

术前炎症评分对胃癌患者预后的影响

陈西昊^{1,2}, 张翼超^{1,2}, 刘志昱^{1,2}, 宋家伟^{1,2}, 李纪鹏^{2*}

¹西安医学院, 研工部, 陕西 西安

²第四军医大学, 西京医院消化外科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年2月7日; 录用日期: 2024年2月29日; 发布日期: 2024年3月7日

摘要

目的: 目前还缺乏对胃癌患者术后的NLR预测价值的研究。本研究旨在通过比较NLR与其他炎症标志物和肿瘤生物标志物的预后能力, 确认NLR对胃癌患者预后的预测价值。方法: 在这项回顾性分析中, 研究了171名被诊断为胃癌患者的信息。研究检测了外周血中的各种标记物, 包括中性粒细胞/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)、全身免疫炎症指数(SII)、预后营养指数(PNI)、癌抗原125 (CA125)、碳水化合物抗原19-9 (CA19-9)、碳水化合物抗原72-4 (CA72-4)、癌胚抗原(CEA)和甲胎蛋白(AFP)。为了确定每个参数的预后能力和最佳临界值, 分析中使用了运行特征曲线和曲线下面积。为了评估独立的预后因素, 我们采用了Kaplan-Meier曲线和多因素COX分析。多因素COX分析中的变量被用于构建提名图。结果: NLR的最佳截断值为3.35。高NLR组的总生存率明显低于低NLR组($P = 0.0045$)。NLR-H组和NLR-L组之间的炎症指标存在显著差异, 包括PLR ($P < 0.001$)、LMR ($P < 0.001$)、SII ($P < 0.001$)和PNI ($P = 0.001$)。多变量Cox确定NLR ($P = 0.001$)和CA125 ($P = 0.004$)是血液指标中唯一单独的预测变量。使用NLR建立的提名图在1年(AUC = 0.778)、3年(AUC = 0.773)和5年(AUC = 0.781)时显示出卓越的预测性能。交叉验证表明, 该模型具有良好的预测性能和判别能力。结论: NLR是预测胃癌患者术后生存结果的一个简单而有效的指标, 具有相当大的预测意义。基于NLR的列线图为患者提供了直观、准确的预后预测。

关键词

胃癌, 炎症指标, 列线图

Impact of Preoperative Inflammation Score on the Prognosis of Patients with Gastric Cancer

Xihao Chen^{1,2}, Yichao Zhang^{1,2}, Zhiyu Liu^{1,2}, Jiawei Song^{1,2}, Jipeng Li^{2*}

¹Graduate Studies Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

Abstract

Objective: There is a lack of studies on the predictive value of NLR in gastric cancer patients after surgery. The aim of this study was to confirm the predictive value of NLR for the prognosis of patients with gastric cancer by comparing the prognostic ability of NLR with other inflammatory markers and tumor biomarkers. **Methods:** In this retrospective analysis, information on 171 patients diagnosed with gastric cancer was studied. Various markers in peripheral blood were examined, including neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte/monocyte ratio (LMR), systemic immune-inflammatory index (SII), prognostic-nutritional index (PNI), carcinoma antigen 125 (CA125), and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4), carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha-fetoprotein (AFP). To determine the prognostic power and optimal threshold for each parameter, running characteristic curves and area under the curve were used in the analyses. To assess independent prognostic factors, we used Kaplan-Meier curves and multifactorial COX analyses. Variables from the multifactor COX analysis were used to construct nomograms. **Results:** The optimal cut-off value for NLR was 3.35. Overall survival was significantly lower in the high NLR group than in the low NLR group ($P = 0.0045$). There were significant differences in inflammatory indices between the NLR-H and NLR-L groups, including PLR ($P < 0.001$), LMR ($P < 0.001$), SII ($P < 0.001$) and PNI ($P = 0.001$). Multivariate Cox identified NLR ($P = 0.001$) and CA125 ($P = 0.004$) as the only separate predictor variables in the hematological metrics. Nomograms built using NLR showed excellent predictive performance at 1 year (AUC = 0.778), 3 years (AUC = 0.773) and 5 years (AUC = 0.781). Cross-validation showed that the model had good predictive performance and discriminative ability. **Conclusion:** NLR is a simple and effective predictor of postoperative survival outcomes in gastric cancer patients with considerable predictive significance. The NLR-based column-line graph provides an intuitive and accurate prognostic prediction for patients.

