



The Prognostic Value of Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio in the Penile Cancer: Meta Analysis

Yang Zeng, Zheng Shuchan, Xie Qun*

Department of Urinary Surgery, Zhuhai People's Hospital (Zhuhai Hospital Affiliated with Jinan University), Zhuhai, China

Email address:

15820571338@163.com (Yang Zeng), zsc1273610007@163.com (Zheng Shuchan), xqwjf@126.com (Xie Qun)

*Corresponding author

To cite this article:

Yang Zeng, Zheng Shuchan, Xie Qun. The Prognostic Value of Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio in the Penile Cancer: Meta Analysis. *Science Discovery*. Vol. 9, No. 6, 2021, pp. 283-289. doi: 10.11648/j.sd.20210906.12

Received: October 17, 2021; Accepted: November 8, 2021; Published: November 12, 2021

Abstract: *Objection:* To evaluate the preoperative neutrophil to lymphocyte ratio in the prognosis of penile cancer. *Methods:* From the establishment of the database to January 2021, search for the Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, Wanfang database, papers that meet the inclusion and exclusion criteria will be obtained for meta analysis using RevMan 5.1 software and STATA 15.0 software. *Results:* Include 7 studies with 812 patients. The overall survival rate (HR=2.83 95% CI: 1.96-4.08, $P<0.001$) and progression-free survival rate (HR=1.62 95% CI: 1.17-2.23, $P=0.004$) of patients with preoperative high NLR was low; the overall survival of patients with positive lymph node metastasis (HR=4.13 95% CI: 2.47-6.90), $P<0.001$, progression-free survival (HR=3.88 95% CI: 2.15-5.32, $P<0.001$) is low; lymph node metastasis rate in patients with low NLR (OR=6.99 95%CI: 3.69-13.24, $P<0.001$) lower. *Conclusions:* Preoperative high NLR predicts a shorter overall survival rate and progression-free survival rate in patients with penile cancer. It can be considered that NLR is a simple and effective preoperative inflammatory index for predicting the prognosis of patients with penile cancer. It may provide a new perspective and help for clinical work, which will be good news for patients with penile cancer and clinicians.

Keywords: Penile Cancer, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Prognosis, Meta Analysis

术前中性粒细胞与淋巴细胞比值在阴茎癌预后价值中的meta分析

杨增, 郑姝婵, 谢群*

珠海市人民医院 (暨南大学附属珠海医院) 泌尿外科, 珠海市, 中国

邮箱

15820571338@163.com (杨增), zsc1273610007@163.com (郑姝婵), xqwjf@126.com (谢群)

摘要: 目的: 评价术前中性粒细胞与淋巴细胞比值在阴茎癌预后价值。方法: 从建库至2021年1月, 检索Cochrane of Library、PubMed、Embase、CNKI、万方数据库, 将获取符合纳入排除标准的文献使用RevMan 5.1软件和STATA 15.0软件进行Meta分析。结果: 纳入7个研究, 812名患者。术前高NLR患者术后总体生存率 (HR=2.83 95%CI: 1.96-4.08, $P<0.001$)、无进展生存率 (HR=1.62 95%CI: 1.17-2.23, $P=0.004$) 较低; 淋巴结转移阳性患者术后总体生存率 (HR=4.13 95%CI: 2.47-6.90, $P<0.001$)、无进展生存率 (HR=3.88 95%CI: 2.15-5.32, $P<0.001$) 较低; 低NLR患者发生淋巴结转移率 (OR=6.99 95%CI: 3.69-13.24, $P<0.001$) 较低。结论: 术前高NLR在阴茎癌患者中预示较短的总体生存率和无进展生存率, 术前低NLR患者发生淋巴结转移率较低, 淋巴结转移阳性患者术后总体生存率、无进展生存率较低, 认为NLR是一种术前简单且有效的预测阴茎癌患者预后的炎症指标。它可能为临床工作提供新的视角和帮助, 这对阴茎癌患者和临床医生都是个好消息。

