

淋巴细胞/单核细胞比值在血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤患者中的预后价值

牛俊颖 朱华渊 王莉 范磊 梁金花 曹蕾
吴微 夏奕 吴佳竹 李建勇 徐卫

【摘要】 目的 探究淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)在血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)患者中的预后价值。方法 回顾性分析2009年6月至2017年7月南京医科大学第一附属医院收治的64例初诊AITL患者资料。采用ROC曲线计算LMR临界值,并以此将患者分为高LMR和低LMR组,采用Pearson卡方检验及Fisher精确概率法进行组间比较。采用Kaplan-Meier法和Cox回归分析影响无进展生存(PFS)和总生存(OS)的预后因素。结果 64例患者中,男39例,女25例,中位年龄63(29~89)岁。LMR临界值为3.07。中位随访33(5~103)个月,低LMR与高LMR组比较,患者的PFS时间(9对13个月, $P=0.044$)和OS时间(16个月对未达到, $P=0.014$)差异均有统计学意义。多因素分析显示低LMR是影响患者PFS($HR=0.48$, 95% CI 0.26~0.92, $P=0.027$)和OS($HR=0.38$, 95% CI 0.18~0.82, $P=0.013$)的独立预后不良因素。亚组分析结果显示,在中高危至高危[非特指型预后指数(PIT)评分2~4分]患者中,低LMR者有更短的PFS和OS时间(P 值分别为0.013、0.031),而在低危至中低危(PIT评分0~1分)患者中其差异均无统计学意义(P 值分别为0.949、0.238)。结论 可根据PIT评分及LMR的状态初步评估患者的疾病风险。低LMR提示患者具有更差的预后。

【关键词】 淋巴瘤, T细胞, 外周; 淋巴细胞/单核细胞比值; 预后

Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in angioimmunoblastic T cell lymphoma Niu Junying, Zhu Huayuan, Wang Li, Fan Lei, Liang Jinhua, Cao Lei, Wu Wei, Xia Yi, Wu Jiazhu, Li Jianyong, Xu Wei. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China
Corresponding author: Xu Wei, Email: xuwei0484@jshp.org.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL). **Methods** Data of 64 patients diagnosed as AITL at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between June 2009 and July 2017, were analyzed retrospectively. Receiver Operator Characteristic (ROC) curve was used to calculate the cutoff value of LMR to divide this cohort of patients into high and low LMR groups. Characteristics between groups were compared by Pearson Chi-square or Fisher exact tests. Kaplan-Meier method and Cox regression were performed to probe prognostic factors associated with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). **Results** A total of 64 cases [39 cases male and 25 ones female with the median age of 63 (29–89) years old] were enrolled. The cutoff value of LMR was 3.07. Patients with low LMR showed inferior PFS (9 months vs 13 months, $P=0.044$) and OS (16 months vs not reached, $P=0.014$), respectively than those without low LMR during a median follow-up of 33 months (5 to 103 months). Multivariate analysis showed that low LMR was an independent prognostic factor associated with poor outcomes ($HR=0.48$, 95% CI 0.26–0.92 for PFS, $P=0.027$; $HR=0.38$, 95% CI 0.18–0.82 for OS, $P=0.013$, respectively). Subgroup analysis showed that patients with low LMR and under the situation of high score of Prognostic Index for peripheral T-cell lymphoma, Unspecified (PIT) (2–4) had shorter PFS and OS ($P=0.013$ and $P=0.031$, respectively). But in low score of PIT (0–1) group, low LMR seemed to play almost no effects on PFS and OS ($P=0.949$ and $P=0.238$, respectively). **Conclusions** The disease risk status of patients

could be initially assessed according to PIT score and LMR level. Low LMR was demonstrated to be able to predict poor outcome in AITL.

