

血常规参数对乳腺癌预后的判断价值

王腾 常树建 沈娣 杭晓声 华东

【摘要】 目的 评价血常规中中性粒细胞与淋巴细胞绝对值的比值(NLR)以及血小板与淋巴细胞绝对值的比值(PLR)对根治术后乳腺癌预后的预测价值。**方法** 回顾性分析术后无病生存(DFS)超过6个月的根治术后乳腺癌患者共273例(排除随访时间少于12个月且未复发的患者),计算术前每例患者的NLR及PLR,并结合术后病理及免疫组化激素受体、人表皮生长因子受体2(HER-2)表达情况,单因素分析评价各因素对DFS的影响,将其中有意义者纳入进行多因素Cox回归,筛选影响DFS的独立预后因素,Kaplan-Meier方法绘制术后DFS曲线并计算中位DFS,Log-rank法比较不同NLR和PLR时的DFS的差异。**结果** 单因素及多因素分析表明,年龄、T分期、N分期、激素受体状态、HER-2状态、肿瘤分级、NLR是影响术后预后的独立因素($P < 0.05$)。治疗前NLR < 6 与NLR > 6 的患者,术后中位DFS分别是65个月(95% CI:49.7~80.2)和46个月(95% CI:40.6~51.4),术后5年DFS率分别为54.4%和33.2% ($P = 0.001$)。单因素分析未发现治疗前PLR与术后生存之间有显著联系($P > 0.05$)。**结论** 治疗前NLR水平是影响乳腺癌根治术后生存的独立预后因素。

【关键词】 乳腺肿瘤; 预后; 中性粒细胞与淋巴细胞绝对值的比值; 血小板与淋巴细胞绝对值的比值

The value of peripheral blood parameters before treatment on disease-free survival of postoperative breast cancer patients WANG Teng, CHANG Shu-jian, SHEN Di, HANG Xiao-sheng, HUA Dong. Department of Medical Oncology, Wuxi 4th Hospital, Wuxi 214062, China

Corresponding author: HUA Dong, Email: huadwx@gmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the impact of neutrophil-lymphocyte ratio(NLR) and platelet-lymphocyte ratio(PLR) before treatment on disease free survival (DFS) in patients who underwent radical surgery for breast cancer. **Methods** A total of 273 patients who underwent surgery for breast cancer and had a DFS more than 6 months were enrolled in this retrospective study (the patients without relapse until the complete follow-up less than 12 months were excluded). NLR and PLR before treatment were calculated for each patient. Cox's proportional hazard model was used to determine the most appropriate cutoff of NLR and PLR. The medical record of the patients was reviewed in detail and the characteristics of the patients and the findings of pathological examination were analyzed in order to find their potential association with DFS. Multivariate analysis using the Cox regression method was conducted in order to identify potential confounders that were significant in the univariate analysis. The Kaplan-Meier method was used to plot DFS curves. **Results** Univariate analysis and Cox regression analysis showed age at diagnosis, T stage, N stage, estrogen receptor status, HER-2 status, tumor grade and NLR before treatment were statistically significant associated with DFS of all the breast cancer patients in this study ($P < 0.05$). Elevated NLR (> 6) was found to be associated with poorer diagnosis. Median DFS of breast cancer patients with NLR < 6 and NLR > 6 was 65 months(95% CI, 49.7-80.2 months) and 46 months(95% CI, 40.6-51.4 months) respectively, and 5-year DFS rate of breast cancer patients with NLR < 6 and NLR > 6 was 54.4% and 33.2% respectively ($P = 0.001$). Univariate analysis did not show significant association between any cutoff of PLR and DFS ($P > 0.05$). **Conclusions** Pretreatment NLR is an independent prognostic factor for DFS for breast cancer patients after radical operation.

