

ДИАГНОСТИЧНА И ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА ВЪЗПАЛИТЕЛНИТЕ И НУТРИТИВНО-ИМУННИТЕ ИНДЕКСИ ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ

В. Рачева^{1, 2}, Е. Петкова³

¹Клинична лаборатория, УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен, ²Медицински университет – Плевен

³Катедра „Акушерски грижи“, Факултет „Здравни грижи“, Медицински университет – Плевен

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF INFLAMMATORY AND IMMUNE-NUTRITIONAL INDICES IN OVARIAN CANCER

V. Racheva^{1, 2}, E. Petkova³

¹Clinical Laboratory, University Hospital “Sv. Marina” – Pleven, ²Medical University – Pleven

³Department of Midwifery Care, Faculty of Health Care, Medical University – Pleven

Резюме. Овариалният карцином е сред най-смъртоносните гинекологични злокачествени заболявания най-вече поради късната диагностика. Нараства интересът към възпалителните (NLR, PLR и SII) и нутритивно-имунните (PNI) индекси като достъпни и евтини биомаркери с потенциална диагностична и прогностична стойност. В настоящото проучване установихме статистически значима зависимост между стойностите на всички изследвани индекси и стадия на заболяването. С напредване на FIGO стадия се наблюдава повишаване на NLR, PLR и SII и понижаване на PNI ($p < 0,05$). Всички индекси показваха добра диагностична способност за разграничаване на ранен и напреднал стадий. Най-висока AUC установихме при PNI (AUC = 0,899). Оптималните cut-off стойности, които определехме в нашето изследване, са: NLR $\geq 3,17$; PLR ≥ 214 ; SII $\geq 1132,9$; PNI $\leq 33,9$. Определяните от нас индекси са достъпни и информативни биомаркери с добра диагностична и прогностична стойност при овариален карцином. Те могат да се използват за индивидуализиране на терапевтичния подход и за ранното стратифициране на риска. Необходими са бъдещи мултицентрови проучвания за уеднаквяване на cut-off стойностите и утвърждаване на клиничното им приложение.

Ключови думи: овариален карцином, възпалителни индекси, NLR, PLR, SII, PNI, FIGO стадий, прогноза, ROC анализ

Адрес за кореспонденция: Д-р Валерия Рачева, e-mail: v_ra4eva22@abv.bg

Abstract. Ovarian cancer is among the most lethal gynecologic malignancies, primarily due to late diagnosis. There is growing interest in inflammatory and immune-nutritional indices (NLR, PLR u SII) as accessible and cost-effective (PNI) biomarkers with potential diagnostic and prognostic value. In this study, we found a statistically significant association between all investigated indices and disease stage. With advancing FIGO stage, NLR, PLR, and SII increased, while PNI decreased ($p < 0.05$). All indices demonstrated good diagnostic performance in distinguishing early from advanced stages, with the highest AUC observed for PNI (AUC = 0.899). The optimal cut-off values determined in our study were: NLR ≥ 3.17 ; PLR ≥ 214 ; SII ≥ 1132.9 ; PNI ≤ 33.9 . The indices we evaluated are accessible and informative biomarkers with good diagnostic and prognostic value in ovarian cancer. They can support risk stratification and guide individualized therapeutic strategies. Further multicenter studies are needed to standardize cut-off values and validate their clinical application.

Key words: ovarian cancer, inflammatory indices, NLR, PLR, SII, PNI, FIGO stage, prognosis, ROC analysis

Address for correspondence: Valeria Racheva, MD, e-mail: v_ra4eva22@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Овариалният карцином (ОК) представлява около 3% от всички злокачествени заболявания при жените, но е отговорен за приблизително 5% от смъртните случаи, свързани с онкологични заболявания, което го нарежда сред най-смъртоносните гинекологични тумори в световен мащаб [1]. Високата смъртност се дължи основно на късната диагностика – над 70% от пациентките се откриват в напреднал стадий (III-IV), когато заболяването вече се е разпространило в коремната кухина и прогнозата е неблагоприятна [1, 2]. Въпреки напре-

дъка в хирургичното лечение и системната терапия преживяемостта остава незадоволителна [2].

