

术前外周血参数对肌层浸润性膀胱癌的研究进展

马婷婷, 张瑞丽

新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月8日; 录用日期: 2024年3月2日; 发布日期: 2024年3月12日

摘要

肌层浸润性膀胱癌(MIBC)具有侵袭性高、预后差的特点。近几年越来越多的临床工作者开始关注炎症反应与肿瘤的关系, 并取得了相关成果。许多国内外研究证实了炎症反应在肿瘤的发生、发展以及远处转移过程中发挥着重要作用。在膀胱癌中, 系统性炎症反应与预后也存在着相关性。许多研究证实了术前外周血血小板、中性粒细胞、淋巴细胞、白细胞的计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)等血常规标记物与膀胱癌患者远处转移及预后有关。其中, 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)是最受临床工作者关注的生物学指标, 许多国内外的文章均证实了NLR、PLR与肿瘤的临床病理特征有关, 是预测肿瘤患者预后的重要生物学指标, 本文就外周血参数在肿瘤发生发展过程作用以及在肌层浸润性膀胱尿路上皮癌中的预后评估价值的研究进展作一综述。

关键词

肌层浸润性膀胱癌, NLR, PLR, 预后

Research Progress of Preoperative Peripheral Blood Parameters in Muscle-Invasive Bladder Cancer

Tingting Ma, Ruili Zhang

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

Received: Feb. 8th, 2024; accepted: Mar. 2nd, 2024; published: Mar. 12th, 2024

Abstract

Muscle-invasive bladder cancer (MIBC) has the characteristics of high aggressiveness and poor

prognosis. In recent years, more and more clinical workers began to pay attention to the relationship between inflammation and tumor, and achieved related results. Many domestic and foreign studies have confirmed that inflammation plays an important role in the occurrence, development and distant metastasis of tumors. In bladder cancer, systemic inflammatory response is also associated with prognosis. Many studies have confirmed that preoperative peripheral blood platelet, neutrophil, lymphocyte, white blood cell count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and other blood routine markers are related to distant metastasis and prognosis of bladder cancer patients. Among them, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are the most concerned biological indicators by clinical workers. Many domestic and foreign articles have confirmed that NLR, PLR are related to the clinicopathological characteristics of tumors, and are important biological indicators for predicting the prognosis of tumor patients. This article reviews the role of peripheral blood parameters in the occurrence and development of tumors and the prognostic evaluation value in muscle-invasive bladder urothelial carcinoma.

Keywords

Muscle-Invasive Bladder Cancer, NLR, PLR, Prognosis

Copyright © 2024 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

膀胱尿路上皮癌(Bladder transitional cell carcinoma, BTCC), 是一种临床多见的恶性肿瘤疾病。膀胱癌作为男性泌尿生殖系统肿瘤, 在国外的发病率位于第二位, 在我国则位居第一。男性的发病率是女性患者的3倍[1]。据国际抗癌联盟(UICC) 2017 第8版 TNM 分期, 膀胱癌主要分为非肌层浸润性膀胱癌(Tis, Ta, T1)和肌层浸润性膀胱癌($\geq T2$)。因膀胱癌具有空间上多中心性和时间上反复发作的特点[2], 并且具有局部浸润转移、术后复发率高的生物学特点。70%~80%初诊为非浸润性尿路上皮癌的患者在积极手术治疗和膀胱灌注治疗后, 仍有50%~70%患者在5年内复发, 10%~30%患者进一步发展为浸润性尿路上皮癌[3]。浸润性尿路上皮癌具有较强的侵袭性, 患者的预后较差, 5年生存率不足50% [4]。针对膀胱癌的治疗, 目前常规采用外科切除联合放化疗的综合治疗模式。同时会根据不同患者的疾病进展程度以及患者自身情况的不同个体化制定合适的治疗方式。针对早期膀胱癌, 以手术治疗为主, 其缓解率较高。但早期症状较为隐匿, 绝大多数病人就诊并确诊时多进入中晚期, 手术治疗疗效差, 主要采用化疗控制病情[5], 但受益有限。针对肌层浸润性患者, 总的治疗原则如下: 新辅助化疗联合根治性全膀胱切除术是肌层浸润性膀胱癌(MIBC)患者的标准治疗方案。局部进展期 MIBC 患者以全身系统治疗联合局部治疗以提高疗效。转移性 MIBC 患者以全身系统治疗联合支持治疗为主。中性粒细胞、血小板及淋巴细胞是临床常规化验项目, 属于非特异性炎症指标。这些外周血参数可能参与了肿瘤的发生发展过程[6]。近几年, 越来越多的临床工作者开始研究分析炎症反应与肿瘤的关系, 尤其是炎症反应在肿瘤发生、发展以及远处转移过程中的作用, 并取得了相关成果, 证实了系统性炎症反应与膀胱癌患者预后具有相关性。许多研究证实了术前外周血中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)等血常规标记物与膀胱癌患者远处转移及预后有关。其中, 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)是目前临床工作者的关注热点, 近年来, 越来越多的研究探讨

