

术前中性粒细胞与淋巴细胞比在食管鳞癌中的预后意义

田界勇, 徐广文, 熊 燃, 梅新宇

(中国科学技术大学附属第一医院//安徽省立医院胸外科, 安徽 合肥 230001)

摘要:【目的】探讨中性粒细胞与淋巴细胞比(NLR)与食管鳞癌患者临床病理特征及预后的关系。【方法】回顾性分析中国科学技术大学附属第一医院2013年1月至2015年11月接受食管癌根治术的313例食管鳞癌患者的临床病理资料,根据术前中性粒细胞计数和淋巴细胞计数比计算出NLR。根据ROC曲线得出NLR最佳Cut-off值,根据最佳Cut-off值分为高NLR组和低NLR组,使用 χ^2 检验比较两组患者临床病理特征。使用Kaplan Meier生存曲线和Cox比例风险模型研究NLR对食管癌预后的影响。【结果】ROC曲线下面积为0.74,最佳Cut-off值为2.50时Youden指数最大,灵敏度为56.00%,特异度79.70%。两组患者淋巴结转移、pTNM分期及术后有无辅助治疗有统计学差异($P<0.05$)。低NLR组中位生存期和第5年生存率分别为(61.20月、53.20%),高NLR组中位生存期和第5年生存率分别为(34.80月、34.10%),两组比较有统计学差异($P<0.05$)。多因素分析显示TNM分期和NLR水平是影响患者生存率的独立预后因素($P<0.05$)。【结论】术前NLR水平与食管鳞癌患者远期预后显著相关,可结合TNM分期作为判断食管癌预后的指标。

关键词:中性粒细胞淋巴细胞比;食管肿瘤;预后

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2021)03-0462-06

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0118

Prognostic Significance of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Esophageal Squamous Cell Carcinoma

TIAN Jie-yong, XU Guang-wen, XIONG Ran, MEI Xin-yu

(Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital, University of Science and Technology of China//Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

Correspondence to: TIAN Jie-yong; E-mail: tjyong77@sina.cn

Abstract:【Objective】To investigate the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and clinicopathological features as well as the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC).【Methods】We retrospectively reviewed the data of 313 patients with ESCC who underwent radical esophagectomy in our hospital between January 2013 and November 2015. NLR was calculated from preoperative blood samples by dividing the absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$) by the absolute lymphocyte count ($\times 10^9/L$). The optimal cut-off value of the NLR was obtained by using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and the patients were divided into high- and low-NLR groups. The correlation between the preoperative NLR and clinicopathological features was analyzed by χ^2 test. Kaplan-Meier method, Log-rank test and Cox proportional hazard regression model were used to evaluate the prognostic value of NLR for ESCC.【Results】When the area under the ROC curve was 0.74 and the optimal Cut-off value was 2.50, the maximum Youden index was obtained, with sensitivity of 56.00% and specificity of 79.70%. There were statistically significant differences between two groups in lymph node metastasis, pTNM staging and postoperative adjuvant therapy ($P<0.05$). The median survival time and 5-year survival rate in the low-NLR group were 61.20 months and 53.20% respectively, in contrast to 34.80

收稿日期:2020-12-07

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b116)

作者简介:田界勇,通信作者,副主任医师,副教授,研究方向:胸部肿瘤的基础和临床研究,E-mail:tjyong77@sina.cn

and 34.10% in the high-NLR group, and the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate analysis revealed that TNM staging and NLR level were independent prognostic factors ($P < 0.05$) affecting the survival rate of the patients.【Conclusion】 Preoperative NLR is significantly correlated with long-term prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma, which can be combined with TNM staging as a prognostic indicator for esophageal cancer.

