

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved83815>

Научная статья

Прогностическое значение воспалительных индексов LMR, PLR и NLR у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

А.И. Горелов^{1, 2}, Д.А. Журавский¹, А.А. Горелова^{1, 3}¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;² Городская Покровская больница, Санкт-Петербург, Россия;³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Повышение эффективности прогнозирования результатов лечения больных раком мочевого пузыря — одна из важных задач современной урологии.

Цель. Оценить прогностическую ценность периоперационных иммунологических маркеров LMR (lymphocyte-monocyte ratio — лимфоцитарно-моноцитарный индекс), PLR (platelet-lymphocyte ratio — тромбоцито-лимфоцитарный индекс) и NLR (neutrophil-lymphocyte ratio — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс) у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, которым была выполнена радикальная цистэктомия.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 100 пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, перенесших радикальную цистэктомию в период с 1995 по 2013 г. Конечной точкой исследования была общая выживаемость.

Результаты. Пятилетняя общая выживаемость была достоверно ниже ($p < 0,0001$) в группах высокого риска при всех воспалительных индексах и составила 52, 57 и 45 % для PLR-, NLR- и LMR-высоких рисков соответственно. Проведение множественного регрессионного анализа показало, что анализируемые иммунологические маркеры могут использоваться для прогнозирования исходов хирургического лечения.

Выводы. Наши результаты показывают, что дешевый и простой анализ маркеров воспаления могут быть ценными для выявления пациентов высокого и низкого риска с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, предсказывая эффективность хирургического лечения.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; воспалительные маркеры; радикальная цистэктомия.

Как цитировать:

Горелов А.И., Журавский Д.А., Горелова А.А. Прогностическое значение воспалительных индексов LMR, PLR и NLR у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 4. С. 285–294. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved83815>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved83815>

Research article

Predictive value of inflammatory indices LMR, PLR and NLR in patients with muscle-invasive bladder cancer

Andrey I. Gorelov^{1, 2}, Dmitriy A. Zhuravskii¹, Anna A. Gorelova^{1, 3}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² City Pokrovskaya Hospital, Saint Petersburg;

³ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Increasing the efficiency of predicting the results of treatment of patients with bladder cancer is one of the important tasks of modern urology.

AIM: Our aim was to identify and evaluate the association between the most significant clinical, morphological and immunological markers and survival of muscle-invasive bladder cancer patients treated with radical cystectomy. We also developed an algorithm for diagnosis and treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective study included 100 muscle-invasive bladder cancer patients, who underwent radical cystectomy between 1995 and 2013. The study endpoints were overall survival.

RESULTS: Univariable analysis revealed that continuous (Lymphocyte-monocyte ratio), PLR (platelet-lymphocyte ratio) и NLR (neutrophil-lymphocyte ratio) were significantly associated with overall survival. On multivariable regression model analysis, continuous LMR, NLR, and PLR independently predicted both endpoints.

CONCLUSIONS: Our findings indicate that the cheap and simple blood-based biomarkers may be valuable in identifying muscle-invasive bladder cancer patients treated with radical cystectomy, who are at higher risk of all-cause mortality.

Keywords: bladder cancer; inflammatory markers; radical cystectomy.

To cite this article:

Gorelov AI, Zhuravskii DA, Gorelova AA. Predictive value of inflammatory indices LMR, PLR and NLR in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(4):285-294. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved83815>

Received: 26.10.2021

Accepted: 23.11.2021

Published: 29.12.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает девятое место в структуре онкологической заболеваемости. У мужчин встречается в четыре раза чаще, чем у женщин [1]. Каждый год от него погибает более 130 000 человек, что составляет 2,1 % всех случаев смерти от рака. За последние 10 лет прирост больных РМП в России составил 58,6 % [2]. Около 85 % всех случаев приходится на людей старше 55 лет [3].

Радикальная цистэктомия на сегодняшний день является золотым стандартом лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП), несмотря на большой процент послеоперационных осложнений и неудовлетворительные отдаленные результаты [4]. К сожалению, до сих пор не существует легкодоступных биомаркеров, позволяющих оценить прогноз пациентов. Еще в начале 1889 г. Рудольф Вирхов выдвинул гипотезу, что рак возникает из очагов хронического воспаления. С тех пор большое количество исследований было посвящено установлению связи между воспалительным микроокружением злокачественных тканей и профилактикой или лечением рака. Накопленные доказательства подтвердили гипотезу Вирхова. Воспаление служит важным механизмом защиты организма от повреждения клетки в ответ на стресс, с помощью которого иммунная система пытается нейтрализовать или устранить вредные стимулы и инициировать регенеративные или заживляющие процессы. Однако доказано, что чрезмерное или стойкое воспаление также способствует канцерогенезу и прогрессированию опухоли, активируя ряд воспалительных молекул и сигналов [5].

Многочисленные исследования демонстрируют связь между воспалительными индексами и хорошо известными воспалительными белками: прокальцитонин, С-реактивный белок и интерлейкины [6–8]. Кроме того, обычный анализ крови и воспалительные индексы были продемонстрированы в качестве прогностических факторов у пациентов, страдающих системными воспалительными заболеваниями, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью, болезнью Бехчета [9–11]. Взаимосвязь воспаления и патофизиологии рака продемонстрирована на примере действия нестероидных противовоспалительных средств — ингибиторов ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2). Данная группа препаратов стимулирует апоптоз и уменьшение опухоли в объеме [12].