血小板/淋巴细胞比率(PLR)和中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)与癌症预后之间的关系。许多国内外研究证实了 NLR 和 PLR 升高与肿瘤的侵袭、复发、转移及不良预后有相关性,是评估患者预后的重要生物学指标。外周血参数具有获取方便、创伤较小、价格低廉、易于动态监测等优点,有着良好的应用前景。因此,对于肌层浸润性膀胱癌患者,术前外周血 NLR 及 PLR 是否可以做为预测评估其预后的参考指标有着重要的临床指导意义。本文就外周血参数——中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值在肿瘤发生发展过程作用以及在肌层浸润性膀胱尿路上皮癌的预后评估价值的研究展进行综述如下。

2. 中性粒细胞与肿瘤的关系

中性粒细胞作为人体固有免疫的主要组成部分,是一种常见的白细胞。肿瘤组织通过分泌相关趋化因子,可以使人体血液循环中的部分中性粒细胞被其诱导、聚集,并进入到肿瘤组织内。这些浸润的中性粒细胞就成为了肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs) [7]。适合肿瘤生长的微环境由非特异性炎症反应和免疫反应共同作用、形成, TANs 通过释放多种炎症因子重塑肿瘤微环境,进而影响并促进肿瘤的生长、发展与转移。有相关研究表明 TANs 具有重塑细胞外基质的功能,这有助于肿瘤细胞向血管壁等细胞外空间迁移[8] [9]。根据功能的不同, TANs 在肿瘤微环境中会被诱导分化为 N1 和 N2 两种亚型。中性粒细胞不仅对肿瘤的生长有促进作用,也有抑制作用。N1 型 TANs 对肿瘤的生长起一定的抑制作用。与之相反, N2 型 TANs 主要起促进作用,其在肿瘤发生、发展及远处转移过程中,通过释放粒细胞弹性蛋白酶、趋化因子、血管内皮生长因子等相关细胞因子、化学因子等的表达,加速肿瘤的进展,促进肿瘤的生长与转移[10] [11]。

3. 淋巴细胞与肿瘤的关系

淋巴细胞是人体免疫系统的重要组成部分,也是肿瘤特异性免疫反应的重要成分,参与肿瘤的杀伤作用。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)是一类具有抗肿瘤作用的特殊淋巴细胞。与 TANs 一起影响、改变肿瘤微环境[12] [13]。作为一类具有免疫应答和调控功能的细胞群,淋巴细胞可根据不同的功能和表面分子,分为 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞等。人体大多数免疫反应都是由细胞免疫和体液免疫共同完成的。其中, B 淋巴细胞主要参与体液免疫,当遇到病原体或者是癌细胞的时候, B 细胞会通过分裂、复制产生数以万计的抗体。T 淋巴细胞在体液免疫和细胞免疫均发挥作用,主要参与细胞免疫。大部分 T 淋巴细胞可根据细胞功能及 CD4 和 CD8 分子表达分为 CD4⁺ T 细胞(辅助性 T 细胞, Th)和 CD8⁺ T 细胞(细胞毒性 T 细胞,杀伤性 T 细胞, Tc 或 CTL)。抗原呈递细胞将处理好的病原碎片交给 T 细胞后, Th 细胞可以识别病原,继而迅速增殖成熟并制造大量细胞因子,辅助其他类型的免疫细胞,例如 B 细胞和杀伤性 T 细胞。Tc 细胞通过与抗原结合杀死肿瘤细胞,这一过程在免疫介导的杀伤或清除肿瘤细胞及病原微生物感染细胞中至关重要。在 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞中有一小部分细胞为调节性 T 细胞(Treg),具有抑制免疫调节的作用。通常 CD4⁺和 CD8⁺的比值可以提现辅助性 T 细胞和细胞毒性 T 细胞之间的平衡,从而评估免疫状态受抑制的程度。若 CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 的比值下降则表示免疫状态受抑制。NK 细胞可以不通过抗原刺激,自发地释放细胞毒素,发挥杀伤靶细胞的作用。根据以上对各种肿瘤浸润淋巴细胞亚型作用的描述,我们可以得出:TILs 及其亚群在肿瘤免疫应答中共同作用与肿瘤细胞的生长、发展及转移。当淋巴细胞减少时,机体的免疫功能往往也会下降。通过检测外周血淋巴细胞水平,可直接反映机体的免疫水平及肿瘤发生、发展情况,既往的研究显示,淋巴细胞减少与各种癌症、肉瘤和淋巴瘤患者的不良生存结果有关[14] [15] [16]。近几年也有很多研究发现,淋巴细胞与乳腺癌、胃癌及肺癌等发生发展有密切关系[17] [18] [19]。因此,淋巴细胞也可以作

