

La elevación de los índices preoperatorios de neutrófilos/linfocitos y de plaquetas/linfocitos se asocia a una mayor agresividad local en los tumores renales

Elevation of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio is associated with a Higher Tumor Aggressiveness in Kidney Cancer

Jorge H. Jaunarena, Patricio García Marchiñena, José Ignacio Costabel,
Ignacio Tobía González, Alberto Manuel Jurado, Guillermo Gueglio

Servicio de Urología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Existe evidencia de que los índices de neutrófilos/linfocitos (INL) y plaquetas/linfocitos (IPL) se asocian a un peor pronóstico oncológico en distintas enfermedades neoplásicas. El objetivo de este trabajo es analizar la asociación entre el INL y el IPL preoperatorio y la agresividad local del tumor en el carcinoma de células renales (CCR).

Materiales y métodos: Se analizaron el INL y el IPL de 353 pacientes que fueron tratados por CCR, sin enfermedad a distancia, entre enero de 2010 y julio de 2013. Se utilizó la regresión de Cox para estimar la asociación entre ambos índices y el estadio patológico, el grado histológico de Fuhrman/ISUP (*International Society of Urological Pathology*) y la progresión de la enfermedad.

Resultados: La mitad de los pacientes presentó grado ISUP III o IV; 24 pacientes presentaron estadio patológico pT3a o superior. En total, 12 pacientes presentaron recidiva local y 19 presentaron metástasis. En el análisis multivariado, un mayor INL o IPL se asoció a un mayor grado ISUP y estadio patológico avanzado. Las medias de INL e IPL fueron significativamente superiores en los pacientes con grado Fuhrman/ISUP IV y estadio pT3a o superior ($p < 0,05$). El grado ISUP IV y el estadio pT3b se asociaron significativamente a la progresión de la enfermedad, mientras que el INL y el IPL no lo hicieron.

Conclusión: La elevación de INL e IPL se asocia a una mayor agresividad local en el CCR, lo que se manifiesta por tumores con un mayor grado de Fuhrman/ISUP o un estadio localmente avanzado. Evaluar estos cocientes antes de la nefrectomía puede brindarle al cirujano un elemento más para conocer el tipo de tumor al que se enfrenta y programar una estrategia acorde.

PALABRAS CLAVE: Inflamación; marcadores biológicos; índice de neutrófilos/linfocitos; índice de plaquetas/linfocitos; carcinoma de células renales

Introduction: Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) are associated with tumor progression and worse oncologic outcomes in different neoplastic diseases. The aim of this study is to analyze the association between preoperative NLR and PLR and local tumor aggressiveness in renal cell carcinomas (RCC).

Materials and methods: Pre-treatment NLR and PLR were analyzed in 353 patients who underwent treatment for non-metastatic RCC. Cox regression was used to estimate the association between NLR and PLR with pathological stage (pT), International Society of Urological Pathology (ISUP) grade, and disease progression.

Results: ISUP grades III or IV were found in 50% of patients; 24 patients had pT3a stage or higher. After the surgery, 12 patients presented a local relapse, and 19 presented metastases. On multivariable analysis, higher NLR and PLR were significantly associated with a higher ISUP grade and advanced pT stage. Mean NLR and PLR were significantly higher in patients with Fuhrman/ISUP grade IV and pT3a or higher stage ($p < 0,05$). ISUP grade IV and stage pT3b or higher both were associated with disease progression, while NLR and PLR weren't.

Conclusion: Elevation of preoperative NLR and PLR is associated with a higher tumor aggressiveness in RCC. Higher ratios are significantly associated with ISUP grade IV and locally advanced stage (pT3b or higher). The preoperative evaluation of these ratios may give the surgeon another element to evaluate the type of tumor he is facing and adopt the best strategy.

KEY WORDS: Inflammation; biologic markers; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; renal cell carcinoma

INTRODUCCIÓN

La conexión entre la inflamación y las enfermedades neoplásicas fue descripta por Rudolf Virchow en 1863¹. Hoy en día se sabe que algunas células que forman parte de la respuesta inflamatoria del microambiente tumoral producen diferentes citocinas y quemocinas que permiten la proliferación y la supervivencia de las células tumorales y pueden, además, promover la angiogénesis y la metástasis².

