

Rasio Neutrofil-Limfosit Sebelum Kemoterapi dan Respons Obyektif Kemoterapi Pasien Kanker Paru dengan Kemoterapi Berbasis Platinum

Nikson Eduard Faot, Isnu Pradjoko

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Abstrak

Latar Belakang: Kanker paru merupakan penyebab kematian terbanyak akibat kanker. Salah satu jenis kanker yaitu kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Tubuh melakukan perlawanan terhadap sel kanker dengan mekanisme immune surveillance yang melibatkan peran sel neutrofil dan limfosit. Kemoterapi merupakan modalitas yang biasanya digunakan sebagai terapi pada pasien KPKBSK. Untuk menilai prognostik kemoterapi perlu dilakukan penelitian untuk mencari hubungan antara rasio neutrophil-limfosit (RNL) sebelum kemoterapi dengan respons obyektif setelah kemoterapi pada penderita KPKBSK.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik kohort retrospektif dengan sampel data sekunder dari rekam medik penderita KPKBSK di RSUD Dr. Soetomo yang mendapat kemoterapi dengan menghubungkan rasio neutrofil-limfosit sebelum kemoterapi dengan respons obyektif setelah kemoterapi berdasarkan kriteria RECIST dan dianalisis dengan metode uji statistik korelasi spearman dan nilai titik potong RNL dengan kurva ROC dan uji kappa

Hasil: Enam puluh empat subjek dianalisis dalam penelitian ini, didapatkan hubungan rasio neutrophil-limfosit dengan respons obyektif kemoterapi setelah 2 siklus dengan $P=0,354$ ($<0,004$), $r_s=0,34$ dan nilai cut off RNL terhadap progressive disease sebesar 3,75 dengan sensitivitas 76% dan spesifisitas 59%. Tidak terdapat hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan respons obyektif kemoterapi setelah 4 siklus $P=0,738$.

Kesimpulan: Rasio neutrofil-limfosit dengan respons obyektif kemoterapi setelah 2 siklus memiliki hubungan bermakna. Didapatkan nilai titik potong RNL 0,37 terhadap progressive disease dengan keeratan kesepakatan yang lemah. (J Respir Indo. 2017; 37(4): 293-8)

Kata kunci: kanker paru, rasio neutrofil-limfosit, respons obyektif

Correlation Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio Before Chemoteraphy and Objective Response Platinum based Chemoteraphy on Lung Cancer Patient

Abstract

Background: Lung cancer is the leading cause of death from cancer. One type of cancer is non-small cell lung cancer (NSCLC). The body fights against cancer cells by immune surveillance mechanisms involving the role of neutrophils and lymphocytes. Chemotherapy is a modality that is usually used as a therapy in patients' NSCLC. To assess chemotherapy's prognostic, research needs to be done to find the relationship between the neutrophil-lymphocytes ratio before chemotherapy with objective response after chemotherapy in patients with NSCLC

Methods: This study was an observational study of retrospective cohort analytics which samples are secondary data from medical records of NSCLC patients in RSUD Dr. Soetomo who received chemotherapy by linking the neutrophils-lymphocytes ratio before chemotherapy with objective response after chemotherapy based on RECIST's criteria and analyzed by spearman correlation test method and RNL cut off value with ROC curve and kappa test

Results: Sixty-four subjects were analyzed in this study, the relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with chemotherapy objective response after 2 cycles with $P=0.354$ (<0.004), $r_s=0.34$ and cut off RNL value to progressive disease 3,75 with sensitivity 76% and Specificity 59%. There was no relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with objective chemotherapy response after 4 cycles $P=0.738$.

Conclusion: The neutrophil-lymphocyte ratio with objective response after 2 cycles of chemotherapy had a significant association. The RNL cut point value was obtained 0.37 against progressive disease with a weak agreement. (J Respir Indo. 2017; 37(4): 293-8)

Keywords: lung cancer, neutrophil-lymphocyte ratio, objective response

Korespondensi: Nikson Eduard Faot

Email: niksineduard@gmail.com; Hp: 081338783181

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab kematian terbanyak akibat kanker di dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2012, angka kematian akibat kanker di Indonesia pada laki-laki yaitu sebanyak 21,8% disebabkan kanker pada trakea, bronkus dan paru. Sedangkan angka kematian akibat kanker pada wanita yaitu 9,1% disebabkan kanker pada trakea, bronkus dan paru.¹

