

갑상선 유두암 재발의 예측 인자로서 혈중 호중구-림프구 비율의 임상적 유용성

전북대학교 의학전문대학원 외과학교실

한세웅 · 강상율 · 김선광 · 윤현조 · 정성후

Clinical Significance of Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma

Se Woong Han, Sang Yull Kang,
 Seon Kwang Kim, Hyun Jo Youn,
 Sung Hoo Jung

Department of Surgery, Chonbuk
 National University Medical School,
 Jeonju, Korea

Purpose: The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a strong predictor of poor prognosis in patients with various types of cancer. To date, the utility of NLR for prediction of prognosis in thyroid cancer patients has not been studied. Therefore, the aim of our study was to determine whether NLR is associated with other prognostic factors of papillary thyroid carcinoma and predictive of recurrence.

Methods: We conducted a retrospective review of 367 patients who underwent thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma from January 2005 to December 2007. We measured the white blood cell count including neutrophil and lymphocyte within one month preoperatively. The NLR was defined as the absolute neutrophil count divided by absolute lymphocyte count. Logistic regression analysis was applied for comparison of NLR with other prognostic factors, including tumor size, lymph node metastasis, multiplicity, extrathyroidal invasion, and TNM stage. We also determined the cut-off value of NLR with a prediction for recurrence.

Results: Median age of patients was 47 years (16~86 years) and the rate of papillary thyroid microcarcinoma was 65.7% (241/367 cases). Median follow-up period was 1,841 days (506~3,135 days). The median value of NLR was 1.68 (0.66~6.36). NLR was not related to any other prognostic factors of papillary thyroid carcinoma. The cut-off value of NLR for prediction of recurrence was 1.73, where the sensitivity was 66.7% and specificity was 69.8%.

Conclusion: Patients with NLR equal to or higher than 1.73 showed significantly higher recurrence of papillary thyroid carcinoma. Further validation study should be conducted for clinical use of NLR as a prognostic marker.

Key Words: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, Thyroid carcinoma, Recurrence

중심 단어: 호중구-림프구 비율, 갑상선암, 재발

Received July 29, 2014,
 Revised August 30, 2014,
 Accepted September 27, 2014
 Correspondence: **Hyun Jo Youn**
 Division of Breast • Thyroid Surgery,
 Department of Surgery, Chonbuk National
 University Medical School, 634-18,
 Guemam-dong, Deukjin-gu, Jeonju 561-712,
 Korea
 Tel: +82-63-250-2389
 Fax: +82-63-271-6197
 E-mail: yhj0903@jbnu.ac.kr

서 론

갑상선암의 대부분을 차지하는 고분화 갑상선암은 치료 후 좋은 예후를 보인다. 그러나 이 중 5~20%의 환자는 장기적으로 국소 및 전신 재발을 경험하게 되며, (1-3) 약 8%의 환자는 재발

로 인한 사망에 이르게 된다.(4) 따라서 갑상선암의 재발을 예측할 수 있는 인자들에 대해서 그 동안 많은 연구가 이루어 졌으며 종양의 크기, 림프절 전이, 다발성, 갑상선외 침범 등이 재발 인자로 알려져 있다.(5)

염증(inflammation)은 암의 성장과 진행에 중요한 역할을 하

며, 염증의 전신반응(systemic reaction)이 암의 재발 및 예후와 관련이 있다는 보고가 있는데, (6) 특히 호중구(neutrophils)와 림프구(lymphocytes)가 종양의 염증과 면역에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. (7) 또한 수술 전 혈중 호중구-림프구 비율(neutrophil-lymphocyte ratio; NLR)이 간암, (8) 담도암, (9) 대장직장암, (10) 신장암, (11) 유방암, (12) 위암, (13) 췌장암(14)과 폐암(15) 등 여러 암의 재발 및 예후와 깊은 관련이 있다고 보고되었으며, 최근에는 갑상선암 환자의 종양 크기가 NLR과 관련이 있다는 보고가 있었다. (16)

전신 염증 반응을 나타내는 표지자로서 NLR은 신뢰도가 높으며 검사 비용이 저렴하고 대부분의 기관에서 수술 전 기본 검사로 측정하여 쉽게 이용할 수 있지만 현재까지 갑상선암의 재발 인자로서 NLR에 대한 역할을 규명한 연구는 극히 드물다.

