



Utilidade da Razão Neutrófilos/Linfócitos como Fator Preditor da Recorrência e da Progressão do Carcinoma da Bexiga Não Músculo Invasivo

Usefulness of the Neutrophil/Lymphocyte Ratio as Predictor of Recurrence and Progression of Non-Muscle-Invasive Bladder Carcinoma

Nuno Ramos¹, Celso Marialva¹, Vanessa Metrogos¹, João Rosa¹, Nelson Menezes¹

Resumo

Objetivo: Avaliação da razão neutrófilos/linfócitos (RNL) pré-operatória, como fator preditor do risco de recorrência e progressão tumoral em doentes com carcinoma da bexiga não músculo invasivo (CBNMI).

Material e Métodos: Análise retrospectiva dos doentes diagnosticados com CBNMI após serem submetidos a ressecção transuretral vesical, entre janeiro de 2013 a dezembro de 2014. Foram excluídos os casos que não apresentavam hemograma com leucograma prévio à cirurgia e os doentes com tumores síncronos.

Foi realizada análise estatística multivariada com o *software* SPSS 22.0®, com as seguintes variáveis: idade, sexo, tempo até ocorrer recorrência ou progressão da doença (em meses), RNL, dimensão do tumor ≤ 3 ou > 3 cm), tumor múltiplo, histologia e grau inicial do tumor.

Resultados: Foram avaliados 84 pacientes, sendo 79,8% do sexo masculino e com idade média de 69 anos. Em 67,9% dos casos o estadió tumoral inicial foi pTa e 77,4% dos tumores eram de baixo grau. Em 21,4% dos doentes o tumor era múltiplo e em 33,3% apresenta dimensões superiores a 3 cm. Observou-se recorrência tumoral em 19% dos indivíduos e progressão em 16,4%. Os pacientes com RNL $> 3,34$ apresentaram mais frequentemente pT1 como histologia inicial do tumor ($p = 0,018$). Em análise multivariada, a RNL revelou estar associada a maior probabilidade de recorrência e de progressão tumoral.

Conclusão: Este estudo revela que a RNL pode ser um fator preditor de recorrência e progressão tumoral em pacientes com CBNMI, podendo ter um papel importante na prática clínica.

Palavras-chave: Biomarcadores; Factores de Risco; Linfócitos; Neoplasias da Bexiga Urinária; Neutrófilos; Prognóstico; Recidiva Local de Neoplasia.

Introdução

O carcinoma da bexiga representa a neoplasia mais frequente do trato urinário.^{1,2} Apesar do decréscimo recente da sua incidência e mortalidade na Europa, refletindo não só a diminuição

Abstract

Objective: Assess whether the neutrophil-lymphocyte ratio (RNL) can predict the risk of recurrence and progression of patients with the non-muscle-invasive bladder carcinoma (CBNMI).

Material and Methods: It was performed a retrospective analysis of patients diagnosed with CBNMI after a resection of the bladder tumour, between January 2013 and December 2014. Patients who had no white blood cell count prior to surgery and patients with synchronous tumours were excluded. It was subsequently performed a multivariate statistical analysis with SPSS 22.0® software, with the following variables: age, gender, time of recurrence or disease progression (in months), NLR, tumour size (≤ 3 or > 3 cm), multiple tumours, histology and tumour initial grade.

Results: The sample consists of 84 patients, 79.8% were males and the average age was 69 years.

In 67.9% of the patients the initial tumour histology was pTa and in 77.4% was a low-grade tumour. In 21.4% of patients the tumour was multiple and in 33.3% the tumour was larger than 3 cm.

Nineteen-percent of patients had recurrence of tumour and progression was verified in 16.4%. Patients with RNL > 3.34 presented pT1 as initial tumour histology more often ($p = 0.018$).

In a multivariate analysis, the RNL was found to be associated with a higher recurrence and progression of tumour.

Conclusion: In conclusion, this study states that RNL may be a useful predictor of recurrence or progression of tumour in patients with CBNMI, valuable in the clinical decision.

