口腔扁平上皮癌の予後予測における 術前末梢血リンパ球数・単球数比の有用性に関する 単施設後ろ向き研究

渡部 幸央^{1,2)}・鬼谷 薫¹⁾・松本 暢久¹⁾
林 宰央¹⁾・森川 貴迪¹⁾・恩田 健志¹⁾
薬師寺 孝¹⁾・大畠 仁¹⁾
高野 伸夫^{1,3)}・柴原 孝彦^{1,3)}

Preoperative peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio is a prognostic indicator in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study in a single institution

WATABE Yukio^{1,2)}・ONIDANI Kaoru¹⁾・MATSUMOTO Nobuhiko¹⁾
HAYASHI Kamichika¹⁾・MORIKAWA Takamichi¹⁾・ONDA Takeshi¹⁾
YAKUSHIJI Takashi¹⁾・OHATA Hitoshi¹⁾
TAKANO Nobuo^{1,3)}・SHIBAHARA Takahiko^{1,3)}

Abstract: Although lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) has been shown to be a prognostic indicator in various cancers, the prognostic value of preoperative LMR in patients with oral squamous cell carcinoma has not been reported. The aim of this study was to evaluate whether preoperative LMR could predict the outcomes of patients with oral squamous cell carcinoma. We studied 210 patients who underwent curative surgery for oral squamous cell carcinoma in Tokyo Dental College, Chiba Hospital between January 2007 and December 2011. LMR was calculated from the preoperative peripheral blood cell counts. The optimal cut-off point of LMR was determined on the basis of a time-dependent receiver operating characteristics curve for overall survival. A total of 94 patients met the inclusion criteria. The low LMR group had a significantly lower survival rate than the high LMR group ($p = 9.44 \times 10^{-11}$, log-rank test). Univariate analysis using a Cox proportional-hazards model showed that N classification, disease stage, and pretreatment LMR were significantly associated with poor outcomes. Multivariate analysis showed that pretreatment LMR (hazard ratio [HR]: 0.07; 95% confidence interval [CI]: 0.01-0.37, $p = 2.12 \times 10^{-3}$) remained as a risk factor for cancer-related death. Thus, pretreatment LMR might be an independent prognostic biomarker in patients with oral squamous cell carcinoma.

Key words: oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌), prognostic marker (予後マーカー), lymphocyte-to-monocyte ratio (リンパ球数・単球数比)

¹⁾ 東京歯科大学口腔顎顔面外科学講座
(主任: 柴原孝彦教授)

²⁾ 東京都立多摩総合医療センター歯科口腔外科
(主任: 重松司朗部長)

³⁾ 東京歯科大学口腔がんセンター
(主任: 高野伸夫教授)

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial surgery, Tokyo Dental College (Chief: Prof. SHIBAHARA Takahiko)

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center (Chief: Dr. SHIGEMATSU Shiro)

³⁾ Oral Cancer Center, Tokyo Dental College (Chief: Prof. TAKANO Nobuo)

受付日: 2016 年 8 月 1 日

採択日: 2017 年 1 月 24 日

緒 言

口腔扁平上皮癌に対する予後予測は、臨床病理学的因子の検討や分子生物学的なアプローチから数々試みられている。リンパ球数・単球数比 (lymphocyte to monocyte ratio : 以下 LMR) は、末梢血リンパ球数と単球数を用いた宿主の炎症反応の指標であり、悪性リンパ腫における予後予測因子としての有用性が報告^{1,2)}されて以降、さまざまな癌において予後マーカーとしての有用性が報告されている。しかし、これまでに口腔扁平上皮癌を対象とした報告はない。