이에 본 연구는 유두상 갑상선암 환자에서 NLR이 종양의 크기, 림프절 전이, 다발성, 갑상선외 침범 등 기존에 알려진 예후 인자와 관련이 있는지 그리고 또한 유두상 갑상선암의 재발을 예측할 수 있는지에 관해 알아보하고자 하였다.

방 법

2005년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 유두상 갑상선암으로 진단 받고 수술적 치료를 시행 받은 후 지속적인 추적 관찰이 가능했던 환자들을 대상으로 의무 기록을 조사하여 후향적 연구를 시행하였다. 추적 관찰 기간이 500일 미만이거나, 진단 당시 전신 전이가 있었던 경우, 수술 전 6개월 이내에 염증성 질환이나 타 장기의 악성 종양으로 치료 받은 과거력이 있는 경우는 대상군에서 제외하였으며, NLR에 영향을 미칠 수 있는 관상동맥 질환, 만성 신장 질환, 뇌혈관 질환, 간경화 등의 질환으로 치료 받은 환자들도 대상군에서 제외하여 총 367명의 환자가 연구에 포함되었다.

대상 환자들의 성별, 나이, 수술 전 말초혈액 백혈구 백분율 수치(호중구, 림프구 수치), 수술 후 병리학적 소견(종양의 크기, 림프절 전이, TNM 병기, 다발성, 갑상선외 침범), 갑상선염과 재발 여부를 조사, 분석하였다.

모든 대상 환자는 수술 전 1개월 이내에 혈액 검사를 받았으며 NLR은 절대 호중구를 림프구로 나눈 수로 계산하였다. 수술 후 6개월 주기로 두 차례 갑상선 초음파와 갑상선 호르몬 검사를 시행하였고, 이후에는 매년 추적 검사를 시행하였다. ‘갑상선 결절 및 암 진료권고안’에 따라 방사성 요오드 치료의 대상군에 해당되는 경우 방사성 요오드 치료를 시행하였다. (17) 추적 검사 상 전신 전이가 발견된 예는 없었으며, 반대측 갑상선 또는 종양 및 측경부 림프절에 재발로 보이는 병변이 발견되는 경우 세침흡인

세포검사 후 수술적 치료를 통해 재발을 확인하였다.

NLR과 다른 임상병리학적 인자들의 관계와 갑상선암 재발과의 관계를 평가하기 위해 NLR을 NLR 분포에 의거하여 4그룹으로 나누었다

통계학적 분석은 SPSS v13.0을 이용하여 환자의 성별, 나이, 림프절 전이, 종양 크기, 수술 전 말초혈액의 백혈구, 호중구, 림프구, 호중구-림프구 비율을 분석하였다. Chi-square test와 Fisher's exact test를 사용하여 명목변수들의 상관관계를 분석하였고 Cox proportional hazards model을 사용하여 여러 임상병리학적 인자들과 갑상선암의 재발을 다변량 분석한 뒤 의미 있게 나온 결과들을 다변량 분석하였다. 다변량 분석에서 의미 있게 나온 변수들은 수신자판단특성 곡선(receiver operating characteristics curve, ROC curve)을 이용하여 재발과 관련된 NLR의 cut-off값을 정하였다. 유의수준은 $P < 0.05$ 인 경우를 의미 있는 것으로 판단하였다.

Table 1. Clinicopathological features of patients with papillary thyroid carcinoma

Characteristics	Number of patients (n=367)
Gender	
Male	44 (12%)
Female	323 (88%)
Age (years)	47.2±11.9 (16~86)
~30	27 (7.3%)
31~40	85 (23.1%)
41~50	126 (34.3%)
51~60	71 (19.3%)
61~	58 (15.8%)
Tumor size (mm)	11.2±7.2 (1~50)
≤10.0	241 (65.7%)
>10.0	126 (34.3%)
Lymph node metastasis	
(-)	277 (75.5%)
(+)	90 (24.5%)
Multiplicity	
(-)	254 (69.2%)
(+)	113 (30.8%)
Extrathyroidal invasion	
(-)	328 (89.4%)
(+)	39 (10.6%)
Hashimoto's thyroiditis	
(-)	298 (81.2%)
(+)	69 (18.8%)
TNM stage	
I	298 (81.2%)
II	8 (2.2%)
III	61 (16.6%)
White blood cell	6,257±1,565 (3,010~14,590)
Neutrophil	3,494±1,244 (1,170~10,530)
Lymphocyte	2,217±657 (640~6,300)
Neutrophil-lymphocyte ratio	1.68±0.76 (0.66~6.36)
Follow-up (days)	1,841±459 (506~3,135)
Recurrence	39 (10.6%)