Key words: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR); esophageal squamous cell carcinoma (ESCC); prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(3):462-467]

食管癌发病率位居世界各类恶性肿瘤第8位,死亡率高居第6位^[1]。在中国鳞状细胞癌占食管癌所有病理类型的90%以上^[2]。以手术为主的综合治疗是可切除食管癌的主要治疗手段,但整体预后仍然不佳^[3]。pTNM分期临床上用于评估食管癌预后的主要手段,但相同pTNM分期的患者却常有着不同的预后。因此,寻找TNM分期以外的标准,综合判断食管癌患者预后是近年来热点研究。自1863年Virchow等人首次在恶性肿瘤病理组织中发现白细胞,炎症在肿瘤发生发展中的重要作用已经被越来越多的研究证实^[4]。全身性炎症反应与肿瘤发育、凋亡抑制和促血管生成有关,前者是导致肿瘤进展和转移的重要因素^[5]。血清中性粒细胞淋巴细胞比(neutrophil-lymphocyte ratio NLR)是反映全身炎症反应的评价指标。已有研究发现术前NLR水平与胃癌、肝癌和肾癌患者预后存在明显的相关性^[6-7],未见其与食管鳞癌相关性报道。本研究旨在探讨术前NLR水平与食管鳞癌患者预后的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料

回顾性分析中国科学技术大学附属第一医院2013年1月至2015年11月接受食管癌根治术的患者。病例纳入标准:术后病理为食管鳞癌;接受现代二野淋巴结清扫(全纵隔+腹野);接受R0切除。剔除标准:患有全身炎症性疾病或免疫系统疾病;1周内接受抗炎药物治疗或术前接受新辅助放化疗者;非R0切除或IV期;临床资料不完整;合并其他肿瘤。纳入该研究的所有患者均签署知情同意书,该研究经过中国科学技术大学附属第一医院伦理委员会的批准。

治疗前检查包括电子胃镜或超声胃镜、上消化道造影、胸部上腹部增强CT、心电图、肺功能,65岁

以上加做超声心动图;术前血化验为常规。pTNM分期基于美国癌症联合委员会的第8版分期手册。

1.2 NLR计算方法

NLR为绝对中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)和绝对淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)之比,所有入选的血液样本术前1周内收集,同一个病人有多个血常规检查,取最接近手术日期者。

1.3 观察指标

观察术前NLR水平与患者临床病理数据(包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、肿瘤部位、肿瘤分化程度、肿瘤最大径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TNM分期和术后辅助治疗)的关系;术前NLR水平对食管癌患者肿瘤生存率的影响。

采用门诊定期随访结合电话随访,前2年每3个月随访1次,以后每半年随访1次。随访内容包括常规查体、血检、胸腹增强CT和颈部淋巴结彩超等。以月为单位,入组病例的随访终点5年或肿瘤特异性生存(cancer-specific survival, CSS)。随访最终截止至2020年12月1日。

1.4 统计学方法

采用受试者工作曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)确定NLR的最佳Cut-off值;比较分类变量之间的统计学差异时选择卡方检验,比较连续变量之间的统计学差异时选择 t 检验。NLR和其他临床病理因素的CSS使用Kaplan Meier方法计算,组间差异使用Log-rank检验分析。采用Cox比例风险模型进行单因素分析,单因素分析有意义的因素纳入Cox回归模型进行多因素分析。应用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

共有313例患者纳入该研究。其中男性265

例,女性48例;年龄≥65岁有158例,<65岁有155例,其中I期61例、II期149例、III期103例(表1)。

2.1 血清中性粒细胞淋巴细胞比 ROC 曲线

通过5年CSS绘制NLR的ROC曲线得到ROC曲线下面积为0.74,NLR为2.50时Youden指数最大,灵敏度为56.00%,特异度79.70%。本研究最佳Cut-off值界定为2.50,以此分为高NLR组(NLR≥2.50)及低NLR组(NLR<2.50;图1)。

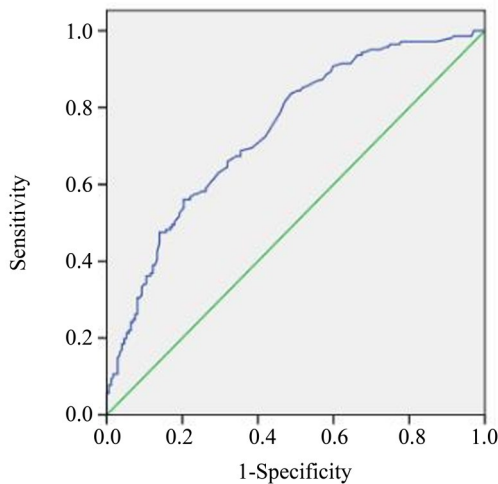


图1 血清中性粒细胞淋巴细胞比 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of neutrophil-lymphocyte ratio