La respuesta inflamatoria en el tumor no siempre implica respuesta antitumoral. Contra lo que se podría intuir, la “respuesta inmune” mediada por algunos leucocitos y otras células inflamatorias puede generar diseminación y proliferación de la neoplasia. Por ejemplo, las plaquetas y los macrófagos pueden defender del ataque inmunológico a las células tumorales que se diseminan, e incluso generar un ambiente propicio para su desarrollo³. Por otra parte, los macrófagos asociados a tumores (*tumor-associated macrophages*, TAM) pueden inhibir la respuesta antitumoral de los linfocitos T CD8+3.

Cabe destacar que la presencia de linfocitos CD3+ y CD8+ dentro del tumor está asociada a una mejor respuesta contra el mismo⁴. Es decir que la evolución oncológica de los pacientes con cáncer depende de un delicado balance entre distintas células inflamatorias. En este contexto, los marcadores sistémicos de actividad inflamatoria pueden ayudar a entender el desarrollo de los tumores y el pronóstico oncológico de los pacientes. Distintos trabajos han demostrado que la proteína C reactiva⁵, la albúmina sérica^{6,7}, el recuento de plaquetas y linfocitos^{8,9}, entre muchos otros, son marcadores pronósticos en distintos cánceres.

Varios estudios han analizado el vínculo entre el pronóstico oncológico y los cocientes de distintos componentes de la sangre, como el índice de neutrófilos/linfocitos (INL)¹⁰⁻¹⁵, el índice de plaquetas/linfocitos (IPL)¹⁵⁻¹⁷, el índice de monocitos/linfocitos¹⁸, entre otros. Éstos tienen la ventaja de ser baratos y fáciles de obtener, ya que forman parte de la rutina de estudios de cualquier paciente y permiten tener una estimación del pronóstico oncológico de un paciente antes de la cirugía.

El objetivo de este trabajo es analizar la asociación entre el INL y el IPL preoperatorios y la agresividad local del tumor en el carcinoma de células renales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo, a partir de una base de datos prospectiva de pacientes con cáncer de riñón. Todos los pacientes fueron sometidos a nefrectomía parcial o radical entre enero de 2010 y julio de 2013. Solo se incluyeron aquellos pacientes con tumor unilateral y sin enfermedad a distancia (N0 M0). Se excluyeron aquellos pacientes que presentaran enfermedades agudas o crónicas que pudieran alterar los conteos preoperatorios de neutrófilos, plaquetas o linfocitos. Todos los pacientes prestaron su consentimiento para el uso anónimo de sus datos como parte de la rutina institucional de apertura de la historia clínica.

Todos los hemogramas se realizaron en el mismo laboratorio con las técnicas estandarizadas y se obtuvieron dentro de los 90 días previos a la cirugía. El INL se calculó realizando el cociente del recuento total de neutrófilos sobre el recuento total de linfocitos. El IPL se calculó realizando el cociente del recuento total de plaquetas sobre el recuento total de linfocitos.

Para la estadificación clínica se utilizó tomografía computarizada o resonancia magnética de abdomen y pelvis, y radiografía o tomografía de tórax. Se realizó nefrectomía radical o parcial, con abordaje abierto, laparoscópico o robótico, a criterio del médico tratante. Dos patólogos experimentados en uropatología realizaron el análisis de las piezas de nefrectomía. El estadio patológico se asignó de acuerdo con la clasificación TNM de 2009¹⁹ y el grado histológico se asignó de acuerdo con el consenso ISUP (*International Society of Urological Pathology*) de 2012²⁰; previamente se utilizó el puntaje de Fuhrman.

