Pankreas kanser, nötrofil/lenfosit oranı, prognoz*

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Innumeroustypes of malignancy it is reported that high neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with poor outcomes. We aimed to investigate the prognostic significance of NLR in patients with metastatic pancreatic cancer in our study.*

METHODS: *Between January 2013 and December 2014, 40 patients with metastatic pancreas carcinoma were retrospectively reviewed. The association of NLR with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was analyzed using the Kaplan–Meier method.*

RESULTS: *Forty patients were included in this study. The median age of patients was 58.5 years (range 44–80 years) and the majority ofpatients were male (75.0%). High NLR (≥3.45) were obtained in 21 patients. NLR was a significant prognostic factor for both OS and PFS. The median OS for patients with highand normal NLR was2.8 and 11.1 months, respectively (p <0.001). The median PFS for patients with high and normal NLR was1.6and 7.9 months, respectively (p <0.001). At the same time, PFS was significantly longer in male patients and those with a pancreatic head-located tumor.*

DISCUSSION and CONCLUSION: *High NLR is a predictor of shorter OS and PFS in patients with metastatic pancreatic cancer. These results should be confirmed by prospective studies and multivariate analyses including more patients and other prognostic factors.*

Keywords: *Pancreatic cancer, neutrophil/lymphocyte ratio, prognosis*

İletişim / Correspondence:

Dr. Serkan Nebi Demirci
Tekirdağ Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Tekirdağ, Türkiye
E-mail: drserkannebi@yahoo.com
Başvuru Tarihi: 12.10.2017
Kabul Tarihi: 07.12.2017

GİRİŞ

Pankreas kanseri, en ölümcül kanserler arasındadır ve dünyada kansere bağlı ölümlerde dördüncü sıradadır. Beş yıllık sağkalım süresi sadece %5'tir (1, 2). Pankreas kanserinin, özgün bir bulgusu olmaması erken tanı konulmasını güçleştirmekte ve ancak ileri evrelerde tanı alabilmesine neden olmaktadır. Hastaların sadece %10-15 gibi küçük bir kısmı tanı anında cerrahiye uygun olabilmektedir (3).Pek çok kanser tipinde yeni tedavi şekilleri geliştirilmesine rağmen, pankreas kanseri bu sıralanan özellikleri nedeniyle halen oldukça kötü bir sağkalım süresine sahip olup, tanı anından itibaren bu süre 1 yılın altındadır (4).

Tüm kanser tiplerinde, hastalığın seyrini öngörebilmek için yeni biyomarkırların geliştirilmesi çalışmaları sürdürülmektedir. Bu nedenle, klinik uygulamada ucuz, basit ve objektif belirteçlerle kanserin seyrini belirlemek, son yıllarda onkoloji pratiğinde oldukça önemli bir çalışma sahası haline geldi.

İnflamatuar hücreler, kanser hücrelerinin mikroçevresinin temel hücreleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda pek çok kanser tipinde, sistemik inflamasyon ile ilişkili prognostik faktörler gösterilmiştir. Pankreas adenokarsinomlu hastalarda dakanda bakılabilen pek çok prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlar karsinoembriyojenik antijen (CEA), karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9), c-reaktif protein (CRP), laktatdehidrogenaz (LDH), katepsin-1, kaveolin-1, nötrofil-lenfosit oranı (NLO) vetrombosit-lenfosit oranı (TLO) olarak sıralanabilir (5-8). Ancak tüm bu prognostik ve prediktif belirteçlere rağmen, halen yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, kendi merkezimizde metastatik pankreas kanseri tanısı alan ve takip edilen hastalarda, tanı anındaki NLO ile genel sağkalım ve progresyonsuzsağkalım sürelerinin ilişkisini araştırdık.