【Key words】 Lymphoma, T-cell, peripheral; Lymphocyte-to-monocyte ratio; Prognosis

血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)是起源于生发中心CD4⁺滤泡辅助性T细胞的一种侵袭性的恶性淋巴瘤,是外周T细胞淋巴瘤(PTCL)的一种亚型,占PTCL的15%~20%^[1]。予以蒽环类药物为主的治疗后虽然患者的完全缓解(CR)率有所提高,但较易复发,中位生存期小于3年^[2]。目前,文献报道该病的预后因素包括:Ann Arbor分期、体能状态、骨髓累及等^[3]。单核细胞、淋巴细胞作为免疫应答的重要组成部分,与肿瘤微环境的形成有着重要作用;同时肿瘤与炎症的关系在近年已被验证,肿瘤微环境中的促炎趋化因子有助于肿瘤细胞的增殖与转移^[4]。单核细胞/淋巴细胞比值(LMR)是一个炎症相关指标,近年来备受关注。现就我院64例初诊AITL患者的资料及其预后因素进行分析,旨在研究LMR与AITL患者预后的关系。

病例与方法

1. 病例:收集2009年6月至2017年7月于南京医科大学第一附属医院治疗的66例初诊AITL患者的资料。所有患者均在本院及外院行病理学检查,依据2008年WHO淋巴造血组织肿瘤分型标准确诊。排除2例体能状况良好却未化疗的患者,最终64例患者纳入本次回顾性研究。

2. 治疗方法:64例患者的一线治疗方案中,46例(71.9%)接受CHOPE(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松、依托泊苷)方案,7例(10.9%)接受CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案,4例(6.3%)接受GemOx(吉西他滨、奥沙利铂)方案,3例(4.7%)接受FCD(氟达拉滨、环磷酰胺、地塞米松)方案,2例(3.1%)年龄>80岁且体能状况差、不耐受大剂量静脉化疗者分别接受CPT(环磷酰胺、泼尼松、沙利度胺)方案和CC(西达本胺、沙利度胺)方案,2例(3.1%)患者病情进展较快未治疗即死亡。

3. 资料收集及随访:收集的临床资料包括基本资料及一些临床评估指标。其中实验室评估指标如:血常规、凝血功能、生化指标(LDH、白蛋白)、免疫球蛋白、风湿抗体指标等为患者首次入院时的检查结果。对初诊患者常规行骨髓穿刺。初诊时即

对患者疾病进行分期及评估。本研究应用三种预后评分模型,包括淋巴瘤国际预后指数(IPI)^[3]、PTCL预后指数(PIT)^[5]和AITL预后指数(ATPI)^[6]。对患者通过电话联系进行随访,随访截止时间为2017年12月1日。无进展生存(PFS)时间定义为从诊断时至第1次疾病进展或随访截止的时间。总生存(OS)时间定义为从诊断时至任何原因导致的死亡或随访截止的时间。

4. 临界值设定:若以LMR作为检验变量,以OS状态为状态变量,则绘制ROC曲线得出曲线下面积<0.5,不符合实际,遂将单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)作为检验变量,以患者的OS状态为状态变量,定义事件为存活,绘制ROC曲线,计算临界值。通过SPSS软件计算得到曲线下面积(AUC)为0.623(95%CI 0.481~0.764),根据约登指数公式确定最佳临界值为0.32555。此时约登指数为0.312,敏感度为0.757,特异度为0.556。则LMR临界值为3.07。其余指标临界值均取本院实验室定义的正常值上限或下限。

5. 统计学处理:采用SPSS 19.0、GraphPad Prism 6.0进行统计学分析。采用Kaplan-Meier法及Cox回归模型进行生存分析,组间率的比较采用Log-rank检验。应用Pearson卡方检验及Fisher精确概率法进行两组数据特征比较。均进行双尾检验, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床特征:64例患者中,男39例,女25例,中位年龄63(29~89)岁。62例为淋巴结起病,此外皮肤和扁桃体起病者各1例。9例(14.1%)起病时有皮肤瘙痒,9例(14.1%)已确诊有自身免疫病(包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、成人型斯蒂尔病、自身免疫性溶血性贫血)。34例(53.1%)有多克隆免疫球蛋白增高。以LMR 3.07为临界值,将64例患者分为两组,低LMR组40例(62.5%),高LMR组24例(37.5%)。两组患者在年龄、分期、风险评分等基线特征差异无统计学意义(P 值均>0.05)(表1),即两组基线匹配良好,指标之间有可比性。

表1 两组血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)患者的基本临床特征比较[例(%)]

