

文章编号 1006-8147(2020)03-0234-04

论著

术前中性粒细胞/淋巴细胞比值及临床病理特征与胰腺癌根治术预后的相关性分析

任瑾¹,任贺²,高春涛¹

(1.天津医科大学肿瘤医院胰腺肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060;2.青岛大学附属医院免疫治疗科,青岛 266000)

摘要 目的:探讨术前中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及临床病理特征对胰腺癌根治术的预后价值。方法:回顾性分析2016年1月-2017年12月于天津市肿瘤医院行胰腺癌根治术的122例患者的临床病理资料和随访资料(随访截止日期为2019年7月15日)。收集患者术前1周的血清学结果,统计患者中性粒细胞数及单核细胞数,通过ROC曲线选出灵敏度及特异度最大的值为NLR的截止值,并将患者分为低NLR组和高NLR组,运用卡方检验比较两组间的差异性。通过Cox比例风险回归模型分析影响患者生存预后的因素。结果:单因素分析结果显示:年龄、饮酒、神经侵犯、肿瘤大小、淋巴结转移、TNM分期、NLR与胰腺癌根治术后生存有关;多因素结果显示:年龄、饮酒、神经侵犯、肿瘤大小、NLR是胰腺癌预后的独立影响因素。结论:年龄大于61岁、有饮酒史、有神经侵犯、肿瘤大于4cm、有局部淋巴结转移、NLR>2.0的患者预后较差。

关键词 中性粒细胞/淋巴细胞比值;胰腺癌根治术;临床病理特征;预后

中图分类号 R735.9

文献标志码 A

Correlation between preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and clinicopathological features and prognosis of pancreatic cancer radical resection

REN Jin¹, REN He², GAO Chun-tao¹

(1.Department of Pancreatic Cancer, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 2.Department of Immunotherapy, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the prognostic value of preoperative neutrophil/lymphocyte ratio(NLR) and clinicopathological features for radical resection of pancreatic cancer. **Methods:** The clinical and pathological data and follow-up data of 122 patients who underwent radical resection of pancreatic cancer in Tianjin Cancer Hospital from January 2016 to December 2017 were retrospectively analyzed (the follow-up deadline was July 15, 2019). The serological results of patients 1 week before surgery were collected. The number of neutrophils and monocytes in the patients were counted. The maximum sensitivity and specificity were selected by the ROC curve as the cutoff value of NLR, and the patients were divided into two groups: the low NLR group and the high NLR group. The differences between the two groups were compared by the chi-square test. Factors affecting patient survival prognosis were analyzed by Cox proportional hazards regression model. **Results:** Univariate analysis showed that age, alcohol consumption, neurological invasion, tumor size, lymph node metastasis, TNM staging, and NLR were associated with survival after radical resection of pancreatic cancer. Multivariate results showed that age, alcohol consumption, neurological invasion, tumor size, and NLR were independent factors influencing pancreatic cancer prognosis. **Conclusion:** Patients older than 61 years, with a history of drinking, neurological invasion, tumors greater than 4 cm, local lymph node metastasis and NLR>2.0 have a poor prognosis.

Key words neutrophil/lymphocyte ratio; pancreatic cancer radical surgery; clinicopathological features; prognosis

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化道肿瘤,其病情进展迅速且预后差,现在位于美国癌症相关死亡率的第3位,整体5年生存率约为9%,且其发病率约等于致死率^[1]。近些年在中国,胰腺癌的发病率逐渐上升,目前是第7大常见肿瘤,且其位于癌症有关致死率的第9位^[2]。目前唯一可能治愈的方法

是根治性切除,然而只有不足20%的患者有根治性切除或边界可切除的手术机会,超过80%的患者发现时因已发生局部进展或远处转移而失去手术机会^[3]。并且不乐观的是,即使患者可行根治性切除,术后仍有部分患者发生早期复发或转移,据统计其中位生存期为20~24个月^[4],5年生存率为25%^[5]。