关键词：阴茎癌，中性粒细胞与淋巴细胞比值，预后，Meta分析

1. 前言

阴茎癌是较为少见的一种恶性生殖肿瘤，欧洲男性人群中发病率10万之一[1]，美国在2018年约2000多例阴茎癌患者出现，预计其中有380例死于阴茎癌[2]。阴茎癌最常见的组织学是鳞状细胞癌，高达80%的病例位于阴茎头和包皮内板[3]。绝大多数阴茎癌为鳞状细胞癌，但也可发生其他亚型，例如疣状癌、肉瘤样癌等[4]。吸烟、慢性阴茎炎症、HPV感染、低社会经济地位和性行为等危险因素致使阴茎癌发生率陡然增加[5]。研究发现炎症形成的微环境通过多种炎症因子作用机制影响癌症的发展[6]。慢性炎症参与多种类型肿瘤的发展。据报道龟头炎和包皮龟头炎造成的包茎致使阴茎癌的发生率的风险增加12倍[7]。NLR作为炎症预测指标在多种癌症中得到了广泛的研究，术前容易获得且不增加患者额外费用[8,9]。NLR是评估癌症患者炎症状态最常用的研究指标[10]，已有诸多研究探讨了术前NLR在阴茎癌患者预后中与总体生存率和无进展生存率之间的关系，但是结果仍存有争议[12,15]，本研究的主要目的是通过Meta分析进一步评估术前NLR对阴茎癌患者的预后的诊断价值。

2. 资料与方法

2.1. 检索策略

文献来源：从Cochrane Library、PubMed、EMbase、CNKI、万方数据库检索，日期均为建库至2021年1月。并手动检索获取符合要求的文献，避免产生遗漏，以获取相关文献的信息。检索以主题词+关键词组合的方案进行，包括中文：阴茎癌；阴茎肿瘤；中性粒 / 淋巴细胞比值；预后；英文：Neutrophil-lymphocyte ratio、(NLR)；Penile cancer；Penile tumors；prognosis。

2.2. 文献纳入和排除标准

纳入标准：阴茎癌由术后病理确诊；手术治疗前无其他干预治疗；NLR相关的预后指标：总体生存率（overall survival, OS）、无进展生存率(Progression-free survival, PFS)

的风险比和95%可信区间可直接获得或数据足够进行换算。

排除标准：文献只有摘要；重复的报告文献，采用最新文献；文献类型为信件、系统评价、会议稿件、Meta分析；非中、英文文献；术前行新辅助治疗或术后测取的NLR；无法获取风险比（hazard ratio, HR）和95%可信区间（confidence interval, CI）。

2.3. 资料提取与质量评价

由两名研究者分别对文献进行数据提取，将两名人员分别独立提取完的数据交叉核对，若遇不同意见则讨论或交由第三名研究员协助解决。资料包括第一作者姓名、国籍、发表时间；患者年龄、人种、中位随访时间、结局指标、NLR截断值；纳入的回顾性试验文章质量采用Newcastle-Ottawa Scale(NOS)评分[11]进行评价，最高分为九分，六分及其以上为高质量研究。

2.4. 统计分析

应用RevMan 5.1做Meta分析的同时，用STATA 15.0进行偏倚风险评价。第一评价各研究间的异质性，若 $P \geq 0.1$ ， $I^2 \leq 50\%$ ，选固定效应模型；反之，则选随机效应模型。测量指标采用HR合并统计量和95%可信区间，发表偏倚用STATA 15.0软件中Begg’s漏斗图检验。根据人种、年龄和NLR截断值进行亚组分析进行敏感性分析， $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 纳入文献特征

检索数据库后纳入50篇文献，通过阅读标题及摘要选出16篇，通读全文后符合的文献共7篇[11-18]，英文5篇，中文2篇，总共812例。5项研究均报告了总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)数据，1项研究报告了无疾病进展期(DFS),3项研究报告了淋巴结转移与总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)数据，4项研究报告了术前NLR与淋巴结转移个数的数据，纳入研究为回顾性研究，均为高质量文献。

