

# 术前血液中性粒细胞淋巴细胞比值和球蛋白与上尿路尿路上皮癌预后相关性研究进展

艾克拜尔江·卡米力, 木拉提·热夏提\*

新疆医科大学第一附属医院泌尿外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年5月28日; 发布日期: 2023年6月7日

## 摘要

上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)是比较罕见但恶性程度较高的, 起源于上尿路尿路上皮的恶性肿瘤, 其发病率约占尿路上皮癌的5%~10%。近年来UTUC发病率呈上升趋势, 由于其术后复发转移风险较高, 接受外科手术治疗后的患者预后仍然不是很理想。相比于传统的预后预测模型, 能够捕捉肿瘤行为和反映侵袭性的血液生物标志物可以术前获取, 创伤性小, 能够为UTUC患者术前干预、术后治疗及随访提供依据。本综述概述了血液中性粒细胞淋巴细胞比值和球蛋白与UTUC患者预后相关研究的进展。

## 关键词

上尿路尿路上皮癌, 中性粒细胞淋巴细胞比值, 球蛋白, 预后

## Research Progress in the Correlation between Preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio and Globulin in Blood and Prognosis of Upper Urinary Tract Epithelial Carcinoma

Kamili-Aikebaierjiang, Mulati-Rexiati\*

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: May 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 28<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 7<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 艾克拜尔江·卡米力, 木拉提·热夏提. 术前血液中性粒细胞淋巴细胞比值和球蛋白与上尿路尿路上皮癌预后相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 8934-8940. DOI: 10.12677/acm.2023.1361250

## Abstract

Upper urinary tract epithelial carcinoma (UTUC) is a relatively rare but highly malignant tumor originating from the upper urinary tract epithelium, and its incidence rate accounts for about 5%~10% of urinary tract epithelial carcinoma. In recent years, the incidence rate of UTUC is on the rise. Because of its high risk of recurrence and metastasis after surgery, the prognosis of patients receiving surgical treatment is still not ideal. Compared to traditional prognostic prediction models, blood biomarkers that can capture tumor behavior and reflect invasiveness can be obtained preoperative with minimal trauma, providing a basis for preoperative intervention, post-operative treatment, and follow-up in patients with UTUC. This review summarizes the progress of research on the relationship between blood neutrophil lymphocyte ratio, globulin, and prognosis in patients with UTUC.

## Keywords

Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Globulin, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

UTUC 是指从肾内收集系统(包括肾盂, 漏斗和肾盏)到输尿管远端, 发生在尿路上皮的恶性肿瘤。尽管其与膀胱癌都在泌尿系统中发展, 但两者在生物学和临床行为方面有一定的差异, 对治疗有不同的反应[1]。肿瘤的发病原因包含内因(遗传和突变)和外因(环境, 吸烟, 镇痛药, 辐射等), 在西方国家, UTUC 发病率较低, 仅占尿路上皮癌的 5%~10%, 诊断时平均年龄在 68~73 岁之间, 男性发病率高于女性, 以吸烟和接触芳香胺类毒物为主要病因危险因素, 吸烟使患者罹患 UTUC 概率明显增加, 并且跟吸烟数量、年限也存在关联, 另外接触芳香胺类毒物后, 这些物质通过尿液排出, 导致慢性肾小管间质炎症, 使尿路上皮暴露于致癌物, 发生 UTUC 的风险也会增高[2]。在国内大多数 UTUC 患者病因与服用含有马兜铃酸(aristolochic acids, AA)的药物或食物有密切关系, 研究表明 AA 可以与 DNA 结合形成 AA-DNA 结合物, 结合物可存在于尿路上皮细胞内, 引起相关基因突变, 导致不可逆性肾小管损伤及肾间质纤维化, 最终发展成肾衰竭, 从而提高癌变的可能性[3]。2018 年 UTUC 诊断和治疗中国专家共识中称 32 家中心住院患者的初步调查结果显示, UTUC 患者占尿路上皮癌的 9.3%~29.9% [4], 明显高于西方国家。此外有研究报道国内肾盂癌和输尿管癌发病率无明显差异, 在国外肾盂内肿瘤比输尿管病变更常见, 与肾盂癌相比, 输尿管肿瘤的预后往往更差, 局部复发和死亡的风险更高[5] [6]。根治性肾输尿管切除术加膀胱袖带切除术是治疗局限性 UTUC 的外科金标准, 手术范围包括肾、输尿管、输尿管开口处的部分膀胱, 并进行局部淋巴结清扫术, 对低风险 UTUC, 手术耐受性差, 孤立肾, 肾功能损伤以及拒绝行根治术的高危 UTUC 患者可以行保留肾脏手术, 例如节段性输尿管切除术, 内窥镜消融术[7]。非手术治疗包括局部化疗、全身化疗、免疫治疗等。尽管对 UTUC 的认识不断深入, 诊断和治疗观念也逐渐提升, 但是 UTUC 患者根治术后的转移和复发率仍然较高; 有关文献报道在 70%的病例中病理分级属于高级别, 并且 10%~36%的病例并发原位癌, 在诊断时, 60%的病例已有局部进展, 7%的病例有远处转移, 20%病例并