为预测肿瘤患者预后的参考指标。

4. 血小板与肿瘤的关系

血小板是血液中最小的细胞, 没有细胞核, 呈双凸圆盘状, 大小约 2~4 μm 。由骨髓成熟的巨核细胞胞浆裂解脱落而来。正常成年人血小板计数为 $(100\sim 300) \times 10^9/\text{L}$ 。有相关研究表明血小板与肿瘤的生长和转移密切相关, 血小板计数增加、活性增强, 通常提示恶性疾病患者的预后更差、生存期更短[20] [21] [22] [23] [24]。血小板的主要功能体现在出血凝血过程中, 血小板在机体内参与炎症反应的同时, 也影响着肿瘤的发生、发展以及转移过程。血小板与肿瘤的相关作用机制可能与以下几个方面有关: (1) 大部分肿瘤患者存在肿瘤所致的慢性失血, 刺激血小板活性增加, 且很多患者因为长期卧床, 缺乏活动及锻炼, 导致血液呈高凝状态。不仅血小板对肿瘤有影响, 肿瘤细胞也会产生促血小板生成素等因子促进血小板增多[25] [26]。(2) 血小板的激活是肿瘤自然过程中的一个标志, 肿瘤细胞可通过产生凝血酶、组织蛋白酶 BMMP-2 和 MMP-14 激活血小板[27], 血小板激活后会释放血管内皮生长因子(VEGF)、一磷酸鞘氨醇(S1P)、溶血磷脂酸(LPA)等因子引起内皮细胞生长、生存和增殖, 促进肿瘤血管新生, 维持肿瘤血管内皮细胞的完整性, 促进肿瘤的分化与增殖[28] [29]; (3) 血小板可以释放转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β), 参与血管生成、组织修复等过程, TGF- β 1 还有保护肿瘤细胞使其不易被免疫系统识别的功能, 有利于肿瘤细胞进一步在机体内扩散[30] [31]。血小板促进上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的过程可以使肿瘤细胞呈现迁移、侵袭的表型。同时, EMT 还可以上调金属蛋白酶(MMP)的表达, MMP 的增加可以促进肿瘤细胞黏附于内皮细胞以及肿瘤相关的蛋白的储存, 包括粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 TGF- β 1 等。这可以增加肿瘤细胞活力、侵袭和播散能力, 进一步促进肿瘤细胞的生长和转移[32] [33] [34] [35]; 血小板和肿瘤细胞之间相互作用, 相互影响, 肿瘤细胞诱导的血小板活化和血小板诱导的肿瘤生长形成恶性扩增循环。总而言之, 血小板在肿瘤的发生、发展及远处转移的过程中起重要作用。

