

PROGNOSTICKÝ VÝZNAM PARAMETRŮ VYCHÁZEJÍCÍCH Z POMĚRU NEUTROFILŮ K LYMFOCYTŮM U INVAZIVNÍCH NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PARAMETERS ARISING FROM THE RATIO
OF NEUTROPHILS AND LYMPHOCYTES IN INVASIVE BLADDER NEOPLASMS

Natália Marečková¹, Michal Staník¹, Ivo Čapák¹, Daniel Macík¹, Jiří Jarkovský²,
Denisa Malúšková², Jan Doležel¹

¹Oddělení onkourologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

Došlo: 26. 10. 2016

Přijato: 21. 11. 2016

Kontaktní adresa:

MUDr. Natália Marečková

Oddělení onkourologie, Masarykův onkologický
ústav, Žlutý Kopec 7, 656 53 Brno

e-mail: natalia.mareckova@mou.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo pod-
pořeno farmaceutickou společností.

SOUHRN

Marečková N, Staník M, Čapák I, Macík D, Jar-
kovský J, Malúšková D, Doležel J. Prognostický vý-
znam parametrů vycházejících z poměru neutrofilů
k lymfocytům u invazivních nádorů močového
měchýře.

Hlavní stanovisko: Elevace poměru neutrofilů
k leukocytům, jako marker systémové zánětlivé

reakce, byla potvrzena jako negativní prediktor
nádorově-specifického přežití v souboru 110 pa-
cientů, kteří podstoupili radikální cystektomii pro
invazivní nádor močového měchýře.

Cíl: Cílem naší práce bylo zhodnotit prognos-
tický význam longitudinálně měřených markerů
systémové zánětlivé reakce NLR (neutrophil-to-
lymphocyte ratio) a z něho odvozeného dNLR (de-
rived neutrophil-to-lymphocyte ratio) u pacientů
podstupujících radikální cystektomii.

Soubor pacientů a metoda: Soubor byl
tvořen 110 pacienty s invazivním nádorem mo-
čového měchýře, kteří v letech 2006–2014 pod-
stoupili radikální cystektomii bez neoadjuvantní
chemoterapie. U těchto pacientů byly retrospek-
tivně shromážděny výsledky krevních odběrů
a vypočteny parametry NLR a dNLR před operací,
tři až pět měsíců po operaci a v čase recidivy.
Pacienti byli dle hladin NLR a dNLR rozděleni do
dvou skupin rizika podle cut-off hodnot 3,9 pro
NLR a 2,7 pro dNLR. Kaplan-Meierova analýza
byla použita k posouzení pětiletého nádorově-
specifického přežití a schopnost predikce byla
hodnocena pomocí logistické regrese a kvanti-

fikována HR („hazard ratio“) s intervalem spolehlivosti a p-hodnotou.

Výsledky: Pooperační elevace NLR a dNLR byly negativními prediktory nádorově-specifického přežití. Pětileté nádorově-specifické přežití dosáhlo 64 % v případě $NLR \leq 3,9$ oproti 42 % u $NLR > 3,9$ (HR 2,0; $p=0,043$). Podobně u $dNLR \leq 2,7$ bylo pětileté nádorově-specifické přežití 63 % ve srovnání s 30 % u $dNLR > 2,7$ (HR 3,7; $p=0,002$). U předoperačních hodnot NLR a dNLR nebyly rozdíly v přežití signifikantní. V čase recidivy byla vyšší hodnota NLR a dNLR spojena s krátkým mediánem přežití čtyř, resp. tří měsíců ve srovnání se 14 a 12 měsíci v případě hodnot nižších než cut-off.

Závěr: NLR a dNLR jsou jednoduché a levné markery systémové zánětlivé reakce a mají prognostický potenciál u invazivních nádorů močového měchýře. Umožňují identifikovat vysoce rizikové pacienty v čase po cystektomii a při recidivě onemocnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

Nádory močového měchýře, prognóza, biomarkery, zánětlivá reakce.

SUMMARY

Marečková N, Staník M, Čapák I, Macík D, Jarvovský J, Malúšková D, Doležel J. Prognostic significance of parameters arising from the ratio of neutrophils and lymphocytes in invasive bladder neoplasms.