发膀胱癌[7]。术后最常见的复发部位是膀胱, 约占 15%~50%, 对侧上尿路复发者约占 2%~6%; 早期的 UTUC 患者生存率接近 90%, 而晚期的, 淋巴结转移的患者生存率则低于 30% [3] [8]。因此, 对 UTUC 患者尽早进行干预, 提供积极、个体化的治疗是非常有必要的。为了改善 UTUC 的肿瘤学结果, 指导临床决策, 目前已经建立了比较公认的预后模型比如肿瘤分期、分级、坏死、伴发原位癌、淋巴血管浸润等, 然而这些因素主要依赖于术后的明确病理结果。此外, 尽管采用了计算机断层扫描、核磁共振成像等现代成像技术, 依旧很难实现预后的准确性。基于血液的生物标志物是各种恶性肿瘤的预后预测因子, 这些标志物在肿瘤的发生、发展中起关键作用。有指南建议把中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)作为 UTUC 患者咨询的风险因素, 其他血液标志物比如白蛋白、纤维蛋白原、球蛋白、血红蛋白等可能对预后预测价值[9]。

## 2. 恶性肿瘤和肿瘤微环境

肿瘤是指在各种复杂因素的作用下以细胞的异常增殖为特征的一类疾病, 具有不同的生物学行为和临床表现。恶性肿瘤是目前对人类健康危害最大的疾病之一, 其发病机制复杂, 早期诊断困难, 发展迅速, 严重威胁着人类生命安全和生活质量。近年来, 我国癌症发病率, 死亡率呈持续上升趋势, 成年人口规模的增加, 人口老年化和风险因素暴露的累计让我国癌症预防方面面临着新的挑战。在我国男性最常见癌症是肺癌, 女性则是乳腺癌。有文献报道 2020 年全球共有 19,292,789 例癌症病例和 9,958,133 例癌症死亡病例, 并预测 2022 年我国将有 4,820,000 新确诊癌症病例和 3,210,000 例癌症死亡病例。其中肺癌, 肝癌, 胃癌, 食道癌和结直肠癌为主要的癌症死亡原因[10]。肿瘤微环境是指癌症细胞自身所在的内环境, 一个复杂的综合系统, 肿瘤细胞通过与相邻的细胞和非细胞成分相互作用, 形成炎症肿瘤微环境。其不仅包括肿瘤细胞, 还包括肿瘤所在组织正常细胞, 血管内皮细胞, 成纤维细胞, 免疫和炎症细胞, 细胞外基质, 细胞因子及趋化因子等组分。这些组分在肿瘤的发生, 发展, 转移以及复发当中起重要的作用。肿瘤细胞由个别体细胞发生变异而产生, 逃脱免疫监视, 从而达到快速增殖的目的。其通过分泌细胞因子, 代谢产物等生化分子调控细胞之间信号转导, 免疫功能, 并塑造一个相对缺氧, 酸性的微环境, 阻断免疫细胞的抗肿瘤反应, 免疫细胞也通过特殊的代谢方式满足自身需求, 发挥抗肿瘤或免疫抑制的功能[11]。当前癌症相关炎症被认为肿瘤的第七个生物学特征, 有关研究已报道炎症介质, 炎症相关基因多态性, 细胞免疫和癌变之间存在病理生理关系, 癌症相关慢性炎症与恶性肿瘤相互作用, 通过不同的机理干扰内环境的稳定性, 影响恶性肿瘤的各个阶段如病理分期, 进展以及预后。关于特异性免疫和炎症细胞在上皮细胞的恶性转化中如何发挥作用, 可能有两种可能性; 第一种是肿瘤影响免疫反应, 使之变成有益于肿瘤进展的炎症, 比如活性氧, 细胞因子等可以促进肿瘤生长。第二种则是组织损伤引起的慢性炎症会加强细胞增殖能力, 与其他致癌危险因素相互协调, 促进组织细胞向肿瘤细胞转化[12]。肿瘤的发生是一个极其复杂的过程, 需要内在和外在因素共同决定如基因组突变, 细胞异常增生, 上皮间质转化, 逃避免疫监视等。机体发生慢性炎症反应后, 淋巴细胞, 肿瘤相关巨噬细胞, 成纤维细胞等炎症细胞聚集在炎症部位并释放相关细胞因子进一步诱导免疫反应和细胞增生, 提高组织再生能力并重塑细胞外基质, 另外慢性炎症还能通过激活原癌基因来诱导肿瘤的发生。新的研究表明, 高表达的细胞因子, 生长因子和蛋白酶也会引起细胞 DNA 损伤并阻碍 DNA 修复反应, 从而提高基因组不稳定性, 帮助肿瘤进展[13]。此外有文献证实高水平白细胞介素-6 (IL-6)也预示着炎症与恶性肿瘤进展之间的密切关系[14]。IL-6 是多功能性的细胞因子, 参与炎症反应, 造血, 肿瘤的发生等途径, 由肿瘤细胞, 适应性免疫细胞, 单核细胞, 血管内皮细胞产生。其可以通过不同信号通道促进癌细胞发育和转移扩散[14]。总的来说, 慢性炎症在肿瘤的发生发展, 侵袭转移中扮演着重要角色, 与其相关研究具有重要意义, 可以为肿瘤的针对性治疗和术后随访提供新的策略。