El seguimiento se llevó a cabo de manera rutinaria cada 3 meses durante los primeros 2 años y luego cada 6 meses. En cada visita se realizó evaluación clínica, análisis de laboratorio, ecografía abdominal y radiografía de tórax. Además, se realizaron tomografías de tórax, abdomen y pelvis anualmente o con mayor frecuencia a criterio del médico tratante. Se definió progresión de la enfermedad como evidencia radiológica de recidiva local o metástasis. Todos los pacientes tuvieron al menos 1 año de seguimiento (media: 23 meses; desvío estándar [DE]: 10 meses).

Análisis estadístico

Las variables preoperatorias fueron edad, forma de presentación de la enfermedad (incidental o sintomática), estadio clínico TNM, recuento de neutrófilos, plaquetas y linfocitos, INL e IPL. Las variables postoperatorias incluyeron tipo de carcinoma de células renales (CCR), estadio patológico TNM, grado ISUP y evidencia de progresión de la enfermedad. El objetivo primario fue evaluar la agresividad local, tomando como parámetros de la misma el grado nuclear (grado de Fuhrman/ISUP) y el estadio patológico^{21,22}. En base a los hallazgos estadísticos, se estableció un punto de corte en Fuhrman/ISUP IV y/o estadio patológico \geq pT3a para permitir la comparación entre grupos. El objetivo secundario fue evaluar la progresión de la enfermedad, definida como recidiva local o metástasis.

Para el análisis estadístico, las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media y DE. Las variables categóricas se expresaron como valor absoluto y porcentaje. Para comparar variables continuas y categóricas se utilizó ANOVA bidireccional con prueba de Tukey y Chi cuadrado, respectivamente. La supervivencia libre de progresión se estimó con el método de Kaplan-Meier, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se utilizó regresión de Cox con IC 95% para el análisis univariado y multivariado. El análisis multivariado se realizó en aquellas variables significativas en el análisis univariado y en otras variables de interés. Para todas las pruebas se consideró significativa una $p < 0,05$. El software utilizado fue SPSS v. 23.0®.

RESULTADOS

Se incluyeron 353 pacientes sometidos a nefrectomía radical o parcial sin evidencia radiológica de metástasis. La edad media fue de 60 años (DE 12). La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino (68%) y presentaron diagnóstico incidental (85%). El INL promedio fue 2,57 (DE 1,37) y el IPL promedio fue 108 (DE 85). En un 48% se efectuó nefrectomía radical. La Tabla 1 muestra los hallazgos anatomopatológicos y su correlación con el INL y el IPL. Durante el seguimiento, 12 pacientes (3,3%) presentaron recidiva local y 19 (5,3%) presentaron metástasis. La mortalidad cáncer-específica fue 2,3% (8 pacientes).

			INL	DE	IPL	DE
Variedad de CCR		n	%			
Células claras	280	79	2,59	1,48	132	72
Cromóforo	53	15	2,15	0,84	133	55
Papilar I	9	2	1,95	0,70	111	50
Papilar II	11	3	2,40	1,05	116	56
Estadio patológico						
pT1a	168	47,5	2,41	1,18	121	49
pT1b	121	34,3	2,58	1,65	133	70
pT2	40	11,3	2,82	1,36	158	86
pT3a	8	2,30	2,68	1,29	128	51
pT3b o superior	16	4,50	4,6*	7,72	197*	120
Fuhrman/ISUP						
I	19	5,40	2,09	0,76	109	41
II	155	43,9	2,40	1,15	125	51
III	134	38,0	2,71	1,55	133	61
IV	45	12,7	4,13*	6,88	186*	127

* $p < 0,05$, ANOVA bidireccional.

Tabla 1. Diagnósticos histopatológicos y correlación con INL e IPL

El análisis univariado (Tabla 2) evidenció que los predictores significativos de progresión de la enfermedad fueron los siguientes: INL, IPL, diagnóstico sintomático, estadio pT3a o superior y Fuhrman/ISUP IV. El incremento de 1 punto en el INL representó un 16% de aumento en el riesgo de progresión de la enfermedad, mientras que el incremento de 10 puntos en el IPL representó un 7% de aumento.