Keywords

Gastric Cancer, Systemic Inflammation Markers, Nomogram

Copyright © 2024 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

胃癌是一个关系到全世界健康的重要问题，是最常见的癌症，也是导致癌症死亡的一个主要因素。据世界卫生组织(WHO)统计，胃癌是全球第四大常见的与癌症相关的死亡疾病。2020年，中国新诊断的胃癌病例和死亡人数激增，约有478,508例新病例和373,789例死亡病例。这些数字使中国成为全球新发病例第五高的国家，死亡人数第四高的国家。

虽然根治性手术被认为是早期和局部胃癌患者的最佳治疗方法，但长期总体生存率相对不足。根据SEER数据库获得的信息，大约35%到70%的胃癌患者在5年内死亡。由于TNM分期相同的患者之间的

生存率差异很大，因此缺乏足够的能力来准确预测每个病例的预后。因此，还需要进一步研究以发现更准确的胃癌患者预后指标。

与癌症相关的炎症被认为是该疾病的一个决定性特征[1]。越来越多的研究证明，肿瘤的发展和癌症患者的预后受到局部免疫反应和全身炎症的影响[2] [3]。近年来，一些基于炎症并由全身炎症反应相关因素组成的预后评分被认为在预测癌症预后方面具有很强的预测能力。这些因子包括中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR) [4] [5]、血小板与淋巴细胞比值(PLR) [6]、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR) [7] [8]、全身免疫炎症指数(SII) [9] [10]和预后营养指数(PNI) [11] [12]。近年来，中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)和全身免疫炎症指数(SII)被认为是预测价值高于其他炎症标志物的预测指标。然而，这些指标在胃癌患者中的预后价值仍不明确。本研究的目标是探索术前炎症指标的预测意义。此外，我们的目标是利用 NLR 建立一个列线图，直观地表示导致风险的因素并协助临床决策。

2. 方法与资料

2.1. 一般资料

2016年1月至2016年12月期间，我们回顾性地纳入了171名在我院接受手术的胃癌患者。纳入标准包括以下内容：(1) 年龄在18至80岁之间，性别不限；(2) 无其他肿瘤或恶性肿瘤病史；(3) 既往未接受过术前化疗、免疫治疗或分子靶向治疗；(4) 既往上腹部未接受过手术；(5) 行根治性胃切除术；(6) 病理检查证实为胃腺癌。排除标准包括：(1) 年龄在18岁以下或80岁以上者；(2) 因出血、穿孔、梗阻或其他紧急情况而进行的急诊手术；(3) 正在接受新辅助化疗和放疗的患者；(4) 有自身免疫性疾病、炎症性疾病或血液病背景的患者；(5) 抽血前一个月内接受过输血和营养补充治疗的患者。

2.2. 方法

手术前一周内，采集血液样本进行标准实验室检查，包括全血细胞计数和血清肿瘤标志物。表1概述了人口统计学和临床特征。NLR、PLR、LMR、SII和PNI的计算方法见表2。OS表示从术后开始到发生与癌症相关的死亡之间的持续时间。

Table 1. Clinical characteristics of the patients

表 1. 患者的临床特征

变量	N = 171
年龄	58 (25~78)
性别	
男性	123 (71.9%)
女性	48 (28.1%)
BMI (kg/m ²)	
≤24.0	110 (64.3%)
>24.0	61 (35.7%)
NLR	
高	30 (17.5%)
低	141 (82.5%)
PLR	
高	27 (17.5%)
低	144 (84.2%)

续表

LMR		
高		130 (76.0%)
低		41 (24.0%)
SII		
高		83 (48.5%)
低		88 (51.5%)
PNI		
高		144 (84.2%)
低		27 (15.8%)
CEA (ng/mL)		
异常		20 (11.7%)
正常		151 (88.3%)
AFP (ng/mL)		
异常		8 (4.7%)
正常		163 (95.3%)
CA125 (U/mL)		
异常		5 (2.9%)
正常		166 (97.1%)
CA19-9 (U/mL)		
异常		21 (12.3%)
正常		150 (87.7%)
CA72-4 (U/mL)		
异常		27 (15.8%)
正常		144 (84.2%)
原发肿瘤部位		
贲门胃底区		19 (11.1%)
胃体区		57 (33.3%)
幽门区		95 (55.6%)
肿瘤分化程度		
高分化		23 (13.5%)
中分化		90 (52.6%)
低分化		58 (33.9%)
肿瘤最大径(cm)		3.0 (0.5~11.0)
淋巴结清扫数目		24 (5~48)
TNM 分期		
I~II		86 (50.3%)
III~IV		85 (49.7%)
神经侵犯		
阳性		115 (67.3%)
阴性		56 (32.7%)
脉管侵犯		
阳性		91 (53.2%)
阴性		80 (46.8%)