Major statement: Elevated lymphocyte to neutrophil ratio as a marker of systemic inflammation, was confirmed as negative predictors of cancer-specific survival in the group of 110 patients, who underwent radical cystectomy for invasive urothelial carcinoma of urinary bladder.

Aims: The aim of our study was to investigate the prognostic impact of the longitudinal monitoring of markers of systemic inflammation neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR, derived NLR) in patients undergoing radical cystectomy.

Patients and methods: In the period 2006–2014 110 patients with bladder cancer underwent radical cystectomy without neoadjuvant chemotherapy. Results of blood count before, and 3–5

months after surgery, and at the time of diagnosis of relapse, were obtained retrospectively, and parameters of NLR and dNLR were analyzed. Patients were divided in two groups according to the NLR and dNLR with the cut-off values of 3.9 and 2.7 respectively. The prognostic impact of these parameters on patients' survival was assessed.

Results: Postoperative elevation of both NLR and dNLR was a negative predictor of cancer-specific survival. Five year cancer-specific survival was 64 % in patients with $NLR \leq 3.9$ compared to 42 % in those with $NLR > 3.9$ (HR 2.0; $p=0.043$). Similarly, in case of dNLR, with the cut-off value of 2.7, the survival rates in the groups were 63% and 30% respectively (HR 3.7; $p=0.002$). Pre-operative values of both parameters showed no prognostic significance. At the time of relapse, higher values of NLR and dNLR were associated with shorter survival (median 4 and 3 months compared to 14 and 12 months).

Summary: Markers of systemic inflammation showed promising results in identifying high-risk patients before surgery, as well as in follow-up. In the case of relapse, they can be helpful in prognosis prediction. In our study, the values of both NLR and dNLR obtained 3 months after surgery were of most importance, with the ability to identify the group of patients in statistically significant risk of disease progression.

KEY WORDS

Biomarkers, prognosis, inflammation, urinary bladder neoplasms.

.....

ÚVOD

Uroteliální karcinom močového měchýře představuje nejčastější malignitu močového traktu a ve světě je to osmé nejčastěji diagnostikované zhoubné onemocnění (1). Standardní léčbou invazivních nádorů močového měchýře je radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií (2). I přes léčbu dochází u 30–50 % pacientů k recidivě one-

mocnění (3). Navíc, dlouhodobé výsledky po léčbě radikální cystektomií jsou srovnatelné s výsledky před 30 lety (4).

U invazivních nádorů močového měchýře chybí jednodušší ukazatelé, kteří by umožnili stratifikovat pacienty podle prognózy nebo přizpůsobit adjuvantní léčbu. Možným zdrojem prognostických a prediktivních biomarkerů je s nádorem asociovaná zánětlivá reakce. Zánět je jedním z hlavních znaků nádorového onemocnění, jehož progresi podporuje mimo jiné ovlivnění růstu, invaze a migrace nádorových buněk (5). Projevuje se nejen na úrovni nádorového mikroprostředí, které je infiltrováno buňkami vrozené i adaptivní imunity, ale působením zánětlivých cytokinů také systémově (6).

Mezi nejjednodušší markery zánětlivé reakce patří hodnoty odvozené z vyšetření diferenciálního krevního obrazu. Jejich výhodou je jednoduchost, dostupnost a možnost snadného longitudinálního sledování (7). Navíc pravidelné kontroly krevního obrazu jsou součástí pooperačního sledování a nepředstavují žádnou další zátěž pro pacienta.

Více nedávných studií prokázalo spojitost zánětlivých ukazatelů s přežitím u pacientů se solidními nádory. Nejčastěji zkoumanými byly počty neutrofilů, lymfocytů, trombocytů, hladiny C-reaktivního proteinu (CRP), albuminu, IL-6 a z nich získané parametry. V poslední době je pozornost upřena na poměr neutrofilů k lymfocytům (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) nebo jeho varianta odvozená z hodnoty leukocytů (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, dNLR) (8, 9). Prognostický přínos NLR byl potvrzen také u uroteliálních nádorů močového měchýře. Vyšší NLR bylo spojeno s nepříznivým histopatologickým nálezem a horším nádorově-specifickým přežitím před i po radikální cystektomii (10, 11). Problémem zůstává definování cut-off hodnot k rozdělení nemocných podle rizika progresu.