Было доказано, что злокачественная опухоль индуцирует сеть взаимодействий между иммунными клетками и опухолью [13]. Лимфоциты — основа противоопухолевого действия иммунной системы [14]. Снижение числа лимфоцитов ассоциировано с прогрессией рака мочевого пузыря [15]. Р. Sharma et al. [16] в своей работе показали, что наличие большого числа CD8⁺-лимфоцитов улучшает прогноз пациентов с МИРМП.

Клетки микроокружения опухоли стимулируют моноциты и нейтрофилы к секреции интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF-β), определяющие системную иммуносупрессию, снижая лимфопоэз. Указанные медиаторы стимулируют миелопоэз с поляризацией нейтрофилов, моноцитов в проопухолевые клетки. Кроме того, новообразования индуцируют рекрутирование нейтрофилов и моноцитов, способных находиться в микроокружении опухоли. Эти клетки, известные как опухоль-ассоциированные макрофаги и опухоль-ассоциированные нейтрофилы, приводят к прогрессии опухоли [17]. Тромбоциты вовлечены в рекрутинг моноцитов и нейтрофилов, также они являются основным источником TGF-β. Тромбоциты через активацию VEGF стимулируют ангиогенез опухоли.

Среди перспективных маркеров выделяют: лимфоцитарно-моноцитарный индекс (lymphocyte-monocyte ratio, LMR), тромбоцито-лимфоцитарный индекс (platelet-lymphocyte ratio, PLR) и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR). Они могут быть легко определены по клиническому анализу крови. Эти показатели служат дополнительными маркерами системного воспалительного ответа и коррелируют с прогрессированием стадии и неблагоприятным прогнозом [18]. Предоперационное нейтрофильно-лимфоцитарное отношение может быть прогностическим биомаркером для пациентов, перенесших радикальную цистэктомию по поводу уротелиальной карциномы мочевого пузыря [19]. Повышение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в крови во время наблюдения после радикальной цистэктомии является потенциальным маркером для раннего выявления рецидивирования [20]. NLR также ассоциируется с патологическим ответом у пациентов с МИРМП, получающих неoadъювантную химиотерапию [21]. Однако причины повышения данного отношения у большинства пациентов неясны.

Исследование роли тромбоцитов в механизме воспаления и онкогенеза определило прогностическую значимость PLR при РМП. Так, S. Tamura и соавт. [22] в результате метаанализа выявили взаимосвязь между повышенным LMR и плохим прогнозом. В исследовании J. Zhang и соавт. [23] было установлено, что высокие цифры PLR коррелируют с низкой общей выживаемостью.

Цель исследования — оценка прогностического значения факторов LMR, PLR и NLR у пациентов с МИРМП после радикальной цистэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 100 пациентов (89 мужчин, 11 женщин, в возрасте от 35 до 75 лет, средний возраст составил 59,21 ± 8,54 года) с МИРМП, которым была выполнена радикальная

цистэктомия с различными методами деривации мочи в период с 1995 по 2013 г. в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» и СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница».

Критерии включения в исследование: наличие уротелиальной карциномы, мышечно-инвазивная форма; радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией, как единственный метод лечения.

Критерии исключения из исследования: неуротелиальная карцинома; отдаленные метастазы; сопутствующие системные воспалительные заболевания; пациенты с сопутствующими опухолевыми заболеваниями другой локализации; гематологической патологией; пациенты, получившие неоадьювантную химиотерапию.

При распределении пациентов по системе TNM стадия T2 наблюдалась у 64 (64,4 %), T3 — у 16 (16,2 %) и T4 — у 19 (19,2 %) больных. В зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов больные распределились следующим образом: N+ — 24 (24,0 %) пациентов, N0 — 76 (76,0 %) случаев. Преобладала степень дифференцировки G2–G2 (62,6 %) случая. Высокодифференцированный рак (G1) установлен у 22 (22,2 %) пациентов и низкодифференцированная опухоль (G3) — у 15 (15,2 %). У 62 (62,0 %) больных размер первичной опухоли был больше 3 см, а у 38 (38,0 %) — меньше 3 см.

Всем больным в предоперационном периоде было проведено полное урологическое обследование. Предоперационный анализ крови был выполнен, в среднем, за три дня до операции, путем забора периферической венозной крови в пробирки с EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid). Индексы LMR, PLR и NLR были выведены путем деления абсолютного числа моноцитов, тромбоцитов и нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов соответственно.

Статистический анализ был выполнен с помощью программы Statistica 12 с Medical Bundle (StatSoft Inc., Tulsa, OK, США) и MedCalc Statistical Software v. 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Бельгия). Взаимосвязь между группами и пятилетней общей выживаемостью была определена с помощью кривых Каплана – Мейера и log-rank-теста. Регрессионную модель Cox применяли для одномерного мультивариабельного анализа. Переменные, включенные в одномерный анализ: пол, возраст,

размер опухоли, стадия T, вовлеченность лимфатических узлов, PLR, NLR, LMR.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для решения поставленной цели мы изучили взаимосвязь уровней RLR, NLR и LMR с гендерными различиями, возрастом, стадиями T и N, степенью злокачественности G, а также общей выживаемостью.