### 3. 中性粒细胞与淋巴细胞比值

中性粒细胞是血液中最丰富的粒细胞类型, 约占所有白细胞的 50%~70%, 其来源于骨髓, 细胞核呈分叶形或杆状, 充当宿主抵抗病原体的第一道防线, 具有趋化, 吞噬和杀菌作用。炎症和肿瘤之间的联系早就被研究者发现, 中性粒细胞作为慢性炎症的重要成分对肿瘤发生发展也起关键性作用。外周血中的中性粒细胞大致可分为四种亚群, 包括未成熟低密度中性粒细胞, 成熟低密度中性粒细胞, 成熟的高密度中性粒细胞和肿瘤相关中性粒细胞[15]。Fridlender 等人在研究中证实肿瘤相关中性粒细胞具有不同的分化状态, 可分为抑制肿瘤表型(N1 表型)和促进肿瘤表型(N2 表型)。N1 表型主要通过表达高水平免疫激活因子, 趋化因子, 较低水平的精氨酸和较强的肿瘤细胞杀伤能力来起抗肿瘤作用, N2 表型则通过产生血管生成因子, 基质降解酶来促进肿瘤生长和转移, 并抑制抗肿瘤反应。然而大多数未经治疗的肿瘤中, 肿瘤相关中性粒细胞可能具有 N2 表型, 因此有益于肿瘤发展和免疫抑制[16]。此外, 有文献报道中性粒细胞可聚集在术后伤口部位, 与癌前细胞相互作用, 为其增殖提供帮助, 这可能与肿瘤切除术后的复发颇为相关。长期接受抗炎药(比如阿司匹林)治疗的患者出现结肠癌的概率可能较低, 给乳腺癌术后的患者服用酮咯酸等抗炎药也可以降低复发率, 这些证据可以客观证明持续性慢性炎症对肿瘤的影响[17]。淋巴细胞由淋巴器官产生, 是机体免疫应答功能的重要组成成分, 按其表面分子和功能的不同被分为 T 淋巴细胞, B 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞), 成熟的 T 淋巴细胞又可被分为 CD4+和 CD8+T 淋巴细胞。微环境中淋巴细胞对肿瘤进展的影响因其种类和功能的不同而表现出抑制或促进作用[18]。免疫细胞表面的受体与相应的配体结合后, 可能会抑制淋巴细胞活性从而降低机体免疫功能, 肿瘤细胞可能利用这种机制使淋巴细胞失活, 提高自身存活率[19]。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)通常是肿瘤免疫浸润的主要细胞, 包括不同比例的 CD3+CD4+和 CD3+CD8+T 细胞, 其功能状态与恶性肿瘤总生存期和预后显著相关[20], 被认为多种恶性肿瘤的预测因子, 包括肾癌, 乳腺癌, 卵巢癌, 黑色素瘤, 肺癌等[21]。