En el análisis multivariado (Tabla 2), los predictores significativos de progresión fueron solamente pT3a o superior y Fuhrman/ISUP 4. El INL y el IPL perdieron su significancia estadística. Al analizar potenciales distractores, se encontró que ambos índices fueron predictores preoperatorios significativos de estadio patológico avanzado (\geq pT3b) y Fuhrman/ISUP elevado (=IV). El ANOVA bidireccional demostró medias de INL e IPL significativamente más elevadas en los pacientes con enfermedad localmente más agresiva. En la Tabla 1 pueden observarse los INL e IPL promedio y su variación al aumentar el grado ISUP y el estadio patológico. En las Figuras 1 y 2 puede observarse la curva ascendente; la diferencia para los estadios más avanzados fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	HR*	p	HR*	p
INL	1,17 (1,01-1,36)	<0,05	1,107 (0,90-1,36)	0,34
IPL	1,01 (1,01-1,02)	<0,001	1,01 (0,99-1,01)	0,48
Diag. sintomático	4,10 (1,83-9,18)	<0,05	1,44 (0,58-3,58)	0,43
Edad	1,02 (0,99-1,04)	0,88		
Estadio (ref. pT1a)				
pT1b	3,44 (0,82-14,40)	0,09		
pT2	1,91 (0,19-18,45)	0,57		
pT3a	17,96 (4,63-69,57)	<0,001	5,95 (1,24-28,54)	<0,05
pT3b o superior	27,88 (7,52-103,4)	<0,001	1,17 (2,08-40,56)	<0,01
Fuhrman/ISUP (ref. ISUP IV)				
ISUP II	0,06 (1,01-1,36)	<0,001	0,18 (0,04-0,82)	<0,05
ISUP III	0,06 (0,10-0,51)	<0,001	0,39 (0,18-0,98)	<0,05

*IC 95%

Tabla 2. Análisis estadístico

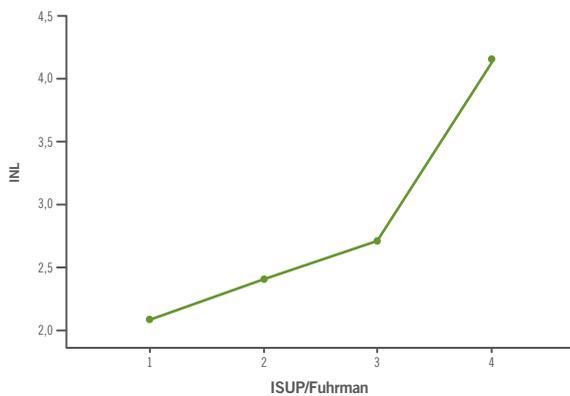


Figura 1. Correlación entre INL y grado ISUP/Fuhrman

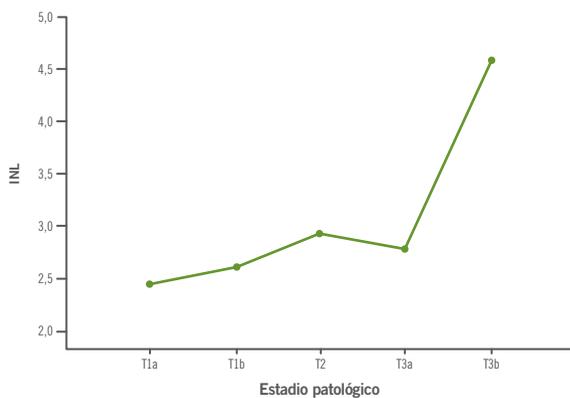


Figura 2. Correlación entre INL y estadio patológico

DISCUSIÓN

En este estudio buscamos analizar el valor pronóstico de dos cocientes serológicos, el INL y el IPL, en el cáncer de riñón. En el análisis multivariado no encontramos una relación directa y estadísticamente significativa entre el aumento de ambos cocientes y la progresión de la enfermedad. Sin embargo, ambos índices demostraron una fuerte asociación con la agresividad local de la enfermedad, definida como un mayor grado histológico o un estadio patológico más avanzado. Creemos que estos resultados muestran una interesante relación fisiopatológica entre la respuesta inflamatoria generada por el tumor, manifestada por los marcadores serológicos, y la agresividad local de la enfermedad.