YÖNTEMLER

Histopatolojik olarak Ocak 2013 – Aralık 2014 tarihleri arasında pankreas adenokarsinomu tanısı alan, tanı anında metastatik evrede olan 40 hasta retrospektif olarak Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi veri tabanından tarandı. Hastaların tamamı 18 yaşından büyüktü ve bu hastaların tedavisinde aynı palyatif kemoterapi rejimi (sisplatin75 mg/m2 1.gün, intravenöz infüzyon-gemsitabin1200 mg/m2, 1. ve 8. gün, intravenöz infüzyon, 21 günde bir döngü, en fazla 6 kere) kullanıldı. İkincil malignitesi olan, tanı anında merkezi sinir sistemi metastazı olan, performans durumu kemoterapi almaya uygun olmayan hastalar çalışmanın dışında tutuldu.

Hastaların her birinden tam kan sayımı, rutin olarak periferikvenöz kandan çalışıldı. NLO değeri, nötrofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek elde edildi. Literatürdeki önceki çalışmalardaki sınır değeri de göz önünde bulundurularak, ortanca NLO değerine göre (3.45≥ vs<3.45) hastalar iki ayrı gruba ayrıldı(9-12).NLO'nun ortalama genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi incelendi. Buna ek olarak; yaş, cinsiyet, tanı esnasında CA 19-9, LDH ve albümin düzeyi, tümörün yerleşim yeri, sigara ve alkol kullanımı ve ek hastalıklara sahip olmaları ile sağkalım ilişkisi değerlendirildi. Hastalık progresyonu, CA 19-9 yüksekliği olsun ya da olmasın bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak RECIST (Tumor responses were evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1) kriterlerine göre değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için, Windows 18 ile uyumlu SPSS (Statistical Packagefor Statistical Sciences) programı kullanıldı. Verilerin ortanca ve sıklıkları belirlendi. NLO ile hastalara ait olan diğer özellikler arasındaki ilişki ki-kare metodu kullanılarak araştırıldı. Genel sağkalım tanı anından ölüme kadar olan süre, progresyonsuz sağkalım ise tedavi başlangıcından hastalığın progresyonuna kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım verileri Kaplan- Meier metodu kullanılarak analiz edildi ve istatistiksel olarak önemi, log-rank ile değerlendirildi. P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 40 hasta dahil edildi ve bu hastaların özellikleri tablo 1'de gösterildi. Ortanca yaş 58.5 (aralık, 44-80) ve hastaların %75 i erkekti.

Tanıdan itibaren ortanca takip süresi 4.2 (aralık, 0.3-33.5) aydı. Ortanca NLO3.45 olup (aralık, 0.91-6.88), hastaların %52.5'inin tanı esnasında NLO yüksek idi (NLO≥3.45). Çalışmamızda sırasıyla ortanca genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım 5,3 ay ve3.4 ay idi.

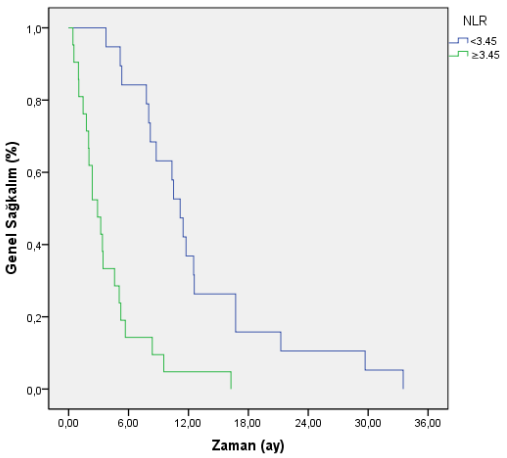
Tek değişkenli analiz yapılarak, klinikopatolojik değişkenler ile sağkalım ilişkisi değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri ile genel ve progresyonsuz sağ kalım arasındaki ilişki