NLR 是应急和全身炎症的有效指标, 代表中性粒细胞水平与淋巴细胞水平的动态平衡状态, 高水平 NLR 提示中性粒细胞依赖性炎症反应增强而淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫应答减弱, 平衡状态向有益于肿瘤进展的方向发展。其对恶性肿瘤预后的影响已被广泛探讨, 被认为对多种恶性肿瘤的预后具有独立预测作用, 可用于肿瘤风险分层, 监测肿瘤的治疗(包括生物和免疫检查点抑制剂治疗)以及随访。最新一项关于肝癌预后相关的荟萃分析中报道称高水平的术前 NLR 值与肝癌患者不良结果之间存在相关性, 该分析中包含 123 项研究 NLR 与患者生存率之间相关性的研究, 72 项评估 NLR 与肿瘤复发之间的相关性的研究, 21 项评估了 NLR 与肿瘤行为之间的相关性[22]。Vartolomei 等人一项包括 2477 名 UTUC 患者的多机构队列研究中证实术前高水平 NLR 与患者更晚肿瘤分期, 淋巴血管侵犯, 淋巴结转移和肿瘤坏死有关, 是淋巴结转移, 肌肉浸润的独立预测因子( $p < 0.001$ ), 与 NLR 正常患者相比具有更差的癌症特异性生存率和无进展生存率[23]。还有文献报道了 NLR 值升高与 UTUC 患者术后膀胱内复发有关, 该研究包含 362 名 UTUC 患者, 其中 103 名患者膀胱内复发, 研究者联合应用术前 NLR 值和肾小球滤过率评估对膀胱复发的影响, 结果显示高 NLR 值和较低肾小球滤过率是术后膀胱内复发的危险因素[24], 跟较差的无复发生存率有关。Shao 等人的一篇文献里对 10,339 名 UTUC 患者相关资料进行了荟萃分析, 也证实了术前 NLR 升高与患者预后不良之间存在显著联系[25]。另外, 术前高 NLR 值与膀胱癌, 结直肠癌, 子宫内膜癌, 肾细胞癌等恶性肿瘤不良预后之间的相关性也被报道[26] [27] [28]。

### 4. 球蛋白

人体血浆中的蛋白质由白蛋白, 球蛋白和其他微量蛋白组成, 其中球蛋白约占总蛋白值的 33%左右, 正常值为 20~35 g/L, 其种类较多, 包括  $\alpha$  球蛋白,  $\beta$  球蛋白,  $\gamma$  球蛋白以及免疫球蛋白等, 与机体的免