【Key words】 Breast neoplasms; Prognosis; Neutrophil-lymphocyte ratio; Platelet-lymphocyte ratio

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,是仅次于肺癌的第二位癌症死亡原因。得益于诊断治疗技术的进

步,局部及全身治疗有效率的增加,其死亡率较前有所下降,但肿瘤复发仍是多数治疗失败的原因。寻找可以预测乳腺癌预后的因素十分重要,目前公认的包括肿瘤分期、雌激素受体、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)、Ki-67等。

近年来,越来越多的证据显示,肿瘤患者的生存不仅取决于肿瘤的特征,同时取决于患者机体的反应^[1-2],其中,在许多实体肿瘤中,系统性炎症反应均被发现是影响生存的独立预后因素^[3-5],这包括中性粒细胞与淋巴细胞绝对值的比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞绝对值的比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)、C反应蛋白、血浆白蛋白水平等。本研究拟通过回顾性分析,探讨治疗前NLR和PLR水平对根治术后乳腺癌预后的判断价值。

资料和方法

一、一般资料

2002年1月至2010年9月,在我院接受乳腺癌根治术或改良根治术的女性患者共1961例,对其中有完整术后组织病理学资料(肿瘤大小、区域淋巴结累及情况、肿瘤细胞分化程度、雌激素受体状态、HER-2表达情况)的患者根据第七版《AJCC 癌症分期手册》进行术后病理分期。免疫组化结果中雌激素受体“+”表示阳性,“-”表示阴性;免疫组化结果中HER-2“+++”或荧光原位杂交“+”表示HER-2过表达,其余表示HER-2阴性表达或不详。选取有术前血常规资料、有完整随访资料(包括手术日期、手术时年龄、复发日期、综合治疗过程)、术后无病生存(disease free survival, DFS)超过6个月的病例,排除其中随访时间少于12个月且未出现复发的病例,回顾病史,排除术前存在有全身和(或)局部感染的因素,共273例。其中244例患者接受术后辅助化疗。

二、方法

对所有入选患者回顾病史,以有术后明确活检病理和(或)有明确影像学资料作为复发的客观证据,确定复发日期,计算其术后DFS,即从手术日期到复发日期的间隔。收集患者的资料,包括术后组织病理学资料、随访资料以及术前的血常规资料,计算各例患者的术前NLR及PLR,分析临床、病理以及NLR和PLR对乳腺癌术后无病生存的影响。

三、统计学分析

采用Cox比例风险模型确定NLR、PLR以及年龄的最佳截断值;术前NLR与临床及术后病理各因素之间的关系采用卡方分析;单因素分析提示有统计学意义的因素引入Cox多因素回归分析以筛选影响预后的独立因素;Kaplan-Meier方法绘制无病生存曲线,曲线间显著性差异应用Log-rank法检验,Life-table法计算术后无病生存率。以上分析采用SPSS 17.0软件,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结果

1. 入选病例的资料(表1,2):本研究纳入的273例病例中109例患者术后病理提示雌/孕激素受体阴性表达,其余164例患者术后病理示雌激素受体阳性表达或不详,其中140例均接受术后辅助内分泌治疗,其余24例内分泌治疗过程不详。59例患者术后免疫组化和(或)荧光原位杂交检测提示HER-2过表达,其余阴性表达或不详。术前NLR范围0.52~16,中位值为8,术前PLR范围24.7~795,中位值278.3。

表1 患者血常规资料

项目	中位值	范围
年龄(岁)	61	39~76
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	6.9	1.8~14.8
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	0.9	0.4~4.5
血小板计数($\times 10^9/L$)	245.9	90.2~469.3
术前NLR	8	0.52~16
术前PLR	278.3	24.7~795

表2 患者临床、病理资料

项目	例, (%)
T分期	
T1	99(36.3)
T2	95(34.8)
T3	54(19.8)
T4	25(9.2)
N分期	
N0	103(37.7)
N1	75(27.5)
N2	59(21.6)
N3	36(13.2)
雌/孕激素受体	
阳性或不详	164(60.1)
阴性	109(39.9)
HER-2	
阳性	59(21.6)
阴性或不详	214(78.4)
肿瘤分级	
1	85(31.1)
2	97(35.5)
3	91(33.3)
年龄	
<65岁	160(58.6)
≥ 65 岁	113(41.4)