表1 纳入研究的基本情况。

作者	年份	作者	年份	作者	年份	作者	年份	作者
徐情	2017	徐情	2017	徐情	2017	徐情	2017	徐情
Chen Hu	2020	Chen Hu	2020	Chen Hu	2020	Chen Hu	2020	Chen Hu
Mounsif	2019	Mounsif	2019	Mounsif	2019	Mounsif	2019	Mounsif
GregoryR.Pond	2014	GregoryR.Pond	2014	GregoryR.Pond	2014	GregoryR.Pond	2014	GregoryR.Pond
王梦珍	2019	王梦珍	2019	王梦珍	2019	王梦珍	2019	王梦珍
Zaishang Li	2019	Zaishang Li	2019	Zaishang Li	2019	Zaishang Li	2019	Zaishang Li
Jun Kasuga	2016	Jun Kasuga	2016	Jun Kasuga	2016	Jun Kasuga	2016	Jun Kasuga

3.2. NLR对阴茎癌预后OS的影响

4篇文献探讨了术前NLR对阴茎癌预后OS产生的影响, 异质性结果($I^2=0\%$, $P=0.99$), Meta分析结果用固定效应模型得出: 术前NLR值与阴茎癌OS关系呈反比($HR=2.83$ 95%CI: 1.96-4.08, $P<0.001$), 数值越高预示术后OS越短。

3.3. NLR对阴茎癌预后PFS的影响

5篇文献探讨了术前NLR对阴茎癌预后PFS产生的影响, 异质性结果($I^2=49\%$, $P=0.1$), Meta分析结果用固定效应模型得出: 术前NLR值与阴茎癌PFS关系呈反比($HR=1.62$ 95%CI: 1.17-2.23, $P=0.004$), 数值越高预示术后PFS越短。

3.4. 淋巴结转移对茎癌预后OS的影响

3篇文献探讨了淋巴结转移对阴茎癌OS的影响, 异质性结果($I^2=46\%$, $P=0.16$), Meta分析结果用固定效应模型得出: 阴茎癌淋巴结转移与预后OS关系呈反比($HR=4.13$ 95%CI: 2.47-6.90, $P<0.001$), 数值越高预示术后OS越短。

3.5. 淋巴结转移对癌预后PFS的影响

3篇文献探讨了淋巴结转移对阴茎癌PFS的影响, 异质性结果($I^2=78\%$, $P=0.01$), Meta分析结果用随机效应模型得出: 术前NLR值与阴茎癌PFS关系呈反比($HR=2.83$ 95%CI: 1.96-4.08, $P<0.001$), 数值越高预示术后PFS越短。以上4项均见图1。