そこで、本研究は根治的手術を行った口腔扁平上皮癌患者の術前 LMR の予後予測因子としての有用性を後ろ向きに検討したので報告する。

対 象 ・ 方 法

症 例

2007 年 1 月から 2011 年 12 月までの 5 年間に、東京歯科大学千葉病院口腔外科で口腔扁平上皮癌と診断され、根治的手術を行った患者 210 例を対象とした。そのうち術前末梢血採血が未施行であった 12 例、データ欠落があった 15 例、術前治療を施行した 89 例 (術前化学放射線療法 2 例、術前化学療法 86 例、術前放射線療法 1 例) を除いた 94 例 (男性 : 56 例、女性 : 38 例) を本研究の解析対象とした。診療記録を用いて臨床病理組織学的因子、治療経過を後ろ向きに調査した。本研究における主要エンドポイントを全生存期間、副次エンドポイントは無病生存期間とし、評価項目は年齢、性別、飲酒の有無、喫煙の有無、原発巣の部位、T 分類、N 分類、病理病期、分化度、再発の有無、後発頸部リンパ節転移の有無、術前末梢血リンパ球数、術前末梢血単球数とした。根治的手術前の 4 週間以内の末梢血採血データからリンパ球数、単球数の測定を行った。LMR は末梢血リンパ球数を末梢血単球数で除した値とした。期間内に複数回採血を施行している場合は、手術日に最も近い日に実施された末梢血採血データを利用した。

統計解析

予後予測における、術前 LMR、術前末梢血リンパ球数、術前末梢血単球数のカットオフ値は、時間依存性 Receiver Operating Characteristics (以下 ROC) 曲線を用いてそれぞれ決定した。

LMR と臨床病理学的因子との関連性はフィッシャーの正確確率検定を用いて評価した。全生存率、無病生存率は LMR 高値群と LMR 低値群間で Kaplan-Meier 法および Log-rank 検定を用いて比較した。全生存率、無病生存率の単変量・多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いた。

すべての解析は統計解析ソフト R および EZR を用いた³⁾。p < 0.05 を有意差ありと判定した。

結 果

解析対象となった口腔扁平上皮癌患者 94 例の平均年齢は 62.80 ± 13.74 歳で中央値は 64 歳であった。観察期間の中央値は 58 か月 (2 か月 ~ 97 か月) であった。死亡例は 9 例 (9.57%) で 5 年生存率は 89.9% であった。解析対象の内訳を表 1 に示した (表 1)。

臨床病理学的因子と術前リンパ球数、術前単球数、LMR の関連性

術前末梢血リンパ球数の平均値は 1,924.36 ± 632.23、中央値は 1,806.75 であった。術前末梢血単球数の平均値は 380.68 ± 148.47、中央値は 360.55 であった。術前 LMR の平均値は 5.47 ± 1.82、中央値は 5.24 であった。

術前 LMR の至適カットオフ値は 2.70 であった (感度 98.8%、特異度 33.3%)。カットオフ値 2.70 より高値を術前 LMR 高値群 (90 例, 95.7%)、カットオフ値以下を術前 LMR 低値群 (4 例, 4.3%) とした。術後 2 年、3 年、4 年、5 年の時間依存性 ROC 曲線下面積 (area under the curve ; 以下 AUC) はそれぞれ 0.66, 0.68, 0.62, 0.65 であった。リンパ球数の至適カットオフ値は 1,689.6 (感度 57.6%、特異度 66.7%) であった。カットオフ値より高値を術前リンパ球数高値群 (53 例, 56.4%)、カットオフ値以下を術前リンパ球数低値群 (41 例, 43.6%) とした。術後 2 年、3 年、4 年、5 年の AUC はそれぞれ 0.56, 0.58, 0.54, 0.56 であった。術前単球数の至適カットオフ値は 594.0 (感度 94.1%、特異度 33.3%) であった。カットオフ値より高値群を術前単球数高値群 (7 例, 7.5%)、カットオフ値以下を術前単球数低値群 (87 例, 92.5%) とした。術後 2 年、3 年、4 年、5 年の AUC はそれぞれ 0.65, 0.65, 0.62, 0.62 であった (図 1)。

