

膀胱癌

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003297

炎症标志物对肌层浸润性膀胱癌患者接受不同
新辅助治疗方案疗效预测分析李 波, 杨 雷, 蒲麟龙, 何瑞宝, 汤召兵
(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨炎症标志物对肌层浸润性膀胱癌患者接受新辅助治疗效果的预测价值。**方法:**回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 2 月于重庆医科大学附属第一医院泌尿外科就诊并接受新辅助治疗的肌层浸润性膀胱癌患者临床资料, 分析中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值(derived neutrophil-lymphocyte ratio, dNLR)和全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)等炎症标志物对新辅助治疗效果的影响, 应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定最佳截断值, 从而将患者分为高、低亚组, 通过对比分析各亚组间患者相关临床、病理参数及新辅助治疗效果差异。进一步比较炎症指标的高、低对患者接受新辅助治疗效果的影响。**结果:**临床、病理参数在炎症指标高、低亚组间差异无统计学意义($P>0.05$)。而在炎症指标高、低亚组中, 患者接受新辅助治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)差异有统计学意义($P<0.05$), 并且更高的炎症指标与更差的疗效相关。此外, 4 种新辅助治疗方案间, 患者的 ORR、DCR 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**新辅助治疗前外周血炎症指标 NLR、dNLR 和 SII 可以作为判断新辅助疗效的潜在指标。

【关键词】膀胱癌; 新辅助治疗; 炎症标志物**【中图分类号】**R737.14**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-05-19Value of inflammatory biomarkers in predicting the outcome of patients with
muscle-invasive bladder cancer receiving different
neoadjuvant treatment regimens

Li Bo, Yang Lei, Pu Linlong, He Ruibao, Tang Zhaobing

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the value of inflammatory biomarkers in predicting the efficacy of neoadjuvant therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. **Methods:** A retrospective analysis was performed for the clinical data of patients with muscle-invasive bladder cancer who attended Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, from January 2020 to February 2023 and received neoadjuvant therapy. The influence of related inflammatory biomarkers on the efficacy of neoadjuvant therapy was analyzed, including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR), and systemic immune-inflammation index (SII), and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the optimal cut-off values. Then the patients were divided into high and low inflammatory biomarker subgroups to investigate the differences in clinicopathological parameters and the efficacy of neoadjuvant therapy. Finally, a comparative analysis was performed to investigate the influence of inflammatory biomarkers on the outcome of patients receiving neoadjuvant therapy. **Results:** There were no significant differences in clinicopathological parameters between the high and low inflammatory biomarker subgroups ($P>0.05$). There were significant differences in objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) after neoadjuvant therapy between the high and low inflammatory biomarker subgroups ($P<0.05$), and higher levels of inflammatory biomarker were associated with a less favorable therapeutic outcome. In addition, there were no significant differences in ORR and DCR between the four neoadjuvant treatment regimens ($P>0.05$). **Conclusion:** The peripheral blood inflammatory biomarkers NLR, dNLR, and SII before neoadjuvant therapy can be used as potential indicators to judge the efficacy of neoadjuvant therapy.

【Key words】bladder cancer; neoadjuvant therapy; inflammatory biomarker

作者介绍: 李 波, Email: 1563931976@qq.com,

研究方向: 泌尿系统肿瘤诊治。

通信作者: 汤召兵, Email: tangzhaobing1127@163.com。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230804.1637.014>

(2023-08-07)

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一, 最新研究显示膀胱癌位列全球恶性肿瘤发病率的第 11 位, 男性多见^[1]。70%~75% 的患者初诊为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer,

NMIBC),即使经过充分的经尿道膀胱肿瘤电切术和规律的膀胱腔内灌注治疗,仍有 50% 以上患者会复发,甚至约 30% 的患者最终进展为肌层浸润性膀胱癌 (muscle invasive bladder cancer, MIBC), MIBC 患者的淋巴结转移和远处转移风险明显升高,病死率也随之升高^[2]。膀胱根治性切除术 (radical cystectomy, RC) 是 MIBC 患者的主要手术方式,然而,仅接受 RC 的患者 5 年总生存率 (overall survival, OS) 不足 50%^[2]。研究表明,新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 能使原发病灶缩小、肿瘤分期下降、提高手术净切除率、消除微转移灶、降低术后复发率、判断肿瘤对化疗药物的敏感性,甚至提高患者 OS,因此目前各大指南推荐 NAC 联合 RC 序贯疗法作为 MIBC 治疗的金标准^[3]。