Kanker paru adalah penyakit keganasan pada paru, baik berasal dari paru maupun dari luar paru. WHO membagi kanker paru dalam 2 kelas yaitu kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK).¹

Kemoterapi merupakan modalitas yang biasa digunakan sebagai terapi pada pasien KPKBSK. Untuk penderita stadium 3 ke atas dengan EGFR mutasi negatif, modalitas terapi yang digunakan adalah kemoterapi lini pertama berbasis platinum.² Evaluasi pengobatan dilakukan setelah 2 seri pemberian kemoterapi berupa respons subjektif, respons semi subjektif, respons objektif dan efek samping obat.³

Respons kemoterapi sulit diprediksi. Sampai saat ini belum ada penanda hayati yang dapat memprediksi prognosis dari kemoterapi. Beberapa penanda tumor seperti CEA, CA-125 dan CYFRA 21-1 hanya dipakai sebagai deteksi dini dan pengawasan respons terapi. Tetapi, belum didapatkan satu terapi yang unggul. Perlu adanya kombinasi 2 bahkan 3 pemeriksaan penanda tersebut untuk mendapatkan nilai diagnostik yang baik.^{4,5}

Dalam lingkungan mikro kanker terjadi proses inflamasi sebagai bentuk respons imun tubuh melawan pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Peran sistem imun ini dikenal sebagai *immune surveillance* dan memiliki peranan yang cukup bermakna dalam berbagai stadium pertumbuhan sel kanker. Berbagai mediator inflamasi berinteraksi didalam lingkungan mikro kanker diantaranya sel leukosit terutama sel neutrofil dan limfosit.^{6,7}

Komponen ini diperiksa pada pemeriksaan darah lengkap dan prosedur yang cukup terjangkau

dan rutin dikerjakan sebelum diberikan kemoterapi. Selain itu, pemeriksaan tersebut dapat dilakukan di rumah sakit dengan fasilitas diagnosis yang terbatas. Rasio neutrofil-limfosit yang tinggi diketahui berkaitan dengan prognostik yang buruk pada beberapa penyakit kanker, termasuk penderita kanker paru. Penelitian Sarraf dkk (2005) pada 177 pasien tumor paru jenis adenokarsinoma yang dilakukan operasi, menunjukkan rasio neutrofil-limfosit sebagai *predictor independent* terhadap hasil operasi. Dari berbagai hasil penelitian, diketahui bahwa rasio neutrofil-limfosit merupakan suatu penanda inflamasi yang dapat dipakai sebagai indikator prognostik untuk menilai luaran dari suatu terapi penderita dengan kanker paru.⁸

Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukannya penelitian guna mencari hubungan antara rasio neutrofil-limfosit sebelum kemoterapi dengan respons objektif setelah kemoterapi pada penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang mendapat kemoterapi berbasis platinum di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Sampel penelitian merupakan penderita dengan diagnosis kanker paru yang rawat jalan di poli onkologi satu atap, ruang rawat paru laki dan wanita RSUD Dr. Soetomo, Surabaya periode Juli 2015-Desember 2016 yang memenuhi kriteria inklusi dengan menggunakan teknik pengambilan sampel total *sampling*.

Sampel merupakan pasien yang didiagnosis pasti KPKBSK dengan EGFR mutasi negatif berdasarkan hasil histopatologi dengan stadium III ke atas dan belum pernah mendapatkan kemoterapi sistemik untuk KPKBSK dan saat ini mendapatkan kemoterapi berbasis platinum.

Data ratio neutrofil-limfosit diambil dari data darah lengkap yaitu jumlah neutrofil absolut dibagi dengan jumlah limfosit absolut dan merupakan bagian

dari hitung sel leukosit sebelum diberikan kemoterapi siklus pertama.

Respons objektif dinilai dari kriteria RECIST berupa 1) *complete response* yaitu apabila evaluasi tumor hilang 100% dan menetap lebih dari 4 minggu, 2) *partial response* yaitu ada pengurangan ukuran tumor >50%, 3) *progressive disease* apabila tumor bertambah minimal 25% atau muncul tumor lesi baru di tempat lain, serta 4) *stable disease* apabila tumor tidak berubah atau mengecil.

