

中性粒细胞与淋巴细胞比值影响妇科恶性肿瘤预后的研究进展

黄丹¹, 崔树娜², 李士华²

(1. 扬州大学医学院 中西医结合学系, 扬州 225009; 2. 扬州大学附属医院 妇产科, 扬州 225009)

摘要: 肿瘤与炎症的相关性已被广泛证实, 中性粒细胞与淋巴细胞比值被认为是影响肿瘤预后的独立因子。临床上, 妇科恶性肿瘤的早期诊断及预后判断仍缺少简单有效的参考指标, 中性粒细胞与淋巴细胞比值具有潜在应用价值。文章主要探讨中性粒细胞与淋巴细胞参与肿瘤进展的机制, 着重阐述其影响妇科常见恶性肿瘤预后的国内外研究进展。

关键词: 中性粒细胞; 淋巴细胞; 免疫; 妇科肿瘤; 预后

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)06-0500-06

众所周知, 许多肿瘤从局部感染、慢性刺激和炎症发展而来, 炎症微环境影响肿瘤发生发展的每一步, 甚至已被提出为影响肿瘤的第七大因素。临床上常用的全身炎症反应相关指标包括 CRP、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比例、降钙素原和炎性介质等。其中, NLR 以外周血中性粒细胞和淋巴细胞计数的比值表示, 近年来倍受关注。NLR 不仅代表了炎症和免疫系统的平衡, 也反映了促肿瘤和抗肿瘤状态之间的平衡。最新研究表明, 高 NLR 与多种肿瘤如妇科肿瘤、头颈部肿瘤、肺癌、胰腺癌、黑色素瘤等患者的总生存期(overall survival, OS)显著相关^[1-4]。文章就 NLR 对女性生殖系统相关恶性肿瘤患者预后的评估价值进行阐述。

1 NLR 与肿瘤

1.1 炎症与肿瘤 1863 年, Rudolf Virchow 教授首次在人肿瘤组织中发现有淋巴细胞浸润, 基于此现象他提出了肿瘤与慢性炎症相关的假设。炎症是组织受到病原菌、损伤等病理刺激而引起的复杂的生物学反应的一部分。肿瘤是由原癌基因或抑癌基因突变引起的, 而炎症形成的微环境对于肿瘤的发

生发展起触发、支持和促进作用。肿瘤微环境中的炎症细胞通过诱导癌细胞存活和增殖, 促进血管生成和肿瘤细胞转移, 抑制适应性免疫系统, 改变机体对激素和化疗药物的反应等在肿瘤发展中发挥重要作用^[1]。炎症导致肿瘤发生的机制是多方面的, 主要涉及转录因子 NF- κ B、白介素家族和肿瘤相关巨噬细胞等。文章主要阐述中性粒细胞、淋巴细胞及其 NLR 在肿瘤预后中的评估价值。

1.2 NLR 参与肿瘤进展的机制 中性粒细胞是数量最多的循环白细胞, 是感染和损伤部位的第一反应者^[5]。中性粒细胞通过释放细胞因子和趋化因子以及提呈抗原在协调固有和适应性免疫反应中发挥关键作用^[6-7]。根据肿瘤发展阶段以及微环境的差异, 中性粒细胞可表现为抑瘤(N1)和促瘤(N2)2 种不同表型。N1 型中性粒细胞具有细胞毒作用, 其通过分泌 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IL-12 等细胞因子和免疫活化作用[作用于受损细胞的活性氧类(reactive oxygen species, ROS)产生的炎症]非特异性杀伤肿瘤细胞, 以抑制其发生和发展; N2 型中性粒细胞通过分泌各种细胞因子和趋化因子、弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、基质金属蛋白酶 9 及 ROS 等生物活性物质促进肿瘤发生发展, 参与血管生成^[8], 增强肿瘤细胞侵袭与转移能力, 产生促肿瘤效应(图 1)。在肿瘤微环境中重塑后的中性粒细胞还具有类似髓源抑制细胞的功能, 可产生精氨酸酶 1 以减少细胞外精氨酸合成, 从而抑制 T 细胞增殖。肿瘤无限增殖造成的局部低氧环境亦可导致 N2 型中性粒细胞增多, NK 细胞功能受到抑制, 进而导致肿瘤转移^[9]。

