

# NLR/LMR/PLR与胃癌患者预后的相关研究

胡希阳<sup>1</sup>, 骆玉霜<sup>2</sup>, 徐新倩<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月18日; 录用日期: 2022年5月12日; 发布日期: 2022年5月19日

## 摘要

胃恶性肿瘤是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 我国大部分胃癌患者在初诊时就已经处于晚期阶段, 临床和病理分期系统一直是预测肿瘤患者治疗疗效及预后的主要参考依据, 这些系统是基于肿瘤的影像学或活检及其免疫组化。但是, 外周血中的生物标志物标本易于获取, 检测方法简单可靠易行, 其在肿瘤诊断、治疗及预后评估等方面的作用受到广泛关注。目前, 已有证据表明, 炎症生物标志物与肿瘤微环境密切相关。因此, NLR、LMR、PLR对胃癌患者的预后有一定的预测价值, 是肿瘤患者预后的潜在指标。

## 关键词

炎症生物标志物, 胃癌, 预后, 相关性

# Correlation between NLR/LMR/PLR and Prognosis of Patients with Gastric Cancer

Xiyang Hu<sup>1</sup>, Yushuang Luo<sup>2</sup>, Xinqian Xu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 18<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 12<sup>th</sup>, 2022; published: May 19<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Gastric cancer is a common malignant tumor of the digestive system. Most gastric cancer patients in China are already in the advanced stage when they are first diagnosed. The clinical and pathological staging system has always been the main reference for predicting the therapeutic efficacy and prognosis of cancer patients, and these systems are based on tumor imaging or biopsy and immunohistochemistry. However, the biomarker samples of peripheral blood are easy to obtain and the detection method is simple, and its role in tumor diagnosis, treatment and prognosis evalua-

tion has been widely concerned. At present, there is evidence that inflammatory biomarkers are closely related to the tumor microenvironment. Therefore, NLR, LMR and PLR have certain predictive value for the prognosis of gastric cancer patients, and are potential prognostic indicators of cancer patients.

## Keywords

Biomarkers of Inflammation, Gastric Cancer, Prognosis, Correlation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胃恶性肿瘤是全球常见的恶性肿瘤之一, 根据 GLOBOCAN 的统计数据显示, 2020 年全球胃癌新发病例约 109 万例(5.6%), 死亡病例约 77 万例(7.7%), 分别位于恶性肿瘤发病率第 5 位、死亡率第 4 位[1]。炎症和癌症之间的关系并不是刚被知晓。1863 年, Virchow 假想癌症起源于慢性炎症部位, 一些基于他的假设, 即某些种类的刺激物, 连同它们引起的组织损伤和随后的炎症, 会促进细胞增殖[2]。炎症作为对组织损伤的早期反应, 由多种化学信号参与, 包括白细胞聚集、渗透到损伤部位, 启动并维持级联反应, 目的是“治愈”受损伤的组织。白细胞和其他吞噬细胞通过产生活性氧和氮来诱导增殖细胞中的脱氧核糖核酸损伤, 这些活性氧和氮通常由这些细胞产生以对抗感染, 这些反应形成过氧亚硝酸盐, 是一种诱变剂[3]。所以, 在炎症细胞释放的高活性氮和氧存在下, 反复的组织受损和组织再生中的脱氧核糖核酸相互作用, 导致永久的基因改变[4]。同时, 炎性细胞也能够加速肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移[5]。同时一些研究还发现炎性细胞及肿瘤微环境认为可促进肿瘤生长、DNA 损伤、血管生成及免疫抑制, 并与患者不良的生存结局相关[2][6]。

