

外周血中性/淋巴细胞比例对直肠癌患者手术预后的预测价值

李芳飘

(海南省三亚市人民医院肝胆外科 572000)

摘要:目的 评价术前外周血中性/淋巴细胞比例(NLR)对直肠癌患者手术后生存的预测价值。方法 选择该院 2005~2007 年住院行直肠癌根治术且随访资料完整的 68 例患者为研究对象,采用受试者工作曲线(ROC)截取最佳 NLR 截点值,分为高 NLR 组和低 NLR 组,比较两组术后生存率的状况。结果 68 例患者外周血 NLR 平均为(2.7±1.3),根据 ROC 曲线,NLR 截点值为 3.6 时,对术后生存率的预测价值最高,预测灵敏度为 81.3%,特异度为 88.5%。以 NLR 3.6 为最佳截点值,分为高 NLR 组和低 NLR 组,患者 1、3、5 年生存率分别为 89.5%、57.9%、52.6%和 95.9%、79.6%、75.5%,两组生存率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 直肠癌患者术前外周血 NLR 的检测可以预测术后生存状况,高 NLR 预示患者生存状况不佳。

关键词:直肠肿瘤;淋巴细胞;预后;ROC 曲线

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.08.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)08-0925-02

The predictive value of peripheral neutral to lymphocyte ratio in patients with rectal cancer after operation

Li Fangpiao

(Department of Hepatobiliary Surgery, Sanya People's Hospital, Sanya, Hainan 572000, China)

Abstract: Objective To evaluate the predictive value of preoperative peripheral neutral to lymphocyte ratio(NLR) in patients with rectal cancer after operation. **Methods** 68 patients with rectal cancer who were admitted in our hospital from 2005 to 2007 year and had been completed follow-up after operation were collected. Receiver operating characteristic(ROC) was applied to cut the best cut-off point, and the points divided into the high NLR group and low NLR group, and then compared postoperative survival situation between two groups. **Results** The average of NLR of 68 patients was (2.7±1.3). The predictive value of the postoperative survival was high when NLR cut-off point was 3.6 according to ROC, predictive sensitivity was 81.3%, specificity was 88.5%. The high and low NLR groups were divided according to NLR cut-off point 3.6, the 1, 3, 5 year survival rates in two groups were 89.5%, 57.9%, 52.6% and 95.9%, 79.6%, 75.5% respectively, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Preoperative NLR could predict survival situation of rectal cancer patients, and the high NLR indicates poor survival condition.

Key words: rectal neoplasm; lymphocytes; prognosis; ROC curve

随着社会环境的改变、饮食结构的变化和基因的影响,结直肠癌发生率逐年升高^[1],2008 年世界卫生组织报告新发结直肠癌 120.0 万例,死亡达 60.9 万例,在全世界男性肿瘤中位居第 3 位,女性肿瘤中位居第 2 位。我国近年结直肠癌也呈逐年增长趋势,占恶性肿瘤的 10.56%,位居第 3 位,其中直肠癌占 50%左右^[2-3]。有研究显示,机体对肿瘤的炎性反应与肿瘤细胞的抑制存在相关性,在肺癌和胃癌患者术前检测外周血中性/淋巴细胞比例(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)可以有效预测预后。本研究拟在直肠癌患者中检测 NLR 水平,探索 NLR 水平与直肠癌术后预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2005~2007 年住院行直肠癌根治术,且术后经过病理学确诊为Ⅲ期,随访资料完整的 68 例患者作为研究对象。其中,男 41 例,女 27 例,年龄 28~72 岁,平均(58.4±11.2)岁。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 采用受试者工作曲线(ROC)截取最佳 NLR,以最佳 NLR 截点值分为高 NLR 组和低 NLR 组,比较两组临床病例特征和术后生存率。