Cílem naší práce bylo zhodnotit prognostický význam longitudinálně měřených markerů systémové zánětlivé reakce NLR a z něho odvozeného dNLR u pacientů s invazivním karcinomem močového měchýře podstupujících radikální cystektomii.

METODY

V Masarykově onkologickém ústavu bylo v období 1/2006–8/2014 provedeno 142 radikálních cystektomií. Do studie byli zařazeni pacienti s karcinomem měchýře cT2–4 N0–3, kteří přežili minimálně tři měsíce od operace. Pacienti, kteří podstoupili neoadjuvantní chemoterapii, byli ze souboru vyloučeni. Daná kritéria splňovalo celkem 110 pacientů.

Retrospektivně byly vyhledány záznamy vyšetření krevního obrazu ve třech časových bodech: před operací, tři až pět měsíců po operaci a u nemocných, u nichž došlo k progresi, také v čase detekce recidivy. Zejména v době po operaci jsme se na základě klinických záznamů snažili použít výsledek odběru, kdy nebyly žádné známky akutního infekčního onemocnění. Kompletní údaje o odběrech krve jsme sesbírali u 93 (85 %) nemocných před operací, u 107 (97 %) po operaci a u 39 nemocných v čase recidivy. Z dohledaných dat diferenciálního krevního obrazu byly vykalkulovány dva parametry – NLR, vyjadřující poměr počtu neutrofilů k lymfocytům, a dNLR, vyjadřující poměr počtu neutrofilů a rozdílu leukocytů a neutrofilů (neutrofilů/leukocyty – neutrofilů). dNLR se využívá zejména ve studiích, kdy není dostupná hodnota absolutního počtu lymfocytů. Doba přežití byla stanovena od doby krevního odběru do úmrtí nebo po poslední kontrolu u žijícího pacienta.

Oba sledované parametry NLR a dNLR se chovají jako spojitá veličina a pro statistické zpracování byly rozděleny na soubory s vysokým a nízkým rizikem progresu pomocí arbitrárně určených hodnot cut-off v souladu s již publikovanými zkušenostmi v literatuře (10, 12). U NLR byl stanoven cut-off 3,9 (nízké riziko $NLR \leq 3,9$; vysoké riziko $NLR > 3,9$), u dNLR 2,7 (nízké riziko $dNLR \leq 2,7$; vysoké riziko $dNLR > 2,7$).

Prognostický vliv cut-off hodnot NLR a dNLR jsme posuzovali pomocí pětiletého nádorově-specifického přežití v případě odběrů před operací a v čase tři měsíce po operaci. U pacientů s recidivou bylo stanoveno dvouleté nádorově-specifické přežití od doby recidivy. V obou případech bylo přežití modelováno pomocí Kaplan-Meierových křivek a přežití srovnáno v rámci podskupin pomocí

log-rank testu. Srovnání charakteristik pacientů bylo provedeno pomocí ML Chi-square testu pro kategoriální proměnné a Mann-Whitneyho U testu pro spojitě proměnné. V jednorozměrné analýze byla schopnost stanovení prognózy hodnocena pomocí logistické regrese a kvantifikována HR („hazard ratio“) s intervalem spolehlivosti a p-hodnotou. Za statisticky signifikantní byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Více než polovina našich pacientů byla starší 65 let, muži a ženy byli zastoupeni v 68 %, resp. 32 %. V 50 % bylo patologem potvrzeno pokročilé stadium onemocnění (pT3–4), přes 40 % pacientů mělo v době cystektomie již nádorem postižené lymfatické uzliny (tabulka 1).

Hodnoty poměrů NLR a dNLR byly zaznamenány v čase před operací, s odstupem tří až pěti měsíců od operace a v čase detekce recidivy. Hodnota cut-off byla stanovena arbitrárně na hodnotu 3,9 u poměru NLR a hodnotu 2,7 u poměru dNLR k odlišení skupiny s vysokým a nízkým rizikem progresu. V tabulce 2 je rozdělení pacientů podle hodnot zkoumaných poměrů v čase jednotlivých krevních odběrů.

Vztah klinicko-patologických charakteristik k nádorově-specifickému přežití je uveden v tabulce 3.