През последните години значително внимание се отделя на взаимовръзката между възпаление-то и канцерогенезата. Хроничното възпаление играе ключова роля в развитието и прогресията на множество солидни тумори, като подпомага туморната клетъчна пролиферация, инхибира апоптозата, стимулира ангиогенезата и модифицира микроокружната среда в полза на неопластичния растеж [3, 4]. Този процес е особено валиден при овариалния карцином, при който възпалителните механизми участват както в започването, така и в поддържането на туморната прогресия [2, 4].

Поради важната роля на възпалението хематологични индекси, изчислени на базата на рутинни параметри от кръвната картина, се разглеждат като достъпни, евтини и приложими в ежедневната практика маркери за системен възпалителен статус. Такива индекси включват NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio) и PLR (Platelet-to-Lymphocyte Ratio). Те отразяват баланса между провъзпалителни и противотуморни имунни компоненти [5, 6]. Значителен брой проучвания показват, че тези показатели имат прогностично значение при различни солидни тумори, включително овариален карцином [7, 8]. Още един индекс, SII (Systemic Immune-Inflammation Index), изчисляван чрез броя на неутрофилите, тромбоцитите и лимфоцитите ($SII = NEU \times PLT / LYM$), се утвърждава като един от най-чувствителните възпалителни индекси, показващ добра прогностична стойност при онкологични пациенти [7, 9].

Паралелно с възпалителните показатели, нутритивният статус на пациентките също се свързва с прогнозата при овариален карцином. Прогностичният нутритивен индекс (PNI), който комбинира серумния албумин и броя на лимфоцитите ($PNI = 10 \times Alb \text{ g/dl} + 0.005 \times LYM$), е широко изследван и се утвърждава като независим прогностичен фактор при редица солидни тумори, включително гинекологични неоплазии [5]. Влошеният нутритивен и имунологичен статус често се асоциира с напреднало заболяване, лош отговор към терапия и по-кратка обща преживяемост [10].

Предвид все по-нарастващото значение на възпалителните и нутритивните индекси за прогнозиране на изхода от онкологичните заболявания, изследването на тяхната роля при овариален карцином придобива особена клинична стойност. Тези лесни за изчисление показатели могат да подпомогнат ранното стратифициране на риска, да ориентират клиницистите при избора на терапевтичен подход и да допринесат за персонализиране на лечението.

До този момент липсват леснодостъпни, евтини и надеждни биомаркери, които да подпомогнат точната стратификация на риска при пациентки с овариален карцином. Индексите, които се основават на възпалителния и имунния отговор (NLR, PLR, SII), както и PNI, който се свързва с хранително-имунния статус, представляват все по-голямо предизвикателство като потенциални прогностични и предиктивни фактори поради тяхната неинвазивност, ниска цена и възможност за рутинно приложение. Въпреки това все още няма стандартизирани оптимални cut-off стойности на тези индекси, поради което са необходими допълнителни изследвания. Това дава основания за провеждането на настоящото изследване, което е насочено към задълбочена оценка на тези лесноизмерими кръвни показатели при пациентки с овариален карцином.

ЦЕЛ

Целта на изследването е да се оценят диагностичната и прогностичната стойност на възпалителните индекси NLR, PLR и SII и на нутритивно-имунния показател PNI при пациентки с овариален карцином. Проучването цели да определи оптималните cut-off стойности на тези биомаркери за разграничаване на ранни (I-II) и напреднали (III) стадии на заболяването.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Настоящото проучване включва 60 пациентки с хистологично доказан овариален карцином, лекувани в Гинекологичната клиника на УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен, в периода януари 2020 г. – ноември 2020 г. Стадирането на заболяването е извършено съгласно класификацията на Международната федерация по гинекология и акушерство (FIGO), като в изследването бяха включени пациентки в клиничен стадий I-III.