Data dianalisa menggunakan perangkat statistik SPSS dengan uji statistik Korelasi Spearman untuk menganalisis hubungan rasio neutrophil-limfosit dengan respons objektif terapi. Dilakukan penentuan nilai titik potong rasio neutrophil-limfosit terhadap *progressive disease* menggunakan kurva ROC dan uji Kappa.

HASIL

Pengamatan dilakukan pada 64 subjek penelitian yang tercatat pada rekam medis POSA paru dan rawat inap RSUD Dr. Soetomo, Surabaya dengan karakteristik seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n	%
Jenis kelamin	Perempuan	12 18.8%
	Laki-laki	52 81.3%
	SD	13 20.3%
Pendidikan	SMP	10 15.6%
	SMU	34 53.1%
	SARJANA	7 10.9%
	PNS/Pensiun	11 17.2%
	TNI/POLRI	2 3.1%
Pekerjaan	Swasta	36 56.3%
	Petani	9 14.1%
	IRT	6 9.4%
Diagnosa	Adeno Ca	48 75%
	Squamous	14 21.9%
	Large	2 3.1%
Stadium	III A	1 1.6%
	III B	9 14.1%
	IV	54 84.4%
Jenis Kemoterapi	Paklitaksel-karboplatin	39 60.9%
	Vinorelbin-karboplatin	19 29.7%
	Gemcitabin-karboplatin	6 9.4%

Rerata hitung neutrofil absolut dari 64 subjek adalah $7,64 \pm 3,04$ sedangkan rerata hitung limfosit absolut adalah $1,875 \pm 0,66$ sehingga didapatkan rasio neutrofil-limfosit sebesar $4,78 \pm 3,1$. Pada 64 subjek, respons objektif yang didapatkan setelah 2 siklus kemoterapi adalah 15 subjek (23,4%) *partial response*, 24 subjek (37,5%) *stable disease* dan 25

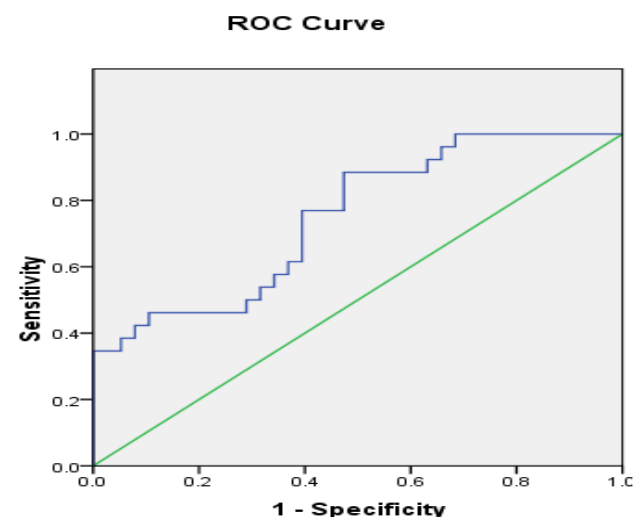
subjek (39,1%) *progressive disease*. Sedangkan respon objektif setelah 4 siklus kemoterapi yaitu 10 subjek (24,4%) *partial response*, 14 subjek (34,1%) *stable disease* dan 17 subjek (41,5%) *progressive disease*.

Analisis korelasi *Spearman* neutrofil-limfosit pada subjek setelah 2 siklus kemoterapi, didapatkan nilai $r=0,354$ ($P=0,004$). Hal ini berbanding terbalik dengan respons objektif pada subjek setelah 4 siklus kemoterapi ($P=0,738$).

Tabel 2. Distribusi nilai Rasio Neutrofil-Limfosit pada respons objektif kemoterapi setelah 2 siklus

Respons Objektif	n	Rasio neutrofil-limfosit	
		Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)
Partial Respons	15	3,77 $\pm$ 1,24	3,466 (2,04-5,71)
Stable Disease	24	3,56 $\pm$ 1,86	3,073 (0,77-7,70)
Progressive Disease	25	6,46 $\pm$ 3,93	4,61 (2,46-18,09)

Kurva ROC pada respons setelah 2 siklus menunjukkan area *under curva* penelitian ini sebesar 0,731. Hasil ini menunjukkan nilai titik potong rasio neutrofil-limfosit adalah 3,75. Pada penelitian ini didapatkan nilai sensitifitas dan spesifitas rasio neutrofil-limfosit terhadap respons objektif *progressive disease* adalah 76,9% dan 60,5%. Hasil uji kesesuaian *Kappa* antara nilai titik potong rasio adalah 0,326 ($P=0,006$).