临床特征	高 LMR (24例)	低 LMR (40例)	χ^2 值	P值
性别			1.930	0.165
男	12(50.0)	27(67.5)		
女	12(50.0)	13(32.5)		
年龄(岁)			0.004	0.948
>60	10(41.7)	17(42.5)		
≤60	14(58.3)	23(57.5)		
分期			5.405	0.067
II	3(12.5)	0(0)		
III	12(50.0)	25(62.5)		
IV	9(37.5)	15(37.5)		
PIT评分			0.383	0.536
0~1分	9(37.5)	12(30.0)		
2~4分	15(62.5)	28(70.0)		
IPI评分			1.422	0.233
0~2分	20(83.3)	28(70.0)		
3~5分	4(16.7)	12(30.0)		
ATPI评分 ^a			1.035	0.309
0~2分	10(45.5)	23(59.0)		
3~6分	12(54.5)	16(41.0)		
B症状			1.975	0.160
有	3(12.5)	11(27.5)		
无	21(87.5)	29(72.5)		
ECOG评分			3.893	0.078
0~1分	21(87.5)	26(65.0)		
2~4分	3(12.5)	14(35.0)		
骨髓浸润			0.007	0.932
有	4(16.7)	7(17.5)		
无	20(83.3)	33(82.5)		
LDH(U/L)			0.981	0.322
≤271	4(16.7)	11(27.5)		
>271	20(83.3)	29(72.5)		
ALB ^b (g/L)			3.979	0.074
≥40	1(4.2)	9(23.1)		
<40	23(95.8)	30(76.9)		
CA125 ^c (U/ml)			<0.001	0.986
≤35	12(70.6)	7(29.2)		
>35	5(29.4)	17(71.8)		
风湿抗体 ^d			1.851	0.232
阴性	11(91.7)	18(72.0)		
阳性	1(8.3)	7(28.0)		

注: LMR: 淋巴细胞/单核细胞比值; PIT: 外周T细胞淋巴瘤, 非特指型预后指数; ATPI: AITL 预后指数; B症状: 发热、盗汗、体重减轻; ECOG: 东部肿瘤协作组; ALB: 白蛋白; CA125: 癌抗原 125; a: 评估例数为61例(其中3例因未做免疫五项排除); b: 检查例数为63例; c: 检查例数为41例; d: 检查例数为37例

2. 生存分析: 中位随访33(5~103)个月, 64例患者中47例(73.4%)进展, 37例(57.8%)死亡, 中位PFS和OS时间分别为10、21个月。低 LMR 与高 LMR 组比较, 患者的PFS时间(9个月对13个月,

$P=0.044$)和OS时间(16个月对未达到, $P=0.014$)差异均有统计学意义, 患者的2年PFS率(16.1%对36.9%)和OS率(26.6%对59.4%)、5年PFS率(0对29.5%)和OS率(8.9%对50.9%)差异也均有统计学意义(P 值均 <0.05)(图1)。

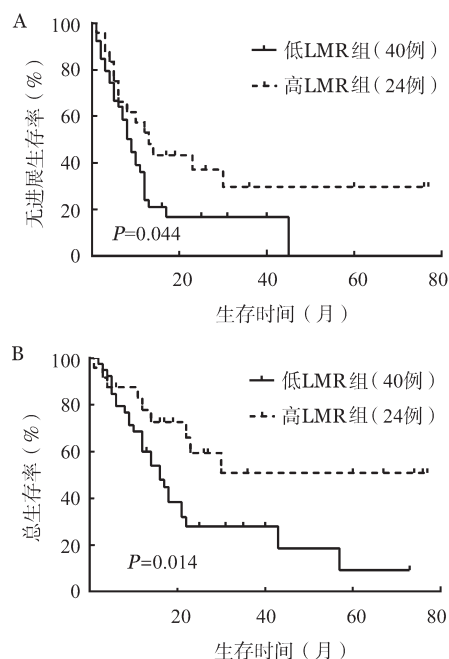


图1 淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)对血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤患者无进展生存(A)及总生存(B)的影响