## 2. 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR, Neutrophil-to-Lymphocyte Ration)

血液中白细胞可因全身炎症反应发生成分的变化, 反映了免疫系统抗肿瘤和促肿瘤功能的动态平衡, 这种变化可以通过计算白细胞的不同成分来评估[7]。目前 NLR 对胃癌的预后尚不清楚, 有多种说法, 一种是淋巴细胞减少, 肿瘤组织中淋巴细胞较多的患者预后较好, 而血清中淋巴细胞绝对值较少的肿瘤患者预后较差, 可能与肿瘤产生的一些相关炎性介质致淋巴细胞的减少, 降低了淋巴细胞介导的抗肿瘤反应, 进而影响患者的预后, 增加疾病复发的风险。另外一种解释是中性粒细胞增多, 中性粒细胞能够释放血管内皮生长因子, 促进血管生成, 有利于肿瘤生长、转移[8]。研究证实肿瘤组织周围中性粒细胞较多的患者预后较差[9]。大量证据表明, 中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)是一种有效的预后标志物, 也是与各种实体瘤 ICIs 相关的预测指标[10][11][12][13]。黑色素瘤、非小细胞肺癌和使用免疫抑制剂(ICIs, Immune checkpoint inhibitors)治疗的泌尿系统癌症在内的几项大型研究发现, 高 NLR 导致各种恶性肿瘤的 OS (Overall Survival)和 PFS (Progression-Free-Survival)恶化。Li 等人前瞻性地收集了 160 名接受 ICIs 治疗的非结直肠癌患者的发现和验证队列数据他们发现 NLR 水平与 OS 降低显著相关。Ota 等人证明, 第一次服用 nivolumab 后 30 或 60 天 NLR 值的变化与 GC (Gastric cancer)患者的 PFS 和 OS 显著缩短相关。一项纳入 268 例晚期胃癌患者的回顾性研究显示, 接受姑息化疗前低 NLR 组患者的化疗疾病控制率和无

病进展时间(DFS)、总生存时间(OS)均高于高 NLR 组,提示 NLR 值可以作为晚期胃癌患者治疗效果的预测指标之一[14]。NLR 除了与一些肿瘤性病变预后相关之外,与一些非肿瘤性疾病的预后也有一定的相关性,例如在急性胰腺炎、急性心梗等[15] [16]。因此, NLR 可能因感染、免疫反应等多种因素的影响而改变。虽然 NLR 与肿瘤的预后已得到广泛的研究,但仍需要进一步的明确。