收稿日期: 2018-12-26

基金项目: 国家自然科学基金(81703969); 江苏省自然科学基金(BK20160480); 扬州市社会发展项目(YZ2017074); 扬州大学“青蓝工程”项目

作者简介: 黄丹(1993—), 女, 硕士生, 主要从事中西医结合妇产科学研究

通信作者: 崔树娜(E-mail: sncui@yzu.edu.cn)

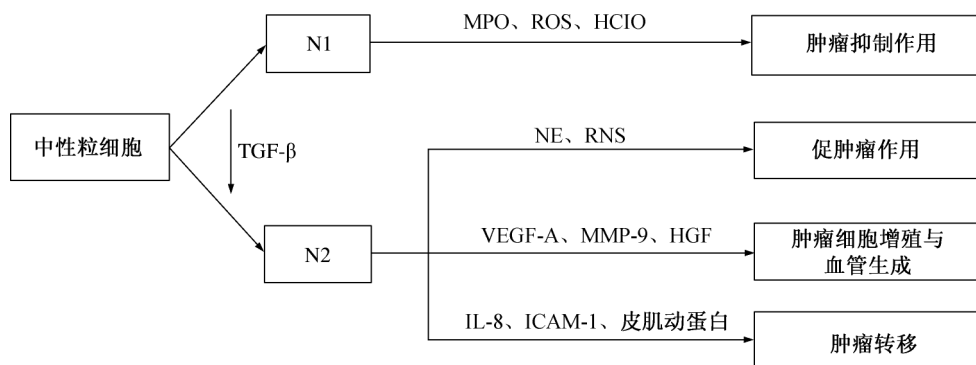


图1 中性粒细胞在肿瘤免疫中的作用

注:转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β); 髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO); 次氯酸(HCIO); 活性氮类(reactive nitrogen species, RNS); 血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A); 造血生长因子(hematopoietic growth factor, HGF); 细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)

淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫反应以 T 细胞介导的细胞免疫为主,其不仅能有效识别肿瘤细胞,在应激状态下还可转化为能攻击肿瘤病灶的致敏淋巴细胞。T 细胞具有免疫杀伤和免疫调节双重功能,可反映机体免疫力的强弱。T 细胞进入肿瘤局部后,可因抗原(如病毒抗原和肿瘤抗原)的反复刺激而逐渐丧失效应功能和反应性,表现为 IL-2、IFN- γ 以及 TNF 分泌的减少,抑制性受体表达上调,细胞毒效应分子穿孔素和颗粒酶释放减少。T 细胞耗竭的表面标志主要有 PD-1、CTLA-4、TIM-3 等。此外,发表在《自然》上的一项最新研究显示,PROCR 和 PDPN 已成为 T 细胞耗竭的新标志;同时 PRDM1 和 c-MAF 被鉴定出是调控这些分子的转录因子^[10]。

NLR 作为全身炎症反应的观察指标,可用于评估并监测机体抗肿瘤和促肿瘤免疫之间的动态平衡。相关研究表明,治疗前较高水平的 NLR 往往与患者的不良预后相关^[1-4]。治疗前后连续监测外周血中 NLR 水平,不仅可以反映机体免疫力的强弱,对恶性肿瘤的病理分期、浸润程度及短期甚至长远预后的判断也具有重要价值。

2 NLR 在妇科恶性肿瘤预后中的价值

NLR 与肿瘤预后的相关性已被广泛证实。目前关于 NLR 与循环系统及消化系统疾病等的研究较为丰富,而鲜有 NLR 与妇科疾病预后相关性方面的论述。Ethier 等^[11]在探索 NLR 与妇科恶性肿瘤关系时对电子数据库进行了系统检索,包括 10 530 例患者在内的 26 项研究被纳入。研究使用不同的临界值划分 NLR(范围 0.89~5.03)。在报告