单因素分析结果显示, ECOG评分高、高单核细胞计数、低 LMR 与较差的PFS相关, 而年龄 >60 岁、PIT评分高、ECOG评分高、D-二聚体 <0.55 mg/L和低 LMR 与较差的OS相关(表2)。随后将单因素分析中 $P<0.1$ 且相互独立的因素纳入多因素分析中, 由于ATPI与PIT评分所含项目相互交叉, 将PIT及ATPI分别与LMR组合纳入Cox回归模型进行生存分析, 结果显示低 LMR 是影响患者PFS和OS的独立预后不良因素(表3)。

3. 患者的亚组分析: 为了更好地区分 LMR 在不同亚组患者中的意义, 分别在不同年龄段及不同PIT风险评分中进行分析。结果显示在27例年龄 ≤ 60 岁的患者中, 低 LMR 对OS的影响差异有统计学意义($P=0.029$), 对PFS的影响差异无统计学意义($P=0.200$); 而在37例年龄 >60 岁的患者中, 低 LMR 对患者PFS、OS的影响差异均无统计学意义(P 值分别为0.055和0.173)(图2)。

将64例患者根据PIT评分分为两组: 低危至中低危组(PIT评分0~1分), 中高危至高危组(PIT评

表2 影响血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)患者预后的单因素分析

影响因素	无进展生存		总生存	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄 > 60岁	1.72(0.94 ~ 3.15)	0.078	2.10(1.06 ~ 4.16)	0.033
分期Ⅲ ~ Ⅳ期	23.20(2.53 ~ 9.76)	0.200	22.11(0.02 ~ 20 389.93)	0.374
PIT评分2 ~ 4分	1.84(0.97 ~ 3.49)	0.063	2.17(1.02 ~ 4.61)	0.045
IPI评分3 ~ 5分	1.49(0.78 ~ 2.84)	0.229	1.42(0.68 ~ 2.94)	0.351
ATPI评分3 ~ 6分	1.75(0.97 ~ 3.15)	0.062	1.17(0.61 ~ 2.29)	0.631
B症状	0.78(0.40 ~ 1.55)	0.483	0.85(0.39 ~ 1.86)	0.679
ECOG评分2 ~ 4分	2.18(1.17 ~ 4.07)	0.014	2.73(1.37 ~ 5.45)	0.004
D-二聚体 < 0.55 mg/L	1.63(0.78 ~ 3.42)	0.196	2.75(1.05 ~ 7.23)	0.040
结外受累部位 > 1	0.74(0.34 ~ 1.59)	0.440	0.52(0.20 ~ 1.35)	0.180
WBC > 10×10 ⁹ /L	1.34(0.69 ~ 2.58)	0.387	0.87(0.38 ~ 1.99)	0.743
淋巴细胞计数 < 1.1×10 ⁹ /L	1.11(0.63 ~ 1.97)	0.725	0.83(0.43 ~ 1.60)	0.579
单核细胞计数 > 0.6×10 ⁹ /L	2.19(1.10 ~ 4.34)	0.025	1.60(0.71 ~ 3.47)	0.262
PLT < 150×10 ⁹ /L	1.24(0.69 ~ 2.24)	0.472	0.75(0.38 ~ 1.50)	0.416
贫血	0.99(0.53 ~ 1.85)	0.970	1.04(0.51 ~ 2.11)	0.917
IgA > 4 000 mg/L	1.19(0.62 ~ 2.29)	0.603	0.99(0.47 ~ 2.11)	0.987
LDH > 271 U/L	1.27(0.65 ~ 2.50)	0.488	1.39(0.63 ~ 3.04)	0.412
ALB < 40 g/L	0.64(0.30 ~ 1.40)	0.263	0.67(0.29 ~ 1.54)	0.342
CA125 > 35 U/ml	0.69(0.29 ~ 1.61)	0.388	0.61(0.21 ~ 1.81)	0.374
β ₂ 微球蛋白 > 2.53 mg/L	1.40(0.34 ~ 5.82)	0.645	2.39(0.33 ~ 117.53)	0.390
淋巴细胞/单核细胞比值	0.53(0.29 ~ 0.99)	0.047	0.40(0.19 ~ 0.85)	0.017

