

其他泌尿系统肿瘤

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003317

NLR 及 PLR 对晚期尿路上皮癌免疫治疗疗效和预后的预测价值

陈荧野¹, 陈勇², 姜庆¹, 魏小杭¹, 孙伟²

(1. 重庆医科大学附属第二医院泌尿外科, 重庆 400010; 2. 重庆大学附属涪陵医院泌尿外科, 重庆 408000)

【摘要】目的:探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)对晚期尿路上皮癌免疫治疗疗效和预后的预测价值。**方法:**回顾性分析2019年9月至2022年7月接受过免疫检查点抑制剂治疗的晚期尿路上皮癌患者的临床资料,绘制受试者工作特征曲线,根据曲线下面积(area under the curve, AUC)筛选的最佳截断值分组,应用Kaplan-Meier生存分析比较组间生存差异,运用Cox模型进行多因素分析筛选出独立预测因素。**结果:**共纳入57例患者,经3周期免疫治疗后NLR较治疗前显著下降($P<0.001$),分别为 2.40 ± 1.08 和 3.05 ± 1.07 ;而治疗前后PLR无明显变化($P=0.402$),分别为 226.41 ± 111.70 和 246.97 ± 113.17 ;外周血中治疗前后NLR、PLR及NLR变化幅度的AUC分别为0.829 1($P=0.004$)、0.889 6($P<0.001$)、0.743 6($P=0.003$)、0.740 4($P<0.001$)、0.798 4($P<0.001$)。生存分析显示:治疗前NLR ≥ 3.17 (3.5个月 vs. 未达到, $P<0.001$)、治疗前PLR ≥ 284.40 (5.7个月 vs. 9.5个月, $P=0.011$)、治疗后NLR ≥ 2.41 (4.8个月 vs. 9.9个月, $P<0.001$)及NLR变化幅度 $<19.8\%$ (5.8个月 vs. 9.5个月, $P=0.004$)与较差的PFS相关,而一线免疫联合化疗具有更好的PFS(9.3个月 vs. 6.0个月, $P=0.006$),且联合治疗组NLR变化更为显著($P=0.034$)。Cox多因素分析表明治疗前NLR、NLR变化幅度及合并化疗与否是晚期尿路上皮癌免疫治疗PFS的独立预测因素($P<0.05$)。**结论:**治疗前高NLR及PLR水平预示着不良预后,一线免疫联合化疗能显著降低NLR,延长患者PFS,而NLR及其动态变化是晚期尿路上皮癌免疫治疗的独立预测因素。

【关键词】中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值;预测;免疫治疗;尿路上皮癌

【中图分类号】R737.14

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-04-22

Predictive value of NLR and PLR for outcome after immunotherapy in advanced urothelial carcinoma

Chen Yingye¹, Chen Yong², Jiang Qing¹, Wei Xiaohang¹, Sun Wei²

(1. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Urology, Chongqing University Fuling Hospital)

【Abstract】Objective: To explore the value of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in predicting the outcome after immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of patients with advanced urothelial carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors from September 2019 to July 2022. The patients were grouped according to the cut-off value derived from the area under the curve (AUC). The Kaplan-Meier method was used to compare the survival of the groups. A multivariable Cox model was used to determine independent predictive factors. **Results:** A total of 57 patients were included. After three cycles of immunotherapy, NLR was significantly decreased (pre-treatment 2.40 ± 1.08 vs. post-treatment 3.05 ± 1.07 , $P<0.001$). There was no significant change in PLR (pre-treatment 226.41 ± 111.70 vs. post-treatment 246.97 ± 113.17 , $P=0.402$). The AUC values of pre-NLR, post-NLR, pre-PLR, post-PLR, and delta-NLR (change in NLR) were 0.829 1 ($P=0.004$), 0.889 6 ($P<0.001$), 0.743 6 ($P=0.003$), 0.740 4 ($P<0.001$), and 0.798 4 ($P<0.001$), respectively. The survival analysis showed that pre-NLR ≥ 3.17 (3.5 months vs. not achieved, $P<0.001$), pre-PLR ≥ 284.40 (5.7 months vs. 9.5 months, $P=0.011$), post-NLR ≥ 2.41 (4.8 months vs. 9.9 months, $P<0.001$), and delta-NLR $<19.8\%$ (5.8 months vs. 9.5 months, $P=0.004$) were significantly associated with a poorer PFS; first-line immunotherapy combined with chemotherapy produced a better PFS (9.3 months vs. 6.0 months, $P=0.006$), and NLR change was significantly greater in