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů

Tab. 1. Patient characteristics

		N (%)
Věk	Pod 65 let	48 (43,6 %)
	65–74 let	47 (42,7 %)
	Nad 75 let	15 (13,6 %)
Pohlaví	Muž	75 (68,2 %)
	Žena	35 (31,8 %)
pT	pT0	18 (16,4 %)
	pT1	18 (16,4 %)
	pT2	19 (17,3 %)
	pT3–4	55 (50,0 %)
pN	pN0	63 (58,3 %)
	pN1–3	45 (41,7 %)

Ze 110 pacientů zemřelo během sledování 42 na karcinom měchýře a osm z jiné příčiny. Medián délky sledování dosáhl 39 měsíců (3–124), u žijících pacientů 69 měsíců (4–124). Při univariátní analýze byly ze základních charakteristik negativními prediktory nádorově-specifického přežití (tabulka 3) věk nemocných nad 75 let (HR 3,4; $p = 0,007$), pT3–4 (HR 11,3; $p < 0,001$) a pN1 (HR 4,6; $p < 0,001$). Z vyšetřovaných hematologických markerů vyšly statisticky signifikantně ve vztahu k přežití pacientů pooperační NLR a dNLR (obrázek 2), na rozdíl od jejich předoperačních hodnot (obrázek 1). Pooperační hodnota NLR větší než cut-off 3,9 znamenala dvojnásobné riziko úmrtí na karcinom měchýře oproti nemocným s nižším NLR a pětileté nádorově-specifické přežití u těchto skupin dosáhlo 64 % ($NLR \leq 3,9$) a 42 % ($NLR > 3,9$) (HR 2,0; $p = 0,043$; obrázek 2a). Podobně pacienti s pooperačním dNLR vyšším než cut-off 2,7 měli více než třikrát větší riziko úmrtí a pětileté nádorově-specifické přežití bylo 63 % ($dNLR \leq 2,7$) a 30 % ($dNLR > 2,7$) (HR 3,7; $p = 0,002$; obrázek 2b).

V čase před operací byl pouze u dNLR naznačený trend k statisticky signifikantnímu rozdílu v přežití. Hodnota dNLR větší než 2,7 byla spojena s rizikem úmrtí na nádor měchýře o 80% vyšším než

Tab. 2. Rozdělení NLR a dNLR u pacientů podle zvolených hodnot cut-off v čase jednotlivých krevních odběrů

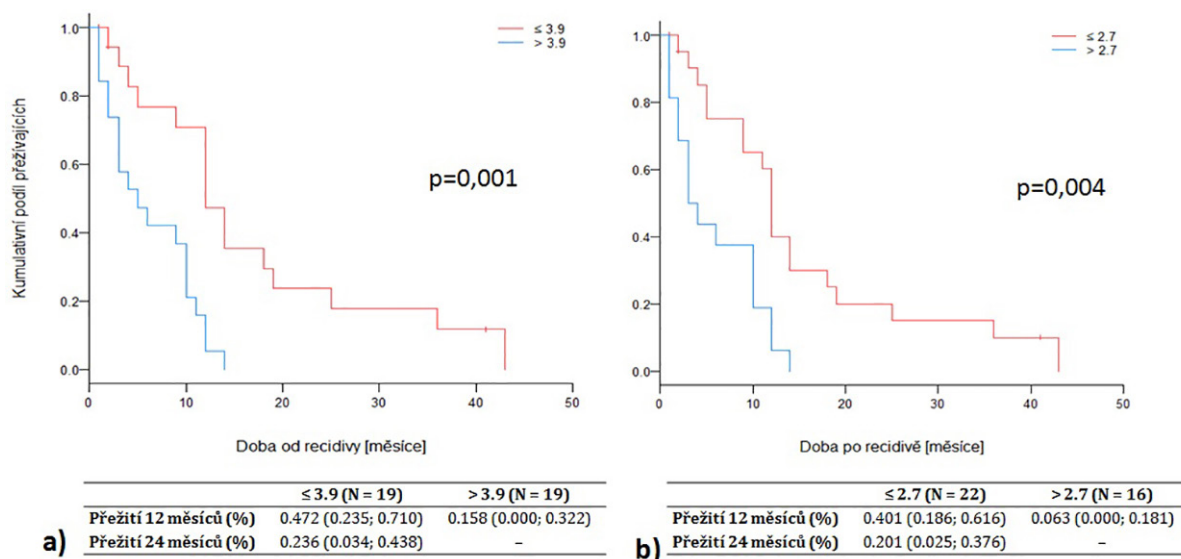
Tab. 2. NLR and dNLR distribution according to the cut-off values, at different times of blood sampling