注释：体重指数(BMI)，糖类抗原 19-9 (CA19-9)，糖类抗原 125 (CA125)，糖类抗原 72-4 (CA72-4)，癌胚抗原(CEA)，甲胎蛋白(AFP)，中性粒细胞淋巴细胞比率(NLR)，血小板淋巴细胞比率(PLR)，淋巴细胞单核细胞比率(LMR)，淋巴细胞计数 C-反应蛋白比率(LCR)，C-反应蛋白白蛋白比率(CAR)，系统性免疫炎症指数(SII)。

Table 2. Preoperative inflammation scores**表 2.** 术前炎症评分

术前炎症指标	等级
中性粒细胞淋巴细胞比率(NLR)	
中性粒细胞计数/淋巴细胞计数 ≤ 3.35	低
中性粒细胞计数/淋巴细胞计数 > 3.35	高
血小板淋巴细胞比率(PLR)	
血小板计数/淋巴细胞计数 ≤ 202.35	低
血小板计数/淋巴细胞计数 > 202.35	高
淋巴细胞单核细胞比率(LMR)	
淋巴细胞计数/单核细胞计数 ≤ 3.04	低
淋巴细胞计数/单核细胞计数 > 3.04	高
系统性免疫炎症指数(SII)	
血小板计数*中性粒细胞计数/淋巴细胞计数 ≤ 465.42	低
血小板计数*中性粒细胞计数/淋巴细胞计数 > 465.42	高
预后营养指数(PNI)	
血清白蛋白 + 5*淋巴细胞计数 ≤ 47	低
血清白蛋白 + 5*淋巴细胞计数 > 47	高

2.3. 统计方法

我们通过使用 SPSS 26.0 版本以及 R 语言(4.3.0)对研究中的数据进行分析。符合正态分布的计量资料表示方式采用均数 \pm 标准差表示, 采用的检验方式为 Student's t 检验; 不符合正态分布的计量资料表示方式为中位数 \pm 四分位数间距, 检验方式采用 Wilcoxon 秩和检验和 Kruskal Wallis 秩和检验。计数资料采用频数和百分比表示, 采用 χ^2 检验或者 Fisher 精确检验单因素 Cox 分析用于筛选胃癌预后相关的风险因素。多因素 Cox 风险比例回归模型用于构建胃癌预后模型, 同时采用的是向后逐步回归算法。Kaplan-Meier (K-M) 曲线和受试者工作特征曲线(ROC)用于评估模型的准确性及特异性。临床决策分析(DCA)用于分析模型的临床真是获益情况。列线图(Nonogram)是根据预测模型的因素进行构建, 相应的 1 年、3 年和 5 年的校准曲线(calibration diagram)用于检验列线图预测的准确性。

3. 结果

3.1. 一般情况

本研究共收集了 171 名胃癌患者。其中男性 123 人, 占 71.9%; 女性 48 人, 占 28.1%。患者年龄从 25 岁到 78 岁不等, 中位年龄为 58 岁。其中, 86 例患者处于 I 期和 II 期(占 50.3%), 85 例患者处于 III 期和 IV 期(占 49.7%)。在所有肿瘤部位中, 19 例(11.1%)位于胃的上三分之一处, 57 例(33.3%)位于胃的中三分之一处, 95 例(55.6%)位于胃的下三分之一处(见表 1)。

3.2. 单因素及多因素分析结果

单变量分析包括性别、年龄、体重指数、NLR、PLR、LMR、SII、PNI、血清肿瘤标志物、原发部位、组织学类型、最大肿瘤大小、淋巴结清扫次数、TNM 分期、神经侵犯、淋巴管侵犯。单因素分析显示: 年龄、体重指数、NLR、PLR、SII、PNI、血清肿瘤标志物、最大肿瘤大小、TNM 分期、神经侵犯和淋巴管侵犯与胃癌患者总生存期具有相关性。多因素分析显示: 年龄($P = 0.008$)、NLR ($P = 0.001$)、CA125 ($P = 0.004$)和 TNM 分期($P < 0.001$)是预测胃癌患者生存的独立危险因素(表 3)。