Table 2. Relationship between NLR group and clinicopathologic factors of papillary thyroid carcinoma

	1 st quartile (NLR < 1.22) (n=91)	2 nd quartile (1.22 ≤ NLR < 1.53) (n=95)	3 rd quartile (1.53 ≤ NLR < 1.89) (n=87)	4 th quartile (NLR ≥ 1.89) (n=94)	P value
Gender					0.558
Male	83 (91.2%)	81 (85.2%)	78 (89.7%)	81 (86.2%)	
Female	8 (8.8%)	14 (14.8%)	9 (10.3%)	13 (13.8%)	
Age (years)					0.054
~30	7 (7.7%)	5 (5.3%)	6 (6.9%)	9 (9.6%)	
31~40	16 (17.5%)	25 (26.2%)	16 (18.4%)	28 (29.8%)	
41~50	28 (30.8%)	39 (41.1%)	29 (33.3%)	30 (31.9%)	
51~60	24 (26.4%)	13 (13.7%)	20 (23.0%)	14 (14.9%)	
61~	16 (17.6%)	13 (13.7%)	16 (18.4%)	13 (13.8%)	
Tumor size (cm)					0.553
≤1.0	58 (63.7%)	57 (60.0%)	45 (51.7%)	53 (56.4%)	
>1.0	33 (36.3%)	38 (40.0%)	42 (49.3%)	41 (43.6%)	
Lymph node metastasis					0.182
(-)	69 (75.8%)	79 (83.2%)	63 (72.4%)	66 (70.2%)	
(+)	22 (24.2%)	16 (16.7%)	24 (27.5%)	28 (29.8%)	
Multiplicity					0.563
(-)	58 (63.7%)	69 (72.6%)	59 (67.8%)	67 (71.3%)	
(+)	33 (36.3%)	26 (27.4%)	28 (32.2%)	27 (28.7%)	
Extrathyroidal invasion					0.337
(-)	81 (89.0%)	90 (94.7%)	76 (87.4%)	86 (91.5%)	
(+)	10 (11.0%)	5 (5.3%)	11 (12.6%)	8 (8.5%)	
Hashimoto's thyroiditis					0.980
(-)	74 (81.3%)	78 (82.1%)	71 (81.6%)	75 (79.8%)	
(+)	17 (18.7%)	17 (19.9%)	16 (18.4%)	19 (20.2%)	
TNM stage					0.109
I	70 (76.9%)	83 (87.4%)	75 (86.2%)	76 (80.9%)	
II	2 (2.2%)	2 (2.1%)	1 (1.2%)	2 (2.1%)	
III	19 (20.9%)	10 (10.5%)	11 (12.6%)	16 (17.0%)	

결 과

총 367명의 환자 중 여자가 323명(88%), 남자가 44명(12%)이었으며, 평균 연령은 47.2세(±11.9세), 평균 추적 기간은 1,841일(±459.5일)이었다. 종양의 평균 크기는 11.2 mm (±7.2 mm)였으며, 65.7% (241/367예)가 1 cm 이하의 미세 유두상 갑상선암이었다. 90예인 24.5%의 환자에서 림프절 전이가 있었으며, 다발성이 30.8% (113/367예), 그리고 갑상선외 침범이 10.6% (39/367예)에서 관찰되었다. 대상 환자들의 평균 NLR은 1.68 (±0.76)이었으며, 총 39명(10.6%)의 환자에서 재발하였다(Table 1).

대상 환자군을 NLR값의 분포에 따라 4등분한 결과 Table 2와 같이 분류 되었으며 유두상 갑상선암의 여러 임상병리학적 인자들과 NLR의 관련성을 살펴보았을 때 통계학적으로 의미 있는 상관 관계를 보이지 않았다(Table 2).