Keywords: Biomarkers; Lymphocytes; Neoplasm Recurrence, Local; Neutrophils; Prognosis; Risk Factors; Urinary Bladder Neoplasms.

da exposição aos fatores de risco, como a melhoria na prestação de cuidados de saúde, o carcinoma da bexiga é a nona neoplasia mais comum em todo o mundo, com um claro predomínio no sexo masculino.³

Esta neoplasia corresponde, em cerca de 75% dos casos, a carcinoma da bexiga não músculo invasivo (CBNMI) e, apesar do seu bom prognóstico, a taxa de recorrência e de progressão

¹Serviço de Urologia, Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada, Portugal



aos 5 anos é de 30% - 80% e de 1% - 45%, respetivamente.^{1,4-6}

Têm sido propostos diversos modelos prognósticos com intuito de orientar e individualizar a terapêutica, assim como o *follow-up* dos doentes com CBNMI. No entanto, estas ferramentas têm uma precisão limitada para prever a recorrência e a progressão da doença oncológica, sendo por isso necessário melhorar a sua acuidade, nomeadamente com a incorporação de biomarcadores com capacidade preditiva.⁷⁻¹³

Entre os vários biomarcadores estudados, a RNL ganhou especial interesse, não só pela simplicidade e facilidade em ser determinada, mas também por ser um parâmetro representativo do estado inflamatório do paciente.⁶

Há uma crescente evidência da importância da inflamação no desenvolvimento e progressão tumoral, sendo que, uma RNL elevada parece refletir um desequilíbrio no sistema imunitário, podendo contribuir para uma biologia tumoral agressiva e um pior prognóstico.^{5,9,13-16}

Nos últimos 5 anos, vários estudos revelaram que a RNL pode ser um valioso indicador com acuidade no prognóstico de diversos tipos de neoplasias, nomeadamente em tumores do pâncreas, ovário, estômago, cólon e do trato urinário.^{17,18}

Embora no carcinoma invasivo da bexiga esteja amplamente demonstrada a relação entre a elevação pré-operatória da RNL e o estadió avançado da doença no momento da cistectomia, o aumento do risco de recorrência da doença e a sua mortalidade, existem dados escassos sobre o valor prognóstico da RNL em pacientes com CBNMI.¹⁹

O objetivo do presente trabalho foi avaliar se a RNL pode servir como fator preditor da recorrência e progressão da doença em pacientes com CBNMI.

Material e Métodos

Foi efetuada uma análise retrospectiva dos doentes submetidos pela primeira vez a ressecção transuretral vesical (RTUV) e diagnosticados com CBNMI, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2014. Após exclusão dos pacientes que não apresentavam um hemograma com leucograma prévio à cirurgia, assim como aqueles com doenças inflamatórias e/ou com tumores síncronos, obtiveram-se 84 pacientes que foram objeto da presente análise.

A RNL foi definida como a contagem absoluta de neutrófilos dividida pela contagem absoluta de linfócitos tendo o seu valor sido obtido previamente à cirurgia.

Todos os doentes realizaram uma RTUV completa de acordo com as recomendações internacionais. Uma re-RTUV (*second-look*) não foi realizada por rotina. A terapêutica intravesical foi administrada segundo as características tumorais e os critérios do médico assistente.

O grau tumoral foi classificado de acordo com a classificação da World Health Organization (WHO) de 2004 e o estadió de acordo com o sistema TNM (sistema internacional de classi-

ficação dos tumores), do American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2009.

Pacientes com suspeita de recorrência/progressão da doença foram submetidos a nova RTUV. A recorrência da doença foi definida como a primeira recidiva tumoral na bexiga, sendo a progressão definida como a recidiva tumoral com grau ou estadió superior. Os tumores do trato urinário superior foram considerados como novos tumores primários, não como recorrência.

O tempo de recorrência ou progressão da doença foi determinado em função dos registos médicos.

O *follow-up* dos pacientes seguiu as recomendações das *guidelines* europeias, com a realização de cistoscopia, citologia urinária e exames de imagem.