OS 结果的 26 项研究中,高 NLR 的平均截止值为 2.95,在报告无事件生存期(event-free survival, EFS)结果的 17 项研究中为 2.79。NLR 高于截止值时与较差的 OS 及 EFS 相关,且这种关联存在于所有肿瘤类型中。

2.1 NLR 与卵巢癌(ovarian cancer, OC) OC 是妇科恶性肿瘤患者的主要死因^[12],尽管数十年来医务工作者们付出了巨大的努力,但由于诊断的延迟或早期转移,OC 的 5 年生存率仍低于 50%。铂类分期化疗或减瘤手术仍是 OC 的标准治疗手段^[13]。目前许多标志物已被用于 OC 的早期诊断或预后判断,如基质金属蛋白酶 2、生存素、Ki-67 等^[14-15],但临床仍需更易测敏感有代表性的标志物。据报道,NLR 在 OC 中的作用有争议。Chen 等和 Eo 等认为 NLR 可以评估 OC 患者的预后^[16-17],而另一些则报道 NLR 与 OC 患者的预后无关。最近有 3 项 Meta 分析独立研究 NLR 对 OC 预后的评估作用。研究发现,NLR 高于截止值 4.68 时与 OS 较差相关^[18-20]。Prodromidou 等^[21-23]的 Meta 分析结果表明 NLR 可作为上皮卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)的筛查和预后指标,它同时被证明是肿瘤恶性的的重要预测因子。此外,关注化疗期间 NLR 的动态变化可能有助于更准确地预测晚期 OC 的预后。意大利多中心卵巢癌和妇科恶性肿瘤试验组(Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies, MITO)进行了一项多中心回顾性研究,以了解炎症指标作为单因素一线化疗或联合贝伐单抗治疗 FIGO III~IV 期 EOC 患者疗效的预测因子和预后判断因子的价值。结果表明,贝伐单抗改善了高 NLR 患

者的临床结局^[24]。Marchetti等^[25]研究表明,肿瘤进展与NLR和由术前血液标本计算得出的F-NLR得分之间存在密切关系,发现在晚期OC患者、细胞减灭术前需要新辅助化疗的患者和铂类耐药患者中有更高的NLR值和F-NLR评分。Zhou等^[26]的一项回顾性研究表明,高NLR预示着生活在中国东北地区的FIGO III期EOC患者的长期预后不良。Kim等^[27]研究发现,NLR是预测卵巢透明细胞癌(ovarian clear cell carcinoma, OCCC)患者肿瘤无进展的指标之一;Wang等^[28]也指出,NLR可能是预示浆液性卵巢癌(serous ovarian cancer, SOC)临床疗效差、预后不良的生物学标志之一。Li等^[29]发现术前NLR升高预示着EOC患者的OS差,并且高NLR预示着EOC和高级浆液性卵巢癌(high-grade serous ovarian cancer, HGSOC)患者的无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)较差。

除却上文提及的较为典型的OC,临床上亦有较为少见且不易被鉴别诊断的类型。以边缘性卵巢肿瘤(borderline ovarian tumor, BOT)为例,其特征在非典型上皮增生而没有间质侵入,它们占原发性EOC的约(10~15)%,多见于绝经前妇女。关于NLR与BOT的关系,Khatib等^[30]的一项回顾性研究表明,术前应用NLR可以预测交界性卵巢肿瘤的短期预后。

2.2 NLR与宫颈癌(cervical cancer, CC) 据报道,CC是全球女性第三大常见恶性肿瘤,每年大约有250 000例患者死于该病^[31]。CC早期的治疗方式主要是放疗或手术。目前,对CC进展或复发的预测主要依赖术后相关影响因素,如淋巴结状态、组织学分级和肿瘤浸润深度等。实际上,无法将这些病理预后因素用于评价晚期疾病患者的预后,因为手术标本不易获取。因此,越来越多的研究者关注NLR在CC中的应用^[32]。据相关研究显示,CC患者术前NLR水平与肿瘤预后的相关影响因素密切相关,术前NLR高于2.5往往提示预后不良。Wu等^[33]的Meta分析表明,治疗前NLR升高趋势与CC预后中不良临床病理参数密切相关。Huang等^[34]的一项Meta分析结果显示,NLR与CC的临床特征(如肿瘤大小、FIGO分期和淋巴结受累)呈显著正相关,可能有助于对患者进行分层。Mizunuma等^[35]研究表明,放疗后的CC患者高NLR与更低的生存率相关,它可作为CC放疗后的独立危险因素用于评价临床疗效及预后。