目前对于根治性胰腺癌切除术后的患者,预后依据主要为TNM分期、淋巴结转移、病理分化、肿

作者简介 任瑾(1992-),女,硕士在读,研究方向:胰腺肿瘤的诊疗;
通信作者:高春涛,E-mail:gaochuntao@tjmuch.com。

瘤大小、神经侵犯,然而这些主要是通过术后病理检查获得的,并且该病种对现有的化学疗法、放射疗法和靶向疗法相对不敏感,因此人们对胰腺癌高效率的预后因素的识别越来越重视。

目前普遍认为炎症在肿瘤的进展中起重要作用。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)通过多项研究已经显示出其明确的预后价值。研究表明,NLR与结肠癌、肝癌、胃癌等消化系统恶性肿瘤的预后密切相关^[6],但是有效截止值并没有统一。本研究探讨在本临床中心术前NLR在我院患者行胰腺癌根治术后的预后价值。

1 资料与方法

1.1 资料 收集回顾性分析2016年1月-2017年12月天津市肿瘤医院122例行胰腺癌根治术患者的临床资料。纳入标准:(1)满足行胰腺癌根治术的条件且已行胰腺癌根治术。(2)患者手术后病理确定为胰腺导管腺癌。(3)所收集的血液学指标为术前1周的结果。(4)患者临床资料完整。排除标准:(1)患者未行胰腺癌根治术。(2)围手术期死亡或术后因非肿瘤原因死亡。(3)术后病理非单纯的胰腺导管腺癌。(4)术前经过化疗、放疗等抗肿瘤治疗。(5)合并有其他部位的恶性肿瘤。(6)术前有急慢性炎症疾病或自身免疫性疾病。(7)患者合并严重的基础疾病。

1.2 研究方法 查阅所有患者病例资料,明确患者最终诊断及治疗,收集入组患者的术前1周的血常规结果,计算得出NLR值。电话随访后续治疗过程,依据影像学检查结果明确复发及转移时间。生存期从术后第1天算起,至今仍存活患者记录其最后随访时间,随访终点为2019年7月,失联患者记录为失访。并根据ROC曲线的结果,选取NLR的最佳截止值,将患者分为低NLR组和高NLR组。

1.3 统计学方法 应用SPSS 23.0统计学软件对数据进行统计学分析。通过ROC曲线分析得出NLR的最佳截止值。计数资料采用 χ^2 检验,单因素生存分析采用Kaplan-Meier法,多因素生存分析以Cox比例模型进行,筛选出影响预后的独立危险因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理资料特征 在122例患者中,截至最后随访期确定死亡者69例,仍存活和失访者53例,中位生存期为17个月;其中大于61岁者57例,小于61岁者65例;男性患者有70例,女性患者有52例;有饮酒史者29例,无饮酒者93例;有吸烟史者49例,无吸烟史者73例;有过敏史者17例,

无过敏史者105例;胰头患者有87例,胰颈体患者35例;有被膜侵犯者有91例,无被膜侵犯者31例;有神经侵犯者88例,无神经侵犯者34例;组织分化较好者50例,分化较差者72例;肿瘤大于4 cm者24例,肿瘤小于4 cm者98例;有淋巴结转移者52例,无淋巴结转移者70例;根据第7版AJCC TNM分期,I期和IIa期有70例,IIb和III期者52例;CA19-9大于27 U/mL者59例,小于27者63例。
2.2 NLR截止值 根据ROC曲线,当NLR为2.0时,灵敏度0.571,特异度为0.808,约登指数为0.378,取2.0为本研究NLR的截止值。低NLR组患者49例(40.2%),高NLR组患者73例(59.8%)。ROC曲线如图1。