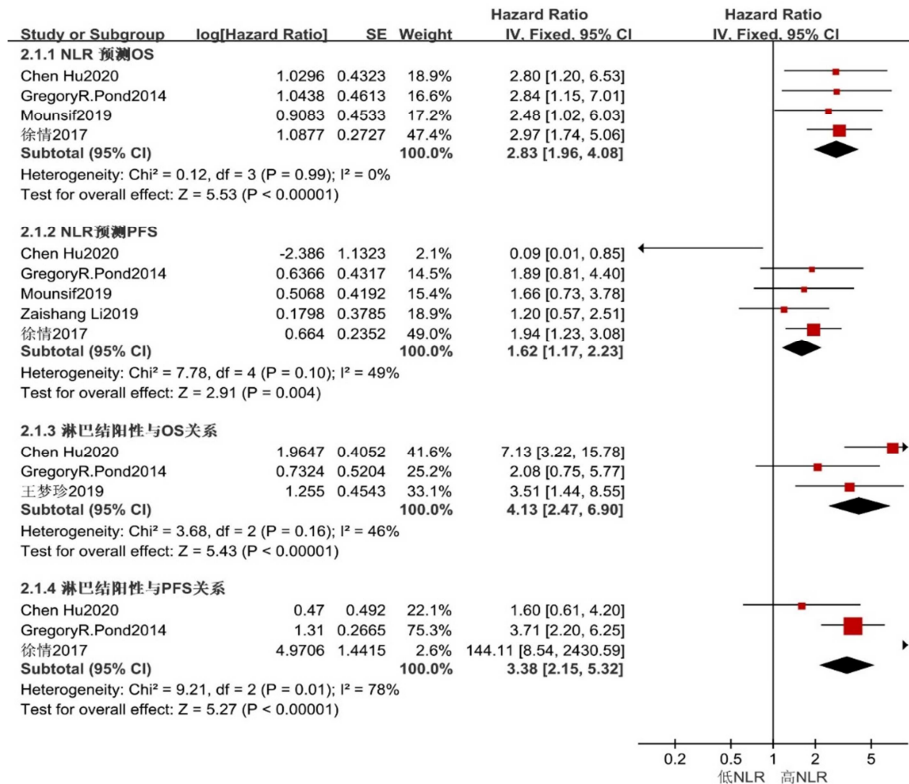


图1 NLR、淋巴结阳性预测OS、PFS的meta分析森林图。

3.6. 淋巴结转移与NLR之间关系

4篇文献探讨了术前NLR与淋巴结转移的关系, 异质性结果($I^2=0\%$, $P=0.48$), Meta分析结果用固定效应模型得出: 术前NLR值与阴茎癌淋巴结关系呈正比 ($OR=6.99$ 95%CI: 3.69-13.24, $P<0.001$), 数值越高预示淋巴结转移可能性越大。见图2。

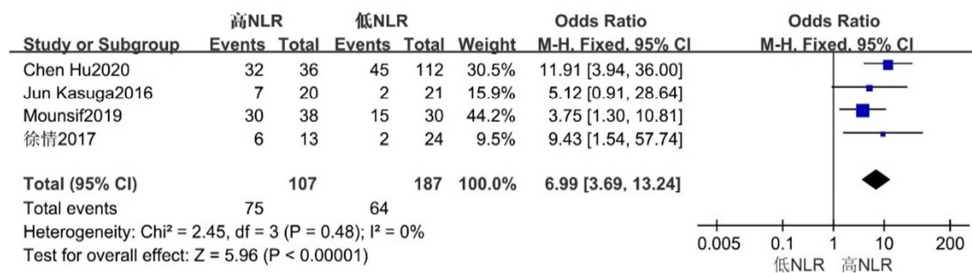


图2 NLR与淋巴结转移关系的meta分析森林图。

3.7. 发表偏倚

采用Begg's漏斗图评估发表偏倚。如图3所示，术前NLR预测阴茎癌患者OS(图A:Begg's P=0.734)和PFS(图B:Begg's P=0.221)均未检测到发表偏倚。淋巴结阳性率对阴茎癌患者OS(图C:Begg's P=0.296)和PFS(图D:Begg's P=1.00)，数据表明，我们的研究没有显著的发表偏倚。

表2 NLR预测阴茎癌OS的亚组分析。

亚组分析变量	研究数	人数	合并统计量			异质性		模型
			HR	95%CI	P值	I2(%)	P值	
全部研究	4	355	2.83	1.96-4.08	<0.01	0	0.99	固定
人种								
亚洲人	2	262	2.92	1.86-4.59	<0.01	0	0.91	固定
欧美人	2	93	2.65	1.41-5.00	<0.01	0	0.83	固定
年龄								
≤60	1	37	2.8	1.20-6.53	0.02	—	—	固定
>60	3	318	2.83	1.88-4.26	<0.01	0	0.94	固定
患者人数								
≤60	2	62	2.93	1.85-4.65	<0.01	0	0.93	固定
>60	2	293	2.64	1.43-4.88	<0.01	0	0.85	固定
NLR临界值								
≤2.8	2	62	2.93	1.85-4.65	<0.01	0	0.93	固定
>2.8	2	293	2.64	1.43-4.88	<0.01	0	0.85	固定
发表时间								
≤2018	2	62	2.93	1.85-4.65	<0.01	0	0.93	固定
>2018	2	293	2.64	1.43-4.88	<0.01	0	0.85	固定
中位随访时间								
≤30	1	225	2.8	1.20-6.53	0.02	—	—	固定
>30	2	105	2.83	1.15-7.01	<0.01	0	0.73	固定
无	1	25	2.84	1.15-7.01	0.02	—	—	固定