Hastalar	N (%)	mOS (months)	P	mPFS (months)	P
Tüm hasta grupları	40	5.3		3.4	
Yaş, yıl					
<65	30 (75)	5.6	0.843	3.3	0.517
≥65	10 (25)	5.1		4.1	
Cinsiyet					
Erkek	30 (75)	5.2	0.642	4.1	**0.022**
Kadın	10 (25)	5.6		0.9	
Sigara kullanımı					
Var	30 (65)	5.3	0.482	5	0.116
Yok	10 (35)	3.7		5.1	
Alkol kullanımı					
Var	7 (17.5)	5.3	0.44	5	0.555
Yok	33 (82.5)	5.6		2.7	
Komorbidite*					
Var	26 (32.5)	5.1	0.630	2.7	0.913
Yok	14 (67.5)	5.6		4.1	
Yerleşim yeri					
Baş	23 (57.5)	8.1	0.442	5.8	**0.046**
Boyun-Gövde-Kuyruk	17 (42.5)	3.3		1.3	
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO)					
<3.45	19 (47.5)	11.1	**<0.001**	7.9	**<0.001**
≥3.45	21 (52.5)	2.8		1.6	
Bazal CA 19-9 düzeyi					
<37	9 (22.5)	10.5	0.25	6.7	0.55
≥37	31 (77.5)	5.2		3.3	
Bazal LDH düzeyi					
<246	13 (32.5)	10.5	0.113	6.1	0.969
≥246	27 (67.5)	5.1		3.3	
Bazal Hgb düzeyi					
<10	3 (7.5)	5.6	0.168	2.3	0.147
≥10	37 (92.5)	3.2		4.1	
Bazal Albumin düzeyi					
<3.5	13 (37.5)	7.7	0.681	4.1	0.432
≥3.5	27 (62.5)	5.0		3.4	

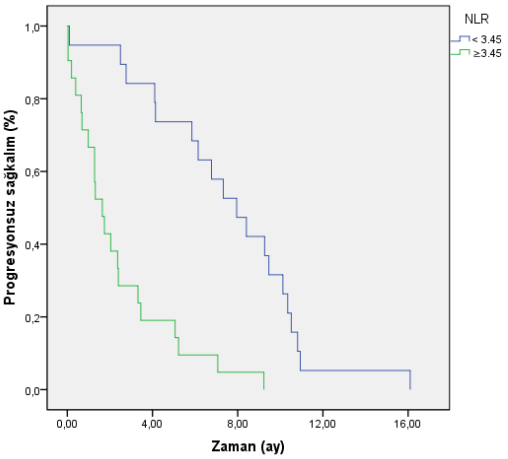
*** Hipertansiyon, Diyabetesmellitus, Koroner arter hastalığıCA 19-9: karbonhidrat antijen 19-9, Hgb: hemoglobin, LDH: laktatdehidrogenaz, mOS: ortanca sağkalım, mPFS: ortanca progresyonsuz sağkalım**

Sırasıyla yaş (5.6 ay vs5.1 ay; P=0.8), cinsiyet (5.2 ay vs5.6 ay; P=0.6), sigara kullanımı (5.3 ay vs 3.7 ay; P=0.4), alkol kullanımı (5.3 ay vs 5.6 ay; P=0.4), komorbidite varlığı (5.1 ay vs 5.6 ay; P=0.6), tümör yerleşim yeri (8.1 ay vs3.3 ay; P=0.4), bazal CA 19-9 düzeyi (10.5 ay vs 5.2 ay; P=0.2), bazal LDH düzeyi (10.5 ay vs 5.1 ay; P=0.1), bazal hemoglobin düzeyi (5.6 ay vs 3.2 ay; P=0.1), bazal albumin düzeyi (7.7 ay vs 5.0 ay; P=0.6)ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Yüksek NLO olan hastalarda ise genel sağkalım istatistiksel olarak daha kötü bulundu (11.1 ay vs2.8 ay; P< 0.001, Şekil 1a)



Şekil – 1a NLR düzeyleri ile genel sağkalım ilişkisi

Progresyonsuz sağkalım süresi, NLO düşük olan hastalarda (7.9 ay vs1.6 ay; P< 0.001, Şekil 1b), erkek (4.1 ay vs 0.9 ay; P=0.022) ve pankreas başı yerleşimli tümöre sahip olan (5.8 ay vs1.3 ay; P=0.046) hastalarda anlamlı olarak daha uzundu.