재발과 NLR을 포함한 다른 예후 인자들과의 상관 관계를 단변량 분석했을 때 4번째 NLR 그룹에서 1번째 그룹에 비해 통계적으로 유의하게 재발 위험도가 높았으며(OR=5.844, 95% CI=2.02-16.90, P=0.001), 기존에 알려진 예후 인자인 성별, 종

Table 3. Univariate cox proportional regression analysis of relationship between recurrence and clinicopathologic factors papillary thyroid carcinoma

Characteristics	ODDS ratio	95% CI	P value
Age	0.681	0.36~1.28	0.681
Gender	0.409	0.19~0.86	0.019
Tumor size	1.071	1.04~1.11	0.000
LN metastasis	3.452	1.84~6.48	0.000
WBC count	1.000	1.00~1.00	0.584
Neutrophil count	1.000	1.00~1.00	0.044
Lymphocyte count	0.999	1.00~1.00	0.003
Multiplicity	0.858	0.43~1.72	0.667
Thyroiditis	0.472	0.17~1.33	0.155
NLR			
1 st quartile	1	-	-
2 nd quartile	1.220	0.33~4.54	0.767
3 rd quartile	2.001	0.59~6.84	0.269
4 th quartile	5.844	2.02~16.90	0.001

LN = lymph node; WBC = white blood cell; NLR = neutrophil-lymphocyte ratio.

양 크기, 림프절 전이 여부 역시 통계학적으로 의미 있는 상관 관계를 보였다(P=0.019, P=0.000, P=0.000). 한편 백혈구 수치는 재발과 통계학적으로 유의한 상관 관계를 보이지 않았으나

Table 4. Multivariate cox proportional regression analysis of relationship between recurrence and clinicopathologic factors of papillary thyroid carcinoma

Characteristics	ODDS Ratio	95% CI	P value
NLR			
1 st quartile	1	-	-
2 nd quartile	1.067	0.27~4.27	0.927
3 rd quartile	1.792	0.51~6.36	0.367
4 th quartile	5.419	1.87~15.71	0.002
LN metastasis	2.37	1.23~4.56	0.002
Tumor size	1.06	1.02~1.09	0.002

NLR = neutrophil-lymphocyte ratio; LN = lymph node.

($P=0.584$), 호중구($P=0.044$)와 림프구($P=0.003$)는 통계적으로 의미 있는 상관 관계를 보였다($P=0.044$, $P=0.003$) (Table 3).

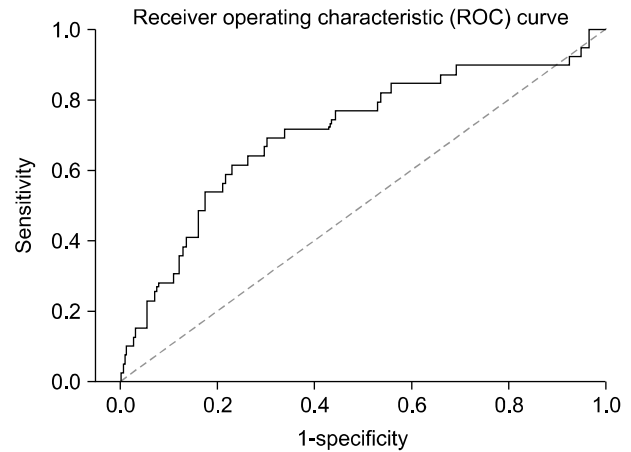
다변량 분석에서도 NLR은 4번째 그룹에서 1번째 그룹에 비해 통계적으로 유의하게 재발 위험도가 높았다($P=0.002$). 림프절 전이 여부와 종양 크기 역시 통계적으로 의미 있는 상관 관계를 보였으나($P=0.002$, $P=0.002$), 나이와 성별은 통계적 유의성을 보이지 않았다(Table 4).

ROC curve를 이용하여 재발과 상관 관계가 있는 NLR의 cut-off 값을 확인한 결과 69.8%의 특이도와 66.7%의 민감도를 가진 1.73의 cut-off 값이 측정 되었다(Fig. 1, Table 5). 재발한 39명의 환자 중 66.7%인 26명이 NLR 1.73 이상이었고, 33.5%의 환자가 NLR 1.73 미만이었다. NLR이 1.73 이상인 125명의 환자 중 26명(20.8%)의 환자가 재발하였고, 1.73 미만인 242명 중 13명(5.4%)이 재발하였다. 이에 따라 수술 전 NLR이 1.73 이상인 환자 군의 재발 위험도는 4.6배로 측정되었다.