Для оценки значимости исследуемых клинико-лабораторных показателей все пациенты были разбиты на группы высокого и низкого риска в зависимости от воспалительных индексов. Высокие и низкие значения PLR и NLR были определены как высокий и низкий риск течения заболевания соответственно. Низкий и высокий уровень LMR оценен как группа высокого и низкого риска соответственно.

Для расчета оптимальной величины порога отсечения и его представления в графическом виде использовался метод ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic). Определена взаимосвязь значения воспалительных индексов и общей выживаемости. Оптимальным пороговым значением воспалительных маркеров в данном исследовании в соответствии с индексом Юдена являются: $PLR \geq 110,15$; $LMR < 4,97$; $NLR \geq 2,15$ (табл. 1). Критерием при определении точек отсечения была общая выживаемость пациентов.

Получены статистически достоверные данные, указывающие на высокую специфичность и чувствительность данных маркеров в плане прогноза пациентов с МИРМП (рис. 1, табл. 2) ($p < 0,0001$).

При оценке клинико-лабораторных показателей у групп пациентов высокого и низкого риска установлено, что группы однородны ($p = 0,067$). Достоверных различий между уровнем воспалительных индексов (PLR, NLR, LMR) и половой принадлежностью не установлено ($p > 0,05$). Взаимосвязь между уровнем индексов PLR, NLR, LMR и возрастом представлена в табл. 2–4 и рис. 1.

В данном исследовании все пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста: до 60 лет — 54 (54 %) пациента, 60 лет и более — 46 (46 %) пациентов. Среднее значение индексов NLR и PLR были достоверно выше ($<0,0001$) в группе пациентов 60 лет и старше: 2,78

Таблица 1. Чувствительность и специфичность различных индексов воспаления в отношении общей выживаемости больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, в соответствии с индексом Юдена

Table 1. Sensitivity and specificity of various indices of inflammation in relation to the overall survival of patients with muscle-invasive bladder cancer, according to the Youden's index

Индекс воспаления	Точка отсечения (cut off)	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой (AuROC)
PLR	$\geq 110,15$	98,44	100	1,00
LMR	$< 4,97$	100	94,44	0,99
NLR	$\geq 2,15$	93,75	88,89	0,95

Примечание. Здесь и в табл. 2–6. PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, LMR — лимфоцитарно-моноцитарный индекс, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс.

Таблица 2. Смертность больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря на 5-летнем этапе наблюдения в зависимости от значений индексов воспаления и возраста больных

Table 2. Mortality of patients with muscle-invasive bladder cancer at the 5-year follow-up stage depending on the values of inflammation indices and the age of patients

Фактор	Абсолютное значение	Смертность, абс. (%)	Хи-квадрат	<i>p</i> (df = 1)
PLR	Высокий риск, $\geq 110,15$	63	95,7770	<0,0001
	Низкий риск, <110,15	27		
LMR	Высокий риск, <4,97	64	91,5825	<0,0001
	Низкий риск, $>4,97$	26		
NLR	Высокий риск, $\geq 2,15$	60	68,2919	<0,0001
	Низкий риск, <2,15	40		
Возраст	<60 лет	56	4,7852	0,0287
	>60 лет	46		

Таблица 3. Значения воспалительных индексов NLR, PLR, LMR больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в зависимости от возраста

Table 3. Inflammatory indices NLR, PLR, LMR in patients with muscle-invasive bladder cancer depending on age

Показатель	NLR		PLR		LMR	
	до 60 лет	60 лет и более	до 60 лет	60 лет и более	до 60 лет	60 лет и более
Количество, <i>n</i>	54	46	54	46	54	46
Среднее	2,30	2,78	122,86	147,60	4,68	4,13
Стандартное отклонение	0,48	0,47	24,67	30,32	0,76	0,75
Максимум	3,30	3,48	180,22	180,22	5,72	5,70
Верхний квартиль	2,57	3,14	139,38	173,86	5,43	4,73
Медиана	2,14	2,89	119,51	159,28	4,55	3,79
Нижний квартиль	1,91	2,53	99,67	106,94	4,03	3,54
Минимум	1,67	1,79	98,21	99,75	3,35	3,30
<i>p</i>	<0,0001		<0,0001		0,0002	

и 147,60 против 2,30 и 122,86 соответственно. В группе пациентов до 60 лет индекс LMR был достоверно выше, чем у пациентов старше 60 лет: 4,68 против 4,13 (табл. 3).

Для оценки чувствительности и специфичности возраста больных в отношении общей выживаемости больных МИРМП был проведен ROC-анализ. Чувствительность и специфичность составили 71,88 и 50 % соответственно, AuROC — 0,58, эффективность — 60,94 %, хи-квадрат — 4,7852. Сводная таблица ROC-анализа для возраста и индексов воспаления в зависимости от смертности представлена на рис. 1.

Оценивая возрастные различия, установлено, что пациенты до 60 лет достоверно чаще имели индексы NLR, PLR, LMR низкого риска. Эти данные представлены в табл. 4.

Взаимосвязь между воспалительными индексами (NLR, PLR, LMR) и степенью опухолевого прорастания стенки мочевого (категория T) представлена в табл. 5.

