

中性粒细胞/淋巴细胞比值在肾细胞癌中的研究进展

赵仁杰¹ 谭智勇¹ 付什¹ 张荣² 王剑松¹ 王海峰¹

[摘要] 炎症反应是恶性肿瘤发生、发展和转移的重要因素。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)与肾细胞癌患者的预后密切相关,且已被证实可以预测各种实体瘤的结果。本文就 NLR 在肾细胞癌中的研究进展进行综述,旨在更好地预测肾细胞癌预后及指导治疗决策。

[关键词] 中性粒细胞/淋巴细胞比值;肾细胞癌;预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.09.018

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A

Progress of neutrophil to lymphocyte ratio in renal cell carcinoma

ZHAO Renjie¹ TAN Zhiyong¹ FU Shi¹ ZHANG Rong²WANG Jiansong¹ WANG Haifeng¹

(¹Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, 650101, China; ²Department of Urology, People's Hospital of Xishuangbanna Dai Autonomous Prefecture)

Corresponding author: WANG Jiansong, E-mail: wangjiansong@kmmu.edu.cn

Abstract Inflammation is an important factor in the occurrence, development and metastasis of malignant tumors. Neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) is closely related to the prognosis of patients with renal cell carcinoma and has been proved to be able to predict the outcome of various solid tumors. This article reviews the research progress of NLR in renal cell carcinoma, in order to better predict the prognosis and guide the treatment decision of renal cell carcinoma.

Key words neutrophil to lymphocyte ratio; renal cell carcinoma; prognosis

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是常见的恶性肿瘤之一,全球每年新增病例 43.1 万例,死亡 17.9 万例,其发病率在男性泌尿系统恶性肿瘤中仅次于前列腺癌和膀胱癌^[1]。最新统计显示我国 RCC 发病率和死亡率持续上升,预计 2029 年 RCC 发病率可达 3.93/10 万,死亡率可达 1.35/10 万^[2]。早期诊断为 RCC 的患者得益于手术切除的有效治疗,5 年生存率高达 93%^[3]。然而,对于首次确诊时就进展为晚期 RCC 的患者,其 5 年生存率低至 15%,且虽然大部分早期局限性 RCC 预后良好,但仍有 20%~30% 的患者面临术后复发的风险^[4]。目前,针对 RCC 的手术切除、靶向治疗以及免疫治疗发展迅速,但因常见的局部复发、远处转移以及有限的药物反应而导致部分患者的长期生存率仍不容乐观。因此,现在急需发现其他可靠的预后生物标志物,以利于指导患者的诊治及更好的评估预后。

目前研究表明炎症反应是恶性肿瘤发生的重

要因素,肿瘤细胞通过释放大量炎性因子改变肿瘤微环境,帮助肿瘤细胞逃避宿主的免疫攻击反应^[5],促使肿瘤细胞增殖和远处转移。而在众多炎症指标当中,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophils to lymphocytes ratio, NLR)已被证实多种实体肿瘤中扮演着重要角色^[6]。其中中性粒细胞,尤其是肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophil, TAN)在肿瘤微环境中起着至关重要的作用,其可通过释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)来诱导遗传不稳定,并产生肿瘤坏死因子、白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),从而促进促血管生成因子的分泌,推动肿瘤的生长及周围血管的形成,同时 TAN 还可以通过重塑细胞外基质来促进肿瘤细胞转移^[7]。此外肿瘤组织分泌的粒细胞集落刺激因子可以诱导骨髓产生更多的中性粒细胞入血,并通过多种免疫抑制途径进一步加速肿瘤的进展^[8]。相对的,淋巴细胞则是重要的免疫细胞,有助于肿瘤免疫监视,抑制肿瘤的侵袭转移。浸润到肿瘤微环境的淋巴细胞,则是肿瘤进

¹昆明医科大学第二附属医院泌尿外科(昆明,650101)