表示无此数据：—

表3 NLR预测阴茎癌PFS的亚组分析。

亚组分析变量	研究数	人数	合并统计量			异质性		模型
			HR	95%CI	P值	I2(%)	P值	
全部研究	5	727	1.62	1.17-2.23	<0.01	49	0.1	固定
人种								
亚洲人	3	634	1.7	1.15-2.51	<0.01	15	0.28	固定
欧美人	2	93	1.77	0.98-3.19	0.06	0	0.83	固定
年龄								
≤60	2	597	1.7	1.15-2.51	<0.01	15	0.28	固定
>60	3	130	1.87	1.30-2.69	<0.01	0	0.95	固定
患者人数								
≤60	2	62	1.93	1.29-2.89	<0.01	0	0.96	固定
>60	3	665	1.69	1.19-2.41	<0.01	0	0.55	固定
NLR临界值								
≤2.8	3	477	1.73	1.21-2.47	<0.01	0	0.54	固定
>2.8	2	250	1.87	1.25-2.80	<0.01	0	0.74	固定
发表时间								
≤2018	2	62	1.93	1.29-2.89	<0.01	0	0.96	固定
>2018	3	665	1.69	1.19-2.41	<0.01	0	0.55	固定
中位随访时间								
≤30	1	225	1.94	1.23-3.08	<0.01	—	—	—
>30	2	105	0.47	0.03-7.86	0.6	83	0.02	随机
无	2	397	1.64	0.84-2.55	0.18	0	0.43	固定