	cut-off	N (%)
NLR před cystektomií	$\leq 3,9$	69 (74,2 %)
	$> 3,9$	24 (25,8 %)
NLR tři měsíce po cystektomii	$\leq 3,9$	88 (82,2 %)
	$> 3,9$	19 (17,8 %)
NLR v čase recidivy	$\leq 3,9$	19 (48,7 %)
	$> 3,9$	20 (51,3 %)
dNLR před cystektomií	$\leq 2,7$	74 (79,6 %)
	$> 2,7$	19 (20,4 %)
dNLR tři měsíce po cystektomii	$\leq 2,7$	97 (90,7 %)
	$> 2,7$	10 (9,3 %)
dNLR v čase recidivy	$\leq 2,7$	22 (56,4 %)
	$> 2,7$	17 (43,6 %)

Tab. 3. Vliv charakteristik pacientů a zánětlivých parametrů (binarizované podle cut-off hodnot) na nádorově-specifické přežití pacientů, zhodnoceno univariátní analýzou pomocí metodiky logistické regrese; HR = hazard ratio

Tab. 3. Influence of patient characteristics and inflammatory markers (according to the cut-off values) on cancer-specific survival; univariate analysis using logistic regression; HR = hazard ratio

		HR (95% IS)	p-hodnota
Věk	Pod 65 let	Referenční kategorie	
	65–74 let	1,895 (0,948; 3,788)	0,071
	Nad 75 let	3,405 (1,393; 8,322)	0,007
Pohlaví (muž/žena)	Muž / Žena	1,544 (0,833; 2,861)	0,168
pT	0–1	Referenční kategorie	
	2	2,714 (0,607; 12,132)	0,191
	3–4	11,330 (3,477; 36,916)	<0,001
pN	0 / 1–3	4,599 (2,378; 8,896)	<0,001
NLR před cystektomií	≤ 3,9 / > 3,9	1,477 (0,745; 2,928)	0,264
NLR tři měsíce po cystektomii	≤ 3,9 / > 3,9	2,032 (1,023; 4,036)	0,043
NLR v čase recidivy	≤ 3,9 / > 3,9	3,598 (1,644; 7,875)	0,001
dNLR před cystektomií	≤ 2,7 / > 2,7	1,788 (0,887; 3,607)	0,104
dNLR tři měsíce po cystektomii	≤ 2,7 / > 2,7	3,688 (1,628; 8,356)	0,002
dNLR v čase recidivy	≤ 2,7 / > 2,7	2,996 (1,430; 6,279)	0,004



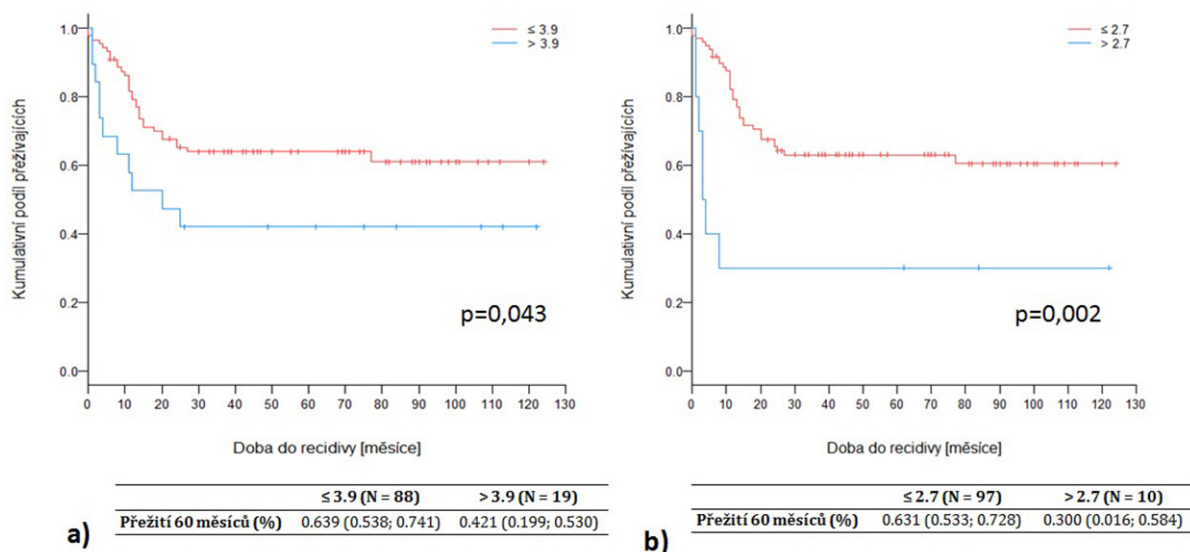
Obr. 1. Pětileté nádorově-specifické přežití dle zánětlivého parametru NLR (a) a dNLR (b) před cystektomií, rozlišeno podle cut-off hodnot s 95 % IS