Cruz y colaboradores se refirieron a esta asociación y destacaron que estos cocientes serológicos son el reflejo sistémico de lo que ocurre en el microambiente tumoral²³. Otros autores han demostrado que los neutrófilos asociados a tumores (*tumor-associated neutrophils*, TAN) producen factores de crecimiento que promueven el crecimiento del tumor e inhiben la respuesta antitumoral mediada por linfocitos T²⁴. Por otra parte, se ha asociado la formación de metástasis a la actividad de las plaquetas, ya que pueden promover la migración de células metastásicas a través de los capilares sanguíneos²⁵. Por el contrario, la inmunidad mediada por linfocitos T CD8+ se ha relacionado a una mejor respuesta antitumoral⁶, mientras que la linfopenia es un predictor conocido de un peor pronóstico oncológico⁸. Por lo tanto, el INL y el IPL no solo expresan la relación entre dos tipos de células en la sangre, sino que también reflejan la interacción dentro del ambiente tumoral entre factores prooncogénicos como la infiltración de neutrófilos y plaquetas, y factores antioncogénicos como la acción de los linfocitos T^{3,26}.

Creemos que esto es particularmente significativo en una enfermedad en la cual la estrategia preoperatoria en cuanto a la radicalidad de la cirugía puede marcar el pronóstico del paciente. Hoy en día los factores pronósticos más importantes del cáncer de riñón son histopatológicos²¹ y dependen del tipo de tumor, el estadio patológico y el grado histológico. Si bien algunos de ellos se pueden conocer a través de una biopsia, esta conducta no se ha establecido como estándar terapéutico. Por lo tanto, la búsqueda de marcadores preoperatorios continúa y, si bien el INL y el IPL están lejos de ser elementos rotundamente definitorios del

pronóstico del paciente, no dejan de ser una herramienta preoperatoria más que le puede servir al cirujano para conocer el tumor que debe enfrentar.

Por otra parte, existe evidencia de que un tumor localmente agresivo tiene mayores chances de recidivar o producir metástasis. Volpe y Patard concluyen que el pTNM y el grado de Fuhrman son los factores pronósticos más importantes en los pacientes con CCR²¹. Distintos autores han demostrado que un mayor grado de Fuhrman/ISUP y un estadio patológico más avanzado se asocian a una mayor mortalidad cáncer-específica^{26,27}. Esto nos permitiría inferir que los tumores con mayor INL e IPL deberían tener un peor pronóstico oncológico. Probablemente un mayor tiempo de seguimiento hubiera permitido demostrar esta asociación en nuestro estudio. Esto sí fue demostrado por otros autores, quienes encontraron que un INL menor a 4 se asocia a una mejor sobrevida cáncer-específica y a un menor riesgo de progresión¹²⁻¹⁴. Similares hallazgos fueron reportados en publicaciones más recientes, que sugieren incluso puntos de corte menores, entre 3 y 3,6 para el INL, y de 156 para el IPL, para definir a aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de recidiva, de mortalidad cáncer-específica, e incluso de respuesta a terapias adyuvantes^{28,29}.

Debemos reconocer algunas debilidades de nuestro estudio. Su carácter retrospectivo, como así también el tiempo corto de seguimiento pueden haber sesgado los resultados. Además, nuestra cohorte tuvo una baja proporción de pacientes con estadio clínicamente avanzado (T3a o superior), en quienes se hubiera esperado encontrar cocientes más elevados.