術前 LMR と臨床病理学的因子の関連を検討すると、LMR 高値群に比べ低値群で N1-2 群 (p = 2.38 × 10⁻³)、病理病期 III-IV 群 (p = 1.80 × 10⁻²)、死亡群 (p = 2.38 × 10⁻³) が有意に多かった。術前 LMR と年齢、性別、飲酒、喫煙、原発巣、T 分類、分化度、局所再発の有無、後発頸部リンパ節転移の有無との間に統計学的有意差は認められなかった (表 1)。LMR 高値群と LMR 低値群間で全生存率、無病生存率を比較すると、LMR 高値群に比べ低値群で有意に全生存率、無病生存率が低かった (図 2, 3)。

全生存率に対する予後因子の解析

Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析では、N 分類 (p = 4.52 × 10⁻⁴)、病理病期 (p = 5.04 × 10⁻³)、術前 LMR (p = 1.02 × 10⁻⁵) が予後因子であった。多変量解析で

表 1 術前 LMR と臨床病理学的因子との関連性

臨床病理学的因子		患者数 n (%)	LMR $\geq$ 2.70 n (%)	LMR $<$ 2.70 n (%)	p 値
患者総数		94 (100)	90 (95.7)	4 (4.3)	
年 齢					
	≤ 64	48 (51.1)	47 (52.2)	1 (25.0)	0.36
	> 64	46 (48.9)	43 (47.8)	3 (75.0)	
性 別	男 性	56 (59.6)	53 (58.9)	3 (75.0)	0.65
	女 性	38 (40.4)	37 (41.1)	1 (25.0)	
飲 酒	な し	40 (42.5)	38 (42.2)	2 (50.0)	1
	あ り	54 (57.5)	52 (57.8)	2 (50.0)	
喫 煙	な し	52 (55.3)	48 (53.3)	4 (100)	0.13
	あ り	42 (44.7)	42 (46.7)	0 (0)	
原発巣	舌	63 (67.0)	61 (67.8)	2 (50.0)	0.18
	上顎	9 (9.6)	9 (10.0)	0 (0)	
	下顎	8 (8.5)	6 (6.7)	2 (50.0)	
	頬粘膜	6 (6.4)	6 (6.7)	0 (0)	
	口底	6 (6.4)	6 (6.7)	0 (0)	
	口蓋	2 (2.1)	2 (2.2)	0 (0)	
T 分類	T1-2	82 (87.2)	80 (88.9)	2 (50.0)	0.08
	T3-4	12 (12.8)	10 (11.1)	2 (50.0)	
N 分類	N0	85 (90.4)	84 (93.3)	1 (25.0)	2.38×10^{-3}
	N1-2	9 (9.6)	6 (6.7)	3 (75.0)	
病理病期	I-II	77 (81.9)	76 (84.4)	1 (25.0)	1.80×10^{-2}
	III-IV	17 (18.1)	14 (15.6)	3 (75.0)	
分化度	高分化	78 (83.0)	76 (84.4)	2 (50.0)	0.13
	中分化, 低分化	16 (17.0)	14 (15.6)	2 (50.0)	
局所再発	な し	81 (86.2)	79 (87.8)	2 (50.0)	0.09
	あ り	13 (13.8)	11 (12.2)	2 (50.0)	
後発頸部リンパ節転移	な し	86 (91.5)	83 (92.2)	3 (75.0)	0.30
	あ り	8 (8.5)	7 (7.8)	1 (25.0)	
転 帰	生 存	85 (90.4)	84 (93.3)	1 (25.0)	2.38×10^{-3}
	死 亡	9 (9.6)	6 (6.7)	3 (75.0)	

は、術前 LMR (ハザード比: 0.07; 95%信頼区間: 0.01~0.37; $p=2.12 \times 10^{-3}$) が独立した予後因子となった (表 2)。