За извършването на лабораторните изследвания беше взета венозна кръв, при стандартни условия и в съответствие с изискванията на преаналитичния етап. За определяне на показателите на пълната кръвна картина (ПКК) бяха използвани вакуумтейнери с антикоагулант етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA). Броят на неутрофилите (Neu), лимфоцитите (Ly) и тромбоцитите (PLT) беше определян чрез автоматизиран хематологичен анализатор 3-diff Medonic M30.

За биохимично изследване беше взета венозна кръв за отделяне на серум във вакуумтейнери без антикоагулант, съдържащи гел-сепаратор. Серумната концентрация на албумин беше количествено определена на автоматизиран биохимичен анализатор Beckman Coulter AU480.

Лабораторните изследвания бяха извършени в Клиничната лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен.

Въз основа на лабораторните показатели бяха изчислени следните индекси: съотношение неутрофили/лимфоцити (NLR), съотношение тромбоцити/лимфоцити (PLR), системен имуно-възпалителен индекс (SII) и прогностичен нутритивен индекс (PNI).

- $NLR = NEU / Lymphocytes$
- $PLR = PLT / Lymphocytes$
- $SII = (NEU \times PLT) / Lymphocytes$
- $PNI = 10 \times Albumin \text{ (g/dL)} + 0.005 \times Lymphocytes$

Статистически методи

Проведен беше статистически анализ с цел оценка на връзката между изчислените хематологични и биохимични маркери и стадия на заболяването съгласно FIGO класификацията.

Статистическата обработка на данните беше извършена с помощта на статистическия софтуер SPSS 28.0 и MS Office Excel 2019. Количествени-те променливи бяха анализирани чрез методи на описателната статистика. За сравнение на стойностите на хематологичните и биохимичните показатели (NLR, PLR, SII и PNI) между пациентките в различните FIGO стадии (I-III) беше използван ANOVA калкулатор.

Диагностичната и прогностична точност на NLR, PLR, SII и PNI за разграничаване на ранни и напреднали FIGO стадии беше оценена чрез ROC анализ (Receiver Operating Characteristic). Изчислявана беше площта под кривата (AUC), като бяха определяни оптимални гранични стойности cut-off.

Статистическата значимост беше приета при ниво на значимост $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването бяха включени 60 пациентки с овариален карцином, стадирани съгласно FIGO класификацията в клиничен стадий I-III.

Анализът на лабораторните показатели показва различия в стойностите на изчислените възпалителни и нутритивни индекси в зависимост от стадия на заболяването. Описателната статистика на NLR, PLR, SII и PNI по FIGO стадии е представена в таблици 1-3.

Таблица 1. Обобщаващи статистически характеристики на петте протеина в групата на жените в I стадий на овариален карцином (n = 19)

Показател	Характеристики			
	Mean $\pm$ SD	95% ДИ	Min	Max
NLR	2.94 $\pm$ 1.54	2.20-3.68	0.63	7.53
PLR	137.16 $\pm$ 37.86	118.91-155.41	92	233
SII	731.2 $\pm$ 453.4	512.67-949.73	212.84	1973.7
PNI	40.61 $\pm$ 4.05	38.66-42.56	34.81	50.61

Таблица 2. Обобщаващи статистически характеристики на петте протеина в групата на жените във II стадий на овариален карцином (n = 19)

Показател	Характеристики			
	Mean $\pm$ SD	95% ДИ	Min	Max
NLR	3.04 $\pm$ 1.70	2.22-3.86	0.52	6.4
PLR	164.4 $\pm$ 74.4	128.54-200.26	63	329
SII	928.9 $\pm$ 678.3	601.97-1255.83	88	2469.64
PNI	37.67 $\pm$ 4.55	35.48-39.86	30.11	45.91

Таблица 3. Обобщаващи статистически характеристики на петте протеина в групата на жените в III стадий на овариален карцином (n = 22)

Показател	Характеристики			
	Mean $\pm$ SD	95% ДИ	Min	Max
NLR	4.90 $\pm$ 2.25	3.90-5.90	0.33	9.08
PLR	279 $\pm$ 128.5	222.03-335.97	12	507
SII	2015.11 $\pm$ 1248.82	1461.41-2568.81	77.93	5981.69
PNI	31.24 $\pm$ 4.38	29.30-33.18	22.51	41.31

При сравнение между групите се установи статистически значима разлика в стойностите и на **четирите индекса** между пациентките в различните стадии на заболяването (ниво на статистическа значимост p от табл. 4).