Şekil – 1b NLR düzeyleri ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi

Klinikopatolojik değişkenler ile yüksek ve düşük NLO arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, NLO ile sadece tümörün yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Pankreas başı yerleşimli tümörlerde NLO, gövde-kuyruk yerleşimli tümörlere kıyasla daha düşüktü (P=0.04). Bazal LDH düzeyleri yüksek olan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NLO düzeyleri yüksek olma eğilimindeydi (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların özellikleri ile NLO ilişkisi

Hastalar	NLO (Nötrofil/lenfosit oranı)		
	<3.45	≥3.45	P değeri
Yaş, yıl			
<65	16	14	0.201
≥65	3	7	
Cinsiyet			
Erkek	15	15	0.721
Kadın	4	6	
Sigara kullanımı			
Var	14	12	0.273
Yok	5	9	
Alkol kullanımı			
Var	4	3	0.574
Yok	15	18	
Komorbidite			
Var	12	14	0.816
Yok	7	7	
Yerleşim yeri			
Baş	14	9	**0.049**
Boyun-Gövde-Kuyruk	5	12	
Bazal CA 19-9 düzeyi			
<37	5	4	0.583
≥37	14	17	
Bazal LDH düzeyi			
<246	9	4	0.056
≥246	10	17	
Bazal Hb düzeyi			
<10	0	3	0.087
≥10	19	18	
Bazal Albumin düzeyi			
<3.5	6	9	0.462
≥3.5	13	12	

CA 19-9: karbonhidrat antijen 19-9, Hb: hemoglobin, LDH: laktatdehidrogenaz

TARTIŞMA

Yüksek NLO, sıklıkla kanda artan nötrofil sayısına ve buna eşlik eden lenfositopeniye bağlıdır. Yüksek nötrofil sayısı, pekçok büyüme faktörünün salındığı uygun bir tümör mikroçevresi oluşumuna neden olarak, bir neoplazinin gelişimine ve ilerlemesine yardımcı olabilir (13). Bu duruma ek olarak, göreceli lenfositopeni nedeniyle, kanser hücrelerine lenfositler aracılığıyla verilmesi gereken immün yanıt sekteye uğrar ve bunun sonucu da rekkürrens oranlarının artması olarak karşımıza çıkabilir. Bunun nedeni tümör infiltratif lenfositlerin oluşturduğu immün yanıttan tümör hücresinin mahrum kalması ile açıklanabilir (14). Primer tümörde, yüksek oranda tümör infiltre eden lenfosit bulunmasının iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (15-17). Kanser hücrelerinin, tümör infiltre eden sitotoksik T lenfositlerin infiltrasyonunu, çeşitli immünsüpresif sitokinler üreterek engellediği gösterilmiştir. Bu sitokinlere örnek vasküler endotel kaynaklı büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β), IL-10 ve IL-2 gösterilebilir (18).

Literatürde NLO'nun özefagus, mide, kolorektal, mesane, akciğer, meme, hepatosellüler karsinom, pankreas gibi pek çok kanser tipinde hastalığın seyrini öngördüğü pek çok çalışmada gösterilmiştir (19-26). NLO'ya ek olarak metastatik pankreas karsinomlu hastalarda CEA, CA19-9, CRP, LDH, katepsin-1, caveolin 1 ve trombosit-lenfosit oranı gibi, sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya konan pek çok belirteç vardır (5-8). Biz çalışmamızda, yüksek NLO' nun, progresyonsuz ve genel sağkalım için kötü bir pronostik faktör olduğunu gösterdik.

Teo ve arkadaşları tarafından lokal ileri ve metastatik pankreas kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, bazal NLO (≥3) yüksek olan hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (3.4 ayvs 9.4 ay; P=0.001) (11). Takibinde aynı hasta grubunda Martin ve arkadaşları (NLO <5 vs ≥5, 8.5 ayvs 2.6 ay; P=0.00007) ve Luo ve arkadaşları (NLO <3.1vs ≥3.1, hazard oranı = 1.42; P = 0.001) tarafından yapılan iki çalışmada da yüksek NLO'ya sahip olmanın daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu teyit edilmiştir(9, 10).Daha fazla hasta sayısı ile (212 hasta) Peng ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da yüksek NLO (≥5) ile daha kötü bir genel sağkalım ve

progresyonsuz sağkalım olduğu gösterilmiştir(6.0 ay vs. 12.8 ay &3.1 ay vs. 8.7 ay, sırası ile; P< 0.01)(12). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde, genel ve progresyonsuz sağkalım süresi, yüksek NLO olan hasta grubunda daha kısa bulundu (11.1 ay vs2.8 ay &7.9 ay vs1.6 ay; P<0.001).