5. NLR 对 MIBC 预后的预测价值

NLR 是指中性粒细胞计数和淋巴细胞计数之比。改比值可以直观的反映机体炎症反应和免疫反应之间的平衡状态。当中性粒细胞升高或淋巴细胞减少或两者同时存在时 NLR 会升高, 反之, NLR 减少。因为外周血 NLR 在临床诊治过程中很容易获得, 目前越来越受到临床工作者的重视。TANs 可以释放多种因子促进肿瘤的生长以及迁移, 而 TILs 有抗肿瘤免疫反应, 参与肿瘤杀伤作用, 二者之比 NLR, 就通过反应机体炎症过程中促进肿瘤发展和抑制肿瘤发展的动态平衡状态, 进而最大程度的预测肿瘤患者的预后; 在直肠癌、泌尿系统肿瘤、妇科肿瘤等其他多个癌种中, 已有相关研究表明 NLR 与患者预后有一定相关性[36] [37] [38] [39] [40]。Boyd R Viers 等人[41]通过对 899 例接受膀胱根治术(RC)而未接受新辅助治疗且治疗前 NLR 的患者回顾性分析证实, 术前高 NLR (≥ 2.7)与行 RC 患者的病理分级、淋巴结转移和肿瘤特异性死亡率呈正相关, 是膀胱癌根治术后复发和肿瘤相关死亡的独立危险因素。此外, 白云金等人[42]在对 236 例 RC 患者回顾分析证实: NLR ≥ 3 的 MIBC 患者 5 年生存率显著高于 NLR < 3 的患者。NLR 是影响 MIBC 预后的独立危险因素, 这和 Boyd R Viers 等人的研究结论是一致的。高峰等人[43]在对行膀胱根治性切除术的 132 例 MIBC 患者回顾分析表明: NLR 水平高低与 MIBC 的临床病理特征及预后明显相关, 高 NLR 水平(NLR ≥ 2.03)是影响 MIBC 患者 3 年生存时间的独立危险因素。文向阳等人[44]在对行膀胱根治性切除术的 124 例 MIBC 患者回顾分析表明: NLR 水平是肿瘤复发转移的独立因素。高 NLR 水平(NLR ≥ 2.04) MIBC 患者的术后 RFS、OS 较低, 提示预后不良。Jingqi Zhang [45]等人在在对行膀胱根治性切除术的 202 例 MIBC 患者回顾分析表明低 NLR 组(NLR < 2.42)和高 NLR 组(NLR ≥ 2.42)在

性别、病理分级、病理 T 分期和阳性淋巴结状态方面存在统计学显著差异。NLR 与 MIBC 患者的 CSS、PFS、OS 有相关性。高 NLR 水平是 OS 的独立危险因素。VARTOLOMEI 等[39]对 4385 例患者进行 Meta 分析发现术前高 NLR 的患者预后差。根据以上几个研究分析, 我们可以得出 NLR 可以作为生物指标有效评估 MIBC 患者的预后, 并且 NLR 的水平对手术方式的选择以及术后相关治疗具有指导意义。

6. PLR 对 MIBC 预后的预测价值

PLR 是指血小板计数与淋巴细胞计数之比, 也是基于外周血的反映机体炎症反应的重要指标, 血小板可以通过促进肿瘤细胞增殖、增加内皮细胞的通透性、血管生成等方式促进肿瘤形成[46], 而淋巴细胞是机体介导抗肿瘤免疫应答的主要细胞, 具有较强的抗肿瘤活性, 一定程度上参与抗肿瘤作用[47]。正常情况下, 机体内的血小板和淋巴细胞数量呈相对平衡, 当肿瘤发生时, 肿瘤细胞会分泌相关因子, 一部分促进巨核细胞的增殖分化, 从而增加血小板的数量; 另一部分则抑制机体的免疫作用, 使得淋巴细胞数量减少[48]。也就是说, 当血小板增多或淋巴细胞减少或二者同时减少时, PLR 升高。此时即促进肿瘤作用大于抗肿瘤的作用。因此在理论上, 我们认为高 PLR 可能与肿瘤患者的不良预后相关。目前国内外已有很多研究分析证实了 PLR 与多个系统肿瘤的预后相关。李健等[49]对 51 例上尿路上皮癌的患者进行回顾性研究发现术前 PLR 值与肿瘤的分期相关, 高危组出现肿瘤浸润的比例较高。Ruiliang Wang 等人[50]对 223 例行根治性膀胱癌切除术的膀胱癌患者进行回顾性研究发现 PLR 是 OS 和 CSS 的独立预测因子($p = 0.046$ 和 $p = 0.039$), 随着 T 分期的升高, PLR 水平呈上升趋势。其中, IV 期患者的 PLR 水平明显高于 I 期患者($p = 0.032$)。Canan Karan 等人[51]对 226 例肌肉浸润性 BC (MIBC)患者进行回顾性研究, 多因素 Cox 回归分析发现, 高 PLR 是较差 OS 的独立预测因素($HR = 2.77495\%$, 95%置信区间 = $1.486 - 5.178$, $p = 0.001$), 而 NLR 或 LMR 不是。并且 PLR 升高的患者在化疗前表现出更高的转移期发生率($p = 0.014$)。