### 3. 淋巴细胞与单核细胞比值(LMR, Lymphocyte-to-Monocyte Ratio)

在炎症发生的过程中,外周血中的单核细胞不断增多是炎症反应的表现。有学者发现[17],单核细胞本身具有促肿瘤生长的作用,在癌症患者体内则表现为病情的进展及转移,进而导致患者预后不良。其机制可能是血中较多的单核细胞使肿瘤组织摄取单核细胞更加容易,摄取到的单核细胞增多,转化为肿瘤相关巨噬细胞的数量也相应增加。肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞能够释放许多细胞因子,在促进肿瘤细胞增殖的同时刺激血管淋巴管发生,肿瘤血供及营养供应更加充足,有利于肿瘤细胞的生长和转移,因此单核细胞在肿瘤发展过程中起促进作用,高单核细胞计数提示患者预后不良[17]。免疫系统对肿瘤的监视及清除依赖于外周血中的淋巴细胞浸润至肿瘤周围组织中而产生相关作用[18] [19]。所以,低淋巴细胞计数的肿瘤患者预后较差。外周血中的淋巴细胞计数或单核细胞计数均可作为癌症患者预后的提示因子,但是两者在作为预后指标时,两者变化趋势相反,不易观察,若两者联合计算其绝对值之比(LMR),其变化的比较明显,会增加预测胃癌的价值。Lin, J.X 等人[20]分析了 2009 年 1 月至 2014 年 12 月在福建医科大学协和医院接受根治性胃切除术的 2257 例患者的临床病理学资料。围手术期全身炎症反应变化报告为 LMR、NLR、PLR 和 SII (Severity of Illness Index)的变化。结果显示: SIR (Systemic inflammatory response syndrome)水平从术后第 1 个月到第 12 个月显示出不同的趋势。多因素分析显示,术前(预)-LMR 是预后的独立预测因子( $P = 0.024$ )。术后 12 个月(12 个月后)LMR 以最高的准确度预测了 5 年总生存率(曲线下区域[AUC] 0.717)。根据术前和 1 年后 LMR 的最佳临界值,将患者分为 4 组:高前 LMR 至术后高(术后)LMR 组, LMR 前高至 LMR 后低, LMR 前低至 LMR 后高组, LMR 前低至 LMR 后低组, LMR 前低至 LMR 后低。生存分析显示,无论 LMR 前水平如何,12 个月后 LMR 高的患者 5 年 OS 率显著高于 12 个月后 LMR 低的患者(81.6% vs 44.2%,  $P < 0.001$ )。通过将 12 个月后 LMR 纳入肿瘤淋巴结转移(TNM)分期系统( $P = 0.003$ ),预后准确性明显提高。Pan, Y.C 等人[21],在 2008 年 1 月至 2012 年 12 月共招募了 870 例接受根治性肿瘤切除术的胃癌患者。记录术前血液学参数,并通过时间依赖性接收器操作特性曲线进行二分法。采用 Kaplan-Meier 方法绘制出患者生存曲线,并进行比较。使用多变量 Cox 比例风险模型选择与预后独立相关的参数。患者的中位随访时间为 59.9 个月,5 年生存率为 56.4%。单因素分析显示,低淋巴细胞计数( $< 2.05 \times 10^9/L$ )、高中性粒细胞白细胞比值(NWR  $> 0.55$ )、低淋巴细胞与白细胞比值(LWR  $< 0.23$ )、低淋巴细胞与单核细胞比值(LMR  $< 5.43$ )、高中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR  $> 1.44$ )和高血小板与淋巴细胞比值(PLR  $> 115$ )与胃癌患者的生存率低有关。多因素分析显示,低 LMR (HR: 1.49, 95%CI: 1.17~1.89,  $P = 0.001$ )是预测生存期不佳的独立指标。结果表明,术前 LMR 是胃癌患者的预后因素。Sato, S 等人[22]共招募了 121 例无其他非治愈性因素的 CY1 胃癌患者,他们接受了治疗性切除术。Contal 和 O'Quigley 方法将术前 NLR (NLR 前)、术后 NLR (NLR 后)、术前 LMR(LMR 前)和术后 LMR(LMR 后)的截止值分别定义为 2.3、3.0、2.5 和 3.2。使用 Cox 比例风险模型来识别 NLR, LMR 和其他临床病理学因素中的独立预后因素。结果显示:两组的总生存期(OS)存在显著差异:高术后 NLR 组与低术后 NLR 组(中位生存时间,月数) (10.9 vs. 22.8,  $P = 0.006$ )和高前 LMR 组与低 LMR 组(21.3 vs. 11.0,  $P = 0.001$ )。胃切除术后 LMR 值显著升高( $P = 0.020$ ),尽管不在 NLR 值( $P = 0.733$ )中。在多变量分析中,高后 NLR (风险比 = 1.506; 95% 置信区间 = 1.047~2.167;  $P = 0.027$ ),低前 LMR (1.773; 1.135~2.769, 0.012)和未术后化疗(1.558; 1.053~2.305, 0.027)被发现是不良 OS 的独立预后因素。高 NLR 后和低 LMR 的组合