Table 3. Univariate and multivariate analyses**表 3.** 单因素及多因素分析

变量	单因素分析 HR (95%CI)	P 值	多因素分析 HR (95%CI)	P 值
年龄				
≤50	1		1	
>50	3.106 (1.222~7.894)	0.017	1.890 (1.184~3.019)	0.008
性别				
男性	1			
女性	0.655 (0.314~1.367)	0.260		
BMI (kg/m ²)				
≤24.0	1			
>24.0	0.452 (0.222~0.919)	0.028		
NLR				
高	2.488 (1.296~4.779)	0.006	1.755 (1.255~2.455)	0.001
低	1		1	
PLR				
高	2.137 (1.076~4.244)	0.030		
低	1			
LMR				
高	0.554 (0.292~1.051)	0.071		
低	1			
SII				
高	1.970 (1.061~3.660)	0.032		
低	1			
PNI				
高	0.305(0.161-0.580)	P < 0.001		
低	1			
CEA (ng/mL)				
异常	2.792 (1.375~5.670)	0.004		
正常	1			
AFP (ng/mL)				
异常	3.294 (1.293~8.390)	0.012		
正常	1			
CA125 (U/mL)				
异常	3.319 (1.185~9.301)	0.022	2.203 (1.294~3.750)	0.004
正常	1		1	
CA19-9 (U/mL)				
异常	1.406 (0.625~3.163)	0.410		
正常	1			
CA72-4 (U/mL)				
异常	2.063 (1.012~4.206)	0.046		
正常	1			
原发肿瘤部位				
贲门胃底区	1			
胃体区	0.893 (0.349~2.287)	0.814		
幽门区	0.696 (0.281~1.726)	0.435		
肿瘤分化程度				
高分化	1			
中分化	3.310 (0.783~13.983)	0.104		
低分化	3.366 (0.773~14.653)	0.106		
肿瘤最大径(cm)				
≤4.5	1			
>4.5	2.754 (1.474~5.143)	0.001		

续表

淋巴结清扫数目				
≤ 24	1			
> 24	0.673 (0.365~1.244)	0.206		
TNM 分期				
I~II	0.212 (0.098~0.457)	P < 0.001	0.444 (0.302~0.653)	P < 0.001
III~IV	1		1	
神经侵犯				
阳性	1			
阴性	0.314 (0.132~0.743)	0.008		
脉管侵犯				
阳性	1			
阴性	0.526 (0.278~0.995)	0.048		

注释：体重指数(BMI)，糖类抗原 19-9 (CA19-9)，糖类抗原 125 (CA125)，糖类抗原 72-4 (CA72-4)，癌胚抗原(CEA)，甲胎蛋白(AFP)，中性粒细胞淋巴细胞比率(NLR)，血小板淋巴细胞比率(PLR)，淋巴细胞单核细胞比率(LMR)，淋巴细胞计数 C-反应蛋白比率(LCR)，C-反应蛋白白蛋白比率(CAR)，系统性免疫炎症指数(SII)。

3.3. 列线图的构建及验证

为了预测胃癌患者术后 1 年、3 年和 5 年的总生存率，多因素分析中的变量被用来构建列线图。该模型包括年龄、TNM 分期、CA125 和 NLR 等变量(图 1)。为评估基于 NLR 的列线图的预测能力，我们绘制了 ROC 曲线。结果显示，1 年 AUC (0.778, 95%CI: 0.688~0.868) (图 2(a))、3 年 AUC (0.773, 95%CI: 0.684~0.863) (图 2(b))和 5 年 AUC (0.781, 95%CI: 0.688~0.874) (图 2(c))。