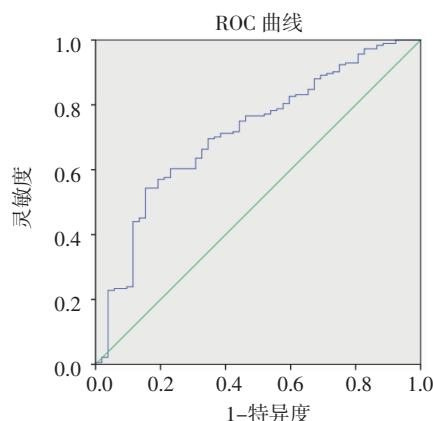


图1 预测最佳NLR值的ROC曲线

Fig 1 ROC curve to predict the best NLR value

2.2 不同NLR组间临床病理资料特征 根据NLR最佳截止值将患者分成低NLR组(49例)和高NLR组(73例)。与低NLR组相比,在高NLR组中发生淋巴结转移者较多、TNM分期IIb以上者较多、CA19-9>27者较多、胰头发病者居多(均 $P<0.05$)。而年龄、性别、饮酒史、吸烟史、被膜侵犯、神经侵犯、组织分化、肿瘤大小两组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。

2.3 根治性切除胰腺癌预后单因素分析结果 年龄、饮酒史、神经侵犯、肿瘤大小、淋巴结转移、TNM分期、NLR与胰腺癌根治术后的生存差有关(均 $P<0.05$);组织分化与胰腺癌预后差有相关性趋势($HR=0.622, 95\%CI\ 0.38\sim1.018, P=0.059$);性别、吸烟史、肿瘤位置、被膜侵犯、CA19-9与胰腺癌根治术预后在本研究中无明显相关性,见表2。

2.4 根治性切除胰腺癌预后多因素分析结果 将与预后有关的各个单因素纳入Cox比例风险模型中,结论为年龄、饮酒史、神经侵犯、肿瘤大小、NLR为胰腺癌根治术预后的独立影响因素($P<0.05$);TNM分期对胰腺癌预后有一定的预测价值($HR=7.04, 95\%$

CI 0.921~53.833, $P=0.06$), 见表 3。

表 1 不同 NLR 患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data between Patients with different NLR

临床资料	NLR≤2.0($n=49$)	NLR>2.0($n=73$)	P
年龄			0.284
≤61	29(59.18)	36(49.32)	
>61	20(40.82)	37(50.68)	
性别			0.429
男	26(53.06)	44(60.27)	
女	23(46.94)	29(39.73)	
饮酒			0.557
是	13(26.53)	16(21.92)	
否	36(73.47)	57(78.08)	
吸烟			0.797
是	19(38.78)	30(41.10)	
否	30(61.22)	43(58.9)	
位置			0.015
胰头	29(59.18)	58(79.45)	
胰颈体	20(40.82)	15(20.55)	
被膜侵犯			0.511
是	35(71.43)	56(76.71)	
否	14(28.57)	17(23.29)	
神经侵犯			0.073
是	31(63.27)	57(78.08)	
否	18(36.73)	16(21.92)	
组织分化			0.434
差	31(63.27)	41(56.16)	
好	18(36.73)	32(43.84)	
肿瘤大小			0.527
≤4	38(77.55)	60(82.19)	
>4	11(22.44)	13(17.81)	
淋巴结转移			0.028
是	15(30.61)	37(50.68)	
否	34(69.39)	36(49.32)	
TNM 分期			0.028
I,IIa	34(69.39)	36(49.32)	
IIb,III	15(30.61)	37(50.68)	
CA19-9			<0.001
≤27	42(85.71)	17(23.29)	
>27	7(14.29)	56(76.71)	

2.5 两组 NLR 的生存差异比较 NLR 与胰腺癌根治术的预后显著相关。低 NLR 组患者术后中位生存期明显优于高 NLR 组患者(27 个月 *vs.* 17 个月), 且低 NLR 组患者及高 NLR 组患者至随访截止日生存率分别为 57.1%、34.2%, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见图 2。