無病生存率に対する予後因子の解析

Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析では、術前

LMR ($p=1.49 \times 10^{-3}$) が予後因子であった。多変量解析では、術前 LMR (ハザード比: 0.17; 95%信頼区間: 0.05~0.67; $p=1.10 \times 10^{-2}$) が独立した予後因子となった (表 3)。

図1 全生存に対する術前 LMR, 術前リンパ球数, 術前単球数の時間依存性 ROC 曲線

- a. 術後 2 年：術前 LMR の AUC=0.66, 術前リンパ球数の AUC=0.56, 術前単球数の AUC=0.65
 b. 術後 3 年：術前 LMR の AUC=0.68, 術前リンパ球数の AUC=0.58, 術前単球数の AUC=0.65
 c. 術後 4 年：術前 LMR の AUC=0.62, 術前リンパ球数の AUC=0.54, 術前単球数の AUC=0.62
 d. 術後 5 年：術前 LMR の AUC=0.65, 術前リンパ球数の AUC=0.56, 術前単球数の AUC=0.62

考 察

本研究は、根治的手術をした口腔扁平上皮癌患者の術前末梢血採血により導き出された LMR と全生存率、無病生存率との関連を後ろ向きに検討し、術前 LMR が低値であると全生存率、無病生存率ともに低下し、術前 LMR が口腔扁平上皮癌患者の独立した予後予測因子となることを明

らかにした。また、術前 LMR は病理病期、頸部リンパ節転移の有無と関連があることも明らかになり、術前 LMR は口腔扁平上皮癌の浸潤・転移と関連がある予後予測バイオマーカーとなる可能性がある。

口腔扁平上皮癌を対象とし、術前 LMR と予後との関連を解析した研究は国内外ともに報告がない。本研究により、根治手術をした口腔扁平上皮癌患者の術前 LMR が低値で

図2 術前 LMR による全生存率の比較
(Kaplan-Meier 曲線)

LMR 低値群の全生存率は高値群と比較し統計学的に有意に低下を認めた ($p = 9.44 \times 10^{-11}$, log-rank 検定).

図3 術前 LMR による無病生存率の比較
(Kaplan-Meier 曲線)

LMR 低値群の無病生存率は高値群と比較し統計学的に有意に低下を認めた ($p = 1.91 \times 10^{-4}$, log-rank 検定).

表2 全生存率に対する単変量および多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル)

臨床病理学的因子		単変量解析			多変量解析		
		ハザード比	95%信頼区間	p 値	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年 齢	≤ 64	1.40	0.38 ~ 5.22	0.61			
	> 64						
T 分類	T 1-2	3.76	0.94 ~ 15.03	0.06			
	T 3-4						
N 分類	N 0	10.63	2.84 ~ 39.81	4.52×10^{-4}	2.52	0.23 ~ 27.36	0.45
	N 1-2						
病理病期	I-II	6.57	1.76 ~ 24.50	5.04×10^{-3}	2.82	0.31 ~ 25.85	0.36
	III-IV						
分化度	高分化	2.76	0.69 ~ 11.05	0.15			
	中分化, 低分化						
術前リンパ球数	< 1,689.6	0.61	0.16 ~ 2.28	0.46			
	≥ 1,689.6						
術前単球数	≤ 594.0	4.46	0.92 ~ 21.53	0.06			
	> 594.0						
術前 LMR	< 2.70	0.04	0.01 ~ 0.17	1.02×10^{-5}	0.07	0.01 ~ 0.37	2.12×10^{-3}
	≥ 2.70						

表3 無病生存率に対する単変量および多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル)