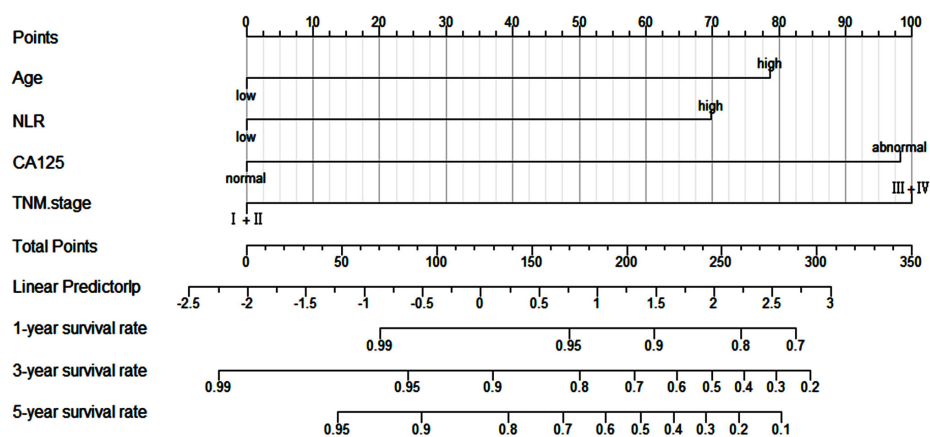


Figure 1. Columnar plot of combining NLR to predict the prognosis of patients with gastric cancer

图 1. 结合 NLR 预测胃癌患者预后的列线图

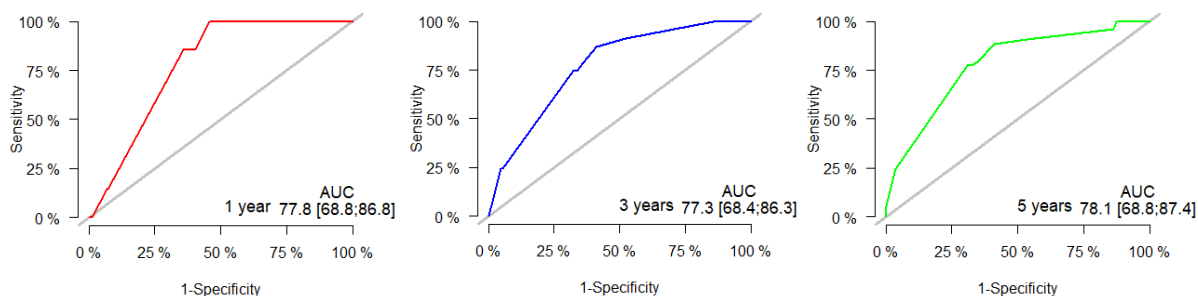


Figure 2. (a, b, c): ROC curves of column line graphs predicting 1-, 3- and 5-year prognosis of gastric cancer patients

图 2. (a, b, c): 列线图预测胃癌患者 1、3、5 年预后的 ROC 曲线

列线图预测的1年、3年和5年总生存率与校准曲线显示的实际生存结果之间存在密切的对应关系(图3)。基于NLR的列线图对1、3和5年总生存率的决策曲线分析也说明了该模型可以在临床上获益(图4)。随后对该模型进行了10倍交叉验证可证明列线图预测1、3和5年结果的可靠性(图5)。

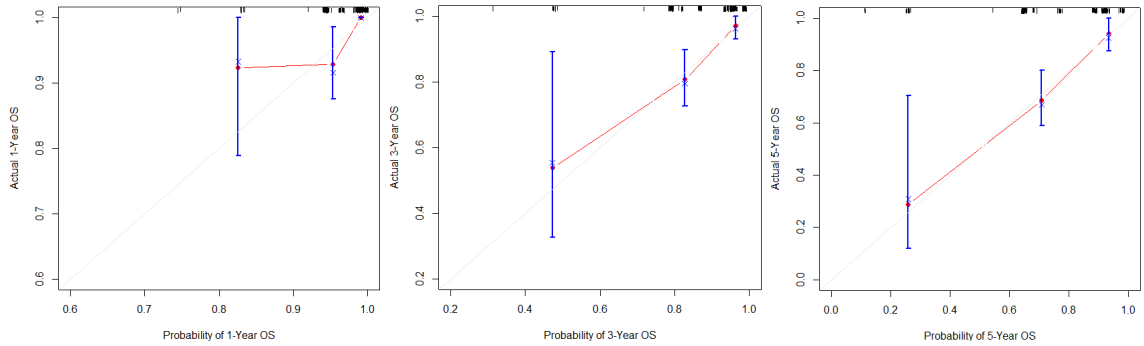


Figure 3. (a, b, c): calibration of column line plots predicting 1, 3 and 5 year prognosis in gastric cancer patients
图3. (a、b、c): 列线图预测胃癌患者1、3、5年预后的校准图