7. 总结及展望

综上所述, 近年来, 越来越多的研究探讨血小板与淋巴细胞比率(PLR)和中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)和癌症预后之间的关系。国内外均已有关研究证实了外周血标志物的检测在肿瘤治疗中的重要预测价值。指出 NLR 和 PLR 升高与各种癌症的不良预后有关, 并且可能具有预测肿瘤治疗疗效以及预后的价值。而且对手术方式的选择及术后的治疗具有指导意义。外周血 NLR、PLR 作为新的炎症生物标志物, 优点是易于从肿瘤患者的常规血液检查中获得, 特别是在回顾性队列研究中。目前已有大量研究表明基于外周血的炎症指标可影响多个系统肿瘤的预后, 受到了国内外学者的关注。但是目前关于外周血参数与 MIBC 患者的预后研究较少。并且中性粒细胞、淋巴细胞、血小板作为非特异性炎症指标, 受多种因素影响。因此, 进一步明确外周血标志物作为膀胱癌预后、疗效预测指标的价值还需要更多的临床研究数据及相关理论支持。肌层浸润性膀胱癌(MIBC)的临床特点是侵袭性强, 预后差。对于临床治疗来说, 寻求有效的生物学指标来评估患者的预后情况很有必要。

参考文献

- [1] Zhang, H., Guo, Y., Song, Y. and Shang, C. (2017) Long Noncoding RNA GAS5 Inhibits Malignant Proliferation and Chemotherapy Resistance to Doxorubicin in Bladder Transitional Cell Carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **79**, 49-55. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3194-4>
- [2] 杨德林, 霍倩, 王乙水, 等. 基质细胞衍生因子-1 及其受体 CXCR4 对膀胱癌细胞侵袭能力及腔内种植的影响[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(10): 1028-1032.
- [3] Jacobs, B.L., Lee, C.T. and Montie, J.E. (2010) Bladder Cancer in 2010: How Far Have We Come? *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **60**, 244-272. <https://doi.org/10.3322/caac.20077>