Fig. 1. Five year cancer-specific survival according to the values of NLR (a) and dNLR (b) before cystectomy, divided by the cut-off values (CI 95 %)

v případě hodnot nižších než 2,7 (HR=1,8; p=0,104). Pětileté nádorově-specifické přežití dosáhlo v těchto dvou skupinách 38 % a 60 % (obrázek 1b).

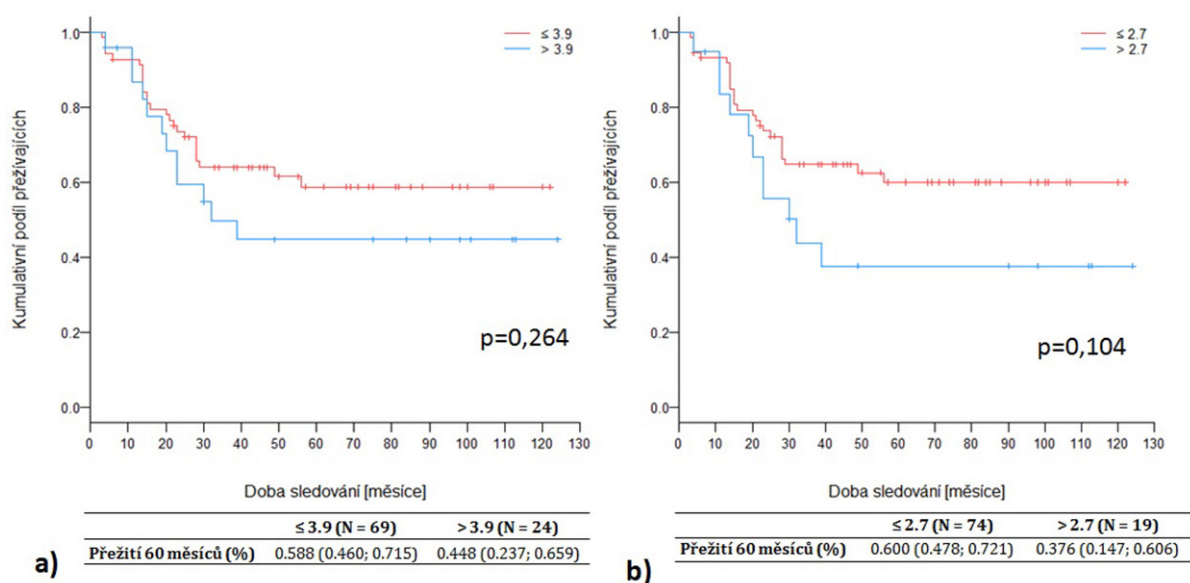
V čase recidivy onemocnění byly oba ukazatele NLR (HR 3,6; p=0,001; obrázek 3a) a dNLR (HR 3,0; p=0,004; obrázek 3b) prediktory délky přežití. Podle

námi zvolených cut-off hodnot byl soubor rozdělen přibližně na dvě poloviny, jejichž další prognóza se diametrálně lišila. Medián přežití po recidivě ve skupinách pacientů s NLR větším a menším než hodnota cut-off 3,9 dosáhl 4, resp. 14 měsíců. U odpovídajících skupin dNLR se jednalo o 3, resp. 12 měsíců.