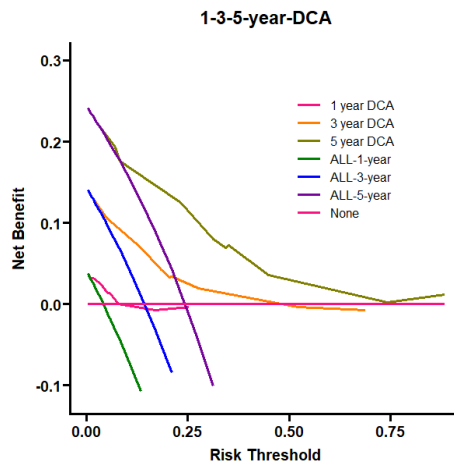


Figure 4. Decision analysis of column line graphs predicting 1, 3 and 5 year prognosis of gastric cancer patients
图4. 列线图预测胃癌患者1、3、5年预后的决策分析

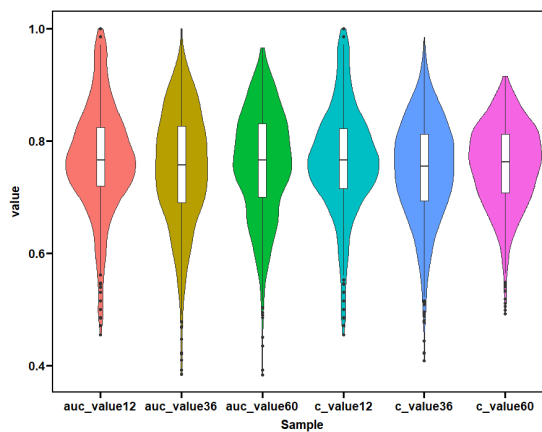


Figure 5. Cross-validation of predictive models
图5. 预测模型的交叉验证

4. 讨论

虽然胃癌在中国的发病率逐渐下降,但它仍然是胃肠道中广泛存在的癌症。在整个癌症治疗和后续监测过程中,早期发现和及时干预是关键原则。pTNM 分期常被作为预测胃癌患者预后和选择合适治疗方案的重要因素。然而,在临床实践中,GC 患者的生存结果却大相径庭,即使是病情分期相同的患者。一种可能的解释是,TNM 分期只反映了原发肿瘤的生物学特征,不包括肿瘤和宿主的炎症反应[13]。

肿瘤细胞的存在对促炎因子的产生至关重要。全身炎症会阻碍细胞死亡并促进新血管的形成,从而促进肿瘤的发展和侵袭[14] [15]。人体的全身免疫和炎症细胞包括中性粒细胞、血小板和淋巴细胞。中性粒细胞除了抑制淋巴细胞介导的免疫反应,尤其是 T 细胞的活化外,还会释放多种炎症物质,包括 IL-6、IL-8 和血管内皮生长因子,这些物质会促进肿瘤生长[16] [17]。它们还参与了肿瘤细胞在血液循环中的扩散[18] [19]。淋巴细胞在细胞水平监测免疫系统和通过刺激细胞毒性细胞发育和释放细胞因子抑制癌细胞扩散和生长方面具有重要功能[20]。此外,先前的研究表明,血小板有能力保护循环中的肿瘤细胞免受血管内剪切应力的影响,并促进上皮-间质转化过程[21] [22]。此外,血小板还能通过释放 ATP 和松弛内皮屏障帮助肿瘤细胞逃避免疫监视并扩散到远处器官[23]。

在过去几年中,许多研究都将炎症相关指标作为不同形式癌症的预测要素。NLR、PLR、LMR、SII 和 PNI 等指标的计算依赖于前面提到的各种血液成分的组合。在这些指标中,NLR 和 PLR 是被广泛研究的胃癌预后因素。Kim 等人进行了一项荟萃分析。2020 年的一项研究发现,无论患者的种族、肿瘤分期和化疗方法如何,NLR 都是胃癌患者的重要预后指标[24]。作者 Cao 及其同事[25]证实,PLR 的增加与胃癌患者的总生存率呈负相关。SII 曾被认为是肝细胞癌[26]、非小细胞肺癌[27]、结直肠癌[28]和胃癌[29] [30]更准确的预后指标。