可能是不良预后标志物, 因此有必要进行前瞻性试验, 以确认这些患者的围手术期化疗方案是否有效。Ma, J.Y.和 Q. Liu [23]使用数据库检索有关文献一直检索到 2017 年 4 月。符合条件的文章被定义为评估预处理 LMR 在 GC 中的预后作用的研究。计算出总生存期(OS)、无病生存期(Disease Free Survival, DFS)和无复发生存期(Recurrence free survival, RFS)的合并风险比(Hazard Ratio, HR)。结果: 该研究共纳入了 6 项研究, 包括 4908 名患者。汇总结果显示, 低 LMR 与操作系统降低显著相关(HR: 0.66, 95%可信区间 [CI]: 0.54~0.82,  $P < 0.001$ ), 但与 DFS/RFS 差无关(HR: 0.71, 95%CI: 0.38~1.32,  $p = 0.004$ )。在不同疾病分期和临界值的患者中观察到低 LMR 对 OS 的不利预后影响。此外, 低 LMR 与年龄(>中位数), 性别(男性), CEA (>5 ng/ml), 肿瘤大小(>3 cm), TNM 分期(III-IV), 淋巴结转移和远处转移显著相关。结论: 低预处理 LMR 可能是 GC 患者 OS 较差的重要预后生物标志物。在 2012 年至 2015 年 Okuno, K 等人[24]招募了 264 名患者, 他们在 2012 年至 2015 年期间接受了临床分期(cStage)I-III 胃癌的治愈性胃切除术。通过受试者操作特征(ROC)曲线分析确定 8 个术前炎症反应标志物的临界点。进行后续的单变量和多变量分析, 采用了具有最高 Harrell 一致性指数(C 指数)的标记。结果: 在八种具有代表性的炎症反应标志物中, 淋巴细胞与单核细胞的比例(LMR; 临界点, 4.60)达到了最高的 C 指数(0.633)。LMR 患者的 5 年生存率显著差, <4.60 比  $LMR \geq 4.60$  的患者差(67.5% vs 89.0%,  $P < 0.001$ )。在多变量分析中,  $LMR < 4.60$  被确定为独立的预后因素(风险比: 2.372; 95%置信区间: 1.266~4.442;  $P = 0.007$ )。结论: LMR 具有最强的能力来预测胃癌患者的生存率以及其他炎症反应标志物, 较低的 LMRs 与治疗性胃切除术后的生存率低有关。LMR 在某些癌症预后中的意义尚存争议, 需进一步探讨。

#### 4. 血小板与淋巴细胞比值(PLR, Platelet-to-Lymphocyte Ratios)

各种实验和临床研究都详细阐述了血小板与原发肿瘤和循环转移肿瘤细胞的相互作用。对于疾病的开始和发展, 肿瘤细胞需要持续的生长信号或自身产生这些生长信号的能力。许多肿瘤细胞在维持生长的信号级联中获得激活突变, 但这些信号也可以从 TME 接收[25]。有研究表明, 血小板来源的微粒刺激肺癌细胞株中的丝裂原活化蛋白激酶, 增加细胞增殖。此外, 用这些微粒培养 A549 肺癌细胞会导致基质金属蛋白酶(MMPs)的表达增加, 并增加通过细胞外基质的侵袭。血小板及其释放物可以激活与致癌突变相同的通路。近年来的研究表明基质细胞可以在体外帮助肿瘤细胞逃避凋亡[26]。血小板诱导 MMP-9 在结肠癌和乳腺癌细胞系中的表达和激活, 导致细胞外基质重塑增加, 细胞外基质释放生长因子, 细胞-细胞接触减轻, 所有这些都减少了凋亡信号。血小板和血小板裂解物可减少线粒体损伤剂诱导的白血病细胞系和原代白血病细胞凋亡。血小板微粒含量通过线粒体解偶联抑制细胞凋亡, 而不依赖于自噬。这些是首批将血小板抗凋亡作用扩展到实体肿瘤之外的研究。这些结果强调了未来研究血小板在造血和实体肿瘤恶性肿瘤中的作用, 以及在破坏细胞能量和凋亡相关代谢方面的作用的必要性[27]。同时血小板还可以围绕在肿瘤细胞周围保护肿瘤细胞免受自然杀伤(Natural Killer cell, NK)细胞毒性的影响; 同时可以促进肿瘤生长、侵袭和血管生成[28]。白细胞介素 1(IL-1)和白细胞介素 6(IL-6)可以促进巨核细胞增殖, 进而导致血小板升高[29]。因此, 血小板增多和淋巴细胞减少被认为是各种肿瘤的预后标志物。一项研究回顾了 175 例接受化疗或放疗的胃癌患者[30]。这些患者根据肿瘤反应分为进展组(PD)和非进展组。治疗前检测 NLR 和 PLR, 并确定临界值。结果显示: PLR 在 1.2~873.3 之间。PD 和非 PD 患者 PLRs 均值( $\pm$ SD)分别为  $252.7 \pm 151.3$  和  $195.8 \pm 93.9$ 。PD 患者的 PLR 明显高于非 PD 患者( $P = 0.0161$ )。Wang 等在转移性胃癌的研究中发现, 低 PLR 组患者的疾病控制率显著高于高 PLR 组(91.3 vs 76.1%,  $P = 0.002$ ), 且 PLR 是转移性胃癌一线化疗反应的独立危险因素[31]。Kim, E.Y 等人从 2000 年到 2009 年, 连续有 1986 名患者因胃癌接受了根治性手术, 结果显示高 NLR 和 PLR 组与不良预后显著相关。NLR 是总生存率的独立预后因素[危险比(HR) = 1.403;  $P = 0.023$ ]; 然而, PLR 则不是( $P = 0.788$ ) [32]。这意味着 PLR