Obr. 2. Pětileté nádorově-specifické přežití dle zánětlivého parametru NLR (a) a dNLR (b) tři měsíce po cystektomii, rozlišeno podle cut-off hodnot s 95 % IS

Fig. 2. Five year cancer-specific survival according to the values of NLR (a) and dNLR (b) three months after cystectomy, divided by the cut-off values (CI 95 %)



Obr. 3. Dvouleté nádorově-specifické přežití dle zánětlivého parametru NLR (a) a dNLR (b) v období po recidivě, rozlišeno podle cut-off hodnot s 95 % IS

Fig. 3. Two year cancer-specific survival according to the values of NLR (a) and dNLR (b) at the time of relapse, divided by the cut-off values (CI 95 %)

DISKUZE

Radikální cystektomie s pánevní lymfadenektomií představuje standard léčby invazivního uroteliálního nádoru močového měchýře. I přes léčbu dochází u 30–50 % nemocných k recidivě

onemocnění. V posledních letech je velká snaha o nalezení nových prognostických a prediktivních biomarkerů, které by nám umožnily vyselektovat pacienty podle jejich prognózy a přizpůsobit jim adekvátně rozsah a agresivitu léčby. V současné studii jsme hodnotili prognostický potenciál lon-

gitudinálně sledovaných markerů systémové zánětlivé odpovědi NLR a dNLR.

Mechanismus trvalé aktivace systémové zánětlivé odpovědi v přítomnosti nádorového onemocnění není úplně objasněn, ale podílí se na něm pravděpodobně dysregulace imunitního systému. Na jedné straně zvýšená funkce vrozené, nespecifické imunity, kdy je zánětlivá reakce vyvolána zejména neutrofily a makrofágy, na straně druhé snížená protinádorová reakce získané, adaptivní imunity, zprostředkovaná lymfocyty. Makrofágy a neutrofily jsou producenty cytokinů, jako je například tumor nekrotizující faktor, interleukin 1, interleukin 6 a pro-angiogenní vaskulární endoteliální růstový faktor (13). Relativní lymfopenie může být projevem nízké hladiny CD4+ T-helper lymfocytů hrajících důležitou roli v antitumorózní imunitě organismu. V nádorovém mikroprostředí podporuje zánětlivá reakce paradoxně růst a invazi nádoru (5, 6), na systémové úrovni je důležitým následkem zánětu nepříznivý vliv na nutriční a funkční stav nemocných (14).

V rozsáhlé metaanalýze 100 studií NLR u různých solidních nádorů zkoumali autoři souvislost NLR a přežití pacientů. Hodnota NLR vyšší než cut-off (medián cut-off byl 4) byla nepříznivým prognostickým ukazatelem a tito pacienti měli o 81 % vyšší riziko úmrtí. Tento efekt byl pozorován ve všech podskupinách, lokalizacích onemocnění, či stádiích (8). Podobné výsledky byly prokázány také u karcinomu močového měchýře. Gondo et al. pozorovali u 189 pacientů signifikantně vyšší nádorově-specifickou mortalitu u pacientů s předoperační hodnotou NLR vyšší jako 2,5 (7). V dalších studiích byla pozorována souvislost vyššího předoperačního NLR s rizikem extravezikálního postižení a horším celkovým přežíváním (10, 15). Vyšší NLR po operaci bylo také spojeno s nepříznivou prognózou (11, 16). Kang et al. na souboru 385 pacientů po radikální cystektomii prokázali horší celkové a nádorově-specifické přežití u pacientů s NLR vyšším než 2,0 a vyšší hodnota NLR byla nepříznivým prognostickým prediktorem i při multivariátní analýze (16).

Naše práce je zajímavá tím, že jsme markery NLR a dNLR zhodnotili longitudinálně, tedy před

a po operaci a v čase recidivy. Zejména s posouzením prognostického potenciálu NLR a dNLR v čase recidivy jsme se v literatuře nesetkali. Výsledky podporují již dříve publikované práce a ukazují smysl monitorování těchto jednoduchých markerů pro stanovení prognózy nemocných a detekci recidivy. Pacienti s předoperačně vyšším poměrem NLR a dNLR vykazovali kratší nádorově-specifické přežití, ale výsledky nedosáhly hladiny statistické významnosti. Jako prognosticky významnější byly hodnoty NLR a dNLR získané s krátkým odstupem tří až pěti měsíců od operace. Z těchto dvou parametrů měl vyšší prognostický potenciál dNLR, jelikož umožnil lépe diskriminovat prognózu nemocných (HR 3,7 vs. HR 2,0). Hladiny NLR a dNLR předurčovaly prognózu také v případě recidivy onemocnění. Pacienti s vyšším poměrem NLR a dNLR v čase recidivy vykazovali statisticky signifikantně kratší přežívání, medián přežití dosáhl v těchto skupinách pouze čtyř, resp. tří měsíců.