疫功能密切相关。众所周知, 球蛋白水平不仅与机体营养状况有关, 而且作为炎症标志物参与各种免疫应答和慢性炎症[29]。一些慢性炎症和感染, 肝脏疾病, 自身免疫性疾病, 恶性疾病都可以升高血浆球蛋白值。球蛋白水平升高可归因于急性期蛋白, 免疫球蛋白和其他血清蛋白累计增加的结果, 这些变化代表机体炎症状态, 然而癌症患者的疾病进展不仅取决于肿瘤特征, 还取决于宿主炎症反应。因此白蛋白, 球蛋白以及两者比值被认为多种恶性肿瘤预后的预测因素[30]。钟丽婷等人一项包括 127 例鼻咽癌患者的回顾性研究中表明术前高水平球蛋白值是肿瘤无进展生存率的独立预测因子[31]。还有文献也报道了高血清球蛋白与更差的癌症特异性生存率有关, 是肝细胞癌术后患者的预后风险因素[32]。此外球蛋白在直肠癌和胃癌患者中预测价值也被相继证实[33] [34]。白蛋白和球蛋白比值对各种恶性肿瘤预后的影响早就开始引起研究者的注意, 研究者认为白球蛋白比值是更有力的预测指标。一项包含 296 例根治性膀胱切除术后患者的临床研究中表明高白蛋白球蛋白比值与更好癌症特异性生存率和无复发生存率有关, 调整混杂因素后仍是预后的独立危险因子[30]。Jeong 等人也验证了该观念, 并表示低白球蛋白比例组患者的晚期肿瘤更多[35]。最近一项多中心回顾性研究中证实了白球蛋白比率与非转移性前列腺癌之间的相关性, 该研究中包括 742 名根治性前列腺癌切除术后的患者, 结果提示较低的白球蛋白比值患者具有更高的肿瘤分期( $\geq$ PT3)和侵袭性病理评分(Gleason 评分  $\geq$  8), 是不良病理结果的独立预测因素[36]。白球蛋白比值对 UTUC 预后的影响也被广泛探讨, 一项对 620 例根治性肾输尿管切除术后患者进行的研究中提示, 低白蛋白球蛋白比值与较差病理特征和不良生存有关[37]。此外, 在其他恶性肿瘤中的预测价值也被报道, 研究者认为其与癌症进展, 较差的病理特征和不良预后有关[38] [39]。

## 5. 结论

综上所述, 慢性炎症在恶性肿瘤的发生发展以及预后当中扮演重要角色。NLR 和球蛋白作为机体免疫和炎症反应的参与者影响肿瘤病理特征, 复发转移以及预后, 并且获取方法简单, 经济适用, 作为生物标志物有益于预测肿瘤患者预后, 为肿瘤诊治和术后随访提供有效帮助。

## 参考文献

- [1] Nishikawa, M., Miyake, H., Kurahashi, T. and Fujisawa, M. (2018) Significance of Multiple Preoperative Laboratory Abnormalities as Prognostic Indicators in Patients with Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract Following Radical Nephroureterectomy. *International Journal of Clinical Oncology*, **23**, 151-157. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1184-0>
- [2] Colin, P., Koenig, P., Ouzzane, A., et al. (2009) Environmental Factors Involved in Carcinogenesis of Urothelial Cell Carcinomas of the Upper Urinary Tract. *BJU International*, **104**, 1436-1440. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08838.x>
- [3] 许永德, 吉正国, 胡新一, 杨培谦. 上尿路尿路上皮癌: 应重视的恶性肿瘤[J]. 中国医刊, 2021, 56(6): 581-584+576.
- [4] 方冬, 李学松. 《上尿路尿路上皮癌诊断与治疗中国专家共识》解读[J]. 西部医学, 2019, 31(7): 990-993.
- [5] Cosentino, M., Palou, J., Gaya, J.M., et al. (2013) Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: Location as a Predictive Factor for Concomitant Bladder Carcinoma. *World Journal of Urology*, **31**, 141-145. <https://doi.org/10.1007/s00345-012-0877-2>
- [6] Xiong, G., et al. (2014) Prevalence and Factors Associated with Baseline Chronic Kidney Disease in China: A 10-Year Study of 785 Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Patients. *Journal of the Formosan Medical Association*, **113**, 521-526. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.04.001>
- [7] Jung, H., Giusti, G., Fajkovic, H., et al. (2019) Consultation on UTUC, Stockholm 2018: Aspects of Treatment. *World Journal of Urology*, **37**, 2279-2287. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02811-w>
- [8] Shvero, A. and Hubosky, S.G. (2022) Management of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Current Oncology Reports*, **24**, 611-619. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01179-8>
- [9] Aurélie, M., Morgan, R., Ashish, M.K., et al. (2017) Prognostic Factors and Predictive Tools for Upper Tract Urotheli-