对于可切除胃癌患者提供较为细致的诊断和预后结果，但对于晚期胃癌患者的疗效及预后还需要进一步证实。

综上所述，NLR、LMR、PLR 对胃癌患者的预后有一定的预测价值，且检测技术简单、快速，可对胃癌的诊疗措施提供相应的参考。但这些指标是否可广泛应用于临床环境仍需进一步探讨。

## 参考文献

- [1] Sung, H., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Balkwill, F. and Mantovani, A. (2001) Inflammation and Cancer: Back to Virchow? *The Lancet*, **357**, 539-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- [3] Maeda, H. and Akaike, T. (1998) Nitric Oxide and Oxygen Radicals in Infection, Inflammation, and Cancer. *Biochemistry*, **63**, 854-865.
- [4] Coussens, L.M. and Werb, Z. (2002) Inflammation and Cancer. *Nature*, **420**, 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
- [5] Dmitrieva, O.S., Shilovskiy, I.P., Khaitov, M.R., *et al.* (2016) Interleukins 1 and 6 as Main Mediators of Inflammation and Cancer. *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 80-90. <https://doi.org/10.1134/S0006297916020024>
- [6] Zhang, L., *et al.* (2012) Role of the Microenvironment in Mantle Cell Lymphoma: IL-6 Is an Important Survival Factor for the Tumor Cells. *Blood*, **120**, 3783-3792. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-424630>
- [7] Satomi, A., Murakami, S., Ishida, K., *et al.* (1995) Significance of Increased Neutrophils in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *Acta Oncologica*, **34**, 69-73. <https://doi.org/10.3109/02841869509093641>
- [8] Kitayama, J., *et al.* (2010) Circulating Lymphocyte Number Has a Positive Association with Tumor Response in Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Advanced Rectal Cancer. *Radiation Oncology*, **5**, 47. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-5-47>
- [9] Satomi, A., *et al.* (1995) Significance of Increased Neutrophils in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *Acta Oncologica*, **34**, 69-73. <https://doi.org/10.3109/02841869509093641>
- [10] Abu-Shawer, O., *et al.* (2020) The Clinical Value of Peripheral Immune Cell Counts in Pancreatic Cancer. *PLoS ONE*, **15**, e0232043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232043>
- [11] Wang, D., *et al.* (2019) Preoperative Inflammatory Markers of NLR and PLR as Indicators of Poor Prognosis in Resectable HCC. *PeerJ*, **7**, e7132. <https://doi.org/10.7717/peerj.7132>
- [12] Duan, J., Pan, L. and Yang, M. (2018) Preoperative Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Derived NLR Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e13340. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013340>
- [13] Diem, S., *et al.* (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as Prognostic Markers in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Nivolumab. *Lung Cancer*, **111**, 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.07.024>
- [14] Cho, I.R., *et al.* (2014) Pre-Treatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker Topredict Chemotherapeutic Response and Survival Outcomes in Metastatic Advanced Gastric Cancer. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, **17**, 703-710. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0330-2>
- [15] Jeon, T.J. and Park, J.Y. (2017) Clinical Significance of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Early Predictive Marker for Adverse Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 3883-3889. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i21.3883>
- [16] Xu, N., Tang, X.-F., Yao, Y., *et al.* (2018) Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Long-Term Outcomes of Left Main and/Or Three-Vessel Disease in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography and Interventions*, **91**, 551-557. <https://doi.org/10.1002/ccd.27495>
- [17] Wilcox, R.A., Wada, D.A., Ziesmer, S.C., *et al.* (2009) Monocytes Promote Tumor Cell Survival in T-Cell Lymphoproliferative Disorders and Are Impaired in Their Ability to Differentiate into Mature Dendritic Cells. *Blood*, **114**, 2936-2944. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-220111>
- [18] Whiteside, T.L. (2013) Immune Modulation of T-Cell and NK (Natural Killer) Cell Activities by TEXs (Tumour-Derived Exosomes). *Biochemical Society Transactions*, **41**, 245-251. <https://doi.org/10.1042/BST20120265>