В нашем исследовании у пациентов чаще всего выявляла категорию T 2 (64 %), реже T3 и T4 — соответственно 16 и 19 % пациентов. Из табл. 5 видно, что при степени распространенности опухоли T2 преобладали значения

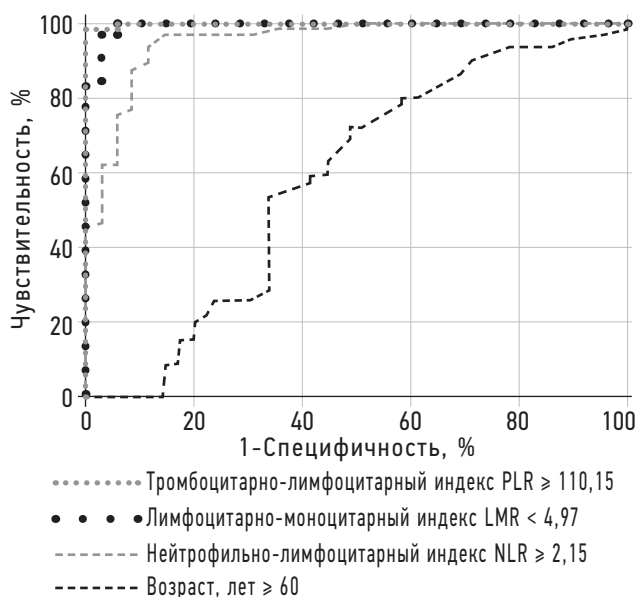


Рис. 1. ROC-кривая для общей выживаемости больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Fig. 1. ROC curve for overall survival of patients with muscle-invasive bladder cancer

Таблица 4. Зависимость между значениями воспалительных индексов NLR, PLR, LMR и возрастом больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Table 4. Relationship between the values of inflammatory indices NLR, PLR, LMR and the age of patients with muscle-invasive bladder cancer

Индексы	Возраст, годы		<i>p</i>
	до 60	60 и больше	
PLR, абс. (%):			
Низкий риск (<110,15)	35 (64,81)	13(28,26)	<0,0001
Высокий риск (>110,15)	19 (35,19)	33 (71,74)	
NLR, абс. (%):			
Низкий риск (<2,15)	29 (53,7)	10 (21,74)	<0,0001
Высокий риск (>2,15)	25 (46,3)	36 (78,26)	
LMR, абс. (%):			
Низкий (>4,97)	38 (70,3)	17 (36,96)	0,0002
Высокий (<4,97)	16 (29,63)	29 (63,04)	

Таблица 5. Зависимость между значениями воспалительных индексов NLR, PLR, LMR и степенью опухолевого прорастания стенки мочевого пузыря (категория T)

Table 5. The relationship between the values of the inflammatory indices NLR, PLR, LMR and the degree of tumor invasion of the bladder wall (category T)

Группа	T2, <i>n</i> = 64	T3, <i>n</i> = 16	T4, <i>n</i> = 19	<i>p</i> (df = 2)
NLR:				
Низкий риск, абс. (%)	36 (56,25)	5 (31,25)	5 (26,32)	0,3177
Высокий риск, абс. (%)	28 (43,75)	11 (68,75)	14 (73,68)	
PLR:				
Низкий риск, абс. (%)	36 (56,25)	4 (25,00)	7 (36,84)	0,0479
Высокий риск, абс. (%)	28 (43,75)	12 (75,00)	12 (63,16)	
LMR:				
Низкий риск, абс. (%)	36 (56,25)	5 (31,25)	13 (68,42)	0,0800
Высокий риск, абс. (%)	28 (43,75)	11 (68,75)	6 (31,58)	

воспалительных индексов, соответствующие низкому риску смертности. Для всех рассматриваемых индексов (NLR, PLR и LMR) в категории T2 степени низкого риска соответствовали 56,25 % больных. Определяется тенденция увеличения количества пациентов высокого риска с увеличением категории T. Так, в группе NLR категории T3 и T4 встречались у 68,75 и 73,68 % пациентов высокого риска соответственно. В группе PLR категории T3 и T4 — у 75 и 63,16 % пациентов высокого риска соответственно. Однако в группе LMR в категории T4 чаще встречались пациенты низкого риска (68,42 %). Достоверные различия между группами низкого и высокого рисков при различных категориях T обнаружены только в группе PLR ($p = 0,0479$).

Результаты исследования связи между значениями воспалительных индексов NLR, PLR, LMR и наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов представлены в табл. 6.

Из данных, в табл. 6, следует, что индексы PLR и NLR высокого риска достоверно чаще наблюдались у пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, а уровень индекса LMR не зависел от его состояния.

В табл. 7 представлены результаты изучения связи между значениями воспалительных индексов NLR, PLR, LMR и степенью дифференцировки опухоли мочевого пузыря.

Анализ табл. 7 показывает, что индекс PLR низкого риска у пациентов с высокодифференцированной опухолью (G1) наблюдался достоверно чаще индекса высокого риска ($p = 0,0384$). Та же тенденция отмечена и у индексов NLR и LMR, однако достоверных различий не получено. При сравнении показателей индекса PLR в зависимости от степени дифференцировки опухоли отмечены достоверные различия между категориями G1 и G3 ($p = 0,01$). Анализ показателей индексов NLR и LMR в зависимости от степени злокачественности опухоли показывает ту же тенденцию, что и индекс PLR, но различия недостоверны.

Таким образом, можно сделать вывод, что пациенты имели равномерное распределение по воспалительным индексам и степенью дифференцировки опухоли. Так, пациенты с воспалительными маркерами высокого риска NLR, PLR, LMR чаще имели средне- и низкодифференцированную опухоль. Однако достоверная разница наблюдалась лишь при анализе индекса PLR ($p = 0,0384$).