고 찰

최근에 NLR은 암을 포함한 여러 질병에서 재발 및 예후와 관련이 있는 인자로 보고되고 있는데, 감염성 심내막염, (18) 급성 충수돌기염 (19)과 같은 염증 질환에서 예후와 관련이 있다고 알려져 있으며, 심장 관상 동맥 질환 (20)에서도 연관이 있다고 보고되었다. 1996년 Lopez Hänninen이 (21) 전이성 신장암에서 호중구가 불량한 예후와 관계가 있음을 발표한 이후, 여러 암에서 유사한 결과가 보고되었으나 현재까지 NLR과 갑상선암의 예후와의 관련성에 관한 보고는 거의 없었다.

염증과 암과의 관계는 그 기전이 명확히 밝혀지지 않았지만 몇몇 연구에서 종양과 관련된 호중구증(neutrophilia)은 효소 작용을 통해 세포외 기질을 재구성(remodeling)하여 결과적으로 섬유아세포 성장 인자(fibroblast growth factor)를 분비하고, 내피 세포(endothelial cell)를 이동시켜 종양 세포들을 분리한다고 하였다.(22) 또한 호중구에서 유래한 활성산소(reactive

**Fig. 1.** ROC curve of NLR to predict recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma.**Table 5.** Accuracy of NLR values

NLR	Sensitivity	1-Specificity	Youden method
1.71818	.692	.314	.378
1.72477	.692	.310	.381
1.72614	.692	.308	.384
1.72973	.692	.302	.391
1.73707	.667	.299	.368
1.73707	.667	.302	.365
1.73864	.692	.305	.368
1.75	.641	.299	.387
1.75625	.641	.293	.345

oxygen species)는 종양 세포의 세포 자멸사(apoptosis)를 억제하는 nuclear factor(NF)-kB를 활성화시켜 세포외 기질의 결합을 파괴하는데 이런 작용들은 결국 혈관 생성, 종양 성장, 종양의 전이 등으로 나타나게 된다.(23) 또한 림프구에 관한 연구에서는 세포독성 T 림프구(cytotoxic T lymphocyte)가 종양 세포의 세포 자멸사(apoptosis)를 유도한다고 알려졌으며, (24) 췌장암에서는 림프구 감소증(lymphopenia)이 좋지 않은 예후와 관련이 있다고 보고되었다.(25)

이와 같이 여러 연구들에서 호중구 증가와 림프구 감소가 암의 나쁜 예후와 관련 있다고 보고되었지만 호중구와 림프구는 하루에도 검사 시기에 따라 그 수치가 달라진다고 알려져 있다. 즉, 낮에는 호중구가 증가하지만 밤에는 림프구가 증가하며, (26) 따라서 혈액 채취 시기에 따른 오류가 있을 수 있어 호중구와 림프구 수치 자체 보다는 NLR이 종양에 대한 염증 반응을 더 정확하게 나타낸다고 할 수 있다.

본 연구에서 NLR은 유두상 갑상선암 환자의 종양 크기와 통계적 유의성을 보이지 않아 Liu 등(16)이 발표하였던 기존의 연구와는 다른 결과를 보였다. 또한 NLR이 연령이 높아질수록 올라가며, (27-29) 암의 진행 정도와 NLR값이 상관 관계가 있다고

보고한 기존의 다른 보고(27)와는 달리 본 연구에서는 NLR이 환자의 성별, 연령, 림프절 전이, TNM 병기와 통계적 유의성을 보이지 않았다. 이러한 차이를 보인 이유에 대해서는 좀 더 심도 깊은 연구가 필요한데, 암의 진행 정도가 NLR값과 상관 관계를 보인 이유가 진행된 암이 더 많은 염증 반응을 유도하는지, 그렇지 않으면 염증 그 자체가 종양을 성장하게 하고 더 잘 퍼지게 하는지 규명하는 것이 선행 되어야 하겠다.(12)

NLR과 유두상 갑상선암의 재발과의 상관 관계에 대해 분석한 결과 NLR은 통계학적으로 의미있는 상관관계를 보였다($P < 0.0001$). 이것은 Liu 등(16)이 발표한 연구에서 보인 수술 전 높은 NLR이 갑상선 암의 재발과 관련이 있다는 결과와 일치한다. 통계적 유의성을 보였던 NLR과 재발과의 관계를 ROC curve를 이용하여 분석했을 때, 1.73 (민감도=0.667, 특이도=0.698, $P=0.001$)의 cut-off 값을 구할 수 있었다. 따라서, 유두상 갑상선암 환자에서 수술 전 혈액 검사 상 NLR이 1.73 이상인 경우에는 경부 컴퓨터 단층 촬영을 포함한 보다 정밀한 검사와 적극적인 수술 중 경부 림프절 절제술을 고려 해볼 수 있으며 수술 후 세심한 추적 관찰이 필요할 것으로 보인다.