臨床病理学的因子	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95%信頼区間	p 値	ハザード比	95%信頼区間	p 値
年 齢						
≤ 64	1.12	0.49 ~ 2.59	0.79			
> 64						
T 分類						
T 1-2	1.17	0.34 ~ 3.97	0.80			
T 3-4						
N 分類						
N 0	2.74	0.92 ~ 8.11	0.07	3.21	0.33 ~ 31.06	0.31
N 1-2						
病理病期						
I - II	1.48	0.54 ~ 4.01	0.45	0.58	0.08 ~ 4.36	0.59
III - IV						
分化度						
高分化	1.24	0.42 ~ 3.66	0.70			
中分化, 低分化						
術前リンパ球数						
< 1,689.6	0.74	0.32 ~ 1.71	0.48			
≥ 1,689.6						
術前単球数						
≤ 594.0	2.76	0.81 ~ 9.40	0.11			
> 594.0						
術前 LMR						
< 2.70	0.13	0.04 ~ 0.46	1.49×10^{-3}	0.17	0.05 ~ 0.67	1.10×10^{-2}
≥ 2.70						

れば予後不良であることが初めて明らかになった。術前 LMR と癌患者を対象とした予後との関連性は悪性リンパ腫²⁾、胃癌^{4,5)}、肺癌^{6,7)}、乳癌⁸⁾、大腸癌⁹⁾、子宮頸癌¹⁰⁾、食道癌^{11,12)}、頭頸部領域では上咽頭癌^{13,14)}で報告されている。いずれの報告も、術前 LMR の低値が予後不良因子となっている。固形癌を対象とした LMR を用いた予後評価におけるシステマティックレビューでは、術前 LMR が低値であると有意に予後不良であり、予後予測因子となると報告されている¹⁵⁾。

リンパ球数が低下し、単球数が増加することで LMR は低下する。LMR が低値であると予後不良となる理由は以下のように考えることができる。癌患者において、リンパ球数が低値になると癌細胞に対する免疫反応が不十分となる可能性が報告されている¹⁶⁾。末梢血中のリンパ球数の減少により抗腫瘍的に働く腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor-infiltrating lymphocytes: 以下 TIL) 数も減少する。TIL の上昇が癌患者の予後改善に関連があるとの報告もある¹⁷⁾。末梢血中の単球は組織に入り成熟することでマクロファージに分化する。マクロファージは癌組織の間質に浸潤し、

それらは腫瘍関連マクロファージ (Tumor-associated macrophages: 以下 TAM) と呼ばれる。TAM が放出したケモカインは、Th2 細胞や制御性 T 細胞に作用することで腫瘍免疫を抑制する。また、血管新生に関わる成長因子やサイトカインを放出することで癌細胞の増殖を促進する¹⁸⁾。すなわち LMR は、腫瘍微小環境における免疫反応を表現しており、個体の免疫力の指標である可能性がある。本研究では術前 LMR のカットオフ値の決定は ROC 曲線を用いて算出している。システマティックレビューによる LMR のカットオフ値の中央値は 3.0¹⁵⁾で、本研究のカットオフ値も 2.7 とそれに近似しており妥当な値ではないかと考えられる。

術前 LMR は予後予測因子の他に、病理病期、頸部リンパ節転移の有無と関連があることがわかった。術前 LMR と臨床病理学的因子の関連を評価すると、LMR 高値群に比べ低値群で N1-2 群、臨床病期 III-IV 群といった進行癌や死亡群が統計学的に有意に多かった。LMR は、宿主の炎症反応の指標である。炎症反応が予後に関与していることは古くから知られており、炎症細胞である好中球、リン

パ球、単球が予後に影響を与えるとの報告がある¹⁹⁾。リンパ球数の低値が進行癌に多く認められるという報告²⁰⁾や、単球数が多いと癌細胞の浸潤や運動能が増加することが知られており¹⁸⁾、肺癌⁶⁾、肝癌²¹⁾を対象とした研究で単球数が高値であると予後不良となるとの報告がある。口腔癌患者を対象とした研究では、白血球の増加²²⁾、単球数の増加²³⁾、リンパ球数の低下²⁴⁾、好中球の増加²⁵⁾があると生存率が低下するという報告がある。本研究では、リンパ球数の低下および単球数の増加のみでは根治手術を施行した口腔扁平上皮癌患者の予後因子とはならなかった。しかしながら、術前 LMR を用いることで予後予測因子となり、LMR 低値群に進行癌や頸部リンパ節転移が多いことから、LMR は癌の浸潤、転移に関与するバイオマーカーとなり得ると考えられた。