目前对于 MIBC 患者的新辅助治疗,除了基于铂类为基础的化疗,还有免疫治疗、靶向治疗等可供选择。然而,目前尚缺乏可靠的生物标志物用于预测 MIBC 患者接受新辅助治疗的效果。若能在新辅助治疗前准确预测出哪部分患者可能获益于新辅助治疗,则可避免无效治疗,防止治疗延误,推广新辅助治疗的临床应用等。因此,积极寻找用于预测膀胱癌新辅助治疗效果的生物标志物是当前研究的重点。随着高通量技术的快速发展,通过基因层面预测新辅助疗效成为可能,但该方法存在敏感性和特异性较低、检测费用高等问题,尚未规模化用于临床实践^[4]。因此,寻找更简单、便捷、高效、花费少的生物标志物具有极其重要的临床意义。炎症反应与肿瘤关系密切,肿瘤相关炎症在肿瘤的发生、发展和转移中起重要作用^[5]。中性粒细胞、淋巴细胞和血小板等炎症标志物在多种肿瘤的诊断、治疗和预后预测方面具有重要意义,中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值 (derived neutrophil-lymphocyte ratio, dNLR) 和全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII) 是反映炎症细胞相互作用的重要指标,在多种恶性肿瘤诊断及预后预测方面具有重要作用^[6]。虽然目前已有使用 NLR、dNLR 和 SII 作为膀胱癌预后预测指标的相关研究,但少见有研究联合分析上述 3 个炎症指标在 MIBC 患者新辅助疗效预测中的价值,尤其是探讨上述炎症指标在不同新辅助治疗方案疗效预测中的价值。为此,本研究旨在分析 MIBC 患者新辅助治疗前外周血中 NLR、dNLR 和 SII 对新辅助治疗效果的预测价值,以期为 MIBC 患者的个体化新辅助治疗方案选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 1 月至 2023 年 2 月于重庆医科大学附属第一医院确诊为肌层浸润性膀胱癌并接受新辅助治疗的 66 例患者完整临床和病理资料。纳入标准:①经膀胱镜检取活检或经尿道膀胱肿瘤电切术病理证实为尿路上皮癌;②根据影像学、膀胱镜等检查,临床 T 分期为 T2~T4a;③未合并严重基础疾病,影像学证实无远处转移;④未接受过放疗、化疗或免疫治疗;⑤第一次接受新辅助治疗前 1 周内在本院接受外周血检查。排除标准:①病理证实为非尿路上皮癌;②影像学检查提示有远处转移;③合并严重基础疾病,无法耐受化疗或免疫治疗的患者;④合并其他恶性肿瘤、急性炎症或血液系统疾病;⑤新辅助治疗前有使用过任何升高白细胞、淋巴细胞、血小板等刺激造血的药物;⑥第一次新辅助治疗前未在本院接受外周血检测;⑦临床和病理资料不完整。

共 66 例符合要求的 MIBC 患者被纳入本研究,年龄 31~88 岁,中位年龄 64.5 岁;男 58 例,女 8 例;平均体质指数 (body mass index, BMI) 为 $(23.49 \pm 3.04) \text{ kg/m}^2$;初发 31 例,复发 35 例;单发 11 例,多发 55 例;组织学分级为 G₁ 的有 3 例、G₂ 有 15 例、G₃ 有 48 例;临床分期为 T₂N₀M₀ 的有 31 例, T₃N₀M₀ 有 21 例, T₄N₀M₀ 有 14 例;GC 方案有 17 例, GC+替雷利珠单抗方案有 23 例;紫杉醇+替雷利珠单抗方案有 13 例, 维迪西妥单抗+替雷利珠单抗方案有 13 例。