1.2.2 检测方法 所有患者术前采集静脉血 3 mL,放置于二乙胺四乙酸二钾抗凝采集管。采用 BC-2300 全自动血细胞分

析仪(上海恒盛医疗生产)检测各项血常规指标,计算 NLR。术后病理标本采用 10%甲醛固定后行石蜡包埋切片,送医院病理科检查。

1.2.3 术后随访 采取门诊复查与电话相结合的方式对患者进行随访,术后 2 年内每 3 个月 1 次,之后每 6 个月 1 次随访患者治疗情况并指导患者定期复查,了解患者的生存状态。随访截止时间为 2012 年 12 月 31 日。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。采用 ROC 曲线选择 NLR 最佳截点进行分组。两组生存率比较采用 Kaplan-Meier 法,组间生存率比较采用 Log-rank 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROC 曲线 以 ROC 曲线确定 NLR 最佳截点,本次 68 例直肠癌患者,外周血 NLR 平均为(2.7±1.3),以外周血 NLR 为检验变量,生存状况为状态变量,绘制 ROC 曲线,当 NLR 为 3.6 时,约登指数有最大值 0.697。因此取 3.6 作为 NLR 最佳截点值,评估直肠癌生存状况的灵敏度为 81.3%,特异度为 88.5%,见图 1。根据 NLR 最佳截点值,NLR≥3.6 为高 NLR 组(19 例),NLR<3.6 为低 NLR 组(49 例)。

2.2 临床一般资料状况比较 高 NLR 组与低 NLR 组患者性别、年龄、远处转移、分化程度癌胚抗原(CEA)和手术方式比

较,差异无统计学意义($P<0.05$),见表 1。

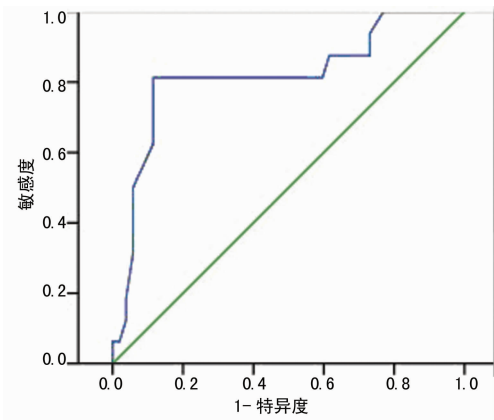


图 1 以 NLR 值 3.6 为最佳截点值评估患者生存情况的 ROC 曲线

表 1 两组临床一般资料比较

项目	高 NLR 组 (n=19)	低 NLR 组 (n=49)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	59.2 $\pm$ 11.5	57.8 $\pm$ 10.3	0.487	0.628
性别[n(%)]				
男	12(63.16)	29(59.18)		
女	7(36.84)	20(40.82)	0.090	0.764
远处转移[n(%)]				
有	2(10.53)	4(8.16)		
无	17(89.47)	45(91.84)	0.095	0.758
分化程度[n(%)]				
低	6(31.58)	17(34.69)		
高、中	13(68.42)	32(65.31)	0.059	0.808
CEA[n(%)]				
≤ 5	13(68.42)	33(68.75)		
> 5	6(31.58)	15(31.25)	0.001	0.979
手术方式[n(%)]				
腹前切除	16(84.21)	42(85.71)		
会阴联合切除	3(15.79)	7(14.29)	0.025	0.875

2.3 高 NLR 组与低 NLR 组生存率比较 术前高 NLR 组与低 NLR 组患者的 1、3、5 年生存率分别为 89.5%、57.9%、52.6%和 95.9%、79.6%、75.5%,两组生存率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2。

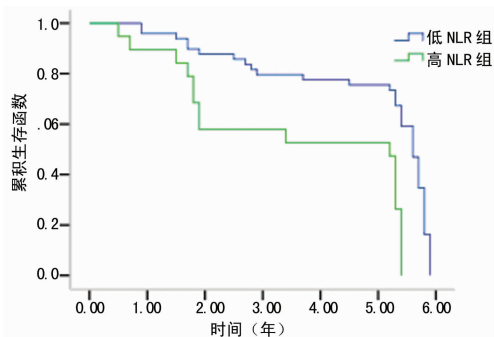


图 2 术前高 NLR 组与低 NLR 组生存率比较

3 讨 论

近年来,对肿瘤患者机体肿瘤免疫指标 NLR 值的研究认为,NLR 可以作为多种肿瘤性疾病不良预后的预测指标;对结直肠癌患者的肿瘤免疫性指标 NLR 的研究显示,高 NLR 值