2.3 NLR与子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC) EC是子宫内膜上皮源性的恶性肿瘤,约占女性生殖系统恶性肿瘤的(20~30)%,是最常见的恶性肿瘤之一。在欧美等发达国家的发病率已居于妇科恶性肿瘤首位,且发病群体日趋年轻化。Ding等^[36]的一项回顾性研究中,多变量分析显示术前NLR高于1.81和术后NLR高于7.54均与无病生存期(disease-free survival, DFS)较低独立相关。术前和术后NLR升高与肿瘤分期较高有关,只有术前NLR升高与淋巴结受累有关($P = 0.023$)。另外,术后持续高NLR可能是肿瘤微环境的延续,或可导致复发。Acikgoz等^[37]回顾性分析了有关子宫内膜腺癌的临床资料,结果显示在多变量分析中,增加的NLR对宫颈间质受累有显著的预测价值($P = 0.006$, $OR = 2.03$),术前NLR评估是预测子宫内膜腺癌宫颈间质侵犯的一个重要指标。

2.4 NLR与原发性输卵管癌(primary fallopian tube cancer, PFTC) PFTC是一种较为少见的妇科恶性肿瘤,据相关流行病学研究报道,它只占妇科恶性肿瘤的(0.14~1.8)%^[38]。然而,最近的数据表明,PFTC的真实发病率被大大低估,这一结论基于可靠证据,即乳头状浆液性癌(ovarian papillary serous carcinoma, OPSC)^[39],最常见的上皮性卵巢癌亚型,实际上是由输卵管上皮衬里引起的。Ayhan等^[40]回顾性分析了在妇科或肿瘤科接受治疗的91例PFTC患者的临床特征、管理和结局,研究发现治疗前 $NLR > 2.7$ 与患者不良预后相关。

2.5 NLR与外阴癌(vulvar cancer, VC) VC并不常见,大约只占妇科恶性肿瘤的5%,且与年龄相关。Abu-Zaid等^[41]研究表明,治疗前高水平NLR与外阴鳞状细胞癌预后不良显著相关。国内亦有研究显示NLR在外阴鳞状细胞癌与外阴鳞状上皮内瘤变术前鉴别诊断中有临床意义,其截止值为2.98。目前国内外关于外阴癌与NLR预后相关性的研究较少,仍需大量前瞻性研究及临床试验支持。

2.6 NLR与乳腺癌(breast cancer, BC) 据流行病学调查,中国BC的发病率和死亡率近年来一直居高不下,就5年生存率而言,城市已远超农村。最近Ou等^[42]提出NLR可能成为BC的临床预后因素。Ozyalvacli等^[43]发现,术前高NLR是BC与良性增殖性乳腺疾病鉴别诊断的重要指标,随机

对照试验中 NLR 升高也是原发性浸润性 BC 的重要预后指标,且最佳截止值为 2.96。多变量分析中,在调整可能的混杂因素后, $\text{NLR} > 3.3$ 时 BC 患者的这一指标是短期和长期死亡率的独立预测因子。Templeton 等^[44]的一项回顾性分析探讨了早期 BC 患者中不同亚型肿瘤的 NLR 对预后的影响,就 DFS 和 OS 而言,在发生 1~3 个淋巴结转移的患者中, NLR 的升高导致更差的预后。Imori 等^[45]的研究结果表明, NLR 可作为Ⅳ期 BC 内分泌治疗反应的预测指标。该项研究中,与 NLR 较高的患者相比,较低的患者对内分泌治疗的敏感性更高。然而,很少有报道涉及 NLR 与内分泌治疗反应之间的关联,实际上与化疗相比,内分泌治疗导致的不良反应更轻微。与早期 BC 相比,除了 Iwase 等^[46]的研究, NLR 作为预后指标在转移性肿瘤中的意义还未被报道,这表明复发时更高的 NLR 与复发后更差的 OS 有关。

