

中性粒细胞/淋巴细胞对初始手术治疗宫颈鳞癌患者预后的影响

郭 煦¹, 谢洪哲^{2*}, 王增艳², 吴艳欣², 柯尊富³
(中山大学附属第一医院 1. 体检中心, 2. 妇产科, 3. 病理科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨经手术治疗的宫颈鳞癌患者治疗前中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)与患者生存、复发情况以及各临床病理因素的相关性。【方法】收集中山大学附属第一医院于2005年1月1日至2009年12月31日期间初治的并且经过手术治疗的143例宫颈鳞癌患者的临床病理资料,根据统计学方法选取NLR截断值,将患者根据截断值分组,分析NLR与患者生存、复发情况的相关性以及临床病理因素的相关性。【结果】选取NLR=2.8作为截断值,高NLR组患者(33例)1、3、5年生存率分别为66.67%、33.33%、30.30%,低NLR组患者(110例)的1、3、5年生存率分别为98.18%、85.45%、77.27%,差异有统计学意义($P < 0.001$)。高NLR组患者复发率为69.7%,低NLR组患者复发率为24.5%,两者之间差异有统计学意义($P < 0.001$)。NLR与FIGO分期、病灶大小具有相关性。单因素分析FIGO分期、病灶越大,NLR值是宫颈鳞癌患者总生存率和无病生存率的影响因素(均 $P < 0.05$),且经多因素分析,发现以上因素均为独立危险因素(均 $P < 0.05$)。【结论】治疗前NLR升高是影响宫颈鳞癌患者总生存时间和无病生存时间的独立危险因素。

关键词:中性粒细胞与淋巴细胞比(NLR);宫颈鳞癌;总生存率;无病生存率

中图分类号:R73 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2015)06-0894-06

Effect of NLR on the Prognosis of the Initial Surgical Treatment Patients with Cervical Squamous Cell Carcinoma

GUO Xu, XIE Hong-zhe*, WANG Zeng-yan, WU Yan-xin, KE Zun-fu

(1.Physical Examination Center, 2.The Department of Obstetrics and Gynecology, 3. The Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 501180, China)

Corresponding to: XIE hong-zhe, E-mail: xiehongzhe@hotmail.com

Abstract: 【Objective】 To investigate the correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) from pre-treatment and clinical parameters including overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in the patients with cervical squamous cell carcinoma. Simultaneously, the correlation between clinical pathologic factors of patients in cervical squamous cell carcinoma with NLR was investigated. 【Methods】 In this retrospective analysis from January 1, 2005 to December 31, 2009, 143 cases of cervical squamous carcinoma patients, which were firstly treated and undergone surgery in the department of gynaecology, the first affiliated hospital of Sun Yat-sen university, were collected accompanying by comparatively complete clinical data with follow-up. According to the Statistical methods, selected the cut-off value. The patients were divided into different groups based on the cutoff value of NLR. The relationship between NLR with the prognosis of patients and the factors of clinical and pathological was analyzed. All data were statistically analyzed using SPSS17.0 software testing standards set at $P < 0.05$. 【Results】 We selected $NLR = 2.8$ as the cut-off value. The 1, 3, 5 year survival rates of high NLR group were 66.67%, 33.33%, and 30.30%, the 1, 3, 5 year survival rates of low group were 98.18%, 85.45%, and 77.27%, the difference was statically significant ($P < 0.001$). High NLR group recurrence rate was 69.7%, and patients with low NLR group recurrence rate was 24.5%, the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The relationship between the factors and NLR, found FIGO stage and the tumor size were significantly correlated ($P < 0.05$). Univariate

收稿日期:2015-07-06

基金项目:国家自然科学基金(81372501、81200473)

作者简介:郭煦,硕士,住院医师,研究方向:妇科学,E-mail:67477528@qq.com; *谢洪哲,通信作者,硕士,副教授,研究方向:妇科学,E-mail: xiehongzhe@hotmail.com

analysis showed that FIGO stage, the tumor size and NLR was significantly correlated with the prognosis of patients ($P < 0.05$). After multivariate Cox regression analysis, we found that FIGO stage, preoperative chemotherapy, tumor size and NLR were independent prognostic factors for overall survival rate and disease-free survival rate. 【Conclusion】 NLR values from pre-treatment are independent prognostic factor for cervical squamous cell carcinoma patients, respectively.