O valor de *cut-off* ideal para a recorrência e para a progressão da doença foi calculado através do algoritmo padronizado *cut-off-finder*, sendo o valor obtido 3,34 e 3,85, respetivamente (Fig.s 1 e 2).²⁰

A associação entre a RNL, como variável contínua, e a idade, sexo, tamanho do tumor (≤ 3 ou > 3 cm), número (único ou múltiplo), histologia e grau inicial foi avaliada através do teste de Pearson.

As variáveis clínicas e patológicas foram estratificadas em função do valor de *cut-off* da RNL, e comparadas através do teste Mann-Whitney (variáveis contínuas) e qui-quadrado (variáveis categóricas).

A regressão de Cox univariada e multivariada foi utilizada para avaliar a associação entre as características clínicas e tumorais com a recorrência e a progressão tumoral.

Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

O *software* utilizado para o tratamento dos dados estatísticos foi o SPSS 22.0.[®]

Resultados

As características da amostra assim como os dados do *follow-up* estão resumidas na Tabela 1.

Neste estudo foram analisados 84 pacientes, sendo 67 (79,8%) do sexo masculino e com idade média de 69 anos (intervalo: 41-89 anos).

Quando avaliadas as características tumorais iniciais, em 57 (67,9%) dos casos a histologia era pTa, sendo o tumor de baixo grau em 65 (77,4%). Em 18 (21,4%) doentes o tumor era múltiplo e em 28 (33,3%) apresentava dimensões superiores a 3 cm.

O tempo médio de *follow-up* para os doentes sem recorrência ou progressão foi de 29 meses (desvio padrão (DP) = 8,9 meses).

Observou-se recorrência da patologia tumoral em 16 (19%) dos indivíduos estudados e progressão em 14 (16,4%). Em média, a recorrência e a progressão da doença ocorreram em 5,56 meses (DP-1,78) e 5,21 meses (DP-2,71), respetivamente, após a RTUV inicial.

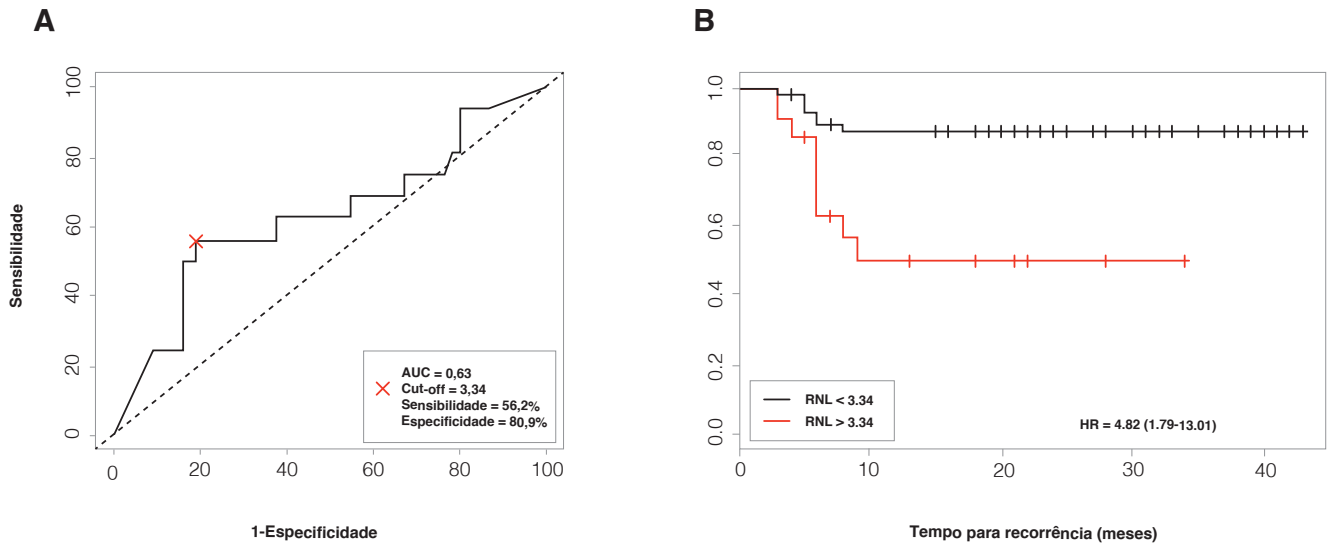
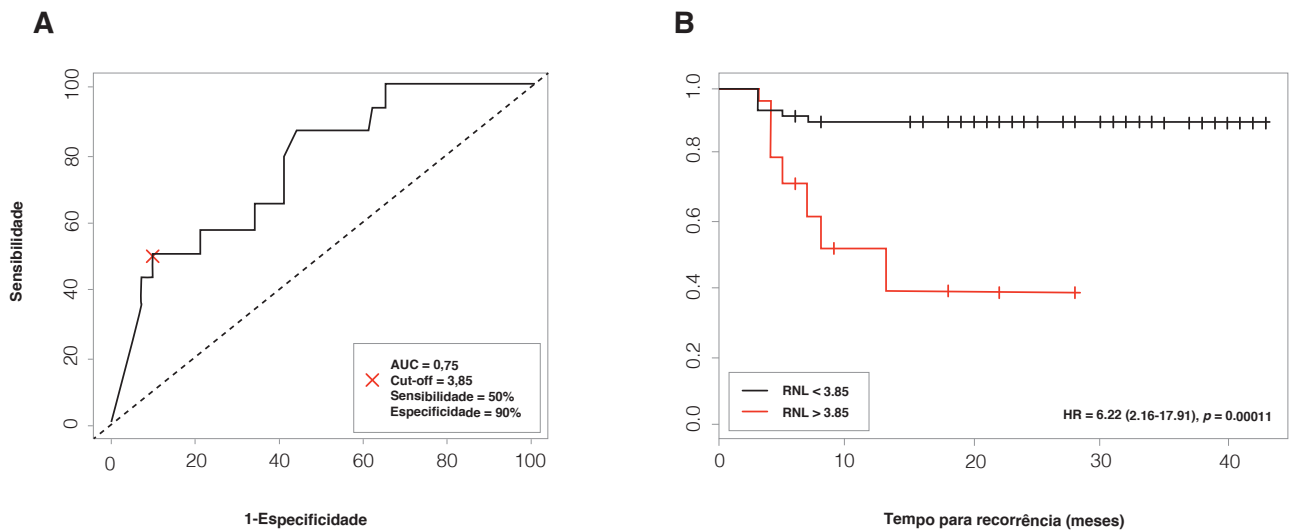