- al Carcinoma: A Systematic Review. *World Journal of Urology*, **35**, 337-353. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1826-2>
- [10] Mori, K., Janisch, F., Mostafaei, H., *et al.* (2020) Prognostic Value of Preoperative Blood-Based Biomarkers in Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **38**, 315-333. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.01.015>
- [11] Xia, C.F., Dong, X., Li, H., *et al.* (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [12] 林家俞, 秦洁洁, 蒋玲曦. 肿瘤微环境中免疫细胞的代谢研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(8): 1122-1130.
- [13] Gonda, T.A., Tu, S., Wang, T.C., 丁燕, 南娟. 慢性炎症、肿瘤微环境与癌变[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(9): 1022-1031.
- [14] Wen, Y., Zhu, Y., Zhang, C., Yang, X., Gao, Y., Li, M., Yang, H., Liu, T. and Tang, H. (2022) Chronic Inflammation, Cancer Development and Immunotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 1040163. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1040163>
- [15] Vu, T. and Datta, P.K. (2017) Regulation of EMT in Colorectal Cancer: A Culprit in Metastasis. *Cancers*, **9**, Article 171. <https://doi.org/10.3390/cancers9120171>
- [16] Faustino, M. (2019) Neutrophil Degranulation, Plasticity and Cancer Metastasis. *Trends in Immunology*, **40**, 228-242. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.01.006>
- [17] Fridlender, Z.G., Sun, J., Samuel, K., Kapoor, V., Cheng, G., Ling L., Worthen, G.S. and Albelda, S.M. (2009) Polarization of Tumor-Associated Neutrophil Phenotype by TGF- $\beta$ : "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*, **16**, 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017>
- [18] Antonio, N., Bønnelykke-Behrndtz, M.L., Ward, L.C., *et al.* (2015) The Wound Inflammatory Response Exacerbates Growth of Pre-Neoplastic Cells and Progression to Cancer. *EMBO Journal*, **34**, 2219-2236. <https://doi.org/10.15252/embi.201490147>
- [19] 李艳双, 杨丽娟. 肿瘤微环境中淋巴细胞的种类与功能研究进展[J]. 河北联合大学学报(医学版), 2016, 18(3): 245-249. <https://doi.org/10.19539/j.cnki.2095-2694.2016.03.020>
- [20] Ignacio, M., Berman, D.M., Aznar, M.A., Korman, A.J., Gracia, J.L.P. and Haanen, J. (2015) Evolving Synergistic Combinations of Targeted Immunotherapies to Combat Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **15**, 457-472. <https://doi.org/10.1038/nrc3973>
- [21] Whiteside, T.L. (2008) The Tumor Microenvironment and Its Role in Promoting Tumor Growth. *Oncogene*, **27**, 5904-5912. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.271>
- [22] Giuseppe, B., Daniele, F., Lorena, I., *et al.* (2019) Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Solid Tumors: Can a Drop Dig a Stone? *Cellular Immunology*, **343**, Article ID: 103753. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.01.013>
- [23] Mohamad, M., Shrivani, R., Miranda, G., Boardman, L. and Rubio, M. (2021) Usefulness of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Prognostic Predictor after Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Review article. *Annals of Hepatology*, **22**, Article ID: 100249. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.08.067>
- [24] Vartolomei, M.D., Mathieu, R., Margulis, V., *et al.* (2017) Promising Role of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients Treated with Radical Nephroureterectomy. *World Journal of Urology*, **35**, 121-130. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1848-9>
- [25] Cheng, T., Hu, C., Wu, K., *et al.* (2022) Pre-Existing Renal Insufficiency Synchronous with High Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Risk Factor of Intravesical Recurrence in Patients with Pure Upper Tract Urothelial Carcinoma after Radical Nephroureterectomy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **24**, Article No. 671. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11606>
- [26] Yuan, S., Li, W., Wang, D. and Wu, B. (2020) Prognostic Value of Preoperative Lymphocyte-Related Systemic Inflammatory Biomarkers in Upper Tract Urothelial Carcinoma Patients Treated with Radical Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, **18**, Article No. 273. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02048-7>
- [27] Alessandro, U., Rodolfo, H., Roberto, C., *et al.* (2022) Combination of AST to ALT and Neutrophils to Lymphocytes ratios as Predictors of Locally Advanced Disease in Patients with Bladder Cancer Subjected to Radical Cystectomy: Results from a Single-Institutional Series. *Urologia Journal*, **89**, 363-370. <https://doi.org/10.1177/03915603211035191>
- [28] Cieszymierz, G., Wojciech, M., Andrzej, M. and Lucjan, W. (2022) Correlation between Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) and Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Left-Sided Colorectal Cancer Patients. *Biology*, **11**, Article 385.