Key words: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR); cervical squamous cell carcinoma; overall survival (OS); disease-free survival (DFS)

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2015, 36(6):894-899]

目前,越来越多的研究证实肿瘤的发生、发展与炎症反应具有相关性^[1-2],中性粒细胞与淋巴细胞比(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)作为可以反映全身炎症反应与免疫状态之间平衡关系的外周血指标,已经被不断证实与食管癌、乳腺癌、小细胞肺癌、结直肠癌等肿瘤患者的预后具有相关性。但是关于NLR与宫颈癌患者预后相关性的研究还比较少,而宫颈鳞癌又在宫颈癌患者中占75%~80%,因此,本研究回顾性分析了143例宫颈鳞癌患者的临床资料,以探讨治疗前外周血NLR与宫颈鳞癌患者预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2005年1月1日至2009年12月31日,于中山大学附属第一医院妇科初治的并且经过手术治疗的宫颈鳞癌患者,所有病例均经病理证实为宫颈鳞状细胞癌,临床资料完整,并且随访至少满五年或至死亡。将抽血时合并有急性、慢性炎症或血液、免疫系统疾病患者,以及曾经进行过放疗或者化疗等治疗的患者予以排除。本研究最终入组患者为143名,平均年龄为45.85(29~68)岁,其中50岁以下患者98名(68.5%),大于等于50岁以上患者45名(31.5%)。根据国际妇产科联盟(FIGO, 2009)的临床分期标准, I期患者70名(49%), II期患者69名(48.3%), III期患者4名(3.7%)。根据术前体格检查、影像学检查结果、术中所见及术后病理检查确定病灶大小,病灶小于4 cm患者76名(53.1%),病灶大于等于4 cm患者67名(46.9%)。根据术后病理检查结果,依据组织学分化程度分为I、II、III级, I级高分化鳞癌患者21名(14.7%), II级中分化鳞癌患者36名(25.2%), III级低分化鳞癌患者86名(60.1%);无淋巴结转移患者116名(81.1%),有淋巴结转移患

者27名(19.9%)。

收集患者治疗前7d内的外周静脉血血常规检查结果,记录白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,通过中性粒细胞绝对值比淋巴细胞绝对值计算出NLR(neutrophil-to-lymphocyte ratio, 中性粒细胞淋巴细胞比)值。回顾性分析NLR值与宫颈鳞癌患者预后的相关性。

1.2 随访

通过查阅病历资料及电话随访的方式进行随访以获得预后资料,随访截止时间为2015年2月28日,平均随访时间为72.1个月(3~122个月)。随访均由经过培训的人员所完成。本研究中将患者从第一次入院确诊时间至死亡时间或者随访截止时间定义为总生存期(overall survival, OS);患者从手术时间至确诊局部复发或远处转移的时间定义为无病生存期(disease-free survival, DFS)。

1.3 统计分析

采用SPSS17.0软件进行统计学分析。绘制ROC曲线确定NLR与OS及DFS的相关性,根据统计学方法(敏感度+特异性-1)最大值时所对应的NLR值敏感性及特异性最高,选取NLR的截断值。单因素分析采用Kaplan-Meier检验绘制生存曲线,组间生存率比较采用Log-rank分析。多因素分析采用Cox风险回归模型。以 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NLR截断值的选取

全组患者治疗前NLR中位值为1.74(0.41~7.26)。根据NLR与OS、DFS的关系分别绘制ROC曲线(图1,2),NLR与OS关系的ROC曲线下面积AUC=0.784, $P < 0.001$,说明NLR与宫颈鳞癌患者的总生存期具有相关性;NLR与DFS关系的ROC曲线下面积AUC = 0.689, $P < 0.001$,说明