²西双版纳傣族自治州人民医院泌尿外科

通信作者:王剑松, E-mail: wangjiansong@kmmu.edu.cn

行免疫反应的先决条件,其通过细胞毒作用和体液介导的免疫应答对抗肿瘤^[9]。NLR 作为反映了这两大炎症反应过程的结合体,代表肿瘤所引起的双重现象,即高 NLR 值可能会促进肿瘤侵袭性进展,抑制抗肿瘤免疫反应,并对患者的生存预后产生负面效果。因此,NLR 可以被认为是一个更有潜力的预后生物标记物。本文就 NLR 在 RCC 中的预后、评价全身系统治疗疗效的研究进展进行综述。

1 现阶段 RCC 预后相关评价

美国癌症联合会(AJCC)将 RCC 分为非转移性肾细胞癌(non-metastatic renal cell carcinoma, nmRCC)和转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)。对于 nmRCC,外科手术切除仍是首选的治疗方法。而对于 mRCC,则是以全身药物治疗为主,辅以原发灶或转移灶的姑息手术或放化疗等局部治疗。目前,已有多种预后系统对 nmRCC 进行了验证,例如加州大学洛杉矶分校的综合分期系统(UCLA Integrated Staging System, UISS),它主要是基于肿瘤的病理分级及临床分期,只是在某种程度上反映了肿瘤的生物学特性。而对 mRCC,常用的预后评价系统有国际转移性肾细胞癌数据库联盟(International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC)评分及纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)评分,这 2 种评分将 mRCC 分为了低、中、高 3 种风险,并考虑了临床标准(Karnofsky 体能状态和从诊断到治疗的时间)和实验室特征(如血红蛋白浓度、中性粒细胞、血小板计数及校正血钙水平等)。尽管这些评分标准中的因素与患者的预后有很好的相关性,但在倾向于更精准医疗模式中,它们似乎已不足以预测患者的复发及预后倾向^[10]。

2 NLR 在 RCC 中的预后价值

2.1 NLR 与 nmRCC

NLR 因其极高的经济价值且极易从常规检验结果中获取而成为预测 RCC 复发以及评估预后的热门研究对象。且随着研究的深入,多项研究结果表明术前 NLR 的升高与较差的总生存期(overall survival, OS)、无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)和肿瘤特异性生存期(cancer-specific survival, CSS)有关,是 nmRCC 独立预后指标^[11]。Allenet 等^[12]则进一步研究发现对于术前 NLR < 2.7 的 nmRCC 患者而言,其 3 年和 5 年的 OS 分别为 97% 和 93%,同时 3 年和 5 年的 RFS 也分别达到 94% 和 88%,均明显高于 NLR ≥ 2.7 的患者,且将术前 NLR 与 UISS 分期系统相结合发现, NLR 的加入可以显著提高 UISS 分期系统预测复发的性能。另外,一项相关性研究表明,对于接受肾部分切除术或根治性肾切除术的患者来说,肌肉

减少症是影响患者 OS 和 CSS 不良预后的一个因素,而 NLR > 2.88 增加了患者发生肌少症的风险,也从侧面证明了 NLR 对预后的关键性作用^[13]。值得注意的是,Zapala 等^[14]将术前 NLR 的最佳截止值设置为 2.76,观察到 NLR 较高的 nmRCC 患者的 OS 和 CSS 明显缩短,而与 RFS 却未见明显相关性。同样也有研究表明 NLR 与患者的 OS 无关^[15]。而致使出现结果差异的原因推测可能是 NLR 的阈值、样本量大小及组织学亚型的不同所造成的。因此,想要探清引起差异的原因,针对组织学亚型的研究成为关键一步。Adapala 等^[16]将组织学亚型分组后对比后发现,透明细胞癌术前 NLR (3.25 ± 0.29) 较非透明细胞癌 (2.25 ± 0.63) 明显更高。Cheng 等^[17]单独对非转移性肾透明细胞癌进行研究,得出了与 Zapala 等^[14] 相同结论。de Martino 等^[18]则是探讨了 NLR 在局限型非透明细胞癌的影响,发现 NLR 的升高与无病生存期(disease-free survival, DFS)显著相关,且 NLR 值每增加 1.0,复发风险就会增加 15%。因此,NLR 作为独立危险因素预测复发及预后时,可能会受到因组织学亚型不同而带来的 NLR 截止值的差异,从而导致研究结果的矛盾,目前仍需要更深入的研究来证实这一观点。