Figura 1: A - Curva ROC, a vermelho está representado o *cut-off* ideal para avaliar a recorrência da doença na amostra em estudo. O gráfico foi gerado pela ferramenta estatística *cutoff finder*. B - Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de recorrência de acordo com o *cut-off* para a RNL. A vermelho está representado o grupo de doentes com RNL > 3,34 e a preto o grupo de doentes com RNL ≤ 3,34 prévio à realização de RTUV. O gráfico foi gerado pela ferramenta estatística *cutoff finder*.



HR- hazard ratio

Figura 2: A - Curva ROC, a vermelho está representado o *cut-off* ideal para avaliar a progressão da doença na amostra em estudo. O gráfico foi gerado pela ferramenta estatística *cutoff finder*. B - Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão de acordo com o *cut-off* para a RNL. A vermelho está representado o grupo de doentes com RNL > 3,85 e a preto o grupo de doentes com RNL ≤ 3,85 prévio à realização de RTUV. O gráfico foi gerado pela ferramenta estatística *cutoff finder*.

O valor médio da RNL na população estudada foi de 2,88 (intervalo 0,5 -7,76), sendo que 23 (27,4 %) doentes apresentaram RNL > 3,34.

O grupo de pacientes com recorrência ou progressão tumoral apresentou um valor médio superior da RNL face aos restantes pacientes estudados, 3,64 (DP-1,52) e 2,46 (DP- 0,8), respetivamente, tendo significado estatístico ($p < 0,05$).

A análise da RNL como uma variável contínua, revelou uma associação positiva entre a RNL e histologia tumoral ($R = 0,298$, $P = 0,006$).