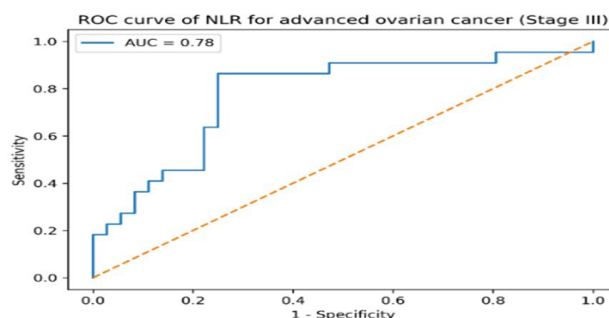
Таблица 4. Ниво на статистическа значимост за показателите според стадия на овариален карцином

Показател	I стадий N = 19	II стадий N = 19	III стадий N = 22	Ниво на значимост p
NLR	2.94	3.04	4.09	0.0025
PLR	137.16	164.4	279	0.000044
SII	731.2	928.9	2015.11	0.000063
PNI	40.61	37.67	31.24	< 0.00001

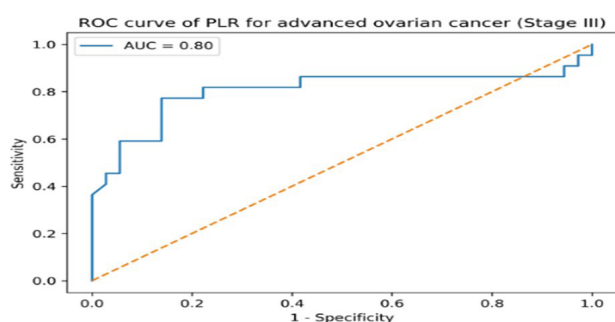
Наблюдава се тенденция към повишаване на **NLR, PLR и SII** с напредване на FIGO стадия, докато стойностите на **PNI** показаха обратнопропорционална зависимост.

ROC анализът демонстрира добра диагностична способност на всички индекси за разграничаване на ранни и напреднали FIGO стадии. Площта под ROC кривата (AUC) за четирите индекса е показана на фиг. 1-4.

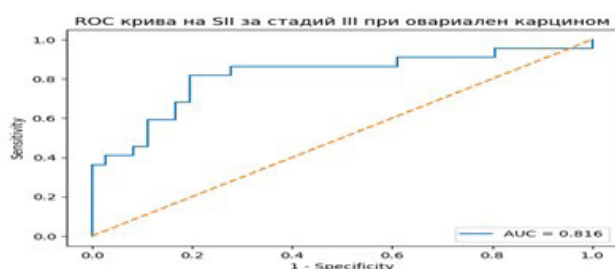
Оптималната гранична стойност за показателите е представена на табл. 5.



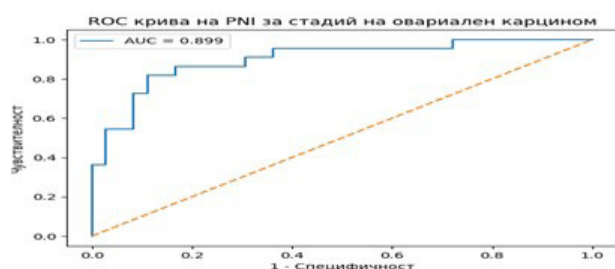
Фиг. 1. ROC крива на NLR за разграничаване на ранен (I-II) от напреднал (III) стадий на овариален карцином