一项研究结果显示术前 NLR ≥ 1.98 在诊断小 RCC(T1N0M0)是否存在病理性肾窦脂肪浸润起到关键辅助作用,可以进一步判断肿瘤是否进展为 T3a 期^[19],帮助临床医师在肾部分切除术中更加注意保持切缘的阴性。同时,Asif 等^[20]进一步研究了小 RCC 经过冷冻消融或射频消融后 NLR 对患者预后的影响,结果表明 NLR 不管在术前、术后还是围手术期的升高均与 OS、CSS、RFS 显著恶化相关。表明不仅仅局限于术前,NLR 在 nmRCC 的整体诊治及预后当中均起到关键性作用。

2.2 NLR 与 mRCC

mRCC 作为一种侵袭性恶性肿瘤,其特征是复发率增加和治疗反应不足。据报道,高 NLR 与较高的 TNM 分期和 Fuhrman 分级及转移或复发有关,NLR ≥ 2.05 的患者拥有较差的 OS 和 RFS,其复发和转移的风险是低 NLR 组的 2.16 倍^[21]。同时,NLR 对接受全身治疗的 mRCC 患者的 OS 具有显著意义,NLR ≥ 3 可作为接受一线治疗的 mRCC 患者长期生存的独立预后因素^[22]。而 Teishima 等^[23]通过对肿瘤远处转移的部位进行分类后发现,在无肺外转移的 mRCC 患者当中 NLR 的大小与无进展生存期(progression-free survival, PFS)没有明显相关性,但在高 NLR 组(NLR > 3.0)发生骨转移、脑转移等肺外转移的概率明显升高,认为 NLR 可能与肿瘤转移状态有关,是肺外转移患者 PFS 的独立危险因素,而预计对肺转移的

患者有效的靶向治疗和免疫治疗当中往往产生耐药性,预后较差,提示临床医生在针对肿瘤转移部位不同的患者当中,对药物的选择及疗效的评估应更加慎重。近期,Keiner 等^[24]公布其研究结果,认为无论 mRCC 或 nmRCC, NLR 升高 ($NLR \geq 2.27$) 都是全因死亡率和非癌症死亡率恶化的独立预测因子,这一发现有助于细化 RCC 患者癌症和非癌症相关死亡率的危险分层,有利于临床医师更加精准化诊治。

众所周知, RCC 中 4%~10% 伴有静脉癌栓, 未经治疗的 RCC 合并下腔静脉癌栓自然病程短、预后差, 且因围术期和术后并发症及死亡风险较高, 从而使根治性肾切除术+血栓切除术被认为是最具侵入性的泌尿外科手术之一, 使得术前准确评估下腔静脉水平尤为重要。有研究指出, 术前 $NLR < 2.9$ 可能是 RCC 合并下腔静脉癌栓患者预后的重要手术指征, 且术前 $NLR \geq 2.9$ 是影响接受根治性肾切除术和血栓切除术患者的 OS 和 CSS 的独立危险因素^[25]。Peyton 等^[26]在 mRCC 伴癌栓患者的研究中给出了类似的观点, 并提出了 7 个导致 OS 降低的独立预测因子, 即 $NLR > 4$ 、低血红蛋白、乳酸脱氢酶及中性粒细胞升高、恶性肿瘤全身症状、Ⅳ级血栓和腹膜后淋巴结肿大, 他们认为相较于减瘤性肾切除术和癌栓切除术, 对于具有 4 个以上危险因素的患者来说目前单独进行全身治疗可能会是更好的选择。

3 NLR 指导 RCC 的药物选择及预后评估

近年来, 分子靶向药的普及和免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的兴起使 mRCC 患者的治疗方案更加丰富。然而, 目前仍然需要可靠的预后标志物来指导治疗决策, 明确到底哪些患者可以从中受益。

酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 通过抑制血管内皮生长因子途径发挥抗血管生成作用, 是 mRCC 的成熟一线治疗药物^[27]。Patel 等^[28]基于 S-TRAC 试验探索性研究 NLR 在 RCC 辅助治疗中的预测和预后意义, 他们发现使用舒尼替尼治疗的患者中, $NLR < 3$ 是 DFS 的独立预测因子, 低基线 NLR 可能有助于确定最适合舒尼替尼辅助治疗的患者, 并且在第 1 个舒尼替尼给药周期结束时 (第 4 周) NLR 下降 $\geq 25\%$ 可能成为患者继续接受更高剂量的舒尼替尼治疗并获得 DFS 延长的早期指标。Templeton 等^[29]同样认为第 6 周 NLR 的下降 ($\geq 25\%$) 与较好的客观反应率、PFS、OS 相关, 且表明相较于 NLR 较基线下降 $25\% \sim 50\%$, mRCC 患者 NLR 下降 $> 75\%$ 则未见到显著改善效果。Sato 等^[30]的研究则将 NLR 与血小板计数有机结合 (COP-NLR), 认为在舒尼替尼治疗的 6 周内, COP-NLR 的变化对 OS 的预测作用远超前于治疗前。

ICIs 作为目前新型免疫治疗药物, 通常与靶向药物联合或 ICIs 之间联合治疗。尽管 ICIs 已经导致了对 mRCC 治疗策略的改变, 但对于预测 ICIs 疗效的生物标记物的需求仍未得到满足。Simonaggio 等^[31]的研究表明, 在接受抗 PD1/PD-L1 治疗的 mRCC 患者中, 基线 NLR 较低的患者表现出客观缓解率、PFS 和 OS 较好的趋势, 且与 NLR 增加的患者相比, 第 6 周 NLR 降低的患者的疾病控制率更高, 分别为 81% 和 40%。而另一项研究却认为基线 NLR 与接受纳武单抗治疗患者的 PFS 或 OS 无关, 开始治疗 4 周后 $NLR \geq 3$ 才是接受纳武单抗序贯治疗的 mRCC 患者不良 OS 和 PFS 的有力预测因子^[32]。而引起结果差异的原因可能是所纳入的患者在接受纳武单抗治疗前都接受过 1 种以上 TKI 治疗所致。尽管 ICIs 的药物耐受性良好, 但是可能会由于免疫系统的失衡而引起的全身免疫高反应性进而导致免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE) 的发生。Takeda 等^[33]的研究发现在纳武单抗治疗前 $NLR < 5$ 且治疗后 NLR 增加超过 120% ($\Delta NLR > 120\%$) 是 3~4 级 irAE 发病的相关危险因素, 被认作是预后不良的指标。这表明 NLR 升高可能与严重的 irAE 发病和疾病进展相关, 进而导致大部分患者不得不停用纳武单抗, 从而影响 mRCC 的治疗。

最新一项研究结果显示, 无论在低 NLR 组或高 NLR 组中, 经过 TKI 和 ICIs 治疗后患者的 OS 无明显差异, 且较高的 $NLR (\geq 3)$ 与较差的 OS 相关, 预示着接受一线 ICIs 或 TKI 治疗的 mRCC 相同的不良结局^[22]。Bilen 等^[34]进行了一项关于 NLR 预测阿维鲁单抗加阿西替尼或舒尼替尼疗效的研究, 显示在阿维鲁单抗加阿西替尼或舒尼替尼组中 $NLR < 2.8$ 的患者 OS 和 PFS 更长, 且阿维鲁单抗加舒尼替尼的预后更佳。Iinuma 等^[35]在研究 NLR 对纳武单抗联合伊匹单抗治疗 mRCC 的影响时发现, 当 $NLR < 2.8$, 患者的 PFS 更长, 认为 NLR 可能有助于预测接受纳武单抗联合伊匹单抗治疗 mRCC 的患者的结局。最近的 2 项相关研究表明, 当患者满足 IMDC 低风险、 $NLR \geq 3.2$ 、骨转移这 3 个负面预后因素时, 卡博替尼和纳武单抗可能不是最佳治疗方案^[36-37]。