注:PIT:外周T细胞淋巴瘤,非特指型预后指数;ATPI:AITL预后指数;B症状:发热、盗汗、体重减轻;ECOG:东部肿瘤协作组;CA125:癌抗原125

表3 影响血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)患者预后的多因素分析

影响因素	无进展生存		总生存	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
PIT评分2 ~ 4分	2.00(1.05 ~ 3.84)	0.036	2.27(1.06 ~ 4.86)	0.034
低LMR	0.48(0.26 ~ 0.92)	0.027	0.38(0.18 ~ 0.82)	0.013
ATPI评分3 ~ 6分	1.96(1.08 ~ 3.56)	0.027	NA	NA
低LMR	0.51(0.26 ~ 0.98)	0.044	NA	NA

注:PIT:外周T细胞淋巴瘤,非特指型预后指数;LMR:淋巴细胞/单核细胞比值;ATPI:AITL预后指数;NA:不适用。将PIT及ATPI分别与LMR组合纳入Cox回归模型进行生存分析

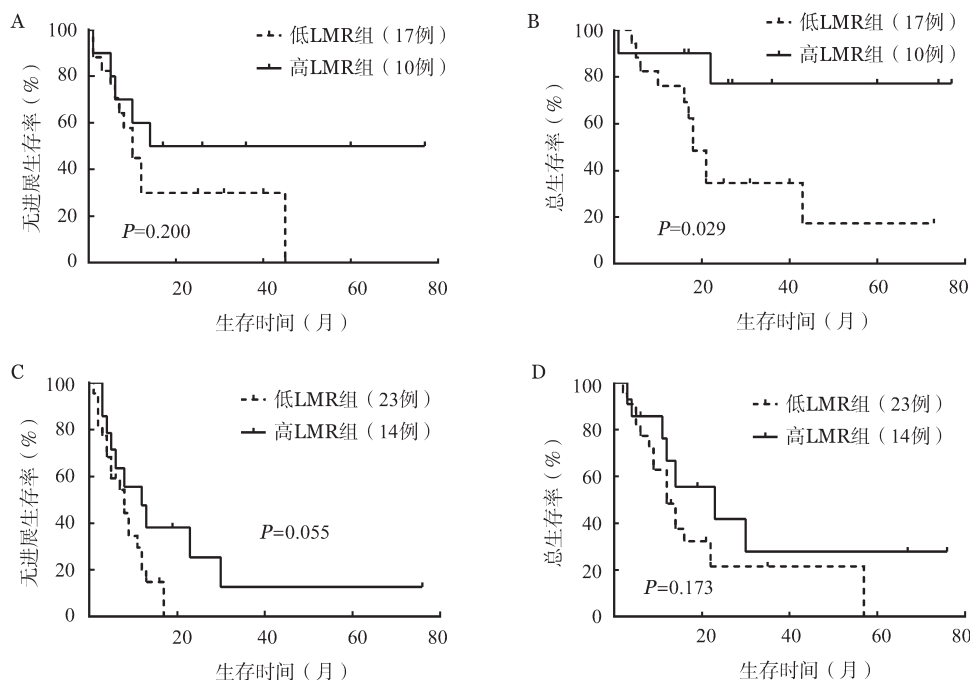
分2 ~ 4分)。后者占67.2%(43/64),其中的低LMR患者较高 LMR 患者 PFS ($P=0.013$) 和 OS ($P=0.031$) 时间更短;而在低危至中低危组患者中,低 LMR 对 PFS 和 OS 的影响差异无统计学意义(图3)。

讨 论

血常规是临床工作中最易得到的数据,血常规异常提示着多种疾病的发生、发展。既往有多项研究显示低 LMR 为多种实体肿瘤的预后不良因素。继2012年Li等^[7]和Porrata等^[8]发现 LMR 在弥漫大B细胞淋巴瘤及霍奇金淋巴瘤中的预后价值,多项回顾性研究相继报道了其在其他实体瘤(如脑胶质瘤、尿路上皮癌、结直肠癌肝转移)和炎性血栓