表示无此数据：—

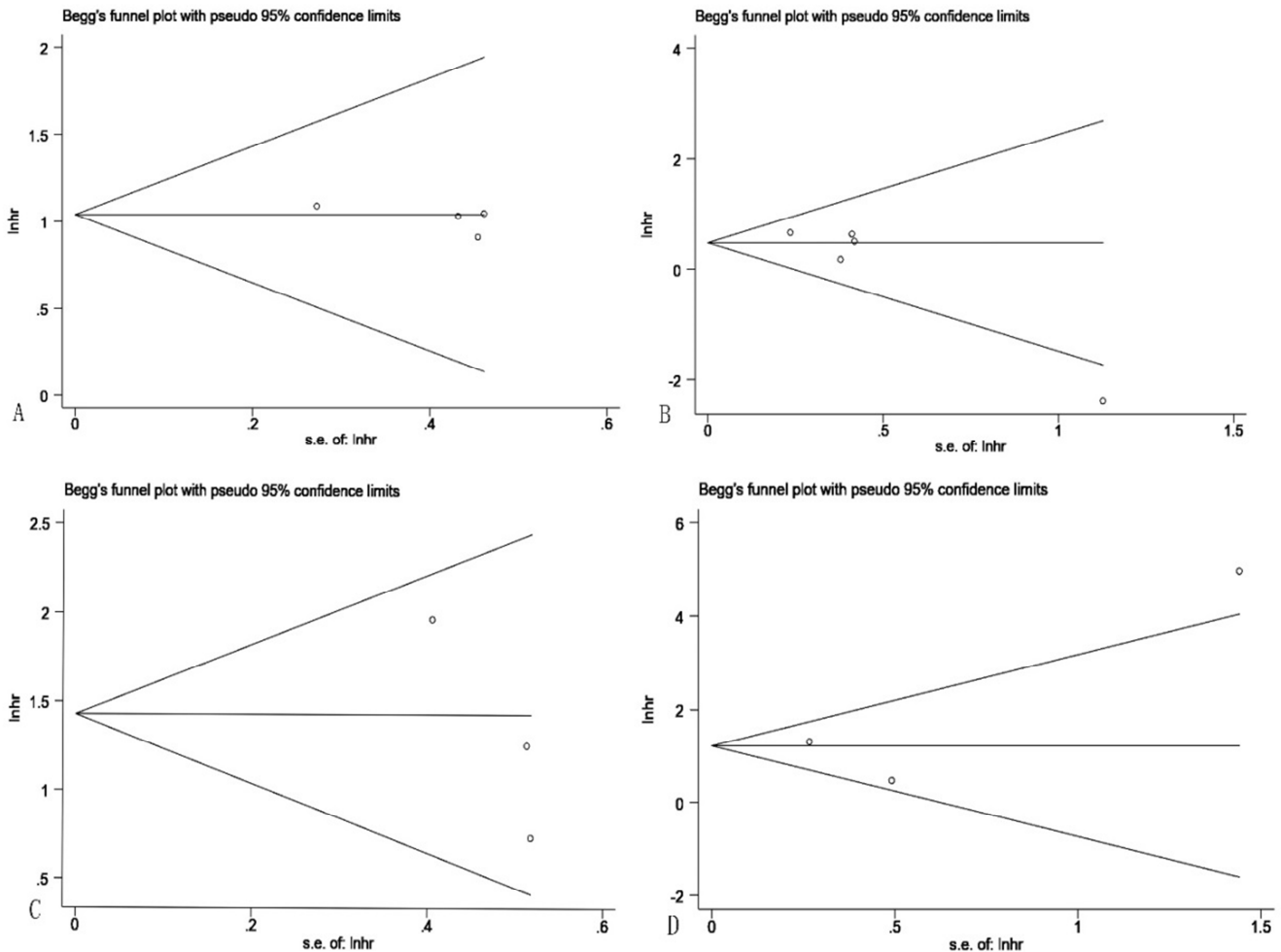


图3 Begg's漏斗图。

4. 讨论

我国癌症中心最新公布阴茎癌在我国男性人群中发病率为每年0.61/10万[19]，研究发现包皮、包茎过长会增加25%-60%发生阴茎癌的可能，原因是包皮垢对皮肤产生慢性炎症刺激，使得阴茎鳞状上皮发生癌前病变，长期发展致使癌变产生[20]，近来研究显示肿瘤的微环境可能与炎症有关，据统计感染性疾病和慢性炎症大约占癌症发生因素的25%[21]，在慢性炎症中，炎症细胞产生活性氧/氮，同样慢性炎症它也可以致使上皮细胞发生改变，导致癌症变化[22]。目前已有研究表明肿瘤病理组织、淋巴结转移、TNM分期、Ki67表达、受体状态(人表皮生长因子受体2(HER2)和分子亚型(lumina型)与癌症患者的预后显著相关，但是这些指标的检验需进行组织活检或者费用昂贵[23]，以血液为基础的炎症因子测试操作简单，成本较低，而且容易获得[24]，NLR比值在预测肿瘤预后的作用已经在多种癌症中证实[25-27]，中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)是一个很容易获得的指标，在各种实体肿瘤的预后和管理中起着越来越重要的作用，包括乳腺癌、胃癌和神经内分泌癌[28,29]。

中性粒细胞在肿瘤微环境中在某些促进因子的存在下可呈现促进肿瘤生长或抑制的状态[30]，通过肿瘤调节因子(G-CSF、CXCR4)等促使中性粒细胞分化成为N2表型，具有抑制免疫细胞，促进肿瘤生长的作用[31]，首先中性粒细胞在肿瘤细胞想要发挥作用，需要通过肿瘤组织产生CXCR2将中性粒细胞进行募集，联合G-CSF和IL-17让中性粒细胞向肿瘤部位进行趋化[32]，将会使处于微环境状态的中性粒细胞产生更多趋化因子，从而使其本身成为诱导肿瘤细胞生成的因子[33]，并产生CG、NE、MMP-9三种颗粒，通过细胞外陷阱NETS激活蛋白酶或信号通路促进肿瘤细胞进行增殖，并且对癌细胞进行捕获[34]。

中性粒细胞对T淋巴细胞进行抑制，致使对肿瘤的形成产生影响，Coffelt SB[35]等在小鼠模型中发现：白介素(IL)-1 β 趋化 $\gamma\delta$ T细胞产生IL-17，导致中性粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的扩张和极化，从而使得中性粒细胞产生INOS后，对CD8 T细胞进行抑制，使其失去抗肿瘤生成的作用，从而促进癌细胞发生转移。

NLR用于阴茎癌患者预后的预测价值已有多个研究进行报道，但是结论各有不同。我们采用meta分析的方式对NLR在阴茎癌种得预测价值进行分析。首先Chen Hu[17]等研究发现NLR>2.94时在单因素条件下显示比值越高，