可能预示着机体抗结直肠癌的免疫作用降低,结直肠癌患者常表现为预后不良^[4]。

本研究采用 ROC 曲线法,截取 NLR 值 3.6 为最佳截点值进行分组研究,兼顾了测量的灵敏度和特异度,有利于对直肠癌患者研究结果进行检测诊断和推广应用。结果显示,术前高 NLR 组手术后 1、3、5 年生存率分别为 89.5%、57.9%、52.6%,明显低于低 NLR 组的 95.9%、79.6%、75.5%。高 NLR 患者往往伴随着淋巴细胞的减少和(或)中性粒细胞的增加。淋巴细胞的减少主要是 CD3、CD4 细胞降低,导致 CD3、CD4 淋巴细胞介导的肿瘤免疫功能低下,肿瘤转移和复发的风险增加^[5-7]。中性粒细胞的增高导致分泌过多的血管内皮细胞生长因子(VEGF),而 VEGF 的表达过度为肿瘤细胞的生长和增殖提供了有利的环境,促使肿瘤血管的生成,加快肿瘤的增殖和远处转移。低淋巴细胞的机体环境将促使肿瘤细胞的转移扩散。在本研究中高 NLR 组患者直肠癌远处转移高于低 NLR 组,达 10.53%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。以上结果与以往对胃、肝、肾等其他部位肿瘤的研究结果基本一致^[8-10]。进一步说明肿瘤免疫可引起肿瘤生物学变化,影响患者的术后生存率。也有研究认为,中性粒细胞增高的同时,通常可以观察到不成熟的或丧失功能的中性粒细胞,往往伴随着肿瘤细胞的抑制,被认为是机体对丧失功能细胞出现的一种代偿^[7]。

国外多项研究显示,肿瘤负荷与机体抗肿瘤免疫存在一定的关系,当肿瘤负荷超过了一定程度后,机体抗肿瘤免疫作用不能有效抑制肿瘤细胞的生长,肿瘤细胞抗原的突变和免疫耐受,导致肿瘤细胞抗原无法被提呈识别,肿瘤细胞逃逸了机体免疫系统的侵袭而呈对数期生长和微转移,当手术切除后,使得瘤负荷减少,有利于机体抗肿瘤免疫效应对抗剩余的肿瘤细胞^[7]。虽然手术治疗是直肠癌肿瘤治疗的首选方法,通过手术增强机体对抗肿瘤细胞的同时,手术创伤也可能损伤机体的自身免疫,对老年和合并其他严重疾病的患者应进行术前评估,综合考虑各方面因素再决定是否进行手术治疗。

总之,NLR 值是一个有效的评估肿瘤患者生存预后的独立预测生化指标,选择具有高灵敏度和特异度的截点值,可以较为方便地对 NLR 进行预后评估,操作便捷,可以动态观察患者机体的免疫功能变化,通过综合评估患者的预后风险,制定有效的个体化抗肿瘤治疗方案,延长患者的生存寿命。

参考文献:

[1] 宫媛,吴本严,苏斌斌. 272 例直肠癌患者的预后影响因素分析[J]. 解放军医学杂志,2008,33(5):608-610.
[2] 张雷. 结直肠癌新辅助治疗进展[J]. 重庆医学,2013,42(5):581-583.
[3] 黄景山. 老年直肠癌患者 188 例预后因素分析[J]. 中国老年学杂志,2011,31(17):3260-3262.
[4] 李坚,贾英斌,蔡潮农,等. 中性/淋巴细胞比例动态变化对结肠癌术后及化疗后患者无复发生存的预测价值[J]. 中华胃肠外科杂志,2012,15(11):1171-1173.
[5] 邱海波,伍小军,周志伟,等. 结直肠癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞数目的变化及其临床意义[J]. 广东医学,2009,30(3):447-449.
[6] 肖秀英,于宝华,颜歌,等. 结直肠癌患者(下转第 929 页)

者研究认为浆液性卵巢交界性肿瘤明显高于黏液性交界性肿瘤^[4],本研究中以黏液性更多见,提示不同病理类型卵巢交界性肿瘤可能存在种族差异,黏液性交界性肿瘤在亚洲人更常见,与 Kokawa 等^[5]报道的结果相符。分析 56 例患者的临床特征,卵巢交界性肿瘤体积较大,尤其是黏液组肿瘤直径较大,甚至超过 20 cm,多为多房囊性结构,浆液组肿瘤体积较小,多表现为囊内乳头结构。部分患者肿瘤标志物升高,与肿瘤类型有关,浆液组 CA125 升高多见,黏液组 CA19-9 升高多见,与文献报道一致^[6-8],在临床肿瘤标志物的检测中,CA125 水平升高提示浆液性肿瘤可能性较大,而 CA19-9 升高则可能为黏液性肿瘤。