- [19] Feng, X.Y., Wen, X.Z., Tan, X.J., *et al.* (2015) Ectopic Expression of B and Tlymphocyte Attenuator in Gastric Cancer: A Potential Independent Prognostic Factor in Patients with Gastric Cancer. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 658-664. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2699>
- [20] Lin, J.X., *et al.* (2021) Dynamic Changes in Pre- and Postoperative Levels of Inflammatory Markers and Their Effects on the Prognosis of Patients with Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **25**, 387-396. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04523-8>
- [21] Pan, Y.C., *et al.* (2018) Preoperative Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR) Could Independently Predict Overall Survival of Resectable Gastric Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e13896. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013896>
- [22] Sato, S., *et al.* (2021) High Postoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Low Preoperative Lymphocyte-Monocyte Ratio Predict Poor Prognosis in Gastric Cancer Patients Receiving Gastrectomy with Positive Lavage Cytology: A Retrospective Cohort Study. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **406**, 2295-2303. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02233-6>
- [23] Ma, J.Y. and Liu, Q. (2018) Clinicopathological and Prognostic Significance of Lymphocyte to Monocyte Ratio in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **50**, 67-71. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2018.01.002>
- [24] Okuno, K., *et al.* (2021) Preoperative Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Is the Most Predictive Inflammatory Response Marker of Survival in Gastric Cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **406**, 2287-2294. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02230-9>
- [25] Franco, A.T., Corken, A. and Ware, J. (2015) Platelets at the Interface of Thrombosis, Inflammation, and Cancer. *Blood*, **126**, 582-588. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-531582>
- [26] Labelle, M., Begum, S. and Hynes, R.O. (2011) Direct Signaling between Platelets and Cancer Cells Induces an Epithelial-Mesenchymal-Like Transition and Promotes Metastasis. *Cancer Cell*, **20**, 576-590. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.09.009>
- [27] Velez, J., Enciso, L.J., Suarez, M., *et al.* (2014) Platelets Promote Mitochondrial Uncoupling and Resistance to Apoptosis in Leukemia Cells: A Novel Paradigm for the Bone Marrow Microenvironment. *Cancer Microenvironment*, **7**, 79-90. <https://doi.org/10.1007/s12307-014-0149-3>
- [28] Jain, S., Harris, J. and Ware, J. (2010) Platelets: Linking Hemostasis and Cancer. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **30**, 2362-2367. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207514>
- [29] Cetinkunar, S., Guzel, H., Emre Gokce, I., *et al.* (2015) High Levels of Platelet/Lymphocyte Ratio Are Associated with Metastatic Gastric Cancer. *Journal of BUON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, **20**, 78-83.
- [30] Hirahara, T., *et al.* (2019) Combined Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Predicts Chemotherapy Response and Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 672. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5903-y>
- [31] Wang, J., Qu, J.L., Li, Z., *et al.* (2018) Pretreatment Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with the Response to First-Line Chemotherapy and Survival in Patients with Metastatic Gastric Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, e22185. <https://doi.org/10.1002/jcla.22185>
- [32] Kim, E.Y., *et al.* (2015) The Platelet-to-Lymphocyte Ratio versus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Which Is Better as a Prognostic Factor in Gastric Cancer? *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 4363-4370. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4518-z>