NLR与宫颈鳞癌患者的无病生存期具有相关性。依照 ROC 曲线,根据统计学方法,选取 NLR = 2.8 作为截断值。

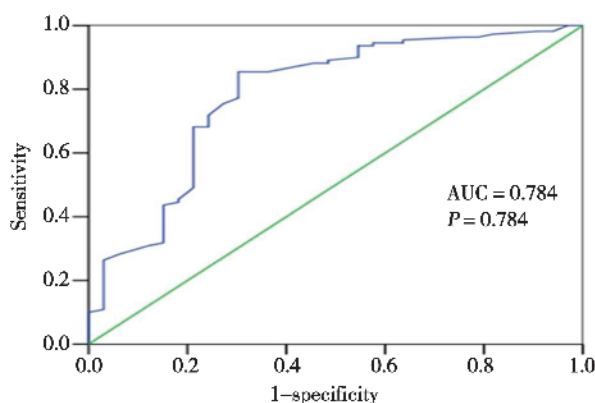


图 1 治疗前 NLR 与 OS 关系的 ROC 曲线图

Fig.1 ROC curve for the relationship between OS and NLR before treatment

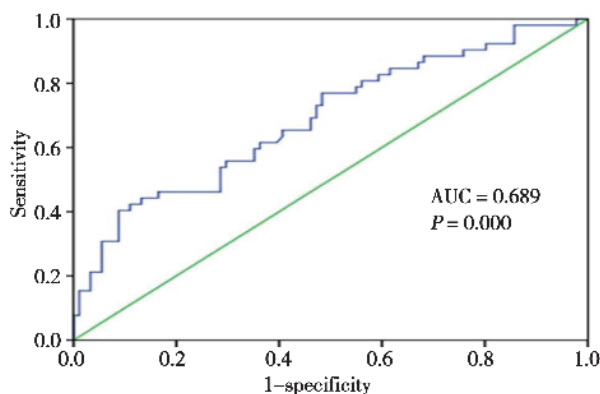


图 2 治疗前 NLR 与 DFS 关系的 ROC 曲线图

Fig.2 ROC curve for the relationship between NLR and DFS before treatment

2.2 NLR 与宫颈鳞癌患者预后的相关性

根据截断值 2.8 将全部患者分为两组:NLR ≥ 2.8 的高 NLR 组($n = 33$),NLR < 2.8 的低 NLR 组($n = 110$)。至随访截止,全组患者 1、3、5 年生存率分别为 90.90%、73.43%、66.43%,高 NLR 组患者 1、3、5 年生存率分别为 66.67%、33.33%、30.30%,低 NLR 组患者的 1、3、5 年生存率分别为 98.18%、85.45%、77.27%,差异有统计学意义($P < 0.001$;图 3)。全组患者的复发率为 35%,高 NLR 组患者复发率为 69.7%,低 NLR 组患者复发率为 24.5%,高 NLR 组患者的复发率明显高于低 NLR 组,两者之间差异有统计学意义($P < 0.001$;图 4)。

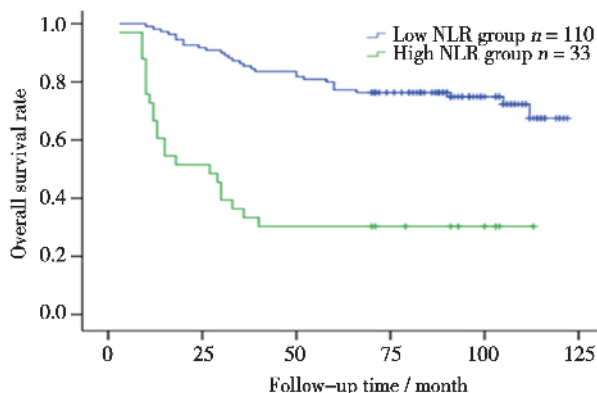


图 3 治疗前低和高 NLR 组宫颈鳞癌患者 OS 曲线比较
Fig.3 OS analysis between low NLR and high NLR groups of patients with cervical squamous cell carcinoma before treatment

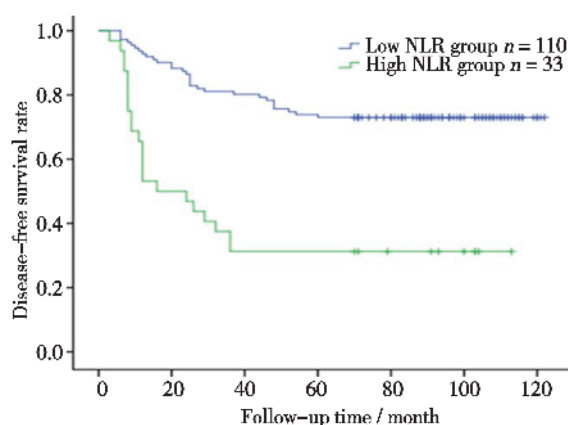


图 4 治疗前低和高 NLR 组宫颈鳞癌患者 DFS 曲线比较
Fig.4 DFS analysis between low NLR and high NLR groups of patients with cervical squamous cell carcinoma before treatment