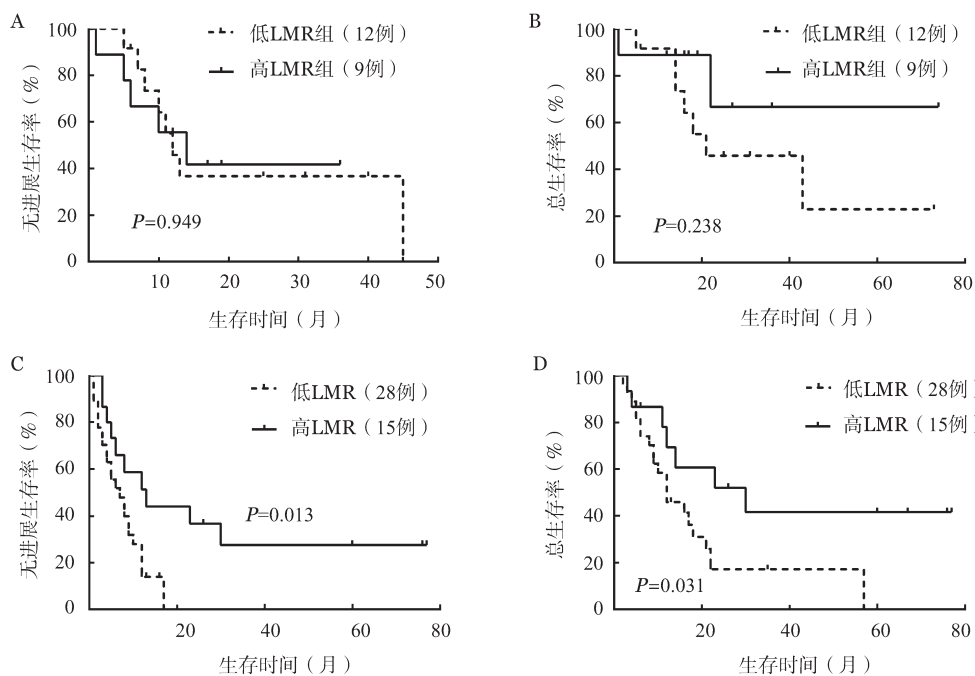
性疾病(如冠心病)中的预测价值^[9-12]。

目前 LMR 影响恶性肿瘤的预后的机制尚不明确,低水平的 LMR 提示淋巴细胞较低或单核细胞较高。淋巴细胞是免疫系统重要的抗肿瘤细胞,其计数较低可能导致免疫的抑制^[4],淋巴细胞降低被认为是 PTCL 非特指型中的不良预后因素,但并不是 AITL 的不良预后因素^[13],这与本研究类似。同时,既往有研究显示高单核细胞计数也与某些肿瘤的预后相关^[14-15]。而关于单核细胞增高对肿瘤预后影响的机制,有研究者认为免疫细胞向肿瘤或正常组织的异常浸润可能会促进肿瘤的进展^[16]。肿瘤中的巨噬细胞来源于单核巨噬系统,有研究证实,血管内的肿瘤细胞浸润与血管周围的巨噬细胞有关,



A、B分别为LMR对年龄≤60岁患者的无进展生存和总生存的影响;C、D分别为LMR对年龄>60岁患者的无进展生存和总生存的影响

图2 淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)对不同年龄分组患者生存的影响



A、B分别为LMR对PIT评分0~1分患者的无进展生存和总生存的影响;C、D分别为LMR对PIT评分2~4分患者的无进展生存和总生存的影响

图3 淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)对不同外周T细胞淋巴瘤,非特指型预后指数(PIT)评分患者生存的影响

巨噬细胞通过分泌趋化因子和化学增活因子(包括表皮生长因子)来增强肿瘤细胞的迁徙,其还可合成血管生成因子来促进血管生成,导致肿瘤浸润。因此低LMR可能提示抗肿瘤效应的减弱以及适宜