作者简介:陈荧野, Email:1107325585@qq.com,

研究方向:尿路上皮癌免疫治疗。

通信作者:陈勇, Email:93404840@qq.com。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230824.0908.004>

(2023-08-25)

patients with combined treatment ($P=0.034$). The multivariable Cox analysis showed that pre-NLR, delta-NLR, and whether chemotherapy was combined were independent predictors of PFS after immunotherapy in advanced urothelial carcinoma ($P<0.05$). **Conclusion:** High levels of NLR and PLR before treatment indicate a poor prognosis. First-line immunotherapy combined with chemotherapy can reduce NLR and prolonging patients' PFS. NLR and its change are independent predictors of outcome after immunotherapy in advanced urothelial carcinoma.

[Key words] neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; prediction; immunotherapy; urothelial carcinoma

尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)是泌尿外科常见恶性肿瘤之一,具有较高发病率及高复发率,5年生存率仅5%^[1]。炎症反应与肿瘤免疫密切相关,炎症细胞可通过一系列炎症介质,调节肿瘤微环境中的免疫细胞活性,导致机体免疫状态失调^[2],在外周血中主要表现为各种炎症细胞的水平及比值发生改变。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)被证实与多种实体肿瘤免疫治疗疗效和预后相关^[3-4],但在接受了免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗的晚期尿路上皮癌患者中预后价值仍不明确,因此本研究就此进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2019年7月至2022年7月经ICIs治疗的局部晚期或转移性UC患者的临床资料。纳入标准:①病理确诊为尿路上皮癌,分期为ⅢB~Ⅳ期不可手术或术后复发转移的晚期UC患者;②具备完善的CT、MRI等评估肿瘤分期的影像学检查及实验室检查,具有可测量病灶;③治疗期间至少每3周期复查CT或MRI;预期生存时间>3个月。排除标准:①合并血液系统疾病、免疫系统疾病或其他恶性肿瘤等;②既往长期使用过激素或造血因子治疗;③合并近期感染或严重骨髓抑制;④之前运用化疗或免疫治疗行新辅助治疗。

1.2 治疗方法

免疫治疗组:接受特瑞普利单抗(每隔21 d 240 mg 静脉滴注)或替雷利珠单抗(每隔21 d 200 mg 静脉滴注),至少3个周期。免疫治疗联合化疗组:接受上述免疫治疗同时联合顺铂(每隔21 d 80 mg/m² 静脉滴注)及吉西他滨(每隔21 d 1 000 mg/m² 静脉滴注),至少3个周期,直至患者出现疾病进展、无法耐受的不良反应或死亡。

1.3 分析指标

1.3.1 临床资料收集 患者一般资料如性别、年龄、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)

评分、病理分型、TNM分期、治疗方案等;临床资料包括免疫治疗前后的血常规及治疗期间的影像学检查。

1.3.2 观察指标 免疫治疗前后的NLR分别为Pre-NLR、Post-NLR,免疫治疗前后的PLR,分别为Pre-PLR、Post-PLR,以及其变化幅度,即 $(\text{Pre-NLR}-\text{Post-NLR})/\text{Pre-NLR}$ 、 $(\text{Pre-PLR}-\text{Post-PLR})/\text{Pre-PLR}$,分别记作Delta-NLR、Delta-PLR;依照实体肿瘤疗效评价标准1.1(RECIST 1.1),根据影像学分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。远期疗效仅对无进展生存时间(progression free survival, PFS)进行观察。

1.4 统计学处理

采用GraphPad Prism 9.4软件行统计学分析。计数资料采用 n 形式表示,组间比较采用卡方检验;计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,根据曲线下面积选取的最佳截断值将患者分组,应用Kaplan-Meier生存分析及log-rank检验比较组间生存差异, Cox模型进行多因素分析筛选出独立预测因素,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基线特征