Основным критерием результатов лечения пациентов с раком мочевого пузыря является выживаемость.

Таблица 6. Зависимость между значениями воспалительных индексов NLR, PLR, LMR и наличием поражений регионарных лимфатических узлов (категория N)

Table 6. Relationship between the values of the inflammatory indices NLR, PLR, LMR and the presence of lesions of regional lymph nodes (category N)

Группа	N0, n = 76	N+, n = 24	p
PLR, абс. (%):			
Низкий риск (<110,15)	42 (55,26)	6 (25,00)	0,0097
Высокий риск (>110,15)	34 (44,74)	18 (75,00)	
NLR, абс. (%):			
Низкий риск (<2,15)	36 (47,37)	3 (12,50)	0,0023
Высокий риск (>2,15)	40 (52,63)	21 (87,50)	
LMR, абс. (%):			
Низкий риск (>4,97)	44 (57,89)	11 (45,83)	0,3005
Высокий риск (<4,97)	32 (42,10)	13 (54,17)	

Таблица 7. Зависимость между значениями воспалительных индексов NLR, PLR, LMR и степенью дифференцировки опухоли мочевого пузыря (категория G)

Table 7. Relationship between the values of the inflammatory indices NLR, PLR, LMR and the degree of differentiation of the bladder tumor (category G)

Индекс	G1, n = 22	G2, n = 62	G3, n = 15	p
PLR, абс. (%):				
Низкий риск (<110,15)	15 (68,18)	28 (45,16)	4 (26,67)	0,0384
Высокий риск (>110,15)	7 (31,82)	34 (54,84)	11 (73,33)	
NLR, абс. (%):				
Низкий риск (<2,15)	13 (59,09)	22 (35,48)	4 (26,67)	0,1698
Высокий риск (>2,15)	9 (40,91)	40 (64,52)	11 (73,33)	
LMR, абс. (%):				
Низкий риск (>4,97)	14 (63,64)	35 (56,45)	5 (33,33)	0,0825
Высокий риск (<4,97)	8 (36,36)	27 (43,55)	10 (66,67)	

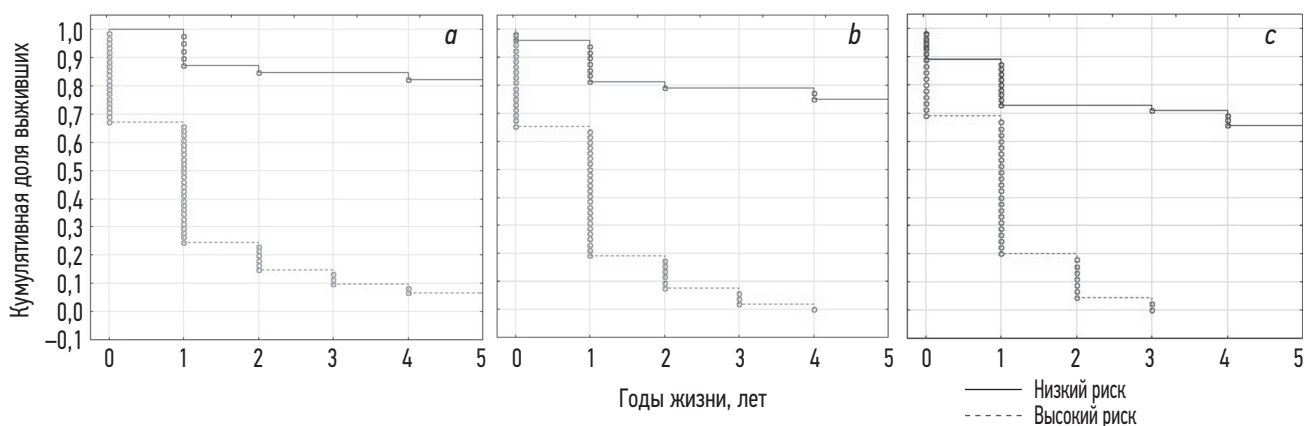


Рис. 2. Кумулятивная общая выживаемость больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря при различных значениях воспалительных индексов: *a* — общая выживаемость пациентов с NLR высокого и низкого риска (<0,0001); *b* — общая выживаемость пациентов с PLR высокого и низкого риска (<0,0001); *c* — общая выживаемость пациентов с LMR высокого и низкого риска (<0,0001)

Fig. 2. Cumulative overall survival of patients with muscle-invasive bladder cancer at different values of inflammatory indices: *a* – overall survival of patients with high and low risk NLR (<0.0001); *b* – overall survival of patients with high and low risk PLR (<0.0001); *c* – overall survival of patients with high and low risk LMR (<0.0001)

В нашем исследовании общая выживаемость оценивалась по методике Каплана – Мейера.

Анализ кумулятивной выживаемости пациентов показал достоверную разницу ($p < 0,0001$) в летальности у пациентов высокого и низкого риска по уровню воспалительных

маркеров NLR, PLR и LMR (рис. 2). Так, пятилетняя общая выживаемость была достоверно ниже (<0,0001) в группах высокого риска при всех воспалительных индексах и составила 52, 57 и 45 % для PLR, NLR и LMR высоких рисков соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день только в нескольких исследованиях проанализировано прогностическое значение одновременно нескольких воспалительных индексов: LMR, PLR, NLR у пациентов с раком мочевого пузыря. В работах Х. Ма и соавт. [24], С.Р. Neal и соавт. [25] показано, что высокий уровень индекса NLR перед операцией был независимым прогностическим фактором у всех пациентов с локализованным раком почки и колоректальным раком с метастазами в печень.