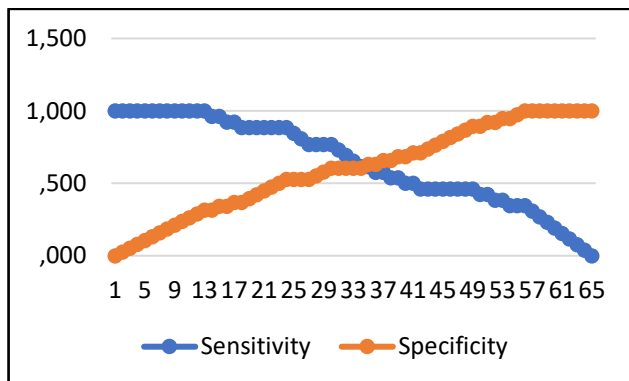


Gambar 1. Kurva ROC untuk nilai rasio neutrofil-limfosit

Tabel 3. Sensifitas dan spesifitas nilai RNL terhadap *progressive disease*

Rasio Neutrofil-Limfosit	Progressive Disease		Total
	Ya	Tidak	
$\geq 3,75$	19 (76%)	16 (41%)	35 (54,7%)
$< 3,75$	6 (23,1%)	23 (59%)	29 (45,3%)
Total	25 (100%)	39 (100%)	64 (100%)

Pada kurva ROC yang mengevaluasi setelah 4 siklus kemoterapi, didapatkan AUC sebesar 0,558 dengan nilai $P=0,53$ dengan kesimpulan tidak ada perbedaan yang bermakna.



Gambar 2. Kurva nilai sensitifitas spesifisitas untuk mencari nilai titik potong rasio neutrofil-limfosit

PEMBAHASAN

Data karakteristik subjek penelitian menunjukkan dari 64 subjek penelitian didapatkan rerata umur sebesar 57 tahun. Insiden kanker semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia disebabkan karena semakin banyaknya paparan karsinogen dan kemampuan perbaikan sel yang semakin menurun. Kumar dkk (2011) meneliti pada 226 subjek dan didapatkan sebagian besar penderita kanker paru primer berusia 40-60 tahun.⁹

Proporsi laki-laki yang menderita kanker paru lebih banyak dibandingkan dengan wanita. Hubungan jenis kelamin dengan kanker paru sering dikaitkan dengan kebiasaan merokok. Secara global, rasio perbandingan laki-laki perokok dan perempuan perokok diperkirakan 3:1. Hal ini diduga berkaitan dengan kebiasaan merokok, sehingga pada perempuan insiden kanker paru lebih rendah.^{1,10}

Pada penelitian ini didapatkan penderita terbanyak adalah jenis adenokarsinoma dengan proporsi 75%. *Squamous* asap rokok dengan kandungan *polycyclic aromatic hydrocarbons* yang rendah berhubungan dengan kejadian skuam sel karsinoma, sedangkan asap rokok dengan kandungan nitrat dan agen toksik seperti nitrosamin berhubungan erat dengan adenokarsinoma.¹¹

Penelitian ini menunjukkan kanker paru terdiagnosis pada stadium IV. Hal ini menggambarkan

keterlambatan subyek memeriksakan diri ke pelayanan kesehatan.

Berdasarkan uji korelasi *Spearman*, antara rasio neutrofil-limfosit dan respons objektif menunjukkan hubungan yang bermakna ($P=0,004$). Pengaruh yang terjadi adalah positif yang berarti apabila nilai rasio neutrofil-limfosit semakin besar maka respons objektif kemoterapi semakin progresif. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Yao dkk (2013) yang menyebutkan pada 182 penderita NSCLC yang mendapat kemoterapi berbasis platinum, menunjukkan hubungan yang bermakna antara rasio neutrofil-limfosit sebelum kemoterapi dan respons objektif kemoterapi ($P=0,017$). Tingginya nilai rasio neutrofil-limfosit berkaitan dengan respons terapi yang buruk (OR=2,195; IK 95%=1,154-4,174).¹²

Pada penelitian ini diketahui peningkatan nilai rasio neutrofil-limfosit dengan tingkat progresifitas respons terapi. Rerata rasio neutrofil-limfosit pada penelitian ini sebesar $6,46 \pm 3,93$ ditemukan pada subjek *progressive disease* dibandingkan rerata rasio neutrofil-limfosit pada *partial respons* $3,77 \pm 1,24$.