近年、宿主の炎症反応の指標として Systemic inflammatory response (以下 SIR) がさまざまな癌患者の予後予測因子として報告されている。SIR にはアルブミン値、C-reactive protein, Glasgow Prognostic Score, 好中球数・リンパ球数比 (Neutrophil to lymphocyte ratio: 以下 NLR) などがあり²⁶⁾、本研究で着目した LMR もその 1 つに含まれる。口腔癌患者を対象とした SIR の検討では、術前化学放射線療法を施行した患者群で術前 NLR が独立した予後予測因子となるとの報告がある^{24, 27)}。さらに、術前血小板数・リンパ球数比 (Platelet to lymphocyte ratio: 以下 PLR) の方が術前 NLR よりも頸部リンパ節転移と関連があるとの報告や²⁸⁾、予後因子として優れているという報告もある²⁹⁾。LMR は、進行癌において低値になると報告され³⁰⁾、本研究でも同様の結果であった。さらに LMR は、NLR, PLR と負の相関があることも報告されており³⁰⁾、NLR, PLR が高値であると口腔癌患者の予後は不良となることが明らかにされている。健常者と口腔癌患者の LMR を比較すると、口腔癌患者が有意に低値となることから³⁰⁾、腫瘍が存在することで LMR が低下するならば、根治手術後の経過観察において LMR の低下を生じた場合は、局所再発や後発頸部リンパ節転移を生じている可能性が考えられる。したがって、LMR が経過観察中の再発・転移予測の一助となる可能性もある。

SIR は末梢血採血のデータから求めることができ、どの施設でも安価に容易に評価できる利点がある。LMR はリンパ球数と単球数を測定することで算出でき、測定は容易である。口腔扁平上皮癌患者の治療は分子標的治療薬の登場で進歩もみられるが、依然、治療抵抗性で予後不良例となる症例も存在する。口腔扁平上皮癌患者における予後予測が全国の施設で安価に容易に行えれば、個別化治療ならびに治療戦略の決定に有益であると考ええる。

しかし、本研究は単施設で行われた後ろ向き研究であり、

症例数も多くはない。今後の臨床応用に向けて、多施設共同研究や前向き研究を計画し、さらなる検討を行う必要があると考える。

結 語

術前 LMR は、根治手術を行った口腔扁平上皮癌患者において頸部リンパ節転移と関連のある独立した予後予測因子であることが明らかになった。また、予後予測因子となり得る術前 LMR のカットオフ値は 2.7 との結果が得られた。LMR は末梢血採血から測定することができ、臨床で容易に評価できる予後予測バイオマーカーで、治療法決定の一助になることが示唆されたが、今後の臨床応用に向けて、さらなる検討が必要である。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

第 61 回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会
優秀ポスター受賞

引 用 文 献

- 1) Porrata LF, Ristow K, et al: Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 97: 262-269, 2012.
- 2) Li ZM, Huang JJ, et al: Blood lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *PLoS One* 7: e41658, 2012.
- 3) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48: 452-458, 2013.
- 4) Zhou X, Du Y, et al: The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with stage II/III gastric cancer. *Tumour Biol* 35: 11659-11666, 2014.
- 5) Deng Q, He B, et al: Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model. *J Transl Med* 13: 66, 2015.
- 6) Lin GN, Peng JW, et al: Prognostic impact of circulating monocytes and lymphocyte-to-monocyte ratio on previously untreated metastatic non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based doublet. *Med Oncol* 31: 70, 2014.
- 7) Hu P, Shen H, et al: Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte-monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study. *PLoS One* 9: e108062, 2014.
- 8) Ni XJ, Zhang XL, et al: An elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts favorable response and prognosis in locally advanced breast