- [4] Knoedler, J., Boorjian, S., Kim, S., *et al.* (2012) Does Partial Cystectomy Compromise Oncologic Outcomes for Patients with Bladder Cancer Compared to Radical Cystectomy? A Matched Case-Control Analysis. *The Journal of Urology*, **188**, 1115-1119. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.06.029>
- [5] 梅烁, 钟德平, 徐绍洪, 等. 腹腔镜膀胱癌根治术联合 GC 方案化疗治疗肌层浸润性膀胱癌的效果研究[J]. 中国医学创新, 2020, 17(29): 113-116.
- [6] Wang, X., Chen, J., Sun, W., Zhu, M., Li, D. and Chen, G. (2020) Influences of Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Indicators, Prognosis and Neutrophil/Lymphocyte Ratio of Stage IB2-IIB Cervical Cancer. *Journal of BUON*, **25**, 757-763.
- [7] Shen, M., Hu, P., Donskov, F., Wang, G., Liu, Q. and Du, J. (2014) Tumor-Associated Neutrophils as a New Prognostic Factor in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e0098259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098259>
- [8] Gondo, T., Nakashima, J., Ohno, Y., Choichiro, O., Horiguchi, Y., Namiki, K., Yoshioka, K., Ohori, M., Hatano, T. and Tachibana, M. (2012) Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Establishment of Novel Preoperative Risk Stratification Model in Bladder Cancer Patients Treated with Radical Cystectomy. *Urology*, **79**, 1085-1091. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.11.070>
- [9] Azab, B., Bhatt, V.R., Phookan, J., Murukutla, S., Kohn, N., Terjanian, T. and Widmann, W.D. (2012) Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long-Term Mortality in Breast Cancer Patients. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 217-224. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1814-0>
- [10] Liang, W. and Ferrara, N. (2016) The Complex Role of Neutrophils in Tumor Angiogenesis and Metastasis. *Cancer Immunology Research*, **4**, 83-91. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0313>
- [11] Li, Z., Takino, T., Endo, Y. and Sato, H. (2017) Activation of MMP-9 by Membrane Type-1 MMP/MMP-2 Axis Stimulates Tumor Metastasis. *Cancer Science*, **108**, 347-353. <https://doi.org/10.1111/cas.13134>
- [12] Junttila, M.R. and De Sauvage, F.J. (2013) Influence of Tumour Micro-Environment Heterogeneity on Therapeutic Response. *Nature*, **501**, 346-354. <https://doi.org/10.1038/nature12626>
- [13] 王琰, 卢斌峰, 蒋敬庭. 肿瘤浸润淋巴细胞及其亚群在肿瘤免疫中的作用[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(11): 854-857.
- [14] Campian, J.L., Sarai, G., Ye, X., Marur, S. and Grossman, S.A. (2014) Association between Severe Treatment-Related Lymphopenia and Progression-Free Survival in Patients with Newly Diagnosed Squamous Cell Head and Neck Cancer. *Head & Neck*, **36**, 1747-1753. <https://doi.org/10.1002/hed.23535>
- [15] Ray-Coquard, I., Cropet, C., Van Glabbeke, M., Sebban, C., Le Cesne, A., Judson, I., Tredan, O., Verweij, J., Biron, P., Labidi, I., Guastalla, J.P., Bachelot, T., Perol, D., Chabaud, S., Hogendoorn, P.C., Cassier, P., Dufresne, A., Blay, J.Y. and European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (2009) Lymphopenia as a Prognostic Factor for Overall Survival in Advanced Carcinomas, Sarcomas, and Lymphomas. *Cancer Research*, **69**, 5383-5391. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3845>
- [16] Vicente Conesa, M.A., Garcia-Martinez, E., Gonzalez, B.E., Chaves, B.A., Garcia, G.T., Vicente, G.V. and Ayala De La Peña, F. (2012) Predictive Value of Peripheral Blood Lymphocyte Count in Breast Cancer Patients Treated with Primary Chemotherapy. *Breast*, **21**, 468-474. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.11.002>
- [17] Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., Sirtaine, N., Klauschen, F., Pruneri, G., Wienert, S., Van Den Eynden, G., Baehner, F.L., Penault-Llorca, F., Perez, E.A., Thompson, E.A., Symmans, W.F., Richardson, A.L., Brock, J., Criscitiello, C., Bailey, H., Ignatiadis, M., Floris, G., Sparano, J., Kos, Z., Nielsen, T., Rimm, D.L., Allison, K.H., Reis-Filho, J.S., Loibl, S., Sotiriou, C., Viale, G., Badve, S., Adams, S., Willard-Gallo, K., Loi, S. and International TILs Working Group 2014 (2015) The Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Recommendations by An International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*, **26**, 259-271. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450>
- [18] 李海洋, 戴素华, 张伟, 等. 胃癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群、PD-1 水平的变化与预后的关系分析[J]. 现代医学, 2018, 46(10): 1119-1122.
- [19] 牛越, 石晓宇. 外周血淋巴细胞亚群检测在肺癌患者临床评估及辅助治疗中的意义[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(5): 785-787, 791.
- [20] Wang, Y.H., Kang, J.K., Zhi, Y.F., Zhang, Y., Wang, Z.Q., Zhou, Q., Niu, W.Y. and Ma, M.J. (2018) The Pretreatment Thrombocytosis as One of Prognostic Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **53**, 304-311. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2018.03.084>
- [21] Zhou, Q., Huang, F., He, Z. and Zuo, M.Z. (2018) Clinicopathological and Prognostic Significance of Platelet Count in Patients with Ovarian Cancer. *Climacteric*, **21**, 60-68. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1406911>
- [22] Wang, J., Kalthor, N., Hu, J., Wang, B., Chu, H., Zhang, B., Guan, Y. and Wu, Y. (2016) Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Associated with Poor Survival in Patients with Stage I-III Non-Small Cell Lung Cancer. *PLOS*