2.3 NLR 与临床病理因素的关系

经过单因素分析,高 NLR 组和低 NLR 组在 FIGO 分期($P = 0.005$)、病灶大小($P = 0.009$)方面差异有统计学意义。而在年龄、病理分级和是否有淋巴结转移方面无统计学差异。两组患者临床病例特征比较详见表 1。

2.4 各临床病理因素与患者预后的相关性

经过单因素分析,FIGO 分期 ($P < 0.001$)、病灶大小($P < 0.001$)、NLR($P < 0.001$)均与宫颈鳞癌患者的预后具有相关性。而其他临床病理因素与宫颈鳞癌患者的预后不具有相关性(表 2)。

表 1 NLR < 2.8 组患者与 NLR ≥ 2.8 组患者临床病例特征比较

Table 1 The analysis for the clinicopathological features between NLR < 2.8 and ≥ 2.8 groups

Features	NLR < 2.8		NLR ≥ 2.8		P
	N	Percent/%	N	Percent/%	
Age					0.554
≥ 50 years	36	32.73	9	27.27	
< 50 years	74	67.27	24	72.73	
FIGO stage					0.005
I	60	54.55	10	30.30	
II	49	44.55	20	60.61	
III	1	0.90	3	9.09	
The tumor size					0.005
≥ 4 cm	43	39.09	22	66.67	
< 4 cm	67	69.91	11	33.33	
Pathological grading					0.351
High	18	16.36	3	9.09	
Middle	25	22.73	11	33.33	
Low	67	60.91	19	57.58	
Lymphatic metastasis					0.907
Yes	21	19.09	6	18.18	
No	89	80.91	27	81.82	

表 2 OS 和 DFS 的单因素生存分析情况

Table 2 Univariate survival analysis for DFS and OS

Features	n	Percent/%	5-year survival rate/%	P(DFS)	P(OS)
≥ 50 years	45	31.5	73.3		
< 50 years	98	68.5	66.3		
FIGO stage				0.000	0.000
I	70	49.0	83.9		
II	69	48.3	69.4		
III	4	3.7	17.6		
The tumor size				0.001	0.000
≥ 4 cm	67	46.9	53.7		
< 4 cm	76	53.1	81.6		
Pathological grading				0.684	0.758
High	21	14.7	76.2		
Middle	36	25.2	66.7		
Low	86	60.1	67.4		
Lymphatic metastasis				0.773	0.914
Yes	27	19.9	66.7		
No	116	81.1	69.0		
NLR				0.000	0.000
≥ 2.8	33	23.1	30.3		
< 2.8	110	76.9	80.0		

2.5 Cox 回归分析

建立 Cox 模型, 将单因素分析有意义的因素(包括 FIGO 分期、病灶大小、NLR)纳入模型进行多因素分析。结果显示, NLR ($P < 0.001$)、FIGO 分期 ($P < 0.001$) 和病灶大小 ($P = 0.001$) 均是影响是宫颈鳞癌患者术后生存和复发的独立危险因素。

3 讨论

近年来炎症与肿瘤发生、发展的相关性成为人们关注的热点。已经有研究发现, 在肿瘤患者中由于肿瘤细胞引起的组织非特异性炎症, 可出现中性粒细胞增多及淋巴细胞减少^[3]。在此基础之上, 有学者开始研究中性粒细胞与淋巴细胞比(neutrophil-to-lymphocyteratio, NLR)与肿瘤患者预后的相关性。现有研究成果证实, 外周血 NLR 与小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌等肿瘤患者的预后呈负相关^[4-10]。