Результаты проведенного нами исследования подтверждают данные, полученные D. D'Andrea и соавт. [26]. Указанные авторы провели крупное мультицентровое исследование и получили результаты, позволившие им указать на LMR и NLR как на независимые факторы прогноза выживаемости пациентов с МИРМП. G.M. Zhang и соавт. [27] показали, что низкий уровень LMR был более надежным предиктором общей выживаемости, чем высокие PLR и NLR. В. Bhindi и соавт. [28] в свою очередь показали, что PLR является независимым фактором, определяющим общую выживаемость. Степень злокачественности и некроза опухоли значительно различались между группами анализируемых показателей, это может свидетельствовать, что биомаркеры адекватно отражали недифференцированность и агрессивность опухолевых клеток.

Поиск независимых прогностических маркеров привел к рассмотрению иммунологических показателей. В настоящей работе мы использовали три наиболее доступных в повседневной практике индекса воспаления: NLR, PLR и LMR. Для определения их прогностической значимости были проанализированы результаты указанных маркеров у всех 100 пациентов, вошедших в исследование. Все пациенты были разбиты на группы в зависимости от влияния маркеров воспаления на общую выживаемость: PLR, NLR, LMR высокого и низкого риска. Оптимальным пороговым значением воспалительных маркеров в данном исследовании являются: PLR $\geq 110,15$;

LMR $< 4,97$; NLR $\geq 2,15$. Пациенты до 60 лет достоверно чаще имели индексы NLR, PLR, LMR низкого риска. Регионарные метастазы (N) чаще имели пациенты с PLR, NLR, LMR высокого риска. Пациенты с опухолью T2 чаще имели PLR и LMR низкого риска, а пациенты с T3–4 — PLR, NLR высокого риска. Чаще всего встречались умеренно-дифференцированные опухоли (G2) — 62 (62 %). Пациенты с категорией G3 чаще имели воспалительные индексы высокого риска. Пятилетняя общая выживаемость была достоверно ниже при всех воспалительных индексах высокого риска.

Проведение множественного регрессионного анализа показало, что анализируемые иммунологические маркеры могут использоваться для прогнозирования исходов хирургического лечения. Мы признаем, что ретроспективный характер наших исследований является относительным недостатком качества проделанной работы. Из-за отсутствия полной информации о предоперационном уровне С-реактивного белка, прокальцитонина и интерлейкинов мы не смогли сравнить биомаркеры на основе клинического анализа крови с этими хорошо известными показателями воспаления. Тем не менее, несмотря на эти ограничения, наша статья оказалась одной из первых, в которой анализируется прогностическая ценность индексов LMR, PLR и NLR в одной когорте пациентов с МИРМП, перенесших радикальную цистэктомию. Необходимы многоцентровые и проспективные исследования для дальнейшего уточнения прогностической ценности LMR, PLR и NLR у пациентов с МИРМП после радикальной цистэктомии.

ВЫВОДЫ

Наши результаты показывают, что дешевый и простой анализ маркеров воспаления представляется перспективным для выявления пациентов высокого и низкого риска с МИРМП, предсказывая эффективность хирургического лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends // *Eur Urol* 2017. Vol. 71, No. 1. P. 96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
3. Ploeg M., Aben K.K.H., Kiemeneij L.A. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world // *World J Urol* 2009. Vol. 27, No. 3. P. 289–293. DOI: 10.1007/s00345-009-0383-3
4. Alfred Witjes J., Lebrecht T., Compérat E.M., et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer // *Eur Urol* 2017. Vol. 71, No. 3. P. 462–475. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020
5. Sharma A., Subudhi S.K., Blando J., et al. Anti-CTLA-4 Immunotherapy Does Not Deplete FOXP3⁺ Regulatory T Cells (Tregs) in Human Cancers // *Clin Cancer Res* 2019. Vol. 25, No. 4. P. 1233–1238. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0762
6. Oh B.S., Jang J.W., Kwon J.H., et al. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma // *BMC Cancer* 2013. Vol. 13. P. 78. DOI: 10.1186/1471-2407-13-78
7. Guroi G., Ciftci I.H., Terizi H.A., et al. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? // *J Microbiol Biotechnol* 2015. Vol. 25, No. 4. P. 521–525. DOI: 10.4014/jmb.1408.08060
8. Chen Z.Y., Raghav K., Lieu C.H., et al. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorec-

tal cancer // *Br J Cancer* 2015. Vol. 112, No. 6. P. 1088–1097. DOI: 10.1038/bjc.2015.61

9. Gakis G. The role of inflammation in bladder cancer // *Adv Exp Med Biol*. 2014. Vol. 816. P. 183–196. DOI: 10.1007/978-3-0348-0837-8_8

10. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation // *Nature*. 2008. Vol. 454, No. 7203. P. 436–444. DOI: 10.1038/nature07205

11. Balkarli A., Kucuk A., Babur H., Erbasan F. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behcet's disease // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016. Vol. 20, No. 14. P. 3045–3050.