본 연구의 제한점은 단일 기관에서 시행된 후향적 연구로 대상군의 수가 부족하고 NLR과 관련이 있다고 알려진 여러 인자(흡연, 음주, 고혈압, 당뇨 등)들의 선택적 비틀림(selective bias)이 존재할 수 있으며 종양과 관련된 호중구, 림프구에 대한 평가가 부족하다는 점이다. 그러나 유두상 갑상선암 환자에서 NLR과 재발과의 관련성을 밝힌 기존의 보고는 극히 드물다는 점에 의의를 둘 수 있으며 향후 다기관, 전향적 연구를 통해 유두상 갑상선암의 재발 인자로서 NLR의 역할을 규명할 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

유두상 갑상선암 환자에서 수술 전 혈중 NLR은 기준에 알려진 다른 예후 인자들과 상관 관계를 보이지 않았다. 본 연구에서 갑상선 유두암의 재발과 상관관계를 보인 NLR의 cut-off value는 1.73이었다. 따라서 수술 전 혈중 NLR이 1.73 이상인 환자들의 수술 및 추적 관찰에 좀 더 세심한 주의를 요하며, 향후 다기관, 전향적 연구를 통해 NLR을 유두상 갑상선암의 새로운 재발 인자로 고려할 수 있을 지 밝히려는 노력이 필요하다.

REFERENCES

- Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
- Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-11.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
- Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol* 2013;33 Suppl 1:S79-84.
- Del Prete A, Allavena P, Santoro G, Fumarulo R, Corsi MM, Mantovani A. Molecular pathways in cancer-related inflammation. *Biochem Med (Zagreb)* 2011;21:264-75.
- Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008;32:1757-62.
- Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2008;97:513-8.
- Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181-4.
- Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184:873-8.
- Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2013;16:55-9.
- Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patients with early gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:329-34.
- Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010;200:197-203.
- Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:425-8.
- Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2013;107:493-7.
- Yi KH, Park YJ, Koong SS, Kim JH, Na DG, Ryu JS, et al. Revised Korean thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *Endocrinol Metab* 2010;25:270-97.

18. Turak O, Özcan F, İşleyen A, Başar FN, Gül M, Yilmaz S, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict in-hospital outcomes in infective endocarditis. *Can J Cardiol* 2013;29:1672-8.
19. Kahramanca S, Özgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014;20:19-22.
20. Tanındı A, Erkan AF, Ekici B, Alhan A, Töre HF. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with more extensive, severe and complex coronary artery disease and impaired myocardial perfusion. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2014;42:125-30.
21. Lopez Hänninen E, Kirchner H, Atzpodien J. Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. *J Urol* 1996;155:19-25.
22. Tazzyman S, Niaz H, Murdoch C. Neutrophil-mediated tumour angiogenesis: subversion of immune responses to promote tumour growth. *Semin Cancer Biol* 2013;23:149-58.
23. De Larco JE, Wuertz BR, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res* 2004;10:4895-900.
24. Niederhuber JE. Cancer vaccines: the molecular basis for T cell killing of tumor cells. *Oncologist* 1997;2:280-3.
25. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas* 2006;32:22-8.
26. Suzuki S, Toyabe S, Moroda T, Tada T, Tsukahara A, Iiai T, et al. Circadian rhythm of leucocytes and lymphocytes subsets and its possible correlation with the function of the autonomic nervous system. *Clin Exp Immunol* 1997;110:500-8.
27. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-45.
28. Dallman PR. Blood and blood-forming tissues. In: Rudolph AM, editor. *Rudolph's pediatrics*. 16th ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977. p.1178.
29. Geaghan MS. Appendix. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Cohen H, editors. *Hematology: basic principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.2733.