Před operací mělo v našem souboru podle zvolených cut-off hodnot 20–25 % pacientů zvýšené NLR a dNLR a po operaci došlo u 7–10 % k normalizaci těchto hodnot. Pooperační přetrvávání zánětlivé reakce vyjádřené jako elevace NLR, resp. dNLR může být ukazatelem reziduálního metastatického onemocnění a s ním spojeného zánětu. Tomu odpovídají i naše výsledky, které ukázaly, že prognostickými prediktory byly pouze pooperační hodnoty NLR a dNLR. Na druhé straně je nutné si uvědomit, že hodnoty zánětlivých markerů mohou být ovlivněny i jinými faktory než nádorovým onemocněním nebo akutním zánětem (17). Elevace NLR je popisována také u neonkologických onemocnění, jako jsou ateroskleróza, infarkt myokardu nebo chronické renální selhání (18).

NLR a dNLR jsou jednoduché a levné markery, které jsou běžně vyšetřované při sledování pacientů s nádory močového měchýře a umožňují snadno monitorovat jejich změny v čase. Při jednorozměrné analýze byly pooperační hodnoty NLR a dNLR negativními prediktory nádorově-specifického přežití, ale ve srovnání s klasickými histopatologickými charakteristikami jako pT3–4 (HR 11,3; $p < 0,001$) a pN1 (HR 4,6; $p < 0,001$) měly menší prognostický potenciál. Další studie budou

nutné k posouzení přínosu markerů zánětu a jejich zapracování do již existujících prognostických modelů.

Limitací naší studie je, že se jedná o retrospektivní studii a nezískali jsme zpětně údaje krevních odběrů u všech pacientů (viz metody). Problémem je taky způsob stanovení hodnoty cut-off pro jednotlivé parametry. Hodnoty cut-off se u jednotlivých studií často liší a v naší studii byly zvoleny arbitrárně (12). Do budoucna je nutná validace a shoda ohledně jejich použití. NLR a dNLR určují prognózu pacientů s invazivními nádory měchýře, ale vzhledem k tomu, že nebyla provedena mul-

tivariátní analýza, nelze posoudit, zdali se chovají jako nezávislé prediktivní faktory.

ZÁVĚR

Markery systémové zánětlivé odpovědi NLR a dNLR mají prognostický potenciál u invazivních uroteliálních nádorů močového měchýře. Jsou jednoduché, levné a jejich monitoring umožňuje identifikovat vysoce rizikové pacienty po radikální cystektomii a také určují prognózu pacientů v čase recidivy onemocnění.

LITERATURA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
2. Dinney CP. Therapy of invasive bladder cancer. *Urology* 2006; 67(Suppl 1): 56–59.
3. Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2007; 69: 3–16.
4. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Unaltered oncological outcomes of radical cystectomy with extended lymphadenectomy over three decades. *BJU Int* 2013; 112: E51–8.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646–674.
6. Grivennikov S, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140(6): 883–899.
7. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, 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: 1085–1091.
8. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis *JNCI J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju124.
9. Hu Q, Gou Y, Sun C, et al. The prognostic value of C-reactive protein in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2014; 32: 50.e1–8.
10. Viers BR, Boorjian SA, Frank I, et al. 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. *Eur Urol* 2014; 66(6): 1157–1164.
11. Kawahara T, Furuya K, Nakamura M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in bladder cancer patients after radical cystectomy. *BMC Cancer* 2016; 16: 185.
12. Marchioni M, Primiceri G, Ingrosso M, et al. The clinical use of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in urothelial cancer: a Systematic review. *Clin Genitourin Cancer* 2016; pii: S1558–7673(16)30098–2: v tisku.
13. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 15–23.
14. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(3): 223–226.
15. Krane LS, Richards KA, Kader AK, et al. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival and extravesical disease in patients undergoing radical cystectomy. *J Endourol* 2013; 27: 1046–1050.