As características clínicas e tumorais foram estratificadas em função do valor de *cut-off* da RNL ($\leq 3,34$ e $> 3,34$), revelando diferenças significativas, quer em relação a histologia inicial do tumor, sendo o pT1 mais frequente no grupo com RNL > 3,34



Tabela 1: Características clínicas e patológicas dos pacientes, estratificadas em dois grupos: grupo a) doentes com RNL $\leq 3,34$ prévio à realização de RTUV, grupo b) doentes com RNL $> 3,34$ prévio à realização de RTUV. Utilizado teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e teste qui-quadrado para variáveis categóricas.

	Total (n=84)	a) RNL $\leq 3,34$ (n=61)	b) RNL $> 3,34$ (n=23)	p value
Idade média (intervalo)	69,6 (41-89)	69,2 (41-85)	70,7 (53-89)	0,541
Sexo				
Masculino	67 (79,8%)	48 (78,7%)	19 (82,6%)	0,691
Feminino	17 (20,2%)	13 (21,3%)	4 (17,4%)	
Histologia inicial				
pTa	57 (67,9%)	46 (75,4%)	11 (47,8%)	0,018
pT1	27 (32,1%)	15 (24,6%)	12 (52,2%)	
Grau inicial				
Baixo	65 (77,4%)	50 (82%)	15 (65,2%)	0,096
Alto	19 (22,6%)	11 (18%)	8 (34,8%)	
Número de tumores				
Único	66 (78,6%)	49 (80,3%)	17 (73,9%)	0,524
Múltiplo	18 (21,4%)	12 (19,7%)	6 (26,1%)	
Tamanho do tumor				
≤ 3 cm	56 (66,7%)	46 (75,4%)	10 (43,5%)	0,007
> 3 cm	28 (33,3%)	15 (24,6%)	13 (56,5%)	
Instilação vesical no pós-operatório (esquema)				
Imunoterapia	13 (15,5%)	9 (14,8%)	4 (17,4%)	0,253
Quimioterapia	37 (44%)	25 (41%)	12 (52,2%)	
Follow-up				
Recorrência	16 (19%)	7 (11,5%)	9 (39,1%)	0,000036
Progressão	14 (16,7%)	6 (9,8%)	8 (34,8%)	

($p = 0,018$), quer em relação às dimensões tumorais, sendo os tumores com dimensões superiores a 3 cm também mais frequentes no grupo com RNL $> 3,34$ ($p = 0,007$).

De referir ainda que 50 (59,5%) pacientes realizaram terapêutica adjuvante intravesical, 37 (44%) realizaram quimioterapia e 13 (15,5%) imunoterapia, não se tendo encontrado diferença estatística entre os dois grupos (RNL $\leq 3,34$ e RNL $> 3,34$).

A sobrevida livre de recorrência aos 2 anos foi de 49,9% nos doentes com RNL $> 3,34$ e 88% nos doentes com RNL $\leq 3,34$ ($p = 0,0006$).

A sobrevida livre de progressão aos 2 anos foi de 38% e 89%, para o grupo de doentes com RNL $> 3,85$ e RNL $\leq 3,85$, respetivamente ($p = 0,0001$).

Na regressão de Cox univariada, representada na Tabela 2 e 3, a RNL $> 3,34$ ($p = 0,003$), estadiopT1 ($p = 0,007$) e tumores com dimensões > 3 cm ($p = 0,019$) revelaram estar associados a recorrência tumoral. Por outro lado, a RNL $> 3,85$ ($p = 0,001$), estadiopT1 ($p = 0,006$), tumor múltiplos ($p = 0,042$) e tumores

com dimensões > 3 cm ($p = 0,031$) revelaram estar associados a progressão tumoral.

A análise multivariada, que incluiu a RNL, tamanho do tumor, histologia e grau inicial, revelou que a RNL $> 3,34$ (HR- 3,11, 95% IC: 1,05-9,23, $p = 0,04$) e RNL $> 3,85$ (HR-4,51, 95% IC: 1,39-14,6, $p = 0,012$) estão associadas a recorrência e progressão, respetivamente.

Nesta amostra, não houve associação entre a terapêutica adjuvante intravesical e a recorrência ou progressão da doença oncológica.