在我们的研究中,使用 R 语言计算了各种血液参数的最佳阈值,确定了 NLR、PLR、LMR、SII 和 PNI 的最佳阈值分别为 3.35、202.35、3.04、465.42 和 47。在这项研究中,在各种血液学指标中仅发现了两个影响总生存期的预后因素。在临床实践中,由于癌症的特点错综复杂、多种多样,仅凭单变量评估死亡风险的预后能力有限。使用列线图似乎是提高预测能力和简化临床实施的有力方法。这种列线图可以整合多种风险因素,并考虑每个变量的权重,从而提高预测的准确性。临床医生可利用该列线图,通过对下图所示的累积得分进行加总,估算出单个患者的 1 年、3 年和 5 年总生存率。本研究将单变量 Cox 分析中 P 值低于 0.05 的变量纳入多因素 Cox 分析。最终,我们确定了四个变量(年龄、NLR、CA125 和 TNM 分期)来建立列线图。为了确认模型的预测能力,我们将通过计算 1 年、3 年和 5 年的 AUC 值,绘制 1 年、3 年和 5 年的校准曲线和决策曲线,并通过十倍交叉验证来验证模型的性能。最终,NLR 被证明是与生存结果最相关的指标。与之前的研究结果一致, Kim 等人的研究招募了 18,348 名参与者,发现 NLR 是胃癌(GC)患者的一个重要决定因素,与种族、肿瘤分期或化疗方法无关。

我们的研究存在一些局限性,因为这是一项回顾性、单中心研究,可能会受到选择偏差的影响。此外,大多数炎症和营养指标缺乏统一标准。在回顾性分析中,我们通过 ROC 曲线确定了最合适的指标阈值,包括 NLR、PLR、LMR、SII 和 PNI。然而,考虑到样本量有限且缺乏外部验证数据,我们还需要进行更广泛的前瞻性调查,以确定通用阈值并验证本研究的结果。

参考文献

- [1] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [2] Crusz, S.M. and Balkwill, F.R. (2015) Inflammation and Cancer: Advances and New Agents. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **12**, 584-596. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.105>