3 展望

目前已知的妇科恶性肿瘤相关预后因素包括年龄、FIGO 分期、细胞类型、CA125 水平和术后病灶残留等,除了年龄和 CA125,其余因素都只能在手术期间或术后根据肿瘤的病理特征进行评估。CA125 对妇科恶性肿瘤临床分期、侵袭和分级具有重要意义,但其检查具有侵袭性。与之相比,在临床实践中 NLR 检测的非侵入性和简单经济的特点似乎更具吸引力。它直观反映了中性粒细胞与免疫细胞之间的平衡,是一个有潜力的预后因素,通常治疗前高 NLR 预示着不良预后甚至是高死亡率。尽管如此,目前关于 NLR 的研究主要集中在炎症微环境与免疫系统平衡等方面,其能否应用于恶性肿瘤的早期筛查及标准化诊断仍需更多的实验数据及前瞻性研究支持。综上所述,相信 NLR 在今后的临床实践中将会被更广泛地应用。

参考文献

- [1] Tham T, Bardash Y, Herman SW, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2018, 40(11): 2546-2557.
- [2] Käsman L, Bolm L, Schild SE, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts outcome in limited disease small-cell lung cancer[J]. *Lung*, 2017, 195(2): 217-224.
- [3] Zhou Y, Wei Q, Fan J, *et al.* Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis containing 8 252 patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 479: 181-189.
- [4] Zhan H, Ma JY, Jian QC. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 136-140.
- [5] Powell DR, Huttenlocher A. Neutrophils in the tumor micro-environment[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(1): 41-52.
- [6] Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, *et al.* Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(3): e1004651.
- [7] Nauseef WM, Borregaard N. Neutrophils at work[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(7): 602-611.
- [8] Hurt B, Schulick R, Edil B, *et al.* Cancer-promoting mechanisms of tumor-associated neutrophils[J]. *Am J Surg*, 2017, 214(5): 938-944.
- [9] Galdiero MR, Bonavita E, Barajon IA, *et al.* Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer[J]. *Immunobiology*, 2013, 218(11, SI): 1402-1410.
- [10] Chihara N, Madi A, Kondo T, *et al.* Induction and transcriptional regulation of the co-inhibitory gene module in T cells [J]. *Nature*, 2018, 558(7710): 454-459.
- [11] Ethier JL, Desautels DN, Templeton AJ, *et al.* Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(3): 584-594.
- [12] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [13] Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(Suppl 2): S111-S122.
- [14] Jia H, Zhang Q, Liu F, *et al.* Prognostic value of MMP-2 for patients with ovarian epithelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(3): 689-696.
- [15] Kucukgoz Gulec U, Gumurdulu D, Guzel AB, *et al.* Prognostic importance of survivin, Ki-67, and topoisomerase II α in ovarian carcinoma[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(2): 393-398.
- [16] Chen S, Zhang L, Yan G, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a potential prognostic biomarker in patients with ovarian cancer: A meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7943467.
- [17] Eo WK, Chang HJ, Kwon SH, *et al.* The lymphocyte-monocyte ratio predicts patient survival and aggressiveness of ovarian cancer[J]. *J Cancer*, 2016, 7(3): 289-296.
- [18] Baert T, van Camp J, Vanbrabant L, *et al.* Influence of CA125, platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio on the immune system of ovarian cancer patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(1): 31-37.
- [19] Zhou Q, Hong L, Zuo MZ, *et al.* Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in ovarian cancer: Evidence from 4 910 patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68938-68949.
- [20] Ethier JL, Desautels DN, Templeton AJ, *et al.* Is the neu-

- trophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 145(3): 584-594.
- [21] Prodromidou A, Andreacos P, Kazakos C, *et al*. The diagnostic efficacy of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer [J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(6): 467-475.
- [22] Zhao Z, Zhao X, Lu J, *et al*. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: A meta-analysis of retrospective studies [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(4): 849-857.
- [23] Huang QT, Zhou L, Zeng WJ, *et al*. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2411-2418.
- [24] Farolfi A, Petrone M, Scarpi E, *et al*. Inflammatory indexes as prognostic and predictive factors in ovarian cancer treated with chemotherapy alone or together with bevacizumab. A multicenter, retrospective analysis by the MITO group (MITO 24) [J]. *Target Oncol*, 2018, 13(4): 469-479.
- [25] Marchetti C, Romito A, Musella A, *et al*. Combined plasma fibrinogen and neutrophil lymphocyte ratio in ovarian cancer prognosis may play a role? [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(5): 939-944.
- [26] Zhou M, Li L, Wang X, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count predict long-term outcome of stage III C epithelial ovarian cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1): 178-186.
- [27] Kim HS, Choi HY, Lee M, *et al*. Systemic inflammatory response markers and CA-125 levels in ovarian clear cell carcinoma: A two center cohort study [J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(1): 250-258.
- [28] Wang Y, Liu P, Xu Y, *et al*. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis in serous ovarian cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(2): 255-262.
- [29] Li Z, Hong N, Robertson M, *et al*. Preoperative red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict survival in patients with epithelial ovarian cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43001.
- [30] Khatib G, Soysal C, Çetin C, *et al*. Does preoperative neutrophil to lymphocyte or platelet to lymphocyte ratios have a role in predicting borderline ovarian tumors? [J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1): 78.
- [31] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [32] Wang L, Jia J, Lin L, *et al*. Predictive value of hematological markers of systemic inflammation for managing cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 8(27): 44824-44832.
- [33] Wu J, Chen M, Liang C, *et al*. Prognostic value of the pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: A meta-analysis and systematic review [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13400-13412.
- [34] Huang QT, Man QQ, Hu J, *et al*. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 16755-16764.
- [35] Mizunuma M, Yokoyama Y, Futagami M, *et al*. The pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts therapeutic response to radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in uterine cervical cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(5): 989-996.
- [36] Ding L, Ding Y, Mao XH, *et al*. Retrospective study of the prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio for postsurgical outcomes of patients with endometrial carcinoma [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 138(3): 311-319.
- [37] Acikgoz AS, Cakmak B, Tuten A, *et al*. Can preoperative neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios predict cervical stromal involvement in endometrioid endometrial adenocarcinoma? [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2017, 38(1): 20-24.
- [38] Liao CI, Chow S, Chen LM, *et al*. Trends in the incidence of serous fallopian tube, ovarian, and peritoneal cancer in the US [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(2): 318-323.
- [39] Kadour-Peero E, Sagi-Dain L, Cohen G, *et al*. Primary papillary serous carcinoma of the fallopian tube presenting as a vaginal mass: A case report and review of the literature [J]. *Am J Case Rep*, 2018, 19: 534-539.
- [40] Ayhan A, Ozkan NT, Sar ME, *et al*. Impact of lymph node ratio on survival in stage III ovarian high-grade serous cancer: A Turkish gynecologic oncology group study [J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(1): e12.
- [41] Abu-Zaid A, Alomar O, Salem H. Preoperative elevated platelet count as a prognostic factor in vulvar squamous cell cancer: A mini-review [J]. *Cureus*, 2018, 10(3): e2279.
- [42] Ou Q, Cheng J, Zhang L, *et al*. The prognostic value of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: Deleterious or advantageous? [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317706214.
- [43] Ozyalvacli G, Yesil C, Kargi E, *et al*. Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil lymphocyte ratio in breast cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 15(23): 10363-10366.
- [44] Templeton AJ, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, *et al*. Prognostic role for the derived neutrophil-to-lymphocyte ratio in early breast cancer: A GEICAM/9906 substudy [J]. 2018, 20(12): 1548-1556.
- [45] Iimori N, Kashiwagi S, Asano Y, *et al*. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in endocrine therapy for stage IV breast cancer [J]. *In Vivo*, 2018, 32(3): 669-675.
- [46] Iwase T, Sangai T, Sakakibara M, *et al*. An increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poorer survival following recurrence for patients with breast cancer [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6(2): 266-270.