4 小结与展望

NLR 作为一种与 RCC 的预后相关的标志物出现, 可以帮助临床医生在治疗策略、患者随访和监测方面做出更明智的决策。将 NLR 纳入当前预后评价系统当中, 以便对患者进行更精确的危险分层, 更好地预测患者生存率并制定个性化诊疗方案。而对于复发风险较低的患者而言, 可以适当减少复查次数, 从而在一定程度上降低患者的精神负担。同时, NLR 作为一种外周血炎症性指标, 经济有

效且极易从常规检验结果中获取,不仅能降低患者的经济负担,还能提高患者门诊复查的效率。但NLR与RCC的研究仍存在局限性。首先,截至目前仍没有NLR分界点的统一标准,NLR不是一个特定的疾病生物标志物,会受到活动性感染、血液病和炎症性疾病以及抽血时的应激等多种因素的影响,同时肿瘤有无转移及组织学类型的不同也可能是导致NLR差异的原因,因此确立NLR最佳截止值仍面临巨大的挑战。其次,大多数研究为单中心回顾性研究,缺乏多中心、大样本的前瞻性数据予以更深入的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] 王红心, 樊文龙, 杨晓雨, 等. 亚洲五个国家和地区肾癌负担趋势分析与预测[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(1): 1-4, 9.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer (v. 1. 2024) [EB/OL]. (2023-06-21) [2023-10-31]. <http://www.nccnchina.org.cn/guide/detail/406>
- [5] Yu WH, Chen GJ, Yan JF, et al. Single-cell sequencing analysis reveals gastric cancer microenvironment cells respond vastly different to oxidative stress [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 250.
- [6] Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19673.
- [7] Galdiero MR, Marone G, Mantovani A. Cancer inflammation and cytokines [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(8): a028662.
- [8] Li WB, Zhang XH, Chen YK, et al. G-CSF is a key modulator of MDSC and could be a potential therapeutic target in colitis-associated colorectal cancers [J]. *Protein Cell*, 2016, 7(2): 130-140.
- [9] Liu YY, Zhou NN, Zhou L, et al. IL-2 regulates tumor-reactive CD8⁺ T cell exhaustion by activating the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(3): 358-369.
- [10] Kim TW, Lee JH, Shim KH, et al. Prognostic significance of preoperative and follow-up neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma [J]. *Investig Clin Urol*, 2019, 60(1): 14-20.
- [11] 姚大勇, 史策, 夏舜尧, 等. 术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与肾癌临床病理特点及预后关系的研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(32): 6379-6383, 6209.
- [12] Allenet C, Klein C, Rouget B, et al. Can pre-operative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) help predict non-metastatic renal carcinoma recurrence after nephrectomy? (UroCCR-61 study) [J]. *Cancers*, 2022, 14(22): 5692.
- [13] Hu Q, Mao WP, Wu TG, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with sarcopenia risk in hospitalized renal cell carcinoma patients [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 736640.
- [14] Zapała Ł, Slusarczyk A, Garbas K, et al. Complete blood count-derived inflammatory markers and survival in patients with localized renal cell cancer treated with partial or radical nephrectomy: a retrospective single-tertiary-center study [J]. *Front Biosci*, 2022, 14(1): 5.
- [15] 杨雷, 李加兵, 陈代, 等. 术前外周血炎症指标对肾癌预后价值的评估 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2021, 26(7): 587-591.
- [16] Adapala RKR, Laxman Prabhu GGL, Sanman KN, et al. Is preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio a red flag which can predict high-risk pathological characteristics in renal cell carcinoma? [J]. *Urol Ann*, 2021, 13(1): 47-52.
- [17] Cheng YL, Kou W, Zhu Y. Preoperative inflammation-associated blood cell markers in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma: a retrospective study [J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 3067-3080.
- [18] de Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized nonclear cell renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 2013, 190(6): 1999-2004.
- [19] Kim J, Park JS, Heo JE, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts pathological renal sinus fat invasion in renal cell carcinomas of ≤ 7 cm with presumed renal sinus fat invasion [J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(11): 1021-1027.
- [20] Asif A, Chan VW, Osman FH, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for small renal cell carcinomas after image-guided cryoablation or radio-frequency ablation [J]. *Cancers*, 2023, 15(7): 2187.
- [21] 刘涛, 王辉, 王杰, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对肾透明细胞癌的预后评估价值 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(1): 7-11, 17.
- [22] Parosanu AI, Pirlog CF, Slavu CO, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(2): 2457-2464.
- [23] Teishima J, Ohara S, Sadahide K, et al. Impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio on effects of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma patients with extrapulmonary metastasis [J]. *J De L'association Des Urol Du Can*, 2017, 11(5): E207-E214.
- [24] Keiner C, Meagher M, Patil D, et al. Association of

- neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and De Ritis ratio with mortality in renal cell carcinoma: a multicenter analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:995991.
- [25] Nagamoto S, Urakami S, Oka S, et al. Impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a surgical prognostic factor in renal cell carcinoma with inferior-vena-cava tumor thrombus[J]. *Asian J Surg*, 2023, 46(1): 192-200.
- [26] Peyton CC, Abel EJ, Chipollini J, et al. The value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients undergoing cytoreductive nephrectomy with thrombectomy[J]. *Eur Urol Focus*, 2020, 6(1):104-111.
- [27] Moran M, Nickens D, Adcock K, et al. Sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of real-world and clinical trials data[J]. *Target Oncol*, 2019, 14(4):405-416.
- [28] Patel A, Ravaud A, Motzer RJ, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as a prognostic factor of disease-free survival in postnephrectomy high-risk locoregional renal cell carcinoma: analysis of the S-TRAC trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(18):4863-4868.
- [29] Templeton AJ, Knox JJ, Lin X, et al. Change in neutrophil-to-lymphocyte ratio in response to targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma as a prognosticator and biomarker of efficacy[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(2):358-364.
- [30] Sato MT, Ida A, Kanda Y, et al. Prognostic model for overall survival that includes the combination of platelet count and neutrophil-lymphocyte ratio within the first six weeks of sunitinib treatment for metastatic renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1214.
- [31] Simonaggio A, Elaidi R, Fournier L, et al. Variation in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as predictor of outcomes in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and non-small cell lung cancer (mNSCLC) patients treated with nivolumab[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12):2513-2522.
- [32] Nishiyama N, Hirobe M, Kikushima T, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio has a role in predicting the effectiveness of nivolumab in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: a multi-institutional retrospective study[J]. *BMC Urol*, 2020, 20(1):110.
- [33] Takada S, Murooka H, Tahatsu K, et al. Identifying early predictive markers for immune-related adverse events in nivolumab-treated patients with renal cell carcinoma and gastric cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(2):695-701.
- [34] Bilen MA, Rini BI, Voss MH, et al. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Efficacy of First-Line Avelumab plus Axitinib vs. Sunitinib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Enrolled in the Phase 3 JAVELIN Renal 101 Trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4):738-747.
- [35] Iinuma K, Enomoto T, Kawada K, et al. Utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic immune inflammation index as prognostic, predictive biomarkers in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab and ipilimumab[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22):5325.
- [36] Rebuzzi SE, Signori A, Banna GL, et al. Inflammatory indices and clinical factors in metastatic renal cell carcinoma patients treated with nivolumab: the development of a novel prognostic score (Meet-URO 15 study)[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13:17588359211019642.
- [37] Rebuzzi SE, Cerbone L, Signori A, et al. Application of the Meet-URO score to metastatic renal cell carcinoma patients treated with second-and third-line cabozantinib[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221079580.

(收稿日期:2023-09-20)