2.2 高NLR组与低NLR组临床病理特征比较

低NLR组199例,高NLR组114例。相比较低NLR组,高NLR组患者淋巴结转移更多、pTNM分期更晚,术后接受辅助治疗更多,年龄、性别、吸烟史、饮酒史、肿瘤部位、肿瘤最大径、肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度(pT)均无统计学差异(表1)。

2.3 NLR与CSS的关系

低NLR组中位生存期为61.20月,第1、3和5年生存率分别为87.2%、69.5%和53.2%。高NLR组中位生存期为34.80月,第1、3和5年生存率分别为69.5%、45.8%和34.1%。两组比较有统计学差异(P<0.001;图2)。

2.4 影响预后的单因素多因素分析

将患者临床病理资料分别进行单因素分析发现,T分期,N分期,TNM分期,辅助性治疗,NLR水平与CSS显著相关(P<0.05;表2)。多因素分析显示TNM分期和NLR水平是影响患者生存率的独立预后因素(P<0.05;表3)。

表1 NLR与临床病理资料关系
Table1 Comparison of the clinical characteristics of the two groups

Items	High NLR (n=114)	Low NLR (n=199)	χ ²	P
Sex			0.028	0.866
Male	96	169		
Female	18	30		
Age/years			0.117	0.733
<65	55	100		
≥65	59	99		
Differentiation			4.575	0.102
Poor	14	39		
Mid	67	94		
High	33	66		
Tumor location			0.319	0.853
Upper	16	26		
Mid	67	113		
Lower	31	60		
Maximum diameter/cm			1.414	0.234
<3	65	127		
≥3	49	72		
T stage			0.692	0.707
T1	19	31		
T2	31	47		
T3	64	121		
N stage			11.924	0.001
N0	56	137		
N1-3	58	62		
Tnm stage			23.075	<0.001
I	21	40		
II	37	112		
III	56	47		
Smoking			0.633	0.426
Yes	67	126		
No	47	73		
Drinking			0.217	0.642
Yes	68	124		
No	46	75		
Adjuvant therapy			30.876	<0.001
Yes	83	80		
No	31	119		
Neutrophil/(×10 ⁹ /L)			0.027	0.869
≥6.5	8	13		
<6.5	106	186		
Lymphocyte/(×10 ⁹ /L)			0.078	0.781
≥1	102	176		
<1	12	23		

表2 影响预后的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of prognostic factors

Items	<i>n</i>	Median survival time/month (95% CI)	5-year survival rate/%	χ^2/Z	<i>P</i>
Sex				2.015	0.720
Male	265	47.4(35.8, 59.0)	44.8		
Female	48	62.0(60.0, 64.0)	56.3		
Age/years				0.283	0.099
<65	155	52.4(38.1, 66.7)	47.7		
≥65	158	51.1(36.5, 65.7)	45.2		
Differentiation				7.235	0.369
Poor	53	60.0(47.0, 73.0)	47.2		
Mid	161	60.0(47.4, 72.6)	48.4		
High	99	41.5(29.7, 53.3)	38.4		
Tumor location				1.488	0.090
Upper	42	38.7(19.1, 58.3)	33.8		
Mid	180	46.6(32.4, 60.8)	46.0		
Lower	91	61.0(51.9, 70.0)	52.0		
Maximum diameter / cm				2.969	0.928
<3	192	46.3(32.2, 60.4)	44.5		
≥3	121	60.3(49.0, 71.6)	49.7		
T stage				4.453	0.032
T1	50	64.1(60.5, 67.7)	58.7		
T2	77	51.1(36.8, 65.4)	47.7		
T3	186	40.9(26.8, 55.0)	41.9		
N stage				13.605	0.010
N0	119	61.3(56.3, 66.3)	54.1		
N1-3	194	37.3(31.3, 43.3)	34.1		
TNM stage				13.929	<0.001
I	95	63.0(60.2, 65.8)	59.3		
II	105	60.1(47.2, 73.0)	49.4		
III	113	32.0(25.6, 38.4)	31.8		
Smoking				0.064	0.512
Yes	193	60.0(49.5, 70.5)	48.8		
No	120	44.4(26.0, 62.8)	43.2		
Drinking				0.708	0.607
Yes	192	55.2(43.3, 67.1)	48.0		
no	121	46.4(30.7, 62.0)	44.2		
Adjuvant therapy				0.054	0.005
Yes	163	41.0(29.1, 52.9)	40.6		
no	150	61.0(51.7, 70.3)	52.6		
Neutrophil count/($\times 10^9/L$)				5.034	0.574
≥6.5	21	29.6(2.2, 57.0)	35.6		