CONCLUSIÓN

La elevación de los índices preoperatorios de neutrófilos/linfocitos y de plaquetas/linfocitos se asocia a una mayor agresividad local en el carcinoma de células renales, lo que se manifiesta por tumores con un mayor grado de Fuhrman/ISUP o un estadio localmente avanzado. Evaluar estos cocientes antes de la nefrectomía puede brindarle al cirujano un elemento más para conocer el tipo de tumor al que se enfrenta y programar una estrategia acorde.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001 Feb 17; 357 (9255): 539-45.
2. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24; 454 (7203): 436-44.
3. Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Feb; 15 (2): 73-86.
4. Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC. The perioperative immune/inflammatory insult in cancer surgery: time for intervention? *Oncoimmunology*. 2013 Dec 1; 2 (12): e27324.
5. Saito K, Kihara K. C-reactive protein as a biomarker for urological cancers. *Nat Rev Urol*. 2011 Oct 25; 8 (12): 659-66.
6. Ramsey S, Lamb GWA, Aitchison M, McMillan DC. Prospective study of the relationship between the systemic inflammatory response, prognostic scoring systems and relapse-free and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative resection for renal cancer. *BJU Int*. 2008; 101 (8): 959-63.
7. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, GebSKI V, De Souza P, Lee CK. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. *Br J Cancer*. 2013 Jul 9; 109 (1): 147-53.
8. Saroha S, Uzzo RG, Plimack ER, Ruth K, Al-Saleem T. Lymphopenia is an independent predictor of inferior outcome in clear cell renal carcinoma. *J Urol*. 2013 Feb; 189 (2): 454-61.
9. Brookman-May S, May M, Ficarra V, Kainz MC, Kappel-Kettner K, Kohlschreiber S, y cols.; Members of the CORONA (Collaborative Research On Renal Neoplasms Association) Project. Does preoperative platelet count and thrombocytosis play a prognostic role in patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma? Results of a comprehensive retrospective series. *World J Urol*. 2013 Oct; 31 (5): 1309-16.
10. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Feb; 137 (2): 425-8.

11. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, Widmann WD. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan; 19 (1): 217-24.
12. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck S, y cols. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013 Mar 5; 108 (4): 901-7.
13. Viers BR, Houston Thompson R, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Tollefson MK. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts death among patients with localized clear cell renal carcinoma undergoing nephrectomy. *Urol Oncol*. 2014 Nov; 32 (8): 1277-84.
14. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010 Sep; 184 (3): 873-8.
15. Can C, Baseskioglu B, Yilmaz M, Colak E, Ozen A, Yenilmez A. Pretreatment parameters obtained from peripheral blood sample predicts invasiveness of bladder carcinoma. *Urol Int*. 2012; 89 (4): 468-72.
16. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013 Jul 23; 109 (2): 401-7.
17. Keskin S, Keskin Z, Taskapu HH, Kalkan H, Kaynar M, Poyraz N, Toy H. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios, and multiphasic renal tomography findings in histological subtypes of renal cell carcinoma. *BMC Urol*. 2014 Nov 26; 14: 95.
18. Lucca I, de Martino M, Hofbauer SL, Zamani N, Shariat SF, Klatte T. Comparison of the prognostic value of pretreatment measurements of systemic inflammatory response in patients undergoing curative resection of clear cell renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2015 Dec; 33 (12): 2045-52.
19. Sobin LH, Gospodarowicz M WC (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC. International Union Against Cancer. 7th ed. Wiley-Blackwell; 2009. <http://www.uicc.org/tnm>.
20. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, y cols.; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct; 37 (10): 1490-504.
21. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010 Jun; 28 (3): 319-27.
22. Cindolo L, de la Taille A, Schips L, Zigeuner RE, Ficarra V, Tostain J, y cols. Chromophobe renal cell carcinoma: comprehensive analysis of 104 cases from multicenter European database. *Urology*. 2005 Apr; 65 (4): 681-6.
23. Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Oct; 12 (10): 584-96.
24. Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*. 2012 May; 33 (5): 949-55.
25. Hu K, Lou L, Ye J, Zhang S. Prognostic role of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Apr 8; 5 (4): e006404.
26. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct; 88 (1): 218-30.
27. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Helleenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*. 2012 Aug; 188 (2): 391-7.
28. Boissier R, Campagna J, Branger N, Karsenty G, Lechevallier E. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal oncology: a review. *Urol Oncol*. 2017 Apr; 35 (4): 135-41.
29. Chrom P, Stec R, Bodnar L, Szczylik C. Incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in place of neutrophil count and platelet count improves prognostic accuracy of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Model. *Cancer Res Treat*. 2018 Jan; 50 (1): 103-10.