Nilai koefisien korelasi *Spearman* (r_s) sebesar 0,354 diartikan memiliki hubungan yang lemah. Hal ini disebabkan penggunaan data sekunder yang memungkinkan terjadinya bias dalam pengambilan sampel. Selain itu, dapat disebabkan oleh pasien yang diduga menderita penyakit infeksi yang dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan penanda infeksi lainnya. Nilai rasio neutrofil-limfosit pada berbagai respons menunjukkan rentang nilai yang melebar dan nilai standar deviasi yang mendekati sebagian nilai rerata pada *progressive disease*. Secara statistik hal ini akan mempengaruhi koefisien korelasi (r_s).

Uji korelasi rasio neutrofil-limfosit dengan respons kemoterapi setelah 4 siklus kemoterapi secara statistik diketahui tidak terdapat hubungan yang bermakna. Hal ini disebabkan oleh jumlah sampel dan distribusi sampel sangat mempengaruhi korelasi tersebut.

Nilai titik potong rasio neutrofil-limfosit untuk prognosis respons objektif kemoterapi adalah 3,75 dengan sensitifitas 76% dan spesifitas 59%. Hal ini bermakna pada subjek dengan *progressive disease*

dengan 76% nilai rasio neutrofil-limfosit $\geq 3,7$ dan pada 59% subjek yang tidak *progressive* memiliki nilai rasio neutrofil-limfosit $< 3,75$.

Nilai duga positif dan nilai duga negatif pada penelitian ini sebesar 54,3% dan 79,3%. Nilai titik potong yang didapatkan pada penelitian ini lebih besar dibandingkan penelitian Yao dkk (2013) yang menyebutkan pada 182 penderita NSCLC yang mendapat kemoterapi berbasis platinum didapatkan nilai titik potong rasio neutrofil-limfosit $> 2,63$ sebelum kemoterapi berespons *progressive disease* ($P=0,029$).¹² Perbedaan ini dapat disebabkan bias dalam pengambilan sampel akibat banyaknya faktor yang mempengaruhi nilai rasio neutrofil-limfosit dan adanya perbedaan dalam besar sampel.

Beradi dkk tahun 2016 meneliti 264 penderita NSCLC yang mendapat kemoterapi *first line* berbasis platinum maupun target terapi, dengan menggunakan nilai titik potong $> 3,7$ dengan sensitivitas 70%, spesifitas 60%. Analisis univariat maupun multivariat terhadap *overall survival* berhubungan bermakna ($HR=1,74$; $IK\ 95\%=1,32-2,28$; $P=0,001$). Hubungan yang bermakna juga terlihat pada rasio neutrofil limfosit terhadap *progression free survival* ($HR=1,32$; $IK\ 95\%=1,06-1,64$; $P=0,01$).¹³

Penelitian metanalisis yang dilakukan Yin dkk tahun 2015 menyebutkan bahwa 14 studi tentang rasio neutrofil-limfosit menunjukkan peningkatan rasio neutrofil-limfosit berkaitan *overall survival*. Penderita dengan nilai rasio neutrofil-limfosit yang tinggi menunjukkan *overall survival* yang buruk. Analisis univariat maupun multivariat analisis menunjukkan hubungan yang bermakna ($HR=1,24$; $IK\ 95\%=1,106-1,397$; $P=0,001$) dan ($HR=1,867$; $IK\ 95\%=1,487-2,344$; $P=0,047$). Disimpulkan bahwa peningkatan rasio neutrofil-limfosit berkaitan dengan luaran survival yang buruk pada penderita kanker paru.¹⁴

Dari penelitian ini didapatkan hasil uji kesesuaian *Kappa* sebesar 0,326 sehingga nilai titik potong rasio neutrofil-limfosit pada penelitian ini memiliki kekuatan kecermatan kesepakatan yang cukup untuk dapat digunakan dalam memprediksi progresivitas respons kemoterapi. Hal ini sejalan

dengan nilai korelasi *Spearman* setelah siklus ke-2, walaupun berhubungan bermakna terhadap respons objektif kemoterapi tetapi kekuatan hubungan masih lemah. Distribusi rasio neutrofil-limfosit dengan respons kemoterapi menggambarkan adanya akumulasi nilai rasio neutrofil-limfosit yang terkonsentrasi di bagian bawah. Hal ini menunjukkan sebaran nilai rasio neutrofil-limfosit tidak merata sehingga mempengaruhi nilai kekuatan hubungan (r_s) dan nilai kecermatan kesepakatan ($kappa$).