Discussão

O CBNMI constitui um grupo heterogéneo de tumores com diferentes taxas de recorrência, de progressão e de mortalidade, implicando necessidade não só de um tratamento rigoroso como também de um *follow-up* adequado. Neste contexto, a utilização de biomarcadores prognósticos pode ter um potencial papel no auxílio da decisão clínica.²¹⁻²³



Tabela 2: Regressão de Cox univariada e multivariada para a associação entre as características clínicas/oncológicas e a sobrevivência livre de recorrência da doença.

	Univariada			Multivariada		
	HR	(95% IC)	<i>p</i> value	HR	(95% IC)	<i>p</i> value
Sexo						
Masculino	1					
Feminino	0,83	(0,24 -2,94)	0,782			
Histologia inicial						
pT _a	1			1		
pT1	4,06	(1,47 -11,2)	0,007	2,44	(0,79-7,58)	0,123
Grau inicial						
Baixo	1			1		
Alto	2,02	(0,7-5,85)	0,191	1,08	(0,62-1,89)	0,78
Número de tumores						
Único	1					
Múltiplo	1,81	(0,63-5,24)	0,268			
Tamanho do tumor						
≤3 cm	1			1		
>3 cm	3,28	(1,21-8,85)	0,019	1,49	(0,51-4,38)	0,47
Instilação vesical no pós-operatório (esquema)						
Não	1					
Sim	0,53	(0,16-1,77)	0,3			
RNL						
≤3,34%	1		0,003	1		0,04
>3,34%	4,56	(1,68-12,32)		3,11	(1,05-9,23)	

DP: desvio padrão; HR: *hazard ratio*.

Na amostra estudada, uma RNL pré-operatória elevada relacionou-se com características tumorais desfavoráveis, nomeadamente, com a histologia pT1 e dimensão tumoral > 3 cm. De facto, a análise da RNL como uma variável contínua, revelou uma associação positiva com a histologia tumoral, portanto, quanto maior a RNL pré-operatória, maior a probabilidade de estarmos perante um tumor pT1. Na análise multivariada, ajustada para o tamanho, histologia e grau tumoral, a RNL > 3,34 e RNL > 3,85 foram preditores de recorrência e progressão tumoral, respetivamente.

Estes resultados são consistentes com os observados na literatura. Mbeutcha *et al*¹⁰ demonstraram num estudo multicêntrico, que a elevação da RNL é um fator de prognóstico independente para a recorrência e progressão do CBNMI. Ogihara *et al*⁶ avaliaram um grupo de doentes com CBNMI e história de tabagismo, demonstrando também que a elevação da RNL se associa a pior prognóstico.

Para além destes, outros estudos têm demonstrado que a ele-

vação da RNL pré-operatória está associada a características tumorais desfavoráveis, assim como pior sobrevivência global em pacientes com tumores do aparelho urinário alto, tumores da bexiga músculo invasivo ou pacientes de alto risco com CBNMI.^{13,24-26}

Recentemente, uma meta-análise revelou que a RNL apresenta valor preditivo em doentes com tumor da bexiga, nomeadamente na sobrevida livre de recorrência e progressão.²⁷

Estes achados revelam o potencial papel que a RNL pode desempenhar na estratificação do risco entre os pacientes com CBNMI, permitindo uma melhor seleção dos mesmos, nomeadamente para as diversas modalidades de terapêuticas adjuvantes. A incorporação de biomarcadores nas tabelas de risco atualmente utilizadas, poderá melhorar a acuidade destas e eventualmente, definir quais os doentes de risco intermédio que realmente necessitarão de terapêutica adjuvante ou até, quais os doentes de alto risco que beneficiarão de cistectomia. A perceção mais ajustada do risco de recidiva/progressão poderá levar a alterações do *follow-up* dos doentes sendo, eventualmente,

**Tabela 3:** Regressão de Cox univariada e multivariada para a associação entre as características clínicas/oncológicas e a sobrevivência livre de progressão da doença.