Фиг. 2. ROC крива на PLR за разграничаване на ранен (I-II) от напреднал (III) стадий на овариален карцином



Фиг. 3. ROC крива на SII за разграничаване на ранен (I-II) от напреднал (III) стадий на овариален карцином



Фиг. 4. ROC крива на PNI за разграничаване на ранен (I-II) от напреднал (III) стадий на овариален карцином

Таблица 5. Прагови величини и AUC (Area Under the Curve) – коефициенти на измерваните индекси за разграничаване на ранен (I-II) от напреднал (III) стадий на овариален карцином

Показател	Cut-off	Специфичност Sp	Чувствителност Sn	AUC
NLR	≥ 3.17	75%	86.4%	0.78
PLR	≥ 214	86.1%	77.3%	0.80
SII	≥ 1132.9	80.6%	81.8%	0.816
PNI	≤ 33.9	88.9%	81.8%	0.899

NLR ≥ 3.17 показва най-добър баланс между чувствителност и специфичност за идентифициране на пациентки със стадий III.

PLR ≥ 214 показва най-добър баланс между чувствителност и специфичност за идентифициране на пациентки с III стадий. Това подкрепя ролята на повишения тромбоцитно медиран възпалителен отговор като маркер за напреднало заболяване.

PNI ≤ 33.9 показва най-добър диагностичен баланс за идентифициране на пациентки с III стадий, което потвърждава, че влошеният нутритивно-имунологичен статус е силно асоцииран с напреднало заболяване.

SII ≥ 1132.9 показва най-добър диагностичен баланс за идентифициране на пациентки със стадий III, което подкрепя ролята на системното възпаление и имунна дисрегулация при прогресията на овариалния карцином.

ОБСЪЖДАНЕ

Нашите резултати съответстват на данните от множество анализи, които потвърждават ролята на възпалителните индекси като независими прогностични фактори. Механизмите включват туморно индуцирана тромбоцитоза, лимфопения и повишена неутрофилна активност.

Настоящото изследване потвърждава, че системните възпалителни и нутритивни индекси представляват клинично значими прогностични маркери при овариалния карцином [11, 12].

Получените от нас резултати установяват нарастващи стойности на **NLR**, **PLR** и **SII** и по-ниски **PNI** с напредване на FIGO стадия. Повишените стойности на NLR, PLR и SII показват потиснат имунен отговор и повишена туморна прогресия, докато по-ниските стойности на PNI са индикатор за нарушено хранене и имunosупресия.

На този етап няма установени стандартни cut-off стойности поради вариабилността между проучванията, различните методи за определяне на прагове и различните популации пациентки [5], което създава пречка за широката клинична употреба на тези индекси. Това налага необходимост от стандартизация на методологията.

ROC анализът на предоперативните хематологични и нутритивни маркери показва, че всички четири показателя притежават диагностична и прогностична стойност за разграничаване на пациентките с ранен и напреднал FIGO стадий на овариален карцином.

NLR (неутрофили/лимфоцити)

Неутрофилите отделят цитокини и растежни фактори, които подпомагат ангиогенезата и туморната инвазия [13]. Лимфоцитите пък участват в цитотоксичния имунен отговор срещу тумора. Повишеното NLR показва превес на провъзпалителната активност над противотуморната имунна защита [14]. Често използван праг в други проучвания за NLR е 2.5-3.5 [15]. В нашето проучване оптималната cut-off стойност за NLR е ≥ 3.17 . При тази стойност чувствителността е 86.4%, специфичността – 75%, а площта под кривата (AUC) е 0.78. Това показва, че NLR има **добра диагнос-**

тична способност. Тези резултати потвърждават твърденията, че повишеният NLR се свързва с напреднал стадий и неблагоприятна прогноза при овариален карцином [10, 15].