2. 术前 NLR、PLR 以及年龄最佳截断值的确定: Cox 比例风险模型显示术前 NLR 最佳截断值为 6, 其卡方值为 9.902, 风险比为 1.69 (95% CI: 1.219 ~ 2.344, $P=0.002$), 而对于术前 PLR, 我们未发现有任何截断值对预测术后 DFS 有统计学价值(结果未列出)。术前年龄的最佳截断值为 65 岁, 其卡方值为 6.35, 风险比为 0.66 (95% CI: 0.478 ~ 0.912, $P=0.012$)。

3. 术前 NLR 与临床及术后病理各因素之间的关系(表 3, 4): NLR 与肿瘤分级($P=0.039$)以及患者年龄($P=0.009$)显著相关, 而与其他前述的因素之间未见统计学联系。进一步分析 NLR 与术后病理分期之间的关系, 卡方分析显示两者之间存在接近统计学显著性差异的联系($P=0.085$)。

表 3 NLR 与其他临床、病理特征之间的关系[例, (%)]

临床病理特征	NLR <6 (n=93)	NLR >6 (n=180)	P 值
雌/孕激素受体			0.181
阳性或不详	61 (65.6)	103 (57.2)	
阴性	32 (34.4)	77 (42.8)	
HER-2			0.78
阳性	21 (22.6)	38 (21.1)	
阴性或不详	72 (77.4)	142 (78.9)	
肿瘤分级			0.039
1	38 (40.9)	47 (26.1)	
2	30 (32.3)	67 (37.2)	
3	25 (26.9)	66 (36.7)	
年龄			0.009
<65 岁	44 (47.3)	116 (64.4)	
≥65 岁	49 (52.7)	64 (35.6)	
病理分期			0.085
I	23 (24.7)	27 (15.0)	
II	31 (33.3)	76 (42.2)	
III	39 (42.0)	77 (42.8)	

4. 影响乳腺癌术后无病生存因素的单因素分析(表 5): 单因素分析显示, 患者年龄、T 分期、N 分期、激素受体状态、HER-2 状态、肿瘤分级、NLR 均与患者术后 DFS 显著有关($P < 0.05$)。Life-table 法计算术后 DFS 率以及术后中位 DFS, NLR <6 与 NLR >6 的患者, 术后中位 DFS 分别是 65 个月(95% CI: 49.7 ~ 80.2) 和 46 个月(95% CI: 40.6 ~ 51.4), 术后 5 年 DFS 率分别为 54.4% 和 33.2% ($P=0.001$)。Kaplan-Meier 方法绘制无病生存曲线, Log-rank 检验显示差异有统计学意义($P=0.0027$)。见图 1。

表 4 不同病理分期 NLR 与其他临床、病理特征之间的关系(例)

临床病理特征	I		II		III	
	NLR <6 (n=23)	NLR >6 (n=27)	NLR <6 (n=31)	NLR >6 (n=76)	NLR <6 (n=39)	NLR >6 (n=77)
雌/孕激素受体						
阳性或不详	13	20	25	49	23	34
阴性	10	7	6	27	16	43
HER-2						
阳性	3	7	6	7	12	23
阴性或不详	20	20	25	69	27	54
肿瘤分级						
1	12	8	15	23	11	16
2	7	6	9	31	14	30
3	4	13	7	22	14	31
年龄						
<65 岁	8	16	15	48	21	52
≥65 岁	15	11	16	28	18	25

表 5 影响术后 DFS 单因素分析

项目	χ^2 值	P 值	RR(95% CI)
年龄	4.017	0.045	0.71 (0.508 ~ 0.992)
肿瘤分级	30.540	<0.001	1.776 (1.448 ~ 2.176)
T 分期	24.756	<0.001	1.495 (1.276 ~ 1.752)
N 分期	12.777	<0.001	1.295 (1.124 ~ 1.491)
雌/孕激素受体	9.965	<0.001	0.606 (0.445 ~ 0.827)
HER-2	11.502	0.001	1.861 (1.300 ~ 2.665)
NLR	8.519	0.004	1.626 (1.173 ~ 2.253)