目前, 关于 NLR 与宫颈癌患者预后相关性的研究较少, Zhang 等^[11]曾报道高 NLR 是宫颈癌患者无病生存时间短的独立危险因素, 但不是总生存率低的独立危险因素。但是该研究入组的宫颈癌患者即包括宫颈鳞癌患者又包括宫颈腺癌患者, 由于宫颈鳞癌与宫颈腺癌病理类型不同, 患者预后具有明显差异, 所以将两者合并研究并不恰当。而宫颈鳞癌在宫颈癌患者中占 75% ~ 80%, 所以本研究单独选取宫颈鳞癌患者, 研究 NLR 与宫颈鳞癌患者预后的相关性。另外 Zhang 等^[11]的研究将 NLR 的中位数作为截断值, 可能会影响 NLR 及 PLR 在预测宫颈癌患者预后价值的敏感性和特异性, 而本研究根据 ROC 曲线兼顾敏感性和特异性, 选取敏感性和特异性最高的数值作为截断值, 更有利于判断 NLR 对宫颈癌患者预后的预测价值。

在本研究中发现, 高 NLR 组患者的生存率较低 NLR 组患者明显降低, 而高 NLR 组患者的复发率却较低 NLR 组明显升高, 宫颈鳞癌患者治疗前的 NLR 升高与患者的总生存期及无病生存期具有明显的相关性, 并且为影响患者预后的独立危险因素。

肿瘤细胞可产生促粒细胞生成素, 引起白细胞和中性粒细胞数目增多。增多的中性粒细胞一方面可产生活性氧以及细胞因子, 非特异性的杀

死肿瘤细胞,对肿瘤的发展起到抑制作用。另一方面,中性粒细胞还可以抑制肿瘤坏死因子- α 的生成,释放弹性蛋白酶,产生白细胞介素-1、白细胞介素-6 和血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子,促进肿瘤的血管生成以及远处转移^[12-13]。随着肿瘤细胞以及细胞因子的不断增多,中性粒细胞活化程度逐渐升高,开始表现为以促肿瘤生长作用为主^[14]。

作为肿瘤免疫应答重要成员的淋巴细胞,既可以抑制肿瘤细胞的成熟^[15],又可以通过多种机制促进肿瘤细胞的凋亡,进而抑制肿瘤的发生、发展和复发。在卵巢癌、结直肠癌和黑色素瘤的研究中都发现,肿瘤部位的淋巴细胞增多与肿瘤患者的预后呈正相关^[16]。这种针对肿瘤细胞特异性抗原的机体免疫反应不仅发生在癌组织周围,亦存在于患者外周血中,并可作为评估肿瘤患者预后的相关因素。有研究发现,外周血中 CD8T 淋巴细胞数目增多,与肿瘤患者的预后成正相关^[17]。多项研究证实肾癌、胃肠道肿瘤、肝癌、非小细胞肺癌患者围手术期淋巴细胞数的变化与术后复发、远期生存率具有明显关系^[18-19]。因此,淋巴细胞减少可能提示患者的免疫调节功能异常,抗肿瘤物质分泌减少以及免疫应答功能减弱,从而导致抗肿瘤能力下降。

NLR 增高往往并非仅仅由于单一种类的细胞数目变化所引起,而是由两种细胞比例失衡所造成。有研究发现,中性粒细胞增多可以抑制激活 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞免疫应答的抗体,从而抑制淋巴细胞的免疫功能,减少对肿瘤细胞的杀伤作用^[20]。NLR 可以反映机体的炎症反应和免疫应答之间的平衡状态,当 NLR 升高,可能会出现对肿瘤的抑制作用减弱以及对肿瘤的促进作用增强,提示肿瘤患者的不良预后。因为 NLR 是两种细胞数目绝对值的比值,具有相对的稳定性,所有更有利于用来预测肿瘤患者的预后。

经过单因素和多因素 COX 分析发现,NLR 为影响宫颈鳞癌患者预后的独立危险因素,说明机体的炎症反应与免疫状态之间的平衡影响着患者的预后。就此,我们可以通过降低患者机体的炎症反应以及提高免疫功能,进一步改善宫颈鳞癌患者的预后。已有的研究结果显示,非甾体类抗炎药(NSAID)可以降低 40%~50%结肠癌发病风险,并且对预防胃癌、食管癌和肺癌具有一定的