Çalışmamızın kısıtlılıkları, tek merkezli, retrospektif ve küçük bir hasta grubu ile yapılması olarak sıralanabilir. Ancak hasta grubunun aynı kemoterapötik rejimle tedavi edilmiş olması ve buna bağlı olarak homojen olması bu çalışmanın güçlü yönleriydi.

Sonuç olarak, NLO metastatik pankreas adenokarsinomlu hastalarda, hem genel hem de progresyonsuz sağkalımı predikte eder. Hastalarda rutin kan sayımı sırasında kolayca hesaplanması ve yüksek maliyetinin olmaması bir avantajdır. Daha kötü prognoza sahip olan hastaları tespit ederek, bu hasta grubunun takip ve tedavisi için farklı yaklaşımlar sergilenebilmesinde, NLO yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. Minerva chirurgica. 2004;59:99-111.

2. Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. World journal of gastroenterology. 2011;17:867-97.

3. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. Lancet. 2011;378:607-20.

4. Chiang KC, Yeh CN, Ueng SH et al. Clinicodemographic aspect of resectable pancreatic cancer and prognostic factors for resectable cancer. World journal of surgical oncology. 2012;10:77.

5. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. Oncology. 2006;70:255-64.

6. Demirci NS, Dogan M, Erdem GU et al. Is plasma caveolin-1 level a prognostic biomarker in metastatic pancreatic cancer? Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2017;23:183-9.

7. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2010;21:441-7.

8. Pine JK, Fusai KG, Young R et al. Serum C-reactive protein concentration and the prognosis of ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2009;35:605-10.

9. Luo G, Guo M, Liu Z et al. Blood neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy. Annals of surgical oncology. 2015;22:670-6.

10. Martin HL, Ohara K, Kiberu A, Van Hagen T, Davidson A, Khattak MA. Prognostic value of systemic inflammation-based markers in advanced pancreatic cancer. Internal medicine journal. 2014;44:676-82.

11. Teo M, Mohd Sharial MS, McDonnell F, Conlon KC, Ridgway PF, McDermott RS. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: impact of baseline fluctuation and changes during chemotherapy. Tumori. 2013;99:516-22.

12. Xue P, Kanai M, Mori Y et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. Cancer medicine. 2014;3:406-15.

13. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010;140:883-99.

14. Jass JR. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. Journal of clinical pathology. 1986;39:585-9.

15. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. Angiogenesis. 2003;6:283-7.

16. Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, Alhava E, Kosma VM. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. The Journal of pathology. 1997;182:318-24.

17. Waldner M, Schimanski CC, Neurath MF. Colon cancer and the immune system: the role of tumor invading T cells. World journal of gastroenterology. 2006;12:7233-8.

18. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;331:1565-70.

19. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. American journal of surgery. 2010;200:197-203.

20. Han S, Liu Y, Li Q, Li Z, Hou H, Wu A. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. BMC cancer. 2015;15:617.

21. Malietzis G, Giacometti M, Askari A et al. A preoperative neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery. Annals of surgery. 2014;260:287-92.

22. Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. Annals of surgery. 2013;258:301-5.

23. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. Surgical oncology. 2014;23:31-9.

24. Viers BR, Boorjian SA, Frank I et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. European urology. 2014;66:1157-64.

25. Yao M, Liu Y, Jin H et al. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer. Onco Targets and therapy. 2014;7:1743-52.

26. Zhao QT, Yang Y, Xu S et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancers: a meta-analysis including 7,054 patients. OncoTargets and therapy. 2015;8:2731-8.