Kurva ROC rasio neutrofil-limfosit dengan respons objektif pada siklus ke-4 menunjukkan *area under kurva* (AUC) sebesar 0,558 dan tidak bermakna $P=0,534$. Perbedaan ini berkaitan dengan perbedaan jumlah sampel pada kedua siklus (2&4).

Proses inflamasi kronik di lingkungan mikro kanker berkontribusi terhadap pertumbuhan, perkembangan dan promosi kanker, menstimulasi sel induk bronkial serta memicu karsinogenesis sel epitel paru, melepaskan berbagai sitokin serta regenerasi pembuluh darah yang juga dapat mengurangi efektifitas obat anti kanker.¹⁵

Penelitian ini adalah penelitian retrospektif dengan mengambil data sekunder dari rekam medik pasien, sehingga terdapat kesulitan dalam mengkonfirmasi data yang meragukan. Selain itu, penelitian ini tidak menilai respons subjektif, semi subjektif dan efek samping obat yang merupakan suatu rangkaian evaluasi yang tidak terpisahkan untuk menilai suatu respons terapi.

KESIMPULAN

Didapatkan hubungan antara ratio neutrofil dan limfosit terhadap respon objektif pasien kanker paru setelah 2 siklus kemoterapi tetapi tidak terdapat hubungan bermakna setelah 4 siklus kemoterapi. Selain itu, didapatkan nilai titik potong RNL 0,37 terhadap *progressive disease* setelah 2 siklus kemoterapi dengan kecermatan kesepakatan yang lemah.

DAFTAR PUSAKA

1. International Agency For Research. World Cancer Report 2014. Geneva: WHO; 2014.

2. Jusuf A, Syahrudin, Wibawanto A, dkk. Kanker paru (kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil). pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2011. p.1-35.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
4. Murray. Bronchogenic carcinoma. In: Mason RJ ed. Murray and Nadel's Textbook Of Respiratory Medicine; 4th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1357-82
5. Li M, Xiao WX, Hai YM, Wen ZG. Clinical evaluation of tumor markers for diagnosis in patients with non-small cell lung cancer in China. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(12):4891-4.
6. Tavares-Murta BM, Murta EFC. Systemic leukocyte alterations in cancer and their relation to prognosis. The Open Cancer Journal. 2008;(2):53-8.
7. O'Callaghan DS, O'Donnel D, O'Connel F, O'Byrne KJ. The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2010;(5):2024-36.
8. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, et al. Neutrophil/Lymphocyte Ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137(2):425-8.
9. Bhattacharyya SK, Kumar, Mandal A, Debasis D, Abinash A, et al. Clinico pathological profile of lung cancer in tertiary medical center in India: analysis of 266 cases. J Dent Oral Hyg 2011;3:30-3.
10. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. Br J Cancer. 2000;82(1): 227-33.
11. Rawat J, Sindhwani G, Gaur D, Dua R, Saini S. Clinico-pathological profile of lung cancer in Uttarakhand. Lung India. 2009;26:74-6.
12. Yao Y, Yuan D, Liu H, Gu X, Song Y. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patient treated with first-line platinum base. Cancer Immunol Immunother. 2013;62:471-9.
13. Berardi B, Rinald S, Santoni M, Newsom-Davis T, Tiberi M, Morgese F, et al. Prognostic model to predict survival in patient with advanced non small cell lung cancer treated with first-line chemotherapy or targeted therapy. Oncotarget. 2015;7(18):26917-24.
14. Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta analysis. Clinics (Sao Paulo). 2015;70(7):524-30.
15. Zhang X, Zou Z, Fan L, Xu X, Siyuan Y, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in peripheral blood: a novel and simple prognostic predictor of non-small cell lung cancer (NSCLC). J Hemato Clin Res. 2017;1:011-3.