根据患者新辅助治疗前最近一次外周血检查结果,收集白细胞总数 (white blood cell, W)、中性粒细胞数绝对值 (neutrophil, N)、淋巴细胞数绝对值 (lymphocyte, L) 和血小板总数 (platelet, P)。本研究所涉及炎症指标计算公式: $\text{NLR} = \text{N}/\text{L}$; $\text{dNLR} = \text{N}/(\text{W}-\text{N})$; $\text{SII} = \text{P} \times \text{N}/\text{L}$ 。为确定炎症指标与疗效之间的相关性,绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC), 选取约登指数 (约登指数=敏感度+特异性-1) 最大值所对应数值分别作为 NLR、dNLR、SII 的截断值,并根据截断值将患者分为高、低 2 组,分别比较各临床特征和新辅助疗效在 2 组间的差异情况。

1.2 新辅助治疗方案

纳入的新辅助治疗方案包括:①吉西他滨+顺铂 (GC) 方案;②吉西他滨+顺铂+免疫检查点抑制剂 (GC+替雷利珠单抗);③紫杉醇+免疫检查点抑制剂 (紫杉醇+替雷利珠单抗);④抗体偶联药物+免疫检查点抑制剂 (维迪西妥单抗+替雷利珠单抗),该组患者治疗前经免疫组化证实 HER-2 阳性表达。所有患者在接受完整的新辅助治疗 3~4 个周期后行疗效评估,评估方法包括 CTU、膀胱镜等。

1.3 疗效评估

接受新辅助治疗 3~4 个周期后,根据 RECIST1.1 标准^[7]评估患者疗效,包括完全缓解 (complete response, CR): 病灶完全消失,且维持时间 > 4 周;部分缓解 (partial response, PR): 病灶最大径之和缩小 > 30%,且维持时间 > 4 周;疾病稳定 (stable disease, SD): 病灶最大径之和缩小 ≤ 30% 或增加 < 20%;疾病进展 (progressive disease, PD): 病灶最大径之和增加 ≥ 20% 或出现新发病灶。客观缓解率 (objective response rate, ORR) = $(\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数} \times 100\%$, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) = $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

1.4 新辅助后续治疗

34 例 (51.52%) 新辅助治疗后行 RC, 26 例 (39.39%) 行保

留膀胱的综合治疗,5例(7.58%)行新辅助治疗后失访,1例(1.52%)因身体无法耐受RC仅行双侧皮肤造口。

1.5 统计学处理

使用SPSS 23.0软件进行统计学分析。使用GraphPad Prism 8.2绘制ROC曲线。计数资料以例和率表示,组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床资料特征

根据ROC曲线,NLR截断值为3.994,dNLR截断值为2.082,SII截断值为751.300(图1)。NLR、dNLR和SII高、低

亚组中性别、年龄、BMI、分级、分期、肿瘤数量、发病情况的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 新辅助疗效评估

对NLR、dNLR和SII高、低亚组患者接受新辅助治疗的疗效分析表明,高、低亚组之间患者的ORR和DCR均具有统计学差异($P<0.05$),并且炎症指标比值越高,患者的ORR和DCR更低,预示新辅助疗效越差,见表2。

2.3 4种新辅助治疗方案疗效分析

本研究共纳入66例接受新辅助治疗的MIBC患者,结果显示CR率为13.64%(9/66),PR率为60.61%(40/66),SD率为4.55%(3/66),PD率为21.21%(14/66),ORR为74.25%(49/