共入组57例患者,其中男性44例,女性13例;年龄为 (64.6 ± 10.3) 岁(46~82岁),见表1;包括48例膀胱癌及9例尿路上皮癌,TNM分期均为ⅢB~Ⅳ期;既往有根治性肿瘤切除史的有20例,未行根治性手术的有37例;其中28例患者同期使用了GC方案化疗,29例因铂类化疗不耐受仅行单免疫治疗。

2.2 免疫治疗前后NLR、PLR变化及其ROC曲线

免疫治疗后Post-NLR(2.40 ± 1.08)较Pre-NLR(3.05 ± 1.07)明显下降($P<0.001$),而Post-PLR(246.97 ± 113.17)同Pre-PLR(226.41 ± 111.70)无明显变化($P=0.402$)。根据3个周期免疫治疗后患者的生存状态分为进展组和无进展组来绘制ROC曲线(图1),依据AUC筛选出各组最佳截断值,

表 1 57 例晚期 UC 患者的基线特征 (n, %)

项目	例数
性别	
男	44(77.2)
女	13(22.8)
年龄/岁	
≤65	28(49.1)
>65	29(50.9)
肿瘤位置	
膀胱	48(84.2)
上尿路	9(15.8)
根治性手术史	
有	20(35.1)
无	37(64.9)
TNM 分期	
ⅢB	19(33.3)
Ⅳ	38(66.7)
ECOG 评分	
0~1	39(68.4)
2	18(31.6)
吸烟史	
有	27(47.4)
无	30(52.6)
合并化疗	
有	28(49.1)
无	29(50.9)

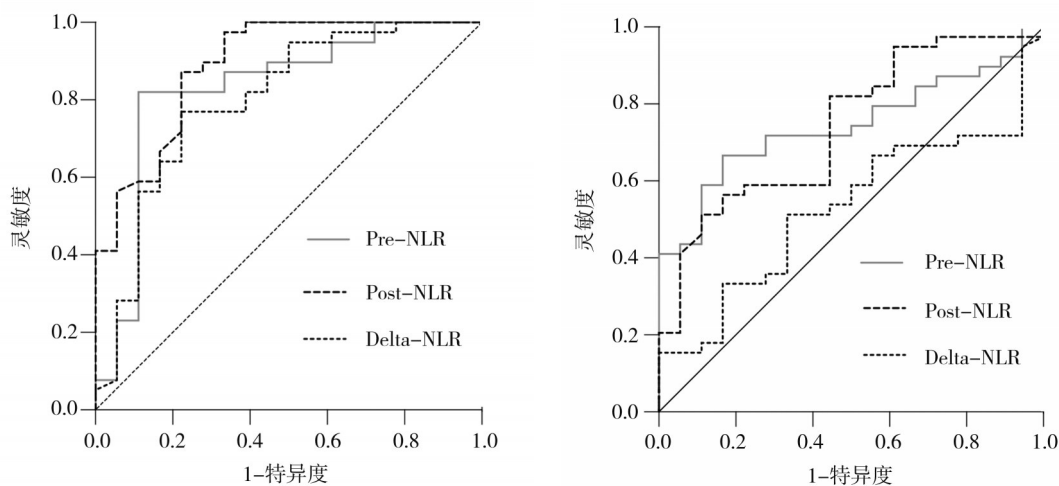
见表 2。因此研究依照 Pre-NLR \geq 3.170、Pre-PLR \geq 284.400、Post-NLR \geq 2.410 和 Delta-NLR \geq 0.198 将其分为 2 组。

2.3 高 NLR、PLR 及其动态变化与患者临床特征关系

高 Pre-NLR、高 Pre-PLR 与 3 个周期后疾病进展有显著关系 ($P<0.001$ 、 $P=0.001$)，见表 3。同样高 Post-NLR、低 Delta-NLR 的晚期 UC 患者表现出更差的预后 ($P<0.001$ 、 $P=0.031$)，而一线免疫联合化疗的 Delta-NLR 较纯免疫治疗变化显著，差异有统计学意义 ($P=0.034$)，见表 4，各组间性别、年龄、根治性手术史、吸烟史、肿瘤位置、分期、ECOG 评分等差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.4 晚期 UC 免疫治疗的影响因素