阴茎癌患者OS (HR=2.97; 95% CI: 1.74–5.06, $p<0.001$) 和 PFS均越低(HR=1.94; 95% CI: 1.23–3.08, $p=0.005$), 多因素分析发现NLR在预测OS($p=0.5$)和PFS($p=0.6$); Jun Kasuga[14]等发现NLR >2.82 时, NLR高比值预示淋巴结转移越多($p=0.049$), 但高NLR比值并没有和总体生存时间存在统计学差异; 徐情[20]等研究NLR ($P<0.001$, $P=0.022$) 分别与PFS和OS显著相关。我们通过meta分析证实NLR预测阴茎癌OS和PFS存在显著性差异, 术前NLR比值越高预测OS和PFS时间越短, 同时研究发现术前高NLR时阴茎癌淋巴结转移阳性率越高, 术前淋巴结转移阳性率高的患者中提示预后OS和PFS越差, 以上结果均有统计学意义, 并不存在明显异质性, 通过NLR、淋巴结阳性率和术前淋巴结阳性率这三者之间的联系, 也说明术前高NLR比值与OS和PFS之间呈负相关, 这个结论和多数研究结果一致, NLR在阴茎癌患者预后中的预测价值可以得到肯定。

通过亚组分析发现: 在人种、患者人数、年龄、NLR临界值、发表时间、中位随访时间方面, 术前NLR预测OS的价值没有发生差异改变, 均具有临床意义, 而在预测PFS时, 我们却发现亚洲人群中NLR的预测价值才具有意义, 而欧洲人群却不存在统计学意义, 同样在中位随访时间中我们发现, 当 <30 个月时, NLR预测PFS有显著性差异, 大于30个月却发现不存在差异, 虽然我们纳入的研究不多, 但是也在一定程度上说明了人群对于NLR预测的影响。

研究的局限性: ①首先我们纳入的研究均为回顾性研究, 这可能会导致结果产生偏倚; ②亚组分析中NLR的临界值结果, 但纳入研究中所取临界值不同, 这也会影响预测价值; ③纳入研究中半数以上为亚洲人, 在对PFS进行亚组分析时, 人种对预后价值产生影响, 这可能也会都对我们的分析产生一定影响。

5. 结论

综上所述, 术前越高NLR比值, 阴茎癌患者预后OS、PFS明显更差, 同时术前高NLR比值阴茎癌患者淋巴结阳性率更高, 通过meta分析所得出的结论, 可认为NLR是一种术前简单且有效的预测阴茎癌患者预后有效指标。

参考文献

- [1] PHILIPPOU P, SHABBIR M, MALONE P, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control [J]. J Urol, 2012, 188 (3): 803-808.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (1): 7-30.
- [3] CHIPOLLINI J, TANG D H, SHARMA P, et al. National Trends and Predictors of Organ-sparing for Invasive Penile Tumors: Expanding the Therapeutic Window [J]. Clin Genitourin Cancer, 2018, 16 (2): e383-e389.
- [4] HAKENBERG O W, DRÄGER D L, ERBERSDOBLER A, et al. The Diagnosis and Treatment of Penile Cancer [J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115 (39): 646-652.
- [5] DOUGLAWI A, MASTERSON T A. Penile cancer epidemiology and risk factors: a contemporary review [J]. Curr Opin Urol, 2019, 29 (2): 145-149.
- [6] HUANG A, CAO S, TANG L. The tumor microenvironment and inflammatory breast cancer [J]. J Cancer, 2017, 8 (10): 1884-1891.
- [7] ROBINSON R, MARCONI L, MACPEPPLE E, et al. Risks and Benefits of Adjuvant Radiotherapy After Inguinal Lymphadenectomy in Node-positive Penile Cancer: A Systematic Review by the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines Panel [J]. Eur Urol, 2018, 74(1): 76-83.
- [8] PIROZZOLO G, GISBERTZ S S, CASTORO C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic marker in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. J Thorac Dis, 2019, 11 (7): 3136-3145.
- [9] CHOI N, KIM J H, CHIE E K, et al. A meta-analysis of the impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio on treatment outcomes after radiotherapy for solid tumors [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98 (18): e15369.
- [10] WEI B, YAO M, XING C, et al. The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9 (5) 567-575.
- [11] Cook DA, Reed DA. Appraising the quality of medical education research methods: the Medical Education Research Study Quality Instrument and the Newcastle-Ottawa Scale-Education [J]. Acad Med. 2015. 90 (8): 1067-1076.
- [12] KASUGA J, KAWAHARA T, TAKAMOTO D, et al. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with disease-specific mortality in patients with penile cancer [J]. BMC Cancer, 2016, 16 (3): 96.
- [13] LI Z, LI X, ZHANG X, et al. Prognostic significance of common preoperative laboratory variables in penile squamous cell carcinoma [J]. Int J Urol, 2020, 27 (1): 76-82.
- [14] AZIZI M, PEYTON C C, BOULWARE D C, et al. Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Penile Squamous Cell Carcinoma Patients Undergoing Inguinal Lymph Node Dissection [J]. Eur Urol Focus, 2019, 5 (6): 1085-1090.
- [15] HU C, BAI Y, LI J, et al. Prognostic value of systemic inflammatory factors NLR, LMR, PLR and LDH in penile cancer [J]. BMC Urol, 2020, 20 (1): 57.
- [16] POND G R, MILOWSKY M I, KOLINSKY M P, et al. Concurrent chemoradiotherapy for men with locally advanced penile squamous cell carcinoma [J]. Clin Genitourin Cancer, 2014, 12 (6): 440-446.
- [17] 王梦珍,傅斌. 阴茎癌患者术前淋巴细胞与单核细胞比值与临床病理特征及预后的相关研究[J]. 医学研究生学报, 2019,32(2):153-157.