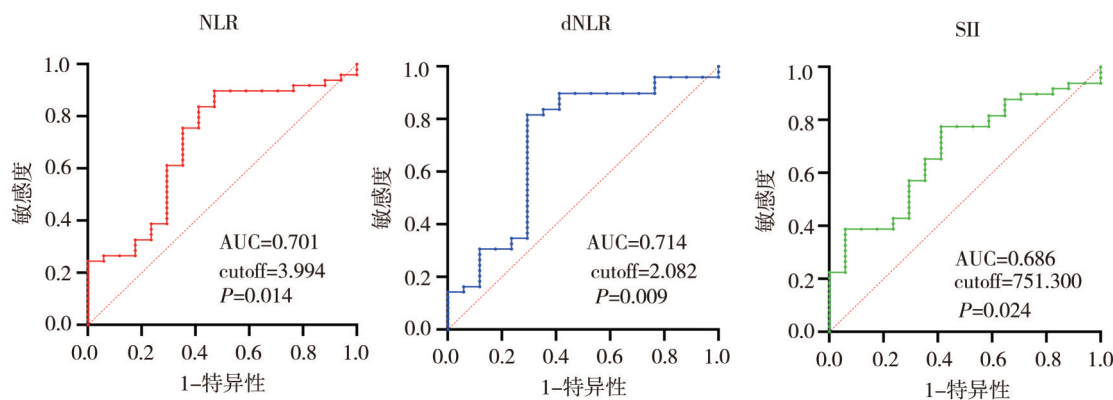


图1 NLR、dNLR及SII诊断膀胱癌的ROC曲线

表1 各炎症指标亚组患者临床特征比较

项目	NLR		χ^2 值	P值	dNLR		χ^2 值	P值	SII		χ^2 值	P值
	<3.994	≥3.994			<2.082	≥2.082			<751.300	≥751.300		
性别			2.767	0.096			0.597	0.440			0.597	0.440
男	48	10			41	17			41	17		
女	4	4			4	4			4	4		
年龄/岁			0.016	0.898			0.187	0.665			0.924	0.336
<65	27	7			24	10			20	12		
≥65	25	7			21	11			25	3		
BMI/(kg·m ⁻²)			0.016	0.898			0.009	0.923			1.331	0.249
<23.49	27	7			23	11			21	13		
≥23.49	25	7			22	10			24	8		
分级			0.046	0.830			1.051	0.305			0.026	0.871
G ₁ +G ₂	15	3			14	4			12	6		
G ₃	37	11			31	17			33	15		
分期			0.904	0.342			0.005	0.924			0.209	0.647
T ₂	26	5			21	10			22	9		
T ₃₋₄	26	9			24	11			23	12		
肿瘤数量			2.194	0.139			2.011	0.156			2.011	0.156
单发	11	0			10	1			10	1		
多发	41	14			35	20			35	20		
发病情况			0.985	0.321			1.193	0.275			1.193	0.275
初发	48	11			42	17			42	17		
复发	4	3			3	4			3	4		

表2 炎症指标对新辅助疗效分析

项目	NLR		χ^2 值	P值	dNLR		χ^2 值	P值	SII		χ^2 值	P值
	<3.994	≥3.994			<2.082	≥2.082			<751.300	≥751.300		
缓解率			11.355	0.001			15.865	<0.001			7.698	0.006
ORR	44	5			40	9			38	11		
非 ORR	8	9			5	12			7	10		
控制率			16.590	<0.001			10.638	0.001			3.876	0.049
DCR	47	5			41	11			39	13		
非 DCR	5	9			4	10			6	8		

66), DCR 为 78.80% (52/66), 整体疗效明显。本研究进一步比较了接受不同新辅助治疗方案患者的疗效差异。结果显示, 4 种新辅助治疗方案患者的 ORR 和 DCR 均无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 3。这表明 4 种新辅助治疗方案对 MIBC 患者均有效, 且彼此间没有明显的疗效差异 ($P=0.176$)。9 例 CR 患者中, GC 方案 3 例 (33.33%), 维迪西妥单抗+替雷利珠单抗方案 3 例 (33.33%), GC+替雷利珠单抗方案 2 例 (22.22%), 紫杉醇+替雷利珠单抗方案 1 例 (11.11%)。14 例 PD 患者中, 紫杉醇+替雷利珠单抗方案 5 例 (35.71%), GC 方案 5 例 (35.71%), GC+替雷利珠单抗方案 3 例 (21.43%), 维迪西妥单抗+替雷利珠单抗方案 1 例 (7.14%)。上述结果显示, 维迪西妥单抗+替雷利珠单抗方案具有较高的应答率, 但这需要更多、更大的数据进一步验证。