的肿瘤微环境的形成^[17-18]。

我们在本研究中的结果显示,低LMR为影响AITL患者独立预后不良因素,与既往在多种其他实体瘤中的研究结果一致。同时,通过亚组分析发

现,在年龄 > 60 岁和 ≤60 岁的患者中,尽管有的结果并未显示出差异有统计学意义,但低 LMR 均有趋势显示与不良预后相关。而在 PIT 评分为中高危至高危的患者中,低 LMR 者有着更差的预后,而在 PIT 评分为低危至中低危的患者中,似乎低 LMR 并未对患者的 PFS 和 OS 产生影响,但其原因也可能与亚组分析时例数较少有关。同时本研究的单因素分析结果显示,相较于 IPI 及 ATPI 评分系统而言,似乎 PIT 评分更能反映 AITL 患者的风险状态。PIT 评分系统的某些组成指标如 LDH、骨髓累及等,在单因素分析中也并未显示其对 PFS 和 OS 的影响差异有统计学意义。ATPI 评分在本研究中也显示出对 AITL 患者 PFS 的独立预后价值,而对 OS 未显示独立预后价值。因此,需要大样本的数据且前瞻性的研究来制定更合适的 AITL 预后评分模型。

综上,我们的初步结果显示可根据 PIT 评分及 LMR 的状态初步评估患者的疾病风险。本研究有其局限性,首先这是一项回顾性研究,其次研究例数较少,因此仍需要大样本、多中心的前瞻性数据来验证本研究的结论。

参考文献

- [1] Rüdiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project[J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(1):140-149.
- [2] Pautier P, Devidas A, Delmer A, et al. Angioimmunoblastic-like T-cell non Hodgkin's lymphoma: outcome after chemotherapy in 33 patients and review of the literature[J]. *Leuk Lymphoma*, 1999, 32(5-6): 545-552. DOI: 10.3109/10428199909058412.
- [3] Federico M, Rudiger T, Bellei M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2): 240-246. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3647.
- [4] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867. DOI: 10.1038/nature01322.
- [5] Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study[J]. *Blood*, 2004, 103(7): 2474-2479. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3080.
- [6] Tokunaga T, Shimada K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan[J]. *Blood*, 2012, 119(12): 2837-2843. DOI: 10.1182/blood-2011-08-374371.
- [7] Li ZM, Huang JJ, Xia Y, et al. Blood lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41658. DOI: 10.1371/journal.pone.0041658.
- [8] Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma[J]. *Haematologica*, 2012, 97(2): 262-269. DOI: 10.3324/haematol.2011.050138.
- [9] Zheng SH, Huang JL, Chen M, et al. Diagnostic value of preoperative inflammatory markers in patients with glioma: a multicenter cohort study[J]. *J Neurosurg*, 2017: 1-10. DOI: 10.3171/2017.3.JNS161648.
- [10] Hutterer GC, Sobolev N, Ehrlich GC, et al. Pretreatment lymphocyte-monocyte ratio as a potential prognostic factor in a cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(5): 351-355. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202658.
- [11] Neofytou K, Smyth EC, Giakoustidis A, et al. The preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio is prognostic of clinical outcomes for patients with liver-only colorectal metastases in the neoadjuvant setting[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13): 4353-4362. DOI: 10.1245/s10434-015-4481-8.
- [12] Kurtul A, Duran M. The correlation between lymphocyte/monocyte ratio and coronary collateral circulation in stable coronary artery disease patients[J]. *Biomark Med*, 2017, 11(1): 43-52. DOI: 10.2217/bmm-2016-0179.
- [13] Mitrovic Z, Perry AM, Suzumiya J, et al. The prognostic significance of lymphopenia in peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphomas: a study of 826 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(8): 790-794. DOI: 10.1002/ajh.23205.
- [14] Tsai YD, Wang CP, Chen CY, et al. Pretreatment circulating monocyte count associated with poor prognosis in patients with oral cavity cancer[J]. *Head Neck*, 2014, 36(7): 947-953. DOI: 10.1002/hed.23400.
- [15] Kumagai S, Marumo S, Shoji T, et al. Prognostic impact of preoperative monocyte counts in patients with resected lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(3): 457-464. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.06.015.
- [16] Man YG, Stojadinovic A, Mason J, et al. Tumor-infiltrating immune cells promoting tumor invasion and metastasis: existing theories[J]. *J Cancer*, 2013, 4(1): 84-95. DOI: 10.7150/jca.5482.
- [17] Pollard JW. Macrophages define the invasive microenvironment in breast cancer[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(3):623-630. DOI: 10.1189/jlb.1107762.
- [18] Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015,41(10):971-978. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.10.003.

(收稿日期:2017-12-26)

(本文编辑:刘志红)