统计晚期 UC 患者疾病进展的危险因素，将其纳入单因素分析，结果显示：Pre-NLR、Pre-PLR、Post-NLR、Delta-NLR、肿瘤分期及合并化疗与否等为晚期 UC 免疫治疗后疾病进展的危险因素 ($P<0.05$)，其中 Pre-NLR \geq 3.17 ($P<0.001$)、Pre-PLR \geq 284.40 ($P=0.011$)、Post-NLR \geq 2.41 ($P<0.001$) 及 Delta-NLR $<$ 19.8% ($P=0.004$) 与较差的 PFS 相关，而一线免疫联合化疗具有更好的 PFS ($P=0.007$)，见表 5。将上述有意义的危险因素纳入多因素分析，结果显示 Pre-NLR、Delta-NLR、合并化疗与否是晚期 UC 免疫治疗 PFS 的独立预测因素 ($P<0.05$)。



A. Pre-NLR、Post-NLR 及 Delta-NLR 的 ROC 曲线

B. Pre-PLR、Post-PLR 及 Delta-PLR 的 ROC 曲线

图 1 免疫治疗前后 NLR、PLR 及其动态变化的 ROC 曲线

表 2 NLR、PLR 及其动态变化的诊断价值

项目	截断值	灵敏度/%	特异度/%	AUC	95%CI	P 值
Pre-NLR	3.170	82.0	88.9	0.829 1	0.698 9~0.959 2	<0.001
Pre-PLR	284.400	66.7	83.3	0.743 6	0.617 8~0.869 4	0.003
Post-NLR	2.410	87.2	77.8	0.889 6	0.796 8~0.983 4	<0.001
Post-PLR	219.200	51.3	88.9	0.740 7	0.605 8~0.875 7	0.004
Delta-NLR	0.198	76.9	77.8	0.798 4	0.664 8~0.932 1	<0.001
Delta-PLR	-	-	-	0.529 2	0.376 2~0.682 2	0.725

表 3 高 Pre-NLR 及高 Pre-PLR 与临床特征关系 (n)

项目	例数	高 Pre-NLR 组	χ^2 值	P 值	高 Pre-PLR 组	χ^2 值	P 值
性别			0.236	0.627		1.040	0.308
男	44	17			20		
女	13	6			8		
年龄/岁			0.847	0.358		0.160	0.689
≤ 65	28	13			13		
> 65	29	10			15		
肿瘤位置			-	0.461		-	0.285
膀胱	48	18			22		
上尿路	9	5			6		
手术史			1.190	0.275		0.009	0.922
有	20	10			10		
无	37	13			18		
TNM 分期			0.911	0.340		0.186	0.708
III B	19	6			10		
IV	38	17			18		
ECOG 评分			0.183	0.669		3.240	0.072
0~1	39	15			16		
2	18	8			12		
吸烟史			0.234	0.629		0.849	0.357
有	27	10			15		
无	30	13			13		
合并化疗			3.170	0.074		2.131	0.144
有	28	8			11		
无	29	15			17		
疾病进展			14.500	<0.001		14.190	0.001
CR	4	1			2		
PR	15	3			3		
SD	20	3			8		
PD	18	16			15		

3 讨论

多种研究证实,细胞炎症反应与多种肿瘤免疫治疗预后相关^[5]。有研究发现在免疫治疗优势组的小鼠中发现了中性粒细胞在肿瘤组织中聚集,富集程度与不良预后相关。当然中性粒细胞也在抗肿瘤免疫治疗中起着正向作用,该团队发现在 T 细胞攻击肿瘤过程中可同时激活中性粒细胞,而这部分中性粒细胞具有完全治愈肿瘤的潜能^[6-7]。血小板同样在肿瘤免疫逃逸中起重要作用,肿瘤细胞表面的程序性死亡配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 蛋白依赖于纤连蛋白 1、整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 、血小板 GPIIb/IIIa 等迁移至血小板表面,而血小板 PD-L1 具有抑制 CD4 和 CD8 T 细胞的能力^[8]。淋巴细胞在抗

肿瘤免疫治疗中尤为关键,程序性死亡受体 1 (programmed death receptor-1, PD-1) 抑制剂可解除 PD-1/PD-L1 信号通路对免疫系统的抑制作用,上调体内 T 淋巴细胞数量及活性,恢复机体的 T 细胞抗肿瘤反应^[9]。中性粒细胞、血小板及淋巴细胞广泛参与肿瘤免疫治疗过程,因此外周血中 NLR、PLR 水平是预测肿瘤免疫治疗疗效的理想指标。