表3 4种新辅助治疗方案ORR、DCR分析

项目	ORR		P值	DCR	
	CR+PR	SD+PD		CR+PR+SD	PD
GC	12	5	0.314	12	5
GC+PD1	17	6		20	3
紫杉醇+PD1	8	5		8	5
ADC+PD1	12	1		12	1

3 讨论

目前, MIBC 新辅助治疗方案不仅包括基于顺铂的标准化疗^[3], 还涵盖免疫治疗和靶向治疗等方案^[8-11], 这为 MIBC 患者的治疗带来了新的希望。然而, 部分患者对化疗、免疫或靶向治疗敏感性低, 或者出现严重不良反应等问题, 这可能导致不必要的治疗或因治疗延误而导致疾病进展。因此, 如果能够在治疗前准确预测哪部分患者可能从新辅助治疗中获益, 则可以有效避免上述问题, 同时推广新辅助治疗在临床实践中的应用。

近年来, 越来越多的研究表明炎症反应与恶性肿瘤的发生和发展密切相关, 肿瘤细胞及周围正常细胞的坏死会引发非特异性炎症, 并诱导炎症细胞分泌多种炎症介质, 进而促进新生血管生成, 形成有利于肿瘤细胞增殖、迁移和转移的微环境。与此

同时, 肿瘤细胞又促进炎症反应进一步加重^[5]。白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和血小板是血液系统的重要组成部分。研究表明, 中性粒细胞可以通过释放弹性蛋白酶、分解组织蛋白和细胞外基质来促进毛细血管生成, 同时抑制淋巴细胞活性, 减弱抗肿瘤免疫反应, 并间接增强肿瘤细胞的生长、侵袭和转移能力^[12]。另一方面, 淋巴细胞具有众多亚群, 是机体抗肿瘤免疫的重要组成部分, 通过免疫监视来抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。肿瘤组织中, 中性粒细胞增多、淋巴细胞减少会削弱机体抗肿瘤免疫反应, 从而为肿瘤细胞的生长和增殖提供有利的微环境^[13]。研究表明, 晚期肿瘤患者容易罹患静脉血栓, 这可能与肿瘤细胞与凝血系统异常激活的相互作用有关。肿瘤细胞通过分泌多种细胞因子促进机体造血系统产生大量血小板, 血小板可以在肿瘤细胞周围聚集成保护性屏障, 降低肿瘤细胞的免疫原性, 帮助其逃避宿主的免疫监视, 从而导致肿瘤扩散^[14]。Black AJ 等^[15]对 340 例接受 NAC+RC 序贯治疗的 MIBC 患者进行分析, 发现 NLR 高、低亚组患者接受 NAC 治疗的应答率存在明显差异 ($P=0.049$), 且 NLR 比值越高患者预后越差。Buisan O 等^[16]研究了 75 例接受 NAC+RC 序贯治疗的 MIBC 患者, 发现 NLR 比值越低的患者对 NAC 有更好的应答率和预后。Dalpiaz O 等^[17]开展的 1 项有关上尿路尿路上皮癌患者术前 dNLR 与预后的研究显示, 较高的 dNLR 水平与更差的预后相关。1 项纳入 7 087 名膀胱癌患者的 Meta 分析表明, 术前 SII 水平越高, 预后越差^[18]。此外, 有关 SII 与胰腺癌新辅助疗效的报道也显示, 在治疗前 SII 水平较高的患者中, 新辅助疗效较低, 预后更差^[19]。因此, 本研究旨在探讨 NLR、dNLR 及 SII 在 MIBC 患者新辅助治疗疗效预测中的价值。

本文回顾性分析了 66 例接受新辅助治疗的 MIBC 患者资料。通过术前外周血检查分别计算出 NLR、dNLR 和 SII, 并利用 ROC 曲线寻找最佳截断值。根据截断值将患者分为高、低亚组。发现在