- [18] 徐情, 刘晓君, 栾蕙蕙, 等. 术前中性粒/淋巴细胞比值在阴茎癌患者预后评估中的价值[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(5): 370-373。
- [19] CINDOLO L, SPIESS P E, BADA M, et al. Adherence to EAU guidelines on penile cancer translates into better outcomes: a multicenter international study [J]. *World J Urol*, 2019, 37 (8): 1649-1657.
- [20] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144 (8): 1941-1953.
- [21] MURATA M. Inflammation and cancer [J]. *Environ Health Prev Med*, 2018, 23 (1): 50.
- [22] HUSSAIN S P, HARRIS C C. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121 (11): 2373-2380.
- [23] QIAN Y, TAO J, LI X, et al. Peripheral inflammation/immune indicators of chemosensitivity and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11 (14): 23-32.
- [24] TEMPLETON A J, MCNAMARA M G, 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 May 29;106(6):dju124.
- [25] ETHIER J L, DESAUTELS D, TEMPLETON A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19 (1): 2.
- [26] KUMARASAMY C, SABARIMURUGAN S, MADURANTAKAM R M, et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (24): e14834.
- [27] MELLOR K L, POWELL A, LEWIS W G. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prognostic Significance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) After R0 Gastrectomy for Cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2018, 49 (3): 237-244.
- [28] SANTOS T D, JAMMAL M P, SILVEIRA T P, et al. Stromal IL2 is related to the neutrophil/lymphocyte ratio in epithelial ovarian cancer [J]. *Pathologica*, 2019, 111 (2): 62-66.
- [29] CHEN G, ZHU L, YANG Y, et al. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 1; 17: 1533033818791500.
- [30] COFFELT S B, WELLENSTEIN M D, DE VISSER K E. Neutrophils in cancer: neutral no more [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16 (7): 431-446.
- [31] SHAUL M E, FRIDLENDER Z G. Neutrophils as active regulators of the immune system in the tumor microenvironment [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102 (2): 343-349.
- [32] HONG C W. Current Understanding in Neutrophil Differentiation and Heterogeneity [J]. *Immune Netw*, 2017, 17 (5): 298-306.
- [33] ALVES J J P, DE MEDEIROS FERNANDES T A A, DE ARAÚJO J M G, et al. Th17 response in patients with cervical cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16 (5): 6215-6227.
- [34] NAJMEH S, COOLS-LARTIGUE J, RAYES R F, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via $\beta 1$ -integrin mediated interactions [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140 (10): 2321-2330.
- [35] COFFELT S B, KERSTEN K, DOORNEBAL C W, et al. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2015, 522 (7556): 345-348.