- [3] Hou, J., Karin, M. and Sun, B. (2021) Targeting Cancer-Promoting Inflammation—Have Anti-Inflammatory Therapies Come of Age? *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 261-279. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00459-9>
- [4] Diem, S., Schmid, S., Krapf, M., Flatz, L., Born, D., Jochum, W., Templeton, A.J. and Früh, M. (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>
- [5] Cupp, M.A., Cariolou, M., Tzoulaki, I., Aune, D., Evangelou, E. and Berlanga-Taylor, A.J. (2020) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Cancer Prognosis: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *BMC Medicine*, **18**, Article No. 360. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1>
- [6] Zhao, Q.T., Yuan, Z., Zhang, H., Zhang, X.P., Wang, H.E., Wang, Z.K. and Duan, G.C. (2016) Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Non-Small Cell Lung Cancers: A Meta-Analysis Including 3,720 Patients. *International Journal of Cancer*, **139**, 164-170. <https://doi.org/10.1002/ijc.30060>
- [7] Tan, D., Fu, Y., Tong, W. and Li, F. (2018) Prognostic Significance of Lymphocyte to Monocyte Ratio in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **55**, 128-138. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.05.030>
- [8] 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.ijsu.2018.01.002>
- [9] Zhang, K., Hua, Y.Q., Wang, D., Chen, L.Y., Wu, C.J., Chen, Z., Liu, L.M. and Chen, H. (2019) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1782-x>
- [10] Nie, D., Gong, H., Mao, X. and Li, Z. (2019) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Retrospective Study. *Gynecologic Oncology*, **152**, 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.034>
- [11] Kitahara, H., Shoji, F., Akamine, T., Kinoshita, F., Haratake, N., Takenaka, T., Tagawa, T., Sonoda, T., Shimokawa, M., Maehara, Y. and Mori, M. (2021) Preoperative Prognostic Nutritional Index Level Is Associated with Tumour-Infiltrating Lymphocyte Status in Patients with Surgically Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **60**, 393-401. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab046>
- [12] Wang, X. and Wang, Y. (2019) The Prognostic Nutritional Index Is Prognostic Factor of Gynecological Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **67**, 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.05.018>
- [13] Karn, T., Pusztai, L., Rody, A., Holtrich, U. and Becker, S. (2015) The Influence of Host Factors on the Prognosis of Breast Cancer: Stroma and Immune Cell Components as Cancer Biomarkers. *Current Cancer Drug Targets*, **15**, 652-664. <https://doi.org/10.2174/156800961508151001101209>
- [14] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. and Balkwill, F. (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [15] McMillan, D.C. (2009) Systemic Inflammation, Nutritional Status and Survival in Patients with Cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, **12**, 223-226. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32832a7902>
- [16] Moses, K. and Brandau, S. (2016) Human Neutrophils: Their Role in Cancer and Relation to Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Seminars in Immunology*, **28**, 187-196. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.018>
- [17] Felix, K. and Gaida, M.M. (2016) Neutrophil-Derived Proteases in the Microenvironment of Pancreatic Cancer-Active Players in Tumor Progression. *International Journal of Biological Sciences*, **12**, 302-313. <https://doi.org/10.7150/ijbs.14996>
- [18] Cools-Lartigue, J., Spicer, J., McDonald, B., Gowing, S., Chow, S., Giannias, B., Bourdeau, F., Kubes, P. and Ferri, L. (2013) Neutrophil Extracellular Traps Sequester Circulating Tumor Cells and Promote Metastasis. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 3446-3458. <https://doi.org/10.1172/JCI67484>
- [19] Najmeh, S., Cools-Lartigue, J., Rayes, R.F., Gowing, S., Vourtzoumis, P., Bourdeau, F., Giannias, B., Berube, J., Rousseau, S., Ferri, L.E. and Spicer, J.D. (2017) Neutrophil Extracellular Traps Sequester Circulating Tumor Cells via β 1-Integrin Mediated Interactions. *International Journal of Cancer*, **140**, 2321-2330. <https://doi.org/10.1002/ijc.30635>
- [20] 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>
- [21] Schumacher, D., Strilic, B., Sivaraj, K.K., Wettschureck, N. and Offermanns, S. (2013) Platelet-Derived Nucleotides Promote Tumor-Cell Transendothelial Migration and Metastasis via P2Y2 Receptor. *Cancer Cell*, **24**, 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.05.008>
- [22] Stanger, B.Z. and Kahn, M.L. (2013) Platelets and Tumor Cells: A New Form of Border Control. *Cancer Cell*, **24**, 9-11.

- <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.06.009>
- [23] Kim, M.R., Kim, A.S., Choi, H.I., Jung, J.H., Park, J.Y. and Ko, H.J. (2020) Inflammatory Markers for Predicting Overall Survival in Gastric Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **15**, E0236445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236445>
- [24] Cao, W., Yao, X., Cen, D., Zhi, Y., Zhu, N. and Xu, L. (2020) The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on Overall Survival in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-1167-x>
- [25] Wang, B., Huang, Y. and Lin, T. (2020) Prognostic Impact of Elevated Pre-Treatment Systemic Immune-Inflammation Index (SII) in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **99**, E18571. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018571>
- [26] Wang, Y., Li, Y., Chen, P., Xu, W., Wu, Y. and Che, G. (2019) Prognostic Value of the Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index (SII) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Annals of Translational Medicine*, **7**, 433. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.08.116>
- [27] Chen, J.H., Zhai, E.T., Yuan, Y.J., Wu, K.M., Xu, J.B., Peng, J.J., Chen, C.Q., He, Y.L. and Cai, S.R. (2017) Systemic Immune-Inflammation Index for Predicting Prognosis of Colorectal Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 6261-6272. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i34.6261>
- [28] Qiu, Y., Zhang, Z. and Chen, Y. (2021) Prognostic Value of Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 537140. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.537140>
- [29] Shi, H., Jiang, Y., Cao, H., Zhu, H., Chen, B. and Ji, W. (2018) Nomogram Based on Systemic Immune-Inflammation Index to Predict Overall Survival in Gastric Cancer Patients. *Disease Markers*, **2018**, Article ID: 1787424. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.537140>
- [30] Tomita, M., Ayabe, T. and Nakamura, K. (2018) The Advanced Lung Cancer Inflammation Index Is an Independent Prognostic Factor after Surgical Resection in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Interdisciplinary CardioVascular and Thoracic Surgery*, **26**, 288-292. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx329>