NLR、dNLR 和 SII 高、低亚组中性别、年龄、BMI、分级、分期、肿瘤数量、发病情况的差异均无统计学意义。对新辅助治疗的疗效分析结果显示,炎症指标高、低亚组间患者的 ORR、DCR 均存在统计学差异 ($P<0.05$),高炎症指标组患者的 ORR、DCR 均比低炎症指标组患者低。随后比较了目前临床上最常见的 4 种新辅助治疗方案间疗效的差异情况。结果表明,在这 4 种方案中,ORR 和 DCR 均无显著差异,这可能和纳入的样本量,尤其是各治疗亚组样本量较少有关。总体而言,本研究表明,NLR、dNLR 和 SII 与新辅助治疗缓解率之间存在相关性,炎症指标比值越高,患者接受新辅助治疗的疗效越差。

本研究也存在一些局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,其固有局限性不可避免。其次,本研究纳入的总体样本量较少,尤其是各新辅助治疗亚组的患者数量较少,因此未来需要更大规模的、多中心样本数据来进一步证实结果的可靠性和准确性。此外,本研究没有对新辅助治疗后的患者进行随访,缺乏新辅助治疗对患者预后的分析。尽管存在上述不足,本研究仍然证实 NLR、dNLR 和 SII 可以用于 MIBC 患者接受新辅助治疗疗效的预测。这些炎症指标可以通过外周血检查获得,检测成本低、简单、便捷,使其成为 MIBC 患者新辅助疗效预测的可及性指标。目前尚无联合 NLR、dNLR 和 SII 3 个炎症指标分析 MIBC 患者接受新辅助治疗疗效的研究。总之,本研究结果为 MIBC 患者 NLR、dNLR 和 SII 炎症指标预测新辅助疗效提供了有力的证据。同时,也为个体化精准新辅助治疗方案的制定提供了一定的参考价值,期待大样本、多中心的前瞻性研究来进一步证实本研究结果。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Hermans TJN, Voskuilen CS, van der Heijden MS, et al. Neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: the past, the present, and the future[J]. Urol Oncol, 2018, 36(9):413-422.
- [3] Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, et al. Bladder cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(10):1240-1267.
- [4] Ma CQ, Lu BX, Diao CW, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and fibrinogen level in patients distinguish between muscle-invasive bladder cancer and non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9:4917-4922.
- [5] Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11):e493-e503.
- [6] Tong YS, Tan J, Zhou XL, et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer[J]. J Transl Med, 2017, 15(1):221.
- [7] Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE)[J]. Ann Oncol, 2013, 24(4):965-973.
- [8] Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(34):3353-3360.
- [9] Rose TL, Harrison MR, Deal AM, et al. Phase II study of gemcitabine and split-dose cisplatin plus pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(28):3140-3148.
- [10] Sheng XN, Yan XQ, Wang L, et al. Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1):43-51.
- [11] Zhou L, Xu HY, Li SM, et al. Study RC48-C014: Preliminary results of RC48-ADC combined with toripalimab in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(Suppl 6):515.
- [12] Liang W, Ferrara N. The complex role of neutrophils in tumor angiogenesis and metastasis[J]. Cancer Immunol Res, 2016, 4(2):83-91.
- [13] Chang PH, Wu MH, Liu SY, et al. The prognostic roles of pre-treatment circulating tumor cells, circulating cancer stem-like cells, and programmed cell death-1 expression on peripheral lymphocytes in patients with initially unresectable, recurrent or metastatic head and neck cancer: an exploratory study of three biomarkers in one-time blood drawing[J]. Cancers, 2019, 11(4):540.
- [14] Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1):125.
- [15] Black AJ, Zargar H, Zargar-Shoshtari K, et al. The prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy[J]. Urol Oncol, 2020, 38(1):3.e17-3.e27.
- [16] Buisan O, Orsola A, Areal J, et al. Low pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts for good outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(1):145-151.
- [17] Dalpiaz O, Pichler M, Mannweiler S, et al. Validation of the pre-treatment derived neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma[J]. Br J Cancer, 2014, 110(10):2531-2536.
- [18] Li JZ, Cao DH, Huang Y, et al. The prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in bladder cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13:865643.
- [19] Murthy P, Zenati MS, Al Abbas AI, et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index (SII) after neoadjuvant therapy for patients with resected pancreatic cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(3):898-906.

(责任编辑:冉明会,曾 玲)