续表

Items	<i>n</i>	Median survival time/month (95% CI)	5-year survival rate/%	χ^2/Z	<i>P</i>
<6.5	292	52.4(42.8, 62.0)	47.1		
Lymphocyte count/($\times 10^9/L$)				1.108	0.300
≥1	278	55.7(45.7, 65.7)	47.9		
<1	35	41.0(33.4, 48.6)	34.0		
NLR				1.837	<0.001
<2.50	199	61.2(56.1, 66.3)	53.2		
≥2.50	114	34.8(28.6, 41.0)	34.1		

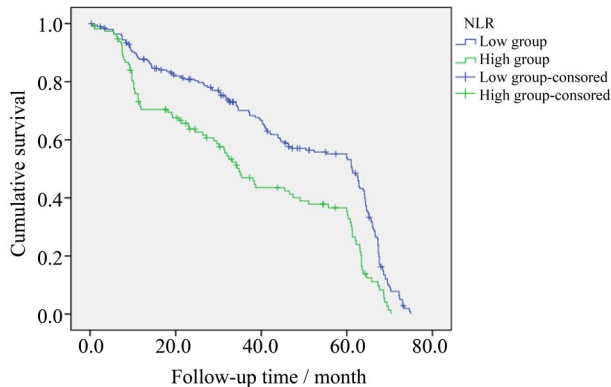


图2 两组生存曲线比较

Fig.2 Cancer survival according to NLR

3 讨论

目前临床判断食管癌预后主要依据 TNM 分期,但由于肿瘤的异质性,术后同样病理分期,并给予同样治疗的患者预后不尽相同^[8]。因此,需要补充 pTNM 分期以外的新的指标来筛选易复发转移的高危患者,针对这些患者实施早期干预,提高个体化治疗的水平。判断食管癌预后正在从单个生物学标记物的检测过渡到多个临床病理特征的综合评估,新的生物学指标检测目前较少且价格昂贵,在各级医院推广困难。NLR 是血常规中即可获

取的中性粒细胞与淋巴细胞比值,结果计算简单,成本低,即使在基层医院也可常规开展。本研究发现,术前 NLR 水平与可根治性切除的食管鳞癌患者肿瘤生存率显著相关,术前高 NLR 者肿瘤生存率较低。多因素分析显示,除 pTNM 分期外,术前 NLR 水平也是判断食管癌患者预后的独立因素。

肿瘤相关炎症反应在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移中发挥着重要的作用。肿瘤进展引起的系统炎症反应影响患者的免疫状态,免疫状态低下加速了肿瘤的进展,而肿瘤进展引起的恶性消耗会进一步使免疫状态减低,形成一个恶性循环。Sharaiha^[9]分析 295 例行根治性切除术的食管癌患者发现,术前高 NLR 的患者总生存率及无瘤生存率较术前低 NLR 的患者低,差异具有统计学意义,提示 NLR 是判断食管癌预后的一个敏感指标。Duan^[10]分析 371 例行根治性切除术的食管癌患者发现,术前高 NLR 的患者肿瘤特异生存率、无复发生存率明显低于术前低 NLR 的患者。亚组分析发现 NLR 对 IIIA 期的患者预测作用最明显,高 NLR 水平与肿瘤复发、转移等不良预后存在一定的正相关。本研究多因素分析结果显示 pTNM 分期和 NLR 水平是影响食管鳞癌患者预后的独立危险因素,术前高 NLR 的患者肿瘤生存率明显低于术前低 NLR 的患者,pTNM 分期较晚的患者其肿瘤生存率越低。我们认为,其主要原因在于术前高 NLR 患者的中性