Tural D 等^[10]在研究阿特珠单抗治疗转移性 UC 的预后因素中发现,NLR >3 和肾小球滤过率 <60 mL/min 可用于预测转移性 UC 患者的不良预后,这与本研究结果一致。且本研究认为相较于 Post-NLR、Pre-PLR、Delta-NLR, Pre-NLR 诊断价值更优 (灵敏度 82.0%, 特异度 88.9%)。但陈杰翔等^[11]认为,膀胱尿路上皮癌术前高 NLR 组 (NLR >3.187)、高 PLR 组 (PLR >141.07) 患者的肿瘤病理分期越晚,存在局部

表 4 高 Post-NLR 及低 Delta-PLR 与临床特征关系 (n)

项目	例数	高 Post-NLR 组	χ^2 值	P 值	低 Delta-NLR 组	χ^2 值	P 值
性别			0.199	0.655		0.084	0.772
男	44	14			15		
女	13	5			5		
年龄/岁			0.140	0.708		0.009	0.922
≤ 65	28	10			10		
> 65	29	9			10		
肿瘤位置			-	0.463		-	0.253
膀胱	48	15			15		
上尿路	9	4			5		
手术史			0.039	0.844		0.350	0.554
有	20	7			6		
无	37	12			14		
TNM 分期			0.362	0.463		0.154	0.695
III B	19	5			6		
IV	38	14			14		
ECOG 评分			-	1.000		0.167	0.683
0~1	39	13			13		
2	18	6			7		
吸烟史			1.267	0.260		0.086	0.770
有	27	7			10		
无	30	12			10		
合并化疗			3.510	0.061		4.508	0.034
有	28	6			6		
无	29	13			14		
疾病进展			23.700	< 0.001		8.875	0.031
CR	4	1			1		
PR	15	2			2		
SD	20	2			6		
PD	18	14			11		

表 5 晚期 UC 免疫治疗 PFS 的影响因素

项目	截断值	中位 PFS/月			Cox 多因素分析		
		高值/阳性组	低值/阴性组	P	HR	95%CI	P
Pre-NLR	3.170	3.5	未达到	< 0.001	42.91	8.24~223.52	< 0.001
Pre-PLR	284.400	5.7	9.5	0.011	2.41	0.91~6.37	0.076
Post-NLR	2.410	4.8	9.9	< 0.001	0.29	0.06~1.35	0.116
Delta-NLR	0.198	9.5	5.8	0.004	4.09	1.31~12.74	0.015
分期	-	8.5	9.0	0.796	1.05	0.41~2.70	0.914
合并化疗	-	9.3	6.0	0.007	0.22	0.08~0.59	0.003

浸润及远处转移可能性更大,这提示肿瘤分期仍是决定 UC 预后的关键因素,但本研究纳入人群均为局部晚期或转移性 UC 患者,与陈杰翔等^[11]研究对象有所不同。本研究中晚期 UC 患者经 3 周期免疫治疗后 NLR 下降明显,这可能由于 PD-1 抑制剂通过上调了体内活化 T 细胞数量,同时 PD-1 抑制剂可能

通过改善机体炎症反应来降低中性粒细胞水平,从而引起 NLR 的相对变化。研究进一步分析了 NLR 变化幅度对晚期 UC 免疫治疗预后的预测价值,可见高 Delta-NLR 组患者预后更佳。本研究分析中性粒细胞主要代表了体内炎症反应,而淋巴细胞主要体现机体的细胞免疫功能,因此变化幅度更大的群

体可能会有更好的临床获益^[12]。针对于 PLR 与免疫治疗的关系,研究证实小细胞肺癌中,具有较高基线水平的 PLR (PLR>190) 患者与较低的 PFS 相关,并且 PLR 持续升高预示着更差的 PFS^[13]。但值得注意的是,本研究结果表明免疫治疗前后 PLR 无显著变化,先前研究认为免疫治疗后血小板仍在增殖^[14],同时 PD-1 抑制剂又改变了 T 细胞的负性调节而引起淋巴细胞增加,因此可能存在 PLR 的动态平衡。本研究结果进一步显示 Pre-NLR \geq 3.170、Pre-PLR \geq 284.400、Post-NLR \geq 2.410 及 Delta-NLR $<$ 0.198 与较差的 PFS 相关,Cox 多因素分析表明 Pre-NLR、Delta-NLR、合并化疗与是否是晚期 UC 免疫治疗 PFS 的独立预测因素。值得注意的是,虽然本研究免疫治疗药物有所不同,但在研究结果方面却具有一致性,这可能与作用靶点一致有关。同时,化疗可能会影响外周血指标。本研究发现一线联合化疗的 NLR 变化更为显著,且具有更好的 PFS,这提示一线化疗作为一种“诱导疗法”,可能会降低患者 NLR 水平并对后续的免疫治疗产生影响。