5. 影响乳腺癌术后无病生存因素的多因素分析(表 6): 将单因素分析显示与术后 DFS 显著相关的因素引入 Cox 比例风险回归模型, 多因素分析显示术前 NLR 是影响术后 DFS 的独立预后因素, 同时, 年龄、T 分期、N 分期、激素受体状态、HER-2 状态、肿瘤分级均分别与术后 DFS 显著相关($P < 0.05$)。

表 6 影响术后 DFS 多因素分析

项目	χ^2 值	P 值	RR(95% CI)
年龄	4.387	0.036	0.699 (0.500 ~ 0.977)
肿瘤分级	24.616	<0.001	1.718 (1.387 ~ 2.128)
T 分期	16.661	<0.001	1.401 (1.192 ~ 1.648)
N 分期	6.185	0.013	1.214 (1.042 ~ 1.414)
雌/孕激素受体	6.718	0.010	0.648 (0.467 ~ 0.900)
HER-2	7.984	0.005	1.723 (1.181 ~ 2.513)
NLR	9.352	0.002	1.711 (1.213 ~ 2.414)

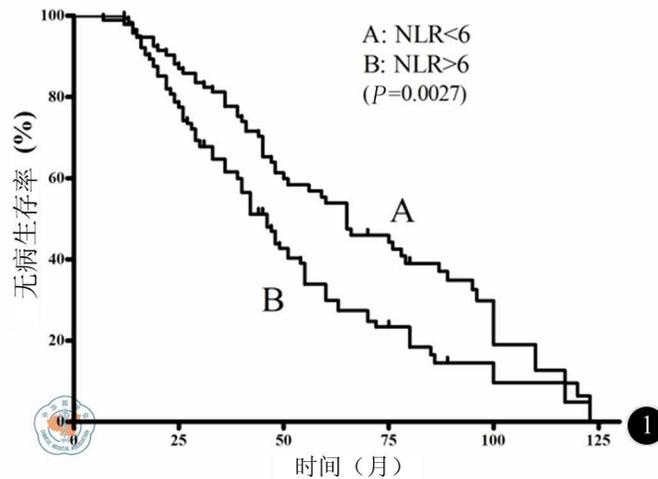


图1 治疗前NLR对乳腺癌术后无病生存的影响

讨 论

据我们所知,我们第一次证明了乳腺癌术前过高的NLR预示着术后更短的DFS。本研究多因素分析显示,乳腺癌患者术前NLR是术后DFS的独立预后因素,过高NLR有着更晚的分期以及更年轻的年龄,而后两者均是术后不良预后的独立预测因素。

传统的观点认为决定肿瘤患者的预后主要由肿瘤本身的因素决定,包括肿瘤的临床分期、分化程度等,近年来越来越多的研究显示,其预后同时取决于宿主的因素,其中不仅包括机体KPS评分,还包括肿瘤引起的机体的系统性炎症反应,后者不仅与肿瘤的发生、发展有关,还被认为可以引起炎症相关细胞因子的上调,并导致转移概率的增加^[1,6],而且被发现对多种晚期以及根治术后实体瘤的预后均有独立的影响作用,包括胃癌^[3]、胰腺癌^[4]、结肠癌^[5]等。评价全身系统性炎症反应(systemic inflammatory response, SIR)的指标包括血白蛋白、NLR、PLR、C反应蛋白、外周血白细胞计数、红细胞沉降率等,其中PLR及NLR作为临床上常规检测的指标,被研究的最为广泛并显示与多种肿瘤的预后均显著相关。

关于SIR与乳腺癌预后之间的关系已有相关研究。在一项关于晚期乳腺癌^[7]的研究中,Glasgow预后分数(血清白蛋白水平及C反应蛋白水平)被发现是SIR指标中惟一影响预后的因素,而关于SIR与根治术后乳腺癌预后关系的研究,仅见有关于血小板计数及血白蛋白的报道^[8-10]。最近在一项纳入根治术后和晚期乳腺癌病例的研究中,Azab等^[11]发现化疗前NLR与患者的死亡率显著相关。本研究所选用的SIR指标为术前NLR和PLR,这可以最大程度地避免手术、化疗等带来的指标波动,结果显示术前NLR能显示出对乳