表 2 根治性切除胰腺癌预后的单因素分析

Tab 2 Univariate analysis of prognosis of radical resection of pancreatic cancer

影响因素	HR	95%CI	P
年龄			
(≤61/>61)	1.755	1.088~2.831	0.021
性别			
男/女	1.183	0.732~1.910	0.493
饮酒			
是/否	1.753	1.026~2.995	0.04
吸烟			
是/否	1.204	0.725~1.999	0.472
位置			
胰头/胰颈体	1.103	0.665~1.831	0.704
被膜侵犯			
是/否	1.163	0.672~2.015	0.589
神经侵犯			
是/否	2.430	1.339~4.409	0.003
组织分化			
差/好	0.662	0.38~1.018	0.059
肿瘤大小			
≤4/>4	2.130	1.247~3.639	0.006
淋巴结转移			
是/否	1.891	1.316~2.719	0.001
TNM 分期			
I ~ II a/ II b~ III	2.097	1.298~3.386	0.002
CA19-9			
≤27/>27	1.026	0.560~1.878	0.934
NLR			
≤2.0/>2.0	2.005	1.198~3.357	0.008

表 3 根治性切除胰腺癌预后的多因素分析

Tab 3 Multivariate analysis of prognosis of radical resection of pancreatic cancer

影响因素	HR	95%CI	P
年龄			
(≤61/>61)	1.801	1.080~3.002	0.024
饮酒			
是/否	2.119	1.189~3.778	0.011
神经侵犯			
是/否	2.507	1.353~4.646	0.003
肿瘤大小			
≤4/>4	2.166	1.236~3.794	0.007
淋巴结转移			
是/否	0.332	0.044~2.525	0.287
TNM 分期			
I ~ II a/ II b~ III	7.04	0.921~53.833	0.06
NLR			
≤2.0/>2.0	1.869	1.107~3.156	0.019

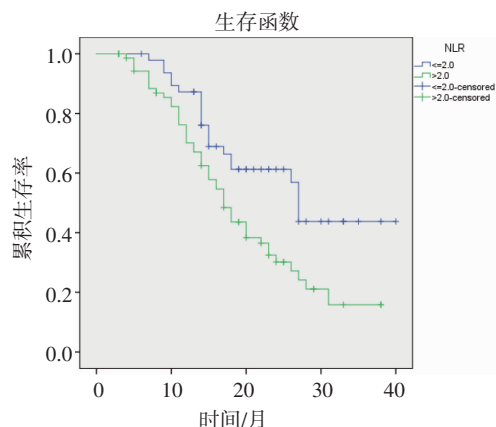


图2 不同NLR患者的生存曲线

Fig 2 Survival curves of patients with different NLR

3 讨论

胰腺癌的总生存期短,以往报道显示胰腺癌预后与肿瘤大小、分化、TNM分期相关,且肿瘤直径越大、分化程度越低、TNM分期越晚预后越差^[7]。王卓等^[8]报道淋巴结转移是胰腺癌的危险性因素。胰腺癌有嗜神经特性,有研究报道神经侵犯与胰腺癌的预后相关^[9]。本研究通过Cox比例风险模型得出肿瘤大小、神经侵犯、淋巴结转移、TNM分期是预后的危险因素,此结果与以往研究结果一致;但是,淋巴结转移及TNM分期不是独立影响因素,这可能与队列中其他混杂因素有关,也可能与本研究为小样本的单中心研究有关,需进一步扩大队列研究。

因NLR在外周血中较易测量,并能直接反映全身宿主的炎症反应,所以NLR逐渐被重视;并且,NLR值较高时与多种肿瘤的不良预后密切相关,已在肺癌、结肠直肠癌、胃癌、肝癌和乳腺癌在内的不同肿瘤内得到验证^[6]。