PLR (тромбоцити/лимфоцити)

PLR също се свързва с туморната прогресия, тъй като тромбоцитите подпомагат адхезията и разпространението на туморните клетки [16]. Според различни проучвания често срещани стойности на PLR са 150-300 [17]. В нашето изследване оптималната cut-off стойност е ≥ 214 , при която се наблюдават чувствителност 77.3% и специфичност 86.1%, а AUC е 0.80. Този резултат показва, че PLR е добър прогностичен маркер, който отразява системния възпалителен отговор и имуносупресивния ефект на тромбоцитите. Някои изследователи доказват връзка между повишените стойности на PLR и късен стадий на заболяването [10]. Установена е корелация между повишени стойности на PLR и по-лоша преживяемост. Също така някои автори доказват, че ролята на PLR в комбинирани модели понякога намалява [18].

Ниската цена, лесната достъпност и възможността за многократно проследяване в реално време са предимства на NLR и PLR.

SII (системен имуно-възпалителен индекс)

SII комбинира и трите компонента, което го прави по-комплексен показател на имуно-възпалителния баланс [7]. Той се утвърждава като стабилен и възпроизводим прогностичен маркер. Няколко проучвания подчертават значимата му прогностична стойност [12] и неговата роля като независим предиктор за по-лоша преживяемост [19, 20]. Различни проучвания използват праг на SII 550-1500 [21]. Ние определихме cut-off ≥ 1132.9 за SSI, което води до чувствителност 81.8%, специфичност 80.6% и AUC – 0.816. Това показва, че комбинираният индекс SII има **по-висока диагностична способност** в сравнение с отделните съотношения NLR и PLR, потвърждавайки, че включването на тромбоцити, неутрофили и лимфоцити отразява по-пълно взаимодействието между проинфламаторния отговор и имунния статус на пациента [5].

PNI (прогностичен нутритивен индекс)

PNI включва серумния албумин, който е индикатор за хранителен и възпалителен статус, и броя на лимфоцитите, който дава информация за имунния капацитет. Ниският PNI се свързва с лоша прогноза и по-голяма токсичност от химиотерапия [22]. PNI показва значима връзка с клиничния изход. Според някои автори PNI < 48.98 е прогностичен маркер за по-лоша преживяемост, като в доста проучвания PNI показва по-добра диагностична способност

в сравнение с NLR и PLR [10]. Други автори подкрепят твърдението, че PNI $\geq 46-48$ се асоциира с по-добра преживяемост [23]. Ниските стойности на PNI корелират с напреднал FIGO стадий, наличие на асцит и по-ниска степен на оптимална циторедукция. Оптималната cut-off стойност в това проучване е ≤ 33.9 , при която се постига чувствителност 81.8%, специфичност 88.9%, а AUC е 0.899, което я прави **най-силният диагностичен маркер в нашето проучване**. Тези резултати подчертават значението на нутритивния и имунологичния статус за стадия и биологичното поведение на овариалния карцином, като по-ниски стойности на PNI се асоциират с по-напреднал стадий [10].

Има доказателства, че PNI и SII притежават по-добра диагностична стойност, отколкото NLR или PLR при пациенти с овариален карцином [10, 24, 25]. Това доказва ролята на хранителния и имуноен статус като независим прогностичен фактор, най-вече когато е комбиниран с възпалителни индекси.

При пациентки с различни клинични прояви комбинирането на тези индекси в мултифакторни модели може да подобри диагностичната им способност, като осигури по-обективна оценка на стадия и риска при овариалния карцином [5, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изчислените от нас индекси са леснодостъпни, евтини и неинвазивни клинично информативни биомаркери при овариалния карцином. Свързването им със стадия по FIGO може да осигури ценна информация за оценка на прогнозата и отговора на лечението. Те имат потенциал за използване в рутинната клинична и лабораторна практика като прогностични маркери при овариален карцином и могат да подпомогнат индивидуализираното лечение и оценката на риска. За стандартизиране на cut-off стойностите на тези индекси са необходими бъдещи многоцентрови проучвания.