	Univariada			Multivariada		
	HR	(95% IC)	<i>p</i> value	HR	(95% IC)	<i>p</i> value
Sexo						
Masculino	1					
Feminino	0,62	(0,14 -2,78)	0,535			
Histologia inicial						
pTa	1			1		
pT1	2,08	(1,22-3,52)	0,006	3,12	(0,97-10,1)	0,056
Grau inicial						
Baixo	1			1		
Alto	1,36	(0,45-4,07)	0,58	0,79	(0,44-1,43)	0,44
Número de tumores						
Único	1					
Múltiplo	3,00	(1,04-8,67)	0,042			
Tamanho do tumor						
≤3 cm	1			1		
>3 cm	3,23	(1,11-9,38)	0,031	1,83	(0,54-6,23)	0,33
Instilação vesical no pós-operatório (esquema)						
Não	1					
Sim	0,91	(0,28-2,98)	0,87			
RNL						
≤3,85%	1			1		
>3,85%	6,07	(2,11-17,47)	0,001	4,51	(1,39-14,6)	0,012

HR: Hazard ratio.

outra vantagem da utilização deste biomarcador.

O mecanismo pelo qual um tumor superficial e localizado da bexiga leva a elevação da RNL, assim como, a sua relação com resultados oncológicos desfavoráveis é complexa e pouco clarificada.

A resposta inflamatória sistémica desencadeada pela libertação de fatores como G-CSF, IL-1 e IL-6 pelas células tumorais, induz uma neutrofilia, que pode ser avaliada indiretamente pela elevação da RNL.^{18,28} Por sua vez, a neutrofilia leva ao aumento de fatores pro-angiogénicos (VEGF e IL-8), fatores de crescimento, proteases e marcadores anti-apoptóticos (NF-kB), importantes na proliferação tumoral.^{14,15,18,29,30}

As células malignas libertam também moduladores imunológicos como TGF-β e IL10 que prejudicam a ação linfocitária, assim como, diminuem a atividade das células *natural killer*.^{7,31,32} Vários estudos demonstraram que a diminuição da atividade das células T intratumorais se correlaciona com a progressão tumoral,

assim como, uma baixa infiltração linfocítica nas margens tumorais corresponde a um pior prognóstico.⁷

Os linfócitos são assim, um componente essencial na imunidade mediada por células, tendo a diminuição do seu número uma repercussão na atividade celular citotóxica e na produção de citocinas que inibem a proliferação e atividade metastática de células tumorais.³³

Assim se entende, que a RNL traduz de forma grosseira o equilíbrio entre o sistema imune inato (neutrófilos) e sistema imune adquirido (linfócitos), tratando-se de uma medida da resposta inflamatória sistémica do hospedeiro perante uma neoplasia.

Apesar destes resultados promissores, deve ser tido em consideração as limitações do presente trabalho, a sua natureza retrospectiva, ser de uma única instituição e do volume da amostra. A não existência de relação entre a terapêutica adjuvante intravesical e a recorrência ou progressão da doença oncológica surge como um resultado inesperado no nosso trabalho. Para este



facto poderá ter contribuído a dimensão da amostra e/ou o período de *follow-up*.

De referir ainda que o valor de *cut-off* da RNL para a recorrência e para a progressão tumoral foi determinado em função da nossa amostra e poderá ser discordante do valor ideal para outras amostras, sendo importante a realização de mais estudos nesta área, que possam corroborar os nossos resultados.

Conclusão

Apesar das limitações do estudo, estes resultados apontam a RNL pré-operatória como um potencial preditor de recorrência e progressão da doença em pacientes com CBNMI, podendo eventualmente complementar os *scores* prognósticos estabelecidos.

Agradecimentos

Agradecimento ao Dr. Miguel Carvalho e ao Dr. Nuno Figueira, que contribuíram na revisão do presente trabalho. ●

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Protecção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data

Autor Correspondente/Corresponding Author

Nuno Ramoa - nunoandre33@gmail.com
Morada: Rua António Lopes Ribeiro, lote 9, 9E 1750-313 Lisboa