12. Wasilewski J., Pyka Ł., Hawranek M., et al. Prognostic value of neutrophil tolymphocyte ratio in predicting long-term mortality in patients with ischemic and nonischemic heart failure // *Pol Arch Med Wewn*. 2016. Vol. 126, No. 3. P. 166–173. DOI: 10.20452/pamw.3316

13. Sui X., Lei L., Chen L., et al. Inflammatory Microenvironment in the Initiation and Progression of Bladder Cancer // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No. 54. P. 93279–93294. DOI: 10.18632/oncotarget.21565

14. Kim J., Bae J.S. Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment // *Mediators Inflamm*. 2016. Vol. 2016. P. 6058147. DOI: 10.1155/2016/6058147

15. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting // *Immunity*. 2004. Vol. 21, No. 2. P. 137–148. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.017

16. Sharma P., Shen Y., Wen S., et al. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. Vol. 104, No. 10. P. 3967–3972. DOI: 10.1073/pnas.0611618104

17. Morizawa Y., Miyake M., Shimada K., et al. Correlation of Immune Cells and Cytokines in the Tumor Microenvironment with Elevated Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio in Blood: An Analysis of Muscle-Invasive Bladder Cancer // *Cancer Invest*. 2018. Vol. 36, No. 7. P. 395–405. DOI: 10.1080/07357907.2018.1506800

18. Miyake M., Hori S., Morizawa Y., et al. CXCL1-Mediated Interaction of Cancer Cells with Tumor-Associated Macrophages and Cancer-Associated Fibroblasts Promotes Tumor Progression in Human Bladder Cancer // *Neoplasia*. 2016. Vol. 18, No. 10. P. 636–646. DOI: 10.1016/j.neo.2016.08.002

19. Khaki A.R., Agarwal N., Pal S.K., Grivas P. Immunotherapy-based combination strategies for advanced urothelial cancer:

A long quest // *Cancer*. 2020. Vol. 126, No. 20. P. 4446–4450. DOI: 10.1002/cncr.33068

20. Kaiser J., Li H., North S.A., et al. The Prognostic Role of the Change in Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio During Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective, Multi-Institutional Study // *Bladder Cancer*. 2018. Vol. 4, No. 2. P. 185–194. DOI: 10.3233/BLC-170133

21. Rajwa P., Życzkowski M., Paradysz A., et al. Evaluation of the prognostic value of LMR, PLR, NLR, and dNLR in urothelial bladder cancer patients treated with radical cystectomy // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018. Vol. 22, No. 10. P. 3027–3037. DOI: 10.26355/eurrev_201805_15060

22. Tamura S., Wang Y., Veeneman B., et al. Molecular correlates of *in vitro* responses to dacomitinib and afatinib in bladder cancer // *Bladder Cancer*. 2018. Vol. 4, No. 1. P. 77–90. DOI: 10.3233/BLC-170144

23. Zhang J., Zhou X., Ding H., et al. The prognostic value of routine preoperative blood parameters in muscle-invasive bladder cancer // *BMC Urol*. 2020. Vol. 20, No. 1. P. 31. DOI: 10.1186/s12894-020-00602-9

24. Ma X., Li H., Chen L., et al. Prognostic value of preoperative inflammatory response biomarkers in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma and the establishment of a nomogram // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 23846. DOI: 10.1038/srep23846

25. Neal C.P., Cairns V., Jones M.J., et al. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in patients with resectable colorectal liver metastases // *Med Oncol*. 2015. Vol. 32, No. 5. P. 144. DOI: 10.1007/s12032-015-0590-2

26. D'Andrea D., Moschini M., Gust K.M., et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio as biomarkers for predicting lymph node metastasis and survival in patients treated with radical cystectomy // *J Surg Oncol*. 2017. Vol. 115, No. 4. P. 455–461. DOI: 10.1002/jso.24521

27. Zhang G.M., Zhu Y., Luo L., et al. Preoperative lymphocyte-monocyte and platelet-lymphocyte ratios as predictors of overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy // *Tumour Biol*. 2015. Vol. 36, No. 11. P. 8537–8543. DOI: 10.1007/s13277-015-3613-x

28. Bhindi B., Hermanns T., Wei Y., et al. Identification of the best complete blood count-based predictors for bladder cancer outcomes in patients undergoing radical cystectomy // *Br J Cancer*. 2016. Vol. 114, No. 2. P. 207–212. DOI: 10.1038/bjc.2015.432

REFERENCES

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol*. 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010

2. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shahzadova AO, editors. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2019 godu. Moscow: MNI OI Gercena PA; 2020. 239 p.

3. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol*. 2009;27(3): 289–293. DOI: 10.1007/s00345-009-0383-3

4. Alfred Witjes J, Lebert T, Compérat EM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(3):462–475. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020

5. Sharma A, Subudhi SK, Blando J, et al. Anti-CTLA-4 Immunotherapy Does Not Deplete FOXP3⁺ Regulatory T Cells (Tregs)

in Human Cancers. *Clin Cancer Res*. 2019;25(4):1233–1238. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0762

6. Oh BS, Jang JW, Kwon JH, et al. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2013;13:78. DOI: 10.1186/1471-2407-13-78

7. Guroi G, Ciftci IH, Terizi HA, et al. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(4):521–525. DOI: 10.4014/jmb.1408.08060

8. Chen ZY, Ragha K, Lieu CH, et al. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;112(6):1088–1097. DOI: 10.1038/bjc.2015.61

9. Gakis G. The role of inflammation in bladder cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;816:183–196. DOI: 10.1007/978-3-0348-0837-8_8

10. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436–444. DOI: 10.1038/nature07205
11. Balkarli A, Kucuk A, Babur H, Erbasan F. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behcet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(14):3045–3050.
12. Wasilewski J, Pyka Ł, Hawranek M, et al. Prognostic value of neutrophil tolymphocyte ratio in predicting long-term mortality in patients with ischemic and nonischemic heart failure. *Pol Arch Med Wewn*. 2016;126(3):166–173. DOI: 10.20452/pamw.3316
13. Sui X, Lei L, Chen L, et al. Inflammatory Microenvironment in the Initiation and Progression of Bladder Cancer. *Oncotarget*. 2017;8(54):93279–93294. DOI: 10.18632/oncotarget.21565
14. Kim J, Bae JS. Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:6058147. DOI: 10.1155/2016/6058147
15. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137–148. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.017
16. Sharma P, Shen Y, Wen S, et al. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(10):3967–3972. DOI: 10.1073/pnas.0611618104
17. Morizawa Y, Miyake M, Shimada K, et al. Correlation of Immune Cells and Cytokines in the Tumor Microenvironment with Elevated Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio in Blood: An Analysis of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Invest*. 2018;36(7):395–405. DOI: 10.1080/073757907.2018.1506800
18. Miyake M, Hori S, Morizawa Y, et al. CXCL1-Mediated Interaction of Cancer Cells with Tumor-Associated Macrophages and Cancer-Associated Fibroblasts Promotes Tumor Progression in Human Bladder Cancer. *Neoplasia*. 2016;18(10):636–646. DOI: 10.1016/j.neo.2016.08.002
19. Khaki AR, Agarwal N, Pal SK, Grivas P. Immunotherapy-based combination strategies for advanced urothelial cancer: A long quest. *Cancer*. 2020;126(20):4446–4450. DOI: 10.1002/cncr.33068
20. Kaiser J, Li H, North SA, et al. The Prognostic Role of the Change in Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio During Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *Bladder Cancer*. 2018;4(2):185–194. DOI: 10.3233/BLC-170133
21. Rajwa P, Życzkowski M, Paradyś A, et al. Evaluation of the prognostic value of LMR, PLR, NLR, and dNLR in urothelial bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(10):3027–3037. DOI: 10.26355/eurrev_201805_15060
22. Tamura S, Wang Y, Veeneman B, et al. Molecular correlates of *in vitro* responses to dacomitinib and afatinib in bladder cancer. *Bladder Cancer*. 2018;4(1):77–90. DOI: 10.3233/BLC-170144
23. Zhang J, Zhou X, Ding H, et al. The prognostic value of routine preoperative blood parameters in muscle-invasive bladder cancer. *BMC Urol*. 2020;20(1):31. DOI: 10.1186/s12894-020-00602-9
24. Ma X, Li H, Chen L, et al. Prognostic value of preoperative inflammatory response biomarkers in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma and the establishment of a nomogram. *Sci Rep*. 2016;6:23846. DOI: 10.1038/srep23846
25. Neal CP, Cairns V, Jones MJ, et al. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in patients with resectable colorectal liver metastases. *Med Oncol*. 2015;32(5):144. DOI: 10.1007/s12032-015-0590-2
26. D'Andrea D, Moschini M, Gust KM, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio as biomarkers for predicting lymph node metastasis and survival in patients treated with radical cystectomy. *J Surg Oncol*. 2017;115(4):455–461. DOI: 10.1002/jso.24521
27. Zhang GM, Zhu Y, Luo L, et al. Preoperative lymphocyte-monocyte and platelet-lymphocyte ratios as predictors of overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Tumour Biol*. 2015;36(11):8537–8543. DOI: 10.1007/s13277-015-3613-x
28. Bhindi B, Hermanns T, Wei Y, et al. Identification of the best complete blood count-based predictors for bladder cancer outcomes in patients undergoing radical cystectomy. *Br J Cancer*. 2016;114(2):207–212. DOI: 10.1038/bjc.2015.432

ОБ АВТОРАХ

***Анна Андреевна Горелова**, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом урологии, ст. н. с.; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7010-7562>; eLibrary SPIN: 8568-9004; Scopus: 57202812074; e-mail: gorelovauro@gmail.com

Андрей Игоревич Горелов, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом урологии, заведующий отделением урологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2858-5317>; eLibrary SPIN: 5070-9526; Scopus: 7005253173; e-mail: gorelov_a_i@mail.ru

Дмитрий Александрович Журавский, аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-3390>; eLibrary SPIN: 3748-7129; e-mail: zhuravskiy.spbu@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Anna A. Gorelova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course of Urology; address: 7–9, Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, 199034, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7010-7562>; eLibrary SPIN: 8568-9004; Scopus: 57202812074; e-mail: gorelovauro@gmail.com

Andrey I. Gorelov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course of Urology, Head of Urological Unit; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2858-5317>; eLibrary SPIN: 5070-9526; Scopus: 7005253173; e-mail: gorelov_a_i@mail.ru

Dmitriy A. Zhuravskii, Postgraduate student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-3390>; eLibrary SPIN: 3748-7129; e-mail: zhuravskiy.spbu@gmail.com