- cancer following neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One* 9: e111886, 2014.
- 9) Ozawa T, Ishihara S, et al : Impact of a lymphocyte to monocyte ratio in stage IV colorectal cancer. *J Surg Res* 199: 386-392, 2015.
 - 10) Chen L, Zhang F, et al : Decreased pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is associated with poor prognosis in stage Ib1-IIa cervical cancer patients who undergo radical surgery. *Onco Targets Ther* 8: 1355-1362, 2015.
 - 11) Han LH, Jia YB, et al : Prognostic significance of preoperative lymphocyte-monocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 16: 2245-2250, 2015.
 - 12) Huang Y and Feng JF : Low preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts poor cancer-specific survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 8:137-145, 2015.
 - 13) Li J, Jiang R, et al : A large cohort study reveals the association of elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio with favorable prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 8: e83069, 2013.
 - 14) Lin GN, Peng JW, et al : Increased lymphocyte to monocyte ratio is associated with better prognosis in patients with newly diagnosed metastatic nasopharyngeal carcinoma receiving chemotherapy. *Tumour Biol* 35: 10849-10854, 2014.
 - 15) Nishijima TF, Muss HB, et al : Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 41: 971-978, 2015.
 - 16) Hoffmann TK, Dworacki G, et al : Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance. *Clin Cancer Res* 8: 2553-2562, 2002.
 - 17) Grimm M, Feyen O, et al : Immunophenotyping of patients with oral squamous cell carcinoma in peripheral blood and associated tumor tissue. *Tumour Biol* 37: 3807-3816, 2016.
 - 18) Chanmee T, Ontong P, et al : Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 6: 1670-1690, 2014.
 - 19) Coussens LM and Werb Z : Inflammation and cancer. *Nature* 420: 860-867, 2002.
 - 20) Kou F, Lu Z, et al : Pretreatment lymphopenia is an easily detectable predictive and prognostic marker in patients with metastatic esophagus squamous cell carcinoma receiving first-line chemotherapy. *Cancer Med*, 2016.
 - 21) Shen SL, Fu SJ, et al : Elevated preoperative peripheral blood monocyte count predicts poor prognosis for hepatocellular carcinoma after curative resection. *BMC Cancer* 14: 744, 2014.
 - 22) Chen YW, Chen IL, et al : Prognostic value of hypercalcaemia and leucocytosis in resected oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 52: 425-431, 2014.
 - 23) Tsai YD, Wang CP, et al : Pretreatment circulating monocyte count associated with poor prognosis in patients with oral cavity cancer. *Head Neck* 36: 947-953, 2014.
 - 24) Perisanidis C, Kornek G, et al : High neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent marker of poor disease-specific survival in patients with oral cancer. *Med Oncol* 30: 334, 2013.
 - 25) Glogauer JE, Sun CX, et al : Neutrophils Increase Oral Squamous Cell Carcinoma Invasion through an Invadopodia-Dependent Pathway. *Cancer Immunol Res* 3: 1218-1226, 2015.
 - 26) Kim HS and Ku JH : Systemic Inflammatory Response Based on Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Bladder Cancer. *Dis Markers* 2016: 8345286, 2016.
 - 27) Nakashima H, Matsuoka Y, et al : Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio predicts the chemoradiotherapy outcome and survival in patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer* 16: 41, 2016.
 - 28) Acharya S, Rai P, et al : Preoperative platelet lymphocyte ratio is superior to neutrophil lymphocyte ratio to be used as predictive marker for lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *J Investig Clin Dent*, 2016.
 - 29) Chen S, Guo J, et al : The preoperative platelet-lymphocyte ratio versus neutrophil-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in oral squamous cell carcinoma? *Ther Adv Med Oncol* 8: 160-167, 2016.
 - 30) Grimm M, Rieth J, et al : Standardized pretreatment inflammatory laboratory markers and calculated ratios in patients with oral squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016.