卵巢交界性肿瘤以手术治疗为主,包括保守性和根治性手术。Zanetta 等^[9]学者认为,对 FIGO 分期为 I 期的患者实施保守性手术,无瘤存活率达 99.3%,术后复发并进展为浸润性癌罕见,故保守性手术是安全的;Koutlaki 等^[10]学者指出,为保留生育功能,在全面分期后可执行保守性手术,但术后应加强随访。本研究所有患者均获得随访,平均 43.4 个月,肿瘤相关死亡 2 例,患者复发 3 例,复发患者再次手术,病理结果仍为交界性肿瘤。保守性手术以分期较低、年轻且有生育要求的女性为主,但也有报道部分分期较高、有生育要求的患者采取了相对保守的术式,预后也较好^[11]。本研究中仅 1 例患者实施患侧附件切除+对侧卵巢瘤剥除术,术后未见复发。

目前,卵巢交界性肿瘤的预后影响因素尚未达成统一意见。有学者认为,临床分期、初次手术类型及残余灶大小与复发密切相关,而复发、组织学类型和手术类型是影响预后的生存因素^[12]。而 Morice^[13]认为,腹膜种植类型(浸润性种植与非浸润性种植)是惟一影响预后的独立危险因素。本研究结果提示,年龄、肿瘤大小、病理类型、是否绝经、手术方式、术后化疗、CA125、CA19-9 等因素与患者预后无关;而 FIGO 分期、微浸润、腹膜种植与预后有关;多因素 Logistic 回归分析结果提示 FIGO 分期低的患者预后更好,而微浸润、腹膜种植是影响预后的危险因素,反映了术后残留病灶的可能。因此在手术中应对大网膜等部位进行多点活检,对可疑部位多取材,提高微浸润癌的阳性率,对于分期较高的患者,如没有保留生育功能的要求,建议在全面分期手术中实施癌细胞减灭术,以降低复发率,延长无瘤生存时间,改善预后。

参考文献:

[1] 梁旭东,曾浩霞,李艺,等. 卵巢交界性上皮性肿瘤临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2010,11(6):406-409.
[2] Brun JL, Cortez A, Rouzier R, et al. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithe-

lial ovarian tumors[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(3):244.
[3] 王雯智,刘晓霞,岳瑛. 卵巢交界性肿瘤的诊治进展[J]. 中国妇幼保健,2011,26(11):1747-1748.
[4] Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. [J]. Gynecol Oncol, 2009, 113(1):75-82.
[5] Kokawa K, Mikami Y, Sakata H, et al. Clinical outcome and prognostic factors in borderline tumors of the ovary. Results from 17 years' experience in the Kinki District of Japan (1990-2006) [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2009, 30(2):155-161.
[6] Poncelet C, Fauvet R, Yazbeck C, et al. Impact of serum tumor marker determination on the management of women with borderline ovarian tumors: multivariate analysis of a French multicentre study[J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(11):1066-1072.
[7] Kelly PJ, Archbold P, Price JH, et al. Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumours but cannot be used to predict the histological subtype[J]. J Clin Pathol, 2010, 63(2):169-173.
[8] Vrabie CD, Petrescu A, Waller M, et al. Clinical factors and biomarkers in ovarian tumors development[J]. Rom J Morphol Embryol, 2008, 49(3):327-338.
[9] Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(10):2658-2664.
[10] Koutlaki N, Dimitraki M, Zervoudis S, et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors—emphasis on fertility preservation. A review [J]. Chirurgia (Bucur), 2011, 106(6):715-722.
[11] Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review[J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(1):185-191.
[12] 马娟,赵卫东. 交界性卵巢肿瘤的诊治进展[J]. 国际妇产科学杂志,2009,36(4):283-286.
[13] Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility [J]. Eur J Cancer, 2006, 42(2):149-158.

(收稿日期:2013-10-23 修回日期:2013-12-10)

(上接第 926 页)

外周血 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞检测的临床意义[J]. 中国医药导刊,2009,11(4):547-548,550.
[7] 王智,马晋平,林建伟,等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值与结直肠癌患者预后的关系[J]. 消化肿瘤杂志:电子版,2011,3(4):246-250.
[8] Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric Cancer[J]. Gastric Cancer, 2010, 13(3):170-176.

[9] Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric Cancer[J]. Gastric Cancer, 2010, 13(3):170-176.
[10] 曹策,韩承新,蔡晓军,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比例与胃癌转移淋巴结坏死的关系[J]. 武警医学,2013,24(1):33-36.

(收稿日期:2013-10-22 修回日期:2013-11-27)