腺癌根治术后DFS的影响作用,而术前PLR与DFS无显著联系,这与最近的一个关于胰腺癌^[4]的研究结果一致。NLR与PLR的区别在于中性粒细胞计数或血小板计数的纳入,本研究的统计结果显示,异常增高的NLR除了与淋巴细胞绝对值降低有关之外,更多的出现在中性粒细胞绝对值增高的患者。肿瘤患者多见中性粒细胞异常增多,其机制目前尚不完全明确,可能与肿瘤细胞异位分泌粒系集落刺激因子以刺激中性粒细胞增生有关,其作为反映SIR水平的一个指标,是产生炎症因子(包括肿瘤坏死因子,白细胞介素-1,白细胞介素-6)的主要来源^[6],被发现与促进肿瘤相关血管新生以及进一步促进肿瘤发展有关^[12],在晚期非小细胞肺癌的研究^[13]中亦显示出对预后的显著影响。

我们的研究结果显示术前异常升高的NLR与肿瘤分化程度以及年龄有关,且与肿瘤的病理分期之间显示出接近统计学显著性差异的联系。中性粒细胞绝对值反映了肿瘤导致的机体炎症反应,而淋巴细胞绝对值体现了机体的抗肿瘤免疫抑制水平,这样,NLR可以作为反映机体炎症与机体抗肿瘤免疫状态之间平衡的一个指标。可能的解释是炎症作为恶性肿瘤的始动因素之一,在肿瘤的发生及发展过程中逐渐发展,即随着机体与肿瘤之间逐步失去平衡,肿瘤的临床分期逐渐增高,亦即表现为NLR这个指标逐渐偏离正常范围,这样可能解释为什么越晚的病理分期,对应着更高的NLR。而对于NLR与年龄、分化之间的显著性联系,具体的机制尚有待进一步研究。

总之,根据我们的回顾性研究结果,术前NLR水平与乳腺癌的预后有关,其水平的异常升高可能预示着更差的预后以及更晚的分期、更差的分化,这需要更进一步的临床研究以证实。血常规作为临床工作中常规检测的项目,价格低廉,获取方便,可以为我们提供一

一个新的乳腺癌预后评价指标,其相关的临床价值值得我们进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*, 2002, 420: 860-867.
- [2] DeNardo DG, Johansson M, Coussens LM. Immune cells as mediators of solid tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27: 11-18.
- [3] Aliustaoglu M, Bilici A, Ustaalioglu BB, et al. The effect of peripheral blood values on prognosis of patients with locally advanced gastric cancer before treatment. *Med Oncol*, 2010, 27: 1060-1065.
- [4] Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, et al. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma; neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg*, 2010, 200: 197-203.
- [5] Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16: 614-622.
- [6] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer; back to Virchow? *Lancet*, 2001, 357: 539-545.
- [7] Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, et al. Evaluation of an inflammation based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 2006, 94: 227-230.
- [8] Al Murri AM, Wilson C, Lannigan A, et al. Evaluation of the relationship between the systemic inflammatory response and cancer-specific survival in patients with primary operable breast cancer. *Br J Cancer*, 2007, 96: 891-895.
- [9] Taucher S, Salat A, Gnani M, et al. Impact of pretreatment thrombocytosis on survival in primary breast cancer. *Thromb Haemost*, 2003, 89: 1098-1106.
- [10] Lis CG, Grutsch JF, Vashi PG, et al. Is serum albumin an independent predictor of survival in patients with breast cancer? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2003, 27: 10-15.
- [11] 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. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 217-224.
- [12] Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2009, 250: 141-151.
- [13] Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer; an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 1950-1958.

(收稿日期: 2012-03-08)

(本文编辑: 马超)

王腾, 常树建, 沈娣, 等. 血常规参数对乳腺癌预后的判断价值[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(17): 5100-5104.

中华医学会