表3 逐步 COX 回归分析结果

Table3 Multivariate analyses for cancer survival rate

Items	<i>B</i>	<i>S_E</i>	Wald	<i>P</i>	HR	HR (95%CI)
NLR	0.845	0.238	12.634	<0.001	2.327	(1.461, 3.707)
TNM stage	0.605	0.150	16.237	0.025	1.368	(1.041, 1.718)

粒细胞相对较高,而淋巴细胞相对较低,从侧面反映了患者炎症反应相对较重,免疫状态相对较差。而炎症反应的增加和免疫状态的下降是加速食管癌患者肿瘤进展的重要原因。

中性粒细胞是主要的炎性细胞,参与构成肿瘤微环境。其主要作用在于:①通过抑制T细胞、分泌细胞因子等机制促进肿瘤细胞增殖、血管生成、侵袭和转移。②对肿瘤细胞具有直接杀伤效应,或抗体依赖性杀伤效应。因此,从理论上讲中性粒细胞较高表示肿瘤相关炎症反应更为明显,预后相对较差。淋巴细胞作为机体免疫系统的主要组成成分,能够通过细胞毒介导的杀伤作用抑制肿瘤的增殖和转移。然而,在肿瘤发生发展的过程中,肿瘤细胞诱导的炎症反应通常会抑制淋巴细胞的杀伤作用,使肿瘤细胞获得免疫逃逸。淋巴细胞减少导致淋巴细胞介导的免疫反应受到抑制,从而有利于肿瘤细胞的增殖和转移,所以食管癌患者淋巴细胞

低表示免疫功能较差,有助于肿瘤的进展。但这两个指标的敏感性均不强,本研究中,大多数患者术前的血清中性粒细胞计数和淋巴细胞计数都在正常范围。NLR是结合了中性粒细胞计数和淋巴细胞计数的校正指标。文献报道,术前NLR水平和多种实体肿瘤术后肿瘤生存率显著相关^[11]。本研究发现,术前高NLR的患者术后预后明显低于术前低NLR的患者。因此,相对于单纯的中性粒细胞计数和淋巴细胞计数,NLR是用于评估食管癌术后患者预后的更佳指标。

综上所述,术前NLR水平与食管鳞癌患者远期预后显著相关,术前高NLR的患者肿瘤生存率明显低于术前低NLR的患者。因此,对于术前高NLR的患者需密切随访,及时干预。本研究是单中心回顾性分析,存在病例选择性偏倚,样本量相对较少,研究结果仍需要更多前瞻性大样本多中心随机性对照研究进一步证实。

参考文献

- [1] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(7): 855-883.
- [2] Wu X, Jiang Y, Ge H, et al. Predictive value of prognostic nutritional index in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Oral Dis, 2020, 26: 903-911.
- [3] Xiao FK, Wang L, Zhang WC, et al. Preoperative prognostic nutritional index is a significant predictor of survival in esophageal squamous cell carcinoma patients [J]. Nutr Cancer, 2020, 25(3): 1-6.
- [4] Fu X, Li T, Dai Y, Li J. Preoperative systemic inflammation score (SIS) is superior to neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a predicting indicator in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 721.
- [5] Karsiyakali N, Karabay E, Yucetas U. Predictive value of prognostic nutritional index on tumor stage in patients with primary bladder cancer[J]. Arch Esp Urol, 2020, 73(2): 132-139.
- [6] Sugawara K, Aikou S, Yajima S, et al. Pre- and post-operative low prognostic nutritional index influences survival in older patients with gastric carcinoma [J]. J Geriatr Oncol, 2020, 11: 989-996.
- [7] Wen RM, Zhang YJ, Ma S, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with non-metastatic renal cell carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(9): 3703-3708.
- [8] Zhang H, Shang X, Ren P, et al. The predictive value of a preoperative systemic immune-inflammation index and prognostic nutritional index in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2): 1794-1802.
- [9] Sharoiha RZ, Halazun KJ, Mirza F, et al. Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(12): 3362-3369.
- [10] Duan H, Zhang X, Wang FX, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in operable esophageal squamous cell carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(18): 5591-5597.
- [11] Ji Y, Wang H. Prognostic prediction of systemic immune-inflammation index for patients with gynecological and breast cancers: a meta-analysis [J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 197.

(编辑 余菁)