效果^[21-22]。或许这一类药物对宫颈鳞癌的预防也有一定效果,有待进一步研究。

目前很多研究已经证明高 NLR 与肿瘤患者的不良预后有关,但是不同种类的肿瘤之间甚至同一肿瘤的不同研究之间,NLR 分组的截断值选择并不相同。Perez 等^[23]在 NLR 与胃肠间质瘤患者预后相关性的研究中将中位数 2.7 作为临界值,Yoji 在 NLR 与直肠癌肝转移患者预后关系的研究中以 NLR=5 作为临界值。不同的截断值造成分组不同,可能对于结论造成一定的影响。本研究是根据统计学方法及 ROC 曲线兼顾敏感性及特异性所选取的截断值,可以同时使敏感性及特异性达到最优,因此,使结论的可靠性增加。考虑到不同部位的肿瘤生物学特征并不相同,以及现有的研究样本数量以及研究方法也并不相同,如果想选取统一的 NLR 截断值用以预测肿瘤患者的预后,或者仅是用于预测某一种肿瘤患者的预后,仍需要进行多中心、大规模的前瞻性研究。另外,在进一步的研究过程中,可以结合更多的炎症和免疫指标,动态的了解 NLR 变化与肿瘤患者预后的相关性。

NLR 具有简便、经济、易得的优点,作为宫颈鳞癌患者病情评估的一个有益补充,值得广泛推广。

参考文献:

- [1] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203):436-444.
- [2] Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(7): 1073-1081.
- [3] Ikeda M, Fukawa H, Imamura H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9(3): 287-291.
- [4] Wang DS, Ren C, Qiu MZ, et al. Comparison of the prognostic value of various preoperative inflammation-based factors in patients with stage III gastric cancer[J]. *Tumor Biol*, 2012, 33(3): 749-756.
- [5] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Elevated preoperative inflammatory markers based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein predict poor survival in resected non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(8): 3535-3538.
- [6] Sr W, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-

- lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2005, 91(3):181-184.
- [7] Gomez D, Farid S, Malik H, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Surg*, 2008, 32(8): 1757-1762.
- [8] Gomez G, Morris S, Toogood GJ, et al. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Surg Col*, 2008, 97(6): 513-518.
- [9] Azab B, Bhatt VR, Phookan J, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1):217-224.
- [10] Garcea G, Ladwa N, Neal CP, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (nlr) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma [J]. *World J Surg*, 2011, 35(4): 868-872.
- [11] Zhang Y, Wang L. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio before platelet-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with cervical cancer treated with initial radical surgery [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(7): 1319-1325.
- [12] Maletzki C, Emmrich J. Inflammation and immunity in the tumor environment [J]. *Dig Dis*, 2010, 28 (4-5): 574-578.
- [13] Duan RD, Nilsson A. Metabolism of sphingolipids in the gut and its relation to inflammation and cancer development [J]. *Progress Lipid Res*, 2009, 48(1):62-72.
- [14] Di Carlo E, Forni G, Lollini P, et al. The intriguing role of polymorphonuclear neutrophils in antitumor reactions [J]. *Blood*, 2001, 97(2): 339-345.
- [15] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting [J]. *Immunity*, 2004, 21(2):137-148.
- [16] Okano K, Maeba T, Modoguchi A, et al. Lymphocytic infiltration surround - ding liver metastases from colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2003, 82(1): 28-33.
- [17] Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, et al. Tumor-infiltrating CD8 lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):1949-955.
- [18] Richard A, Lorraine B. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Am J Surg*, 2009, 197(4): 466-472.
- [19] Hyuk-Chan K, Sung Hyun K. Clinical significance of preoperative neutrophil - lymphocyte versus platelet - lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer [J]. *Biomarkers*, 2012, 17(3):216-222.
- [20] Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours [J]. *Surg Oncol*, 2014, 23(1):31-39.
- [21] Garcia-Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Epidemiol (Cambridge)*, 2001, 12(1): 88-93.
- [22] Langman M. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database [J]. *Br Med J*, 2000, 320 (7250):1642-1646.
- [23] Perez DR, Baser RE, Cavnar MJ, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is prognostic in gastrointestinal stromal tumor [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(2):593-599.

(编辑 徐杰)