Recebido/Received: 2017-05-28

Aceite/Accepted: 2017-10-23

REFERÊNCIAS

- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013;64:639-53.
- Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol*. 2017;71:96-108.
- Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E, Boyle P, et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int*. 2008;101:11-9.
- Albayrak S, Zengin K, Tanik S, Atar M, Unal SH, Imamoglu MA, et al. Can the neutrophil-to-lymphocyte ratio be used to predict recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer? *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32:327-33.
- Ogihara K, Kikuchi E, Yuge K, Yanai Y, Matsumoto K, Miyajima A, et al. The preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a novel biomarker for predicting worse clinical outcomes in non-muscle invasive bladder cancer patients with a previous history of smoking. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1039-47.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49:466-5; discussion 475-7.
- Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick SJ. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15:323-8.
- van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol*. 2009;56:430-42.
- Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol*. 2014;23:31-9.
- Mbeutcha A, Shariat SF, Rieken M, Rink M, Xylinas E, Seitz C, et al. Prognostic significance of markers of systemic inflammatory response in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2016;34:483e17-483e24.
- Xylinas E, Kent M, Kluth L, Pycha A, Comploj E, Svatek RS, et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer*. 2013;109:1460-6.
- Kluth LA, Black PC, Bochner BH, Catto J, Lerner SP, Stenzl A, et al. Prognostic and prediction tools in bladder cancer: a comprehensive review of the literature. *Eur Urol*. 2015;68:238-53.
- Wei Y, Jiang YZ, Qian WH. Prognostic role of NLR in urinary cancers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e92079.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-74.
- Potretzke A, Hillman L, Wong K, Shi F, Brower R, Mai S, et al. NLR is predictive of upstaging at the time of radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Oncol*. 2014;32:631-6.
- Ozyalvacli ME, Ozyalvacli G, Kocaaslan R, Cecen K, Uyeturk U, Kemahlı E, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of recurrence and progression in patients with high-grade pT1 bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2015;9:E126-131.
- Marchioni M, Primiceri G, Ingrassio M, Filograna R, Castellan P, De Francesco P, et al. The clinical use of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in urothelial cancer: a systematic review. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14:473-84.
- Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol*. 2010;6:149-63.
- Viers BR, Boorjian SA, Frank I, Tarrell RF, Thapa P, Karnes RJ, et al. Pre-treatment 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. *Eur Urol*. 2014;66:1157-64.
- Budczies J, Klauschen F, Sinn BV, Györfy B, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, et al. Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization. *PLoS One*. 2012;7:e51862.
- Celik O, Akand M, Keskin MZ, Yoldas M, Ilbey YO. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be predictive of pathologic stage in patients with bladder cancer larger than 3 cm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:652-6.
- Favilla V, Castelli T, Urzi D, Reale G, Privitera S, Salici A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, a biomarker in non-muscle invasive bladder cancer: a single-institutional longitudinal study. *Int Braz J Urol*. 2016;42:685-93.
- van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, Radvanyi F, van Leenders GJ, Ooms BC, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2010;58:433-41.
- Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, Namiki K, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients



- treated with radical cystectomy. *Urology*. 2012;79:1085-91.
25. Yoshida T, Kinoshita H, Yoshida K, Mishima T, Yanishi M, Inui H, et al. Prognostic impact of perioperative lymphocyte-monocyte ratio in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Tumour Biol*. 2016;37:10067-74.
 26. Mano R, Baniel J, Shoshany O, Margel D, Bar-On T, Nativ O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2015;33:67e1-7.
 27. Tang X, Du P, Yang Y. The clinical use of neutrophil-to-lymphocyte ratio in bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2017 (in press).
 28. Hashimoto T, Ohno Y, Nakashima J, Gondo T, Ohori M, Tachibana M. Clinical significance of preoperative peripheral blood neutrophil count in patients with non-metastatic upper urinary tract carcinoma. *World J Urol*. 2013;31:953-8.
 29. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:217-24.
 30. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland DC 4th, Luyten EJ, Mahadev S, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2009;250:141-151.
 31. Ubukata H, Motohashi G, Tabuchi T, Nagata H, Konishi S, Tabuchi T. Evaluations of interferon-gamma/interleukin-4 ratio and neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. 2010;102:742-7.
 32. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357:539-45.
 33. Kim M, Moon KC, Choi WS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, et al. Prognostic value of systemic inflammatory responses in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2015;33:1439-57.