- ONE*, **11**, e0163397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163397>
- [23] Tsukioka, T., Izumi, N., Mizuguchi, S., Kyukwang, C., Komatsu, H., Toda, M., Hara, K., Miyamoto, H. and Nishiya, N. (2019) Correction to: Positive Correlation between Sarcopenia and Elevation of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Pathological Stage IIIA (N2-Positive) Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **67**, Article No. 348. <https://doi.org/10.1007/s11748-018-01056-5>
- [24] Zhao, L., Li, T., Yang, Y., Zhang, Y., Li, W., Han, L., Shang, Y., Lin, H., Ren, X. and Gao, Q. (2019) Clinical Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Prognosis of RetroNectin®-Activated Cytokine-Induced Killer Cell Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Immunotherapy*, **11**, 273-282. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0147>
- [25] Suh, K.J., Kim, S.H., Kim, Y.J., Kim, M., Keam, B., Kim, T.M., Kim, D.W., Heo, D.S. and Lee, J.S. (2018) Post-Treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio at Week 6 Is Prognostic in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancers Treated with Anti-PD-1 Antibody. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **67**, 459-470. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-2092-x>
- [26] Neofytou, K., Smyth, E.C., Giakoustidis, A., Khan, A.Z., Cunningham, D. and Mudan, S. (2014) Elevated Platelet to Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis after Hepatectomy for Liver-Only Colorectal Metastases, and It Is Superior to Neutrophil to Lymphocyte Ratio as an Adverse Prognostic Factor. *Medical Oncology*, **31**, Article No. 239. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0239-6>
- [27] Yan, M. and Jurasz, P. (2016) The Role of Platelets in the Tumor Microenvironment: From Solid Tumors to Leukemia. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1863**, 392-400. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.07.008>
- [28] Battinelli, E.M., Markens, B.A., Kulenthirarajan, R.A., Machlus, K.R., Flaumenhaft, R. and Italiano, J.E. (2014) Anti-coagulation Inhibits Tumor Cell-Mediated Release of Platelet Angiogenic Proteins and Diminishes Platelet Angiogenic Response. *Blood*, **123**, 101-112. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485011>
- [29] Zaslavsky, A., Baek, K.H., Lynch, R.C., Short, S., Grillo, J., Folkman, J., Italiano, J.E. and Ryeom, S. (2010) Platelet-Derived Thrombospondin-1 Is a Critical Negative Regulator and Potential Biomarker of Angiogenesis. *Blood*, **115**, 4605-4613. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-242065>
- [30] Lal, I., Dittus, K. and Holmes, C.E. (2013) Platelets, Coagulation and Fibrinolysis in Breast Cancer Progression. *Breast Cancer Research*, **15**, Article No. 207. <https://doi.org/10.1186/bcr3425>
- [31] Kopp, H.G., Placke, T. and Salih, H.R. (2009) Platelet-Derived Transforming Growth Factor-Beta Down-Regulates NKG2D Thereby Inhibiting Natural Killer Cell Antitumor Reactivity. *Cancer Research*, **69**, 7775-7783. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2123>
- [32] 孙文兵, 孔健. 血小板在肿瘤进展中的作用[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(1): 1-3.
- [33] Labelle, M., Begum, S. and Hynes, R.O. (2011) Direct Signaling between Platelets and Cancer Cells Induces an Epithelial-Mesenchymal-Like Transition and Promotes Metastasis. *Cancer Cell*, **20**, 576-590. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.09.009>
- [34] Qi, C., Li, B., Guo, S., Wei, B., Shao, C., Li, J., Yang, Y., Zhang, Q., Li, J., He, X., Wang, L. and Zhang, Y. (2015) P-Selectin-Mediated Adhesion between Platelets and Tumor Cells Promotes Intestinal Tumorigenesis in Apc(Min/+) Mice. *International Journal of Biological Sciences*, **11**, 679-687. <https://doi.org/10.7150/ijbs.11589>
- [35] Augustine, T.N. (2020) The Aegis: Platelets as Biomarkers of Tumor Progression. *Biomarkers in Medicine*, **14**, 573-585. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0514>
- [36] Zhang, J., Zhang, H.Y., Li, J., Shao, X.Y. and Zhang, C.X. (2017) The Elevated NLR, PLR and PLT May Predict the Prognosis of Patients with Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 68837-68846. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18575>
- [37] 王书鹏, 汪翔, 吴松. 肾细胞癌代谢组学的研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(3): 234-236.
- [38] 付凯, 陈楚杰, 林藩雄, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值与前列腺癌恶性度的关系探讨[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2015, 9(5): 13-16.
- [39] Vartolomei, M.D., Kimura, S., Ferro, M., Vartolomei, L., Foerster, B., Abufaraj, M. and Shariat, S.F. (2018) Is Neutrophil-to-Lymphocytes Ratio a Clinical Relevant Preoperative Biomarker in Upper Tract Urothelial Carcinoma? A Meta-Analysis of 4385 Patients. *World Journal of Urology*, **36**, 1019-1029. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2235-5>
- [40] 吴开杰. European Urology: 治疗前中性粒细胞-淋巴细胞比例与行根治性膀胱全切术的膀胱尿路上皮癌患者的病理学分级和肿瘤特异性死亡率呈正相关[J]. 现代泌尿外科杂志, 2014, 19(9): 623.
- [41] Viers, B.R., Boorjian, S.A., Frank, I., Tarrell, R.F., Thapa, P., Karnes, R.J., Thompson, R.H. and Tollefson, M.K. (2014) Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with Advanced Pathologic Tumor Stage and Increased Cancer-Specific Mortality among Patients with Urothelial Carcinoma of the Bladder Undergoing Radical Cystectomy. *European Urology*, **66**, 1157-1164. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.042>