Благодарности. Този проект е финансиран от Медицински университет – Плевен, чрез изследователски проект D1/2020 и е подкрепен от УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2023 Jan 1;73(1).
2. Kurman RJ, Shih IM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. The American Journal of Pathology. 2016 Apr 1;186(4):733-47.
3. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002 Dec 19;420(6917):860-7.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
5. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic

- review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014 Jul 1;23(7):1204-12.
6. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013 Oct 1;88(1):218-30.
 7. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2014 Dec 1;20(23):6212-22.
 8. Zhang WW, Liu KJ, Hu GL, Liang WJ. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumor Biology*. 2015 Nov;36(11):8831-7.
 9. Huang Y, Gao Y, Wu Y, Lin H. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with urologic cancers: a meta-analysis. *Cancer Cell International*. 2020 Oct 12;20(1):499.
 10. Chen J, Jin L, Luo R, et al. Predictive value of preoperative systemic immune-inflammation index and prognostic nutrition index in patients with epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2025 Mar 7;18(1):45. doi: 10.1186/s13048-025-01631-4.
 11. Zhang CL, Jiang XC, Li Y, et al. Independent predictive value of blood inflammatory composite markers in ovarian cancer: recent clinical evidence and perspective focusing on NLR and PLR. *J Ovarian Res*. 2023;16:36. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01116-2>
 12. Chu B, Chen Y, Pan J. Prognostic significance of systemic immune inflammation index for ovarian cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2025 Feb 27;18(1):41. doi: 10.1186/s13048-025-01626-1.
 13. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001 Feb 17;357(9255):539-45. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
 14. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol*. 2010 Jan;6(1):149-63. doi: 10.2217/fon.09.136.
 15. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*. 2009 Jan;58(1):15-23. doi: 10.1007/s00262-008-0516-3. Epub 2008 Apr 15.
 16. Borsig L. The role of platelet activation in tumor metastasis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Aug;8(8):1247-55. doi: 10.1586/14737140.8.8.1247.
 17. Chon S, Lee S, Jeong D, et al. Elevated platelet lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Jun;50(6):101849. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101849. Epub 2020 Jun 30.
 18. Espinós J, Aramendía JM, González-Martín A, et al. Prognostic value of systemic inflammation response indexes obtained from the complete blood count in patients treated for advanced ovarian carcinoma in front line. *Clin Transl Oncol*. 2024, 26, 3211-3217. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03523-3>
 19. Bizzarri N, D'Indinosante M, Marchetti C, et al. The prognostic role of systemic inflammatory markers in apparent early-stage ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2023 Feb;28(2):314-320. doi: 10.1007/s10147-022-02272-z. Epub 2022 Nov 22.
 20. Nie D, Gong H, Mao X, Li Z. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: a retrospective study. *Gynecologic Oncology*. 2019 Feb 1;152(2):259-64.
 21. Okunade KS, John-Olabode SO, Soibi-Harry AP, et al. Prognostic performance of pretreatment systemic immune-inflammation index in women with epithelial ovarian cancer. *Sci OA*. 2023 Aug 28;9(10):FSO897. doi: 10.2144/fsoa-2023-0108.
 22. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, et al. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2011 Feb;98(2):268-74. doi: 10.1002/bjs.7305.
 23. Yoshikawa N, Yoshida K, Tamauchi S, et al. The Preoperative Prognostic Nutritional Index for the Prediction of Outcomes in Patients with Early-Stage Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Sci Rep*. 2020; 10, 7135. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64171-5>
 24. Ma C, Yu R, Li J, et al. Preoperative prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index predict survival outcomes in osteosarcoma: a comparison between young and elderly patients. *Journal of Surgical Oncology*. 2022 Mar;125(4):754-65.
 25. Liu X, Li M, Zhao Y, et al. The impact of preoperative immunonutritional status on prognosis in ovarian cancer: a multi-center real-world study. *J Ovarian Res*. 2025 Feb 17;18(1):30. doi: 10.1186/s13048-025-01607-4.