<https://doi.org/10.3390/biology11030385>

- [29] Teerapat, M., Karicha, M., Yenrudee, P., *et al.* (2022) Study on Preoperative Neutrophil/Lymphocyte (NLR) and Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Factor in Endometrial Cancer. *The Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **23**, 3317-3322. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.10.3317>
- [30] Li, Q., Meng, X.K., Liang, L., *et al.* (2015) High Preoperative Serum Globulin in Rectal Cancer Treated with Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Is a Risk Factor for Poor Outcome. *The American Journal of Cancer Research*, **5**, 2856-2864.
- [31] Omura, S., Taguchi, S., Miyagawa, S., *et al.* (2020) Prognostic Significance of the Albumin-to-Globulin Ratio for Upper Tract Urothelial Carcinoma. *BMC Urology*, **20**, Article No. 133. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00700-8>
- [32] Zhong, L., Wang, H., Liang, H., *et al.* (2016) [An Elevated Pretreatment Serum Globulin Level Predicts a Poor Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma]. *Journal of Southern Medical University*, **36**, 151-156. (In Chinese)
- [33] Zhang, W., Zhangyuan, G., Wang, F., Zhang, H., Yu, D., Wang, J., Jin, K., Yu, W., Liu, Y. and Sun, B. (2019) High Preoperative Serum Globulin in Hepatocellular Carcinoma Is a Risk Factor for Poor Survival. *Journal of Cancer*, **10**, 3494-3500. <https://doi.org/10.7150/jca.29499>
- [34] Chen, J., Zhou, Y., Xu, Y., Zhu, H. and Shi, Y. (2016) Low Pretreatment Serum Globulin May Predict Favorable Prognosis for Gastric Cancer Patients. *Tumor Biology*, **37**, 3905-3911. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3778-3>
- [35] Liu, J., Dai, Y.B., Zhou, F.J., *et al.* (2016) The Prognostic Role of Preoperative Serum Albumin/Globulin Ratio in Patients with Bladder Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **34**, e1-484. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.05.024>
- [36] Oh, J.S., Park, D.J., Byeon, K.-H., *et al.* (2021) Decrease of Preoperative Serum Albumin-to-Globulin Ratio as a Prognostic Indicator after Radical Cystectomy in Patients with Urothelial Bladder Cancer. *Urology Journal*, **18**, 66-73.
- [37] Chung, J.-W., Ha, Y.-S., Won, K.S., *et al.* (2021) The Prognostic Value of the Pretreatment Serum Albumin to Globulin Ratio for Predicting Adverse Pathology in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Investigative and Clinical Urology*, **62**, 545-552. <https://doi.org/10.4111/icu.20210105>
- [38] Xu, H., Tan, P., Ai, J., *et al.* (2018) Prognostic Impact of Preoperative Albumin-Globulin Ratio on Oncologic Outcomes in Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated With Radical Nephroureterectomy. *Clinical Genitourinary Cancer*, **16**, e1059-e1068. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.06.003>
- [39] Lv, G.-Y., An, L., Sun, X.-D., Hu, Y. and Sun, D. (2018) Pretreatment Albumin to Globulin Ratio Can Serve as a Prognostic Marker in Human Cancers: A Meta-Analysis. *Clinica Chimica Acta*, **476**, 81-91.