- [42] 白云金, 蒲春晓, 韩平, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在肌层浸润性膀胱癌预后评估中的价值[J]. 现代泌尿外科杂志, 2015, 20(1): 15-17.
- [43] 高峰, 宋东奎, 杨小明, 等. 中性粒细胞淋巴细胞比值与血小板淋巴细胞比值对肌层浸润性膀胱癌根治术后的预后价值[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(7): 1185-1188.
- [44] 文向阳, 如泽, 高新, 等. 肌层浸润性膀胱癌患者在根治性膀胱切除术前的 NLR、PLR 和 LMR 与术后预后的关系[J]. 新医学, 2019, 50(5): 336-340.
- [45] Zhang, J., Zhou, X., Ding, H., Wang, L., Liu, S., Liu, Y. and Chen, Z. (2020) The Prognostic Value of Routine Preoperative Blood Parameters in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *BMC Urology*, **20**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00602-9>
- [46] Braun, A., Anders, H.J., Gudermann, T. and Mammadova-Bach, E. (2021) Platelet-Cancer Interplay: Molecular Mechanisms and New Therapeutic Avenues. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 665534. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.665534>
- [47] Jacquelot, N., Seillet, C., Vivier, E. and Belz, G.T. (2022) Innate Lymphoid Cells and Cancer. *Nature Immunology*, **23**, 371-379. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01127-z>
- [48] 马东红, 郭鹏, 黄博. 胃癌患者外周血炎症指标临床应用研究现状[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(10): 102-105.
- [49] 李健, 叶定伟, 姚旭东, 等. 术前血小板 / 淋巴细胞比值判断上尿路尿路上皮癌临床分期及预后的价值[J]. 中国癌症杂志, 2013(6): 457-461.
- [50] Wang, R., Yan, Y., Liu, S. and Yao, X. (2019) Comparison of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 3628384. <https://doi.org/10.1155/2019/3628384>
- [51] Karan, C., Yaren, A., Demirel, B.C., Dogan, T., Ozdemir, M., Demiray, A.G., Taskoylu, B.Y., Degirmencioglu, S., Dogu, G., Ozhan, N., Cakiroglu, U. and Celikyurek, A. (2023) Pretreatment PLR Is Preferable to NLR and LMR as a Predictor in Locally Advanced and Metastatic Bladder Cancer. *Cancer Diagnosis & Prognosis*, **3**, 706-715. <https://doi.org/10.21873/cdp.10275>