众所周知,癌细胞会产生髓样生长因子,从而增加嗜中性粒细胞的产生。肺癌患者的中性粒细胞数升高与存活率降低有关^[10]。另一方面,中性粒细胞可能通过多种机制促进胰腺癌的增殖和转移:Bausch等^[11]报道中性粒细胞能够分泌多种细胞因子,包括血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶9(MMP-9),它们可诱导肿瘤血管生成,从而促进胰腺癌的生长和转移。此外,中性粒细胞可能在胰腺癌的转移中起重要作用,因为它可以通过分泌弹性蛋白酶介导癌细胞的上皮-间质转分化(EMT)^[12-13]。中性粒细胞可能通过抑制CD8⁺T细胞而有助于建立胰腺癌的免疫抑制微环境^[14]。鉴于上述这些原因,中性粒细胞增加预示不良预后是合理的。但是,对于分母而言,淋巴细胞参与胰腺癌的机制可能更为复杂:Fogar等^[15]报道胰腺癌患者循环中CD8⁺T淋巴细胞增加,而Chang等^[16]的发现却恰恰相反,因此需要

进一步调查以解决该争议。

NLR在预后生物标志物中的作用现已得到深入研究,例如,在474个胰腺癌的大型队列研究中,包括可切除和不可切除的病例,高NLR是独立的不良预后因素。在ROC曲线弯曲后执行多元Cox分析,存在过度拟合数据的高风险^[17]。最新大数据Meta分析结果显示,NLR是胰腺癌良好的预测指标,且低NLR者预后较好;与高NLR者相比,NLR低的患者的肿瘤体积明显较小,分化程度更好,较多处于早期阶段和CA-199水平低,这与本研究结果一致。但是,对于哪个NLR临界值可以用于分层治疗选择,仍然存在相当大的差异^[18-19]。在本研究中,通过ROC曲线确定2.0为临界值。在多变量分析中,发现NLR与各临床数据之间存在统计学上的显著联系,并显示出其为独立影响因素。但是,在本研究中也存在一些限制。这是一项回顾性分析,没有前瞻性研究设计。术前NLR的临界值应以前瞻性方式验证。总之,术前NLR可为胰腺癌根治性切除术后总体生存提供重要的预后信息,并且应进一步地通过独立前瞻性试验来证实这些结果。

参考文献:

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115
- [3] Khorana A A, Mangu P B, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(21):2541
- [4] Winter J M, Brennan M F, Tang L H, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(1):169.
- [5] Kamisawa T, Wood L D, Itoi T, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10039):73
- [6] 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]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(6):dju124
- [7] Ipei M, Yoshiaki M, Makoto S, et al. Proposed preoperative risk factors for early recurrence in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma after surgical resection: a multi-center retrospective study[J]. Pancreatol, 2015, 15(6):674
- [8] 王卓,刘德军,霍砚森,等.淋巴结转移对胰腺癌患者生存期的影响[J].中华肝胆外科杂志, 2016, 22(10):672
- [9] Cheng P, Jin G, Hu X, et al. Analysis of tumor-induced lymphangiogenesis and lymphatic vessel invasion of pancreatic carcinoma in the peripheral nerve plexus[J]. Cancer Sci, 2012, 103(10):1756
- [10] Teramukai S, Kitano T, Kishida Y A, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(11):1950

(下转第243页)

睾丸生殖细胞肿瘤发生、发展过程中一个重要的靶点。

ARL4C在睾丸生殖细胞肿瘤中的高表达为分子靶向治疗提供了新的思路,但其在睾丸生殖细胞肿瘤中更多的作用与机制仍旧未知,需要笔者未来进一步的探索和发掘。

参考文献:

- [1] Cheng L, Albers P, Berney D M, et al. Testicular cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1):29
- [2] Daugaard G, Gundgaard M G, Mortensen M S, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(34): 3817
- [3] Hofmann I, Thompson A, Sanderson C M, et al. The Arl4 family of small G proteins can recruit the cytohesin Arf6 exchange factors to the plasma membrane[J]. Curr Biol, 2007, 17(8):711
- [4] Fujii S, Matsumoto S, Nojima S, et al. Arl4c expression in colorectal and lung cancers promotes tumorigenesis and may represent a novel therapeutic target[J]. Oncogene, 2015, 34(37):4834
- [5] Bergom C, Hauser A D, Rymaszewski A, et al. The tumor-suppressive small GTPase DiRas1 binds the noncanonical guanine nucleotide exchange factor SmgGDS and antagonizes SmgGDS interactions with oncogenic small GTPases[J]. J Biol Chem, 2016, 291(12): 6534
- [6] Ellis C A, Vos M D, Howell H, et al. Rig is a novel Ras-related protein and potential neural tumor suppressor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(15):9876
- [7] Zhu Y H, Fu L, Chen L L, et al. Downregulation of the novel tumor suppressor DIRAS1 predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2013, 73(7):2298
- [8] Vasdev N, Moon A, Thorpe A C, et al. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours [J]. Int J Dev Biol, 2013, 57(2/4):133
- [9] Almstrup K, Nielsen J E, Mlynarska O, et al. Carcinoma in situ testis displays permissive chromatin modifications similar to immature foetal germ cells[J]. Br J Cancer, 2010, 103(8):1269
- [10] Berney D M, Looijenga L H, Idrees M, et al. Germ cell neoplasia in situ (GCNIS): evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy[J]. Histopathology, 2016, 69(1):7
- [11] Gillingham A K, Munro S. The small G proteins of the Arf family and their regulators[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2007, 23(1):579
- [12] Bhamidipati A, Lewis S A, Cowan N J. ADP ribosylation factor-like protein 2 (Arl2) regulates the interaction of tubulin-folding cofactor D with native tubulin[J]. J Cell Biol, 2000, 149(5):1087
- [13] Lu L, Tai G, Hong W. Autoantigen Golgin-97, an effector of Arl1 GTPase, participates in traffic from the endosome to the trans-Golgi network [J]. Mol Biol Cell, 2004, 15(10):4426
- [14] Lin C Y, Huang P H, Liao W L, et al. ARL4, an ARF-like protein that is developmentally regulated and localized to nuclei and nucleoli[J]. J Biol Chem, 2000, 275(48):37815
- [15] Wei S M, Xie C G, Abe Y, et al. ADP-ribosylation factor like 7 (ARL7) interacts with alpha-tubulin and modulates intracellular vesicular transport[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 384(3):352
- [16] Matsumoto S, Fujii S, Sato A, et al. A combination of Wnt and growth factor signaling induces Arl4c expression to form epithelial tubular structures[J]. EMBO J, 2014, 33(7):702
- [17] Hu Q, Masuda T, Sato K, et al. Identification of ARL4C as a peritoneal dissemination-associated gene and its clinical significance in gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(3):745

(2019-08-19 收稿)

(上接第 237 页)

- [11] Bausch D, Pausch T, Krauss T, et al. Neutrophil granulocyte derived MMP-9 is a VEGF independent functional component of the angiogenic Switch in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Angiogenesis, 2011, 14(3):235
- [12] Gaida M M, Steffen T G, Günther F, et al. Polymorphonuclear neutrophils promote dyshesion of tumor cells and elastase-mediated degradation of E-cadherin in pancreatic tumors[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(12):3369
- [13] Grosse-Steffen T, Giese T, Giese N, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic ductal adenocarcinoma and pancreatic tumor cell lines: the role of neutrophils and neutrophil-derived elastase[J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012:720768
- [14] 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
- [15] Fogar P, Sperti C, Basso D, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome [J]. Pancreas, 2006, 32(1):22
- [16] Chang J H, Jiang Y, Pillarisetty V G. Role of immune cells in pancreatic cancer from bench to clinical application: An updated review[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(49):e5541
- [17] Szkandera J, Stotz M, Eisner F, et al. External validation of the derived neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker on a large cohort of pancreatic cancer patients[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e78225
- [18] Zhou Y, Wei Q, Fan J, et al. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta-analysis containing 8252 patients[J]. Clin Chim Acta, 2018, 479:181
- [19] Stotz M, Gerger A, Eisner F, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer[J]. Br J Cancer, 2013, 109(2):416

(2019-10-30 收稿)