综上所述,NLR、PLR 及其动态变化与晚期 UC 免疫治疗疗效和预后具有一定相关性,这与先前研究一致^[15-16]。但本研究样本量有限,且外周血炎症指标在临床实践中往往受诸多因素影响,尽管本研究排除了感染、骨髓抑制及血液系统疾病的混杂因素,仍可能存在非医疗因素的影响,导致文章结果存在偏倚。因此,单一炎症指标来预测肿瘤免疫治疗预后可能有待商榷,但仍可将 NLR、PLR 与 PD-L1、肿瘤突变负荷等相结合,来进一步预测晚期 UC 免疫治疗的疗效与预后。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Nakamura K, Smyth MJ. Targeting cancer-related inflammation in the era of immunotherapy[J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(4):325-332.
- [3] Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and Meta-analyses of observational studies[J]. BMC Med, 2020, 18(1):360.
- [4] Kartolo A, Holstead R, Khalid S, et al. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in prognosticating immunotherapy efficacy[J]. Immunotherapy, 2020, 12(11):785-798.
- [5] Valero C, Lee M, Hoen D, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):729.
- [6] Gungabeesoon J, Gort-Freitas N A, Kiss M, et al. A neutrophil response linked to tumor control in immunotherapy[J]. Cell, 2023, 186(7):1448-1464.
- [7] Hirschhorn D, Budhu S, Kraehenbuehl L, et al. T cell immunotherapies engage neutrophils to eliminate tumor antigen escape variants[J]. Cell, 2023, 186(7):1432-1447.
- [8] Hinterleitner C, Strähle J, Malenke E, et al. Platelet PD-L1 reflects collective intratumoral PD-L1 expression and predicts immunotherapy response in non-small cell lung cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):7005.
- [9] Boussioutis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway[J]. N Engl J Med, 2016, 375(18):1767-1778.
- [10] Tural D, Ölmez ÖF, Sümbül AT, et al. Prognostic factors in patients with metastatic urothelial carcinoma who have treated with Atezolizumab[J]. Int J Clin Oncol, 2021, 26(8):1506-1513.
- [11] 陈杰翔, 廖大忠. 血小板淋巴细胞比率、中性粒细胞淋巴细胞比率及血脂水平在膀胱尿路上皮癌中的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(6):1172-1177.
- [12] Chen JX, Liao DZ. Expression and clinical significance of PLR, NLR and blood lipid levels in bladder urothelial carcinoma[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2020, 40(6):1172-1177.
- [13] Rojo F, Corassa M, Mavroudis D, et al. International real-world study of DLL3 expression in patients with small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2020, 147:237-243.
- [14] Shen XB, Wang Y, Shan BJ, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) during etoposide-based first-line treatment in small cell lung cancer patients[J]. Cancer Management and Research, 2019, 11:8965-8975.
- [15] Kadono Y, Kawaguchi S, Nohara T, et al. Blood cell count biomarkers predicting efficacy of pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma[J]. Anticancer Research, 2021, 41(3):1599-1606.
- [16] Uchimoto T, Nakamura K, Komura K, et al. Prognostic value of the fluctuation in the neutrophil-lymphocyte ratio at 6 weeks of pembrolizumab treatment is specific to the clinical response in metastatic urothelial carcinoma[J]. Urology Oncology, 2022, 40(7):344.e11-344.e17.
- [17] Kobayashi T, Ito K, Kojima T, et al. Pre-pembrolizumab neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts the efficacy of second-line pembrolizumab treatment in urothelial cancer regardless of the pre-chemo NLR[J]. Cancer Immunology Immunotherapy, 2022, 71(2):461-471.

(责任编辑:冉明会,曾玲)