

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.20.004
文章编号: 1005-8982 (2019) 20-0022-06

临床研究·论著

淋巴细胞 / 单核细胞比值对宫颈癌患者的 预后价值研究 *

张维维, 张盛, 严沁, 张正伟, 何朗

(成都市第五人民医院 肿瘤科, 四川 成都 611130)

摘要: 目的 探讨淋巴细胞 / 单核细胞比值 (LMR) 与宫颈癌患者预后的关系。**方法** 选取 2005 年 1 月—2009 年 12 月成都市第五人民医院收治 254 例初诊宫颈癌患者的临床资料。根据最佳临界值将患者分为高 LMR 组 (LMR > 2.01) 和低 LMR 组 (LMR ≤ 2.01), Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 风险模型分析确定影响宫颈癌患者预后的独立危险因素。**结果** LMR 水平升高与淋巴细胞数量增加, 以及单核细胞数量减少有相关性 ($P < 0.05$), 而与肿瘤分期晚、细胞分化低、病理类型差、淋巴脉管浸润、淋巴结转移及间质浸润深度无关 ($P > 0.05$)。低 LMR 组中位无病生存时间 (PFS) 和总生存时间 (OS) 低于高 LMR 组 ($P < 0.05$)。单因素 Cox 分析显示, 肿瘤分期晚、单核细胞增加和 LMR 降低是影响宫颈癌患者预后的危险因素 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 分析显示, 除肿瘤分期晚以外, LMR 降低也是影响宫颈癌患者 PFS [$\hat{HR} = 4.397$ (95% CI: 2.306, 8.383), $P = 0.000$] 和 OS [$\hat{HR} = 5.773$ (95% CI: 3.032, 10.993), $P = 0.000$] 的独立危险因素。**结论** LMR 可作为宫颈癌患者的独立预后因素。

关键词: 宫颈肿瘤; 淋巴细胞 / 单核细胞比值; 预后

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

The prognostic value of lymphocyte and monocyte ratio in cervical cancer patients*

Wei-wei Zhang, Sheng Zhang, Qin Yan, Zheng-wei Zhang, Lang He

(Department of Oncology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611130, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between lymphocyte and monocyte ratio (LMR) and prognosis of patients with cervical cancer. **Methods** The clinical data of 254 patients with cervical cancer in our hospital were analyzed retrospectively. Based on the optimal cutoff value of LMR, all patients were divided into high LMR group (LMR > 2.01) and low LMR group (LMR ≤ 2.01). Kaplan-Meier and Cox regression model analyses were performed to determine the independent risk factors of prognosis by comparing the LMR and other pathological parameters. **Results** The value of LMR was significantly associated with lymphocyte and monocyte counts ($P < 0.05$), but not with tumor stage, pathological type, tumor grade, lymphovascular space invasion, lymphatic metastasis and depth of invasion ($P > 0.05$). Patients with a low LMR had significantly shorter progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) than those with a high LMR ($P < 0.05$). In the univariate analysis, advanced tumor stage, monocyte counts and LMR were significantly associated with poor PFS and OS ($P < 0.05$). Multivariate

收稿日期: 2019-04-25

* 基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (No: 18PJ207)

[通信作者] 张正伟, E-mail: 18602838583@qq.com; Tel: 18602838583

analysis showed that a decreased LMR was significantly associated with a shorter progression-free survival (hazard ratio [HR] 4.397, 95% confidence interval [CI] 2.306, 8.383) and overall survival (HR 5.773, 95% CI 3.032, 10.993), as well as tumor stage (all $P < 0.05$). **Conclusions** LMR may be an independent prognostic factor of survival in patients with cervical cancer.

Keywords: cervical cancer; lymphocyte/monocyte ratio; prognosis

2018 年全世界约有 569 847 例新发宫颈癌患者, 311 365 例患者死于宫颈癌^[1]。宫颈癌复发是其治疗失败的主要原因, 因此寻找独立的预后因素不仅可预测复发的风险, 而且有助于指导临床个性化治疗, 从而提高患者的生存预后。炎症与宫颈癌的发生、发展、侵袭及转移密切相关^[2]。淋巴细胞/单核细胞比值 (lymphocyte/monocyte ratio, LMR) 作为肿瘤相关炎症指标, 已被证实是多种恶性肿瘤患者的独立预后因素^[3]。因此, 本研究旨在分析 LMR 在宫颈癌患者中的潜在预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2005 年 1 月—2009 年 12 月成都市第五人民医院收治的 254 例初诊宫颈癌患者的临床病理资料, 所有患者经宫颈活检或手术病理确诊为宫颈癌, 平均年龄 46 岁 (30 ~ 75 岁)。其中, I 期 114 例, II 期 94 例, III 期 27 例, IV 期 19 例; 宫颈鳞状细胞癌 94.9% (241 例), 宫颈腺癌 5.1% (13 例)。以宫颈癌患者总生存时间 (overall survival, OS) 为终点, ROC 曲线计算 LMR 最佳临界值为 2.01, 其敏感性、特异性和曲线下面积分别为 71.2%、79.7% 和 0.775 (见图 1)。根据 LMR 最佳临界值, 将宫颈癌患者分为高 LMR 组 (>2.01) 177 例和低 LMR 组 (≤ 2.01) 77 例。临床资料包括患者年龄、肿瘤分期 (参照 2014 版国际妇产科联盟 FIGO 分期标准)、病理类型、组织学分级、淋巴脉管浸润、淋巴结转移、间质浸润深度及外周血指标等。排除合并急性或慢性炎症感染、围手术期死亡、严重肝肾功能损害、自身免疫性疾病、血栓和出血性疾病、存在第二肿瘤、曾经接受抗肿瘤治疗及临床资料收集不全的患者。

1.2 方法

采用真空采血法采集所有宫颈癌患者诊断前 24 h 的清晨空腹静脉血, 于其肘静脉抽取 2 ml 静脉血加入到乙二胺四乙酸二钾抗凝管中、混匀。采用北京中西远大科技有限公司 JHF7-3000 型血常规检测仪进行

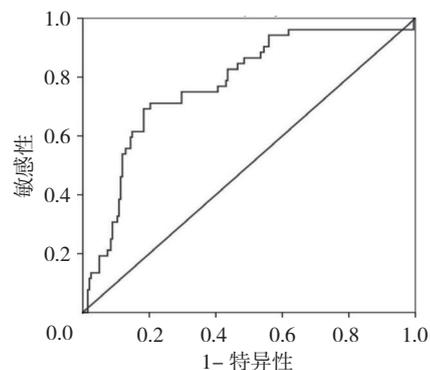


图 1 宫颈癌患者诊断前 LMR 水平的 ROC 曲线

检测, 检测指标包括血红蛋白、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞。根据患者诊断前淋巴细胞及单核细胞数量, 计算 LMR。

1.3 随访情况

前 2 年每 3 个月随访 1 次, 接下来连续 5 年每 6 个月随访 1 次, 随后每 1 年随访 1 次, 随访时间截止至 2016 年 1 月。随访期间进行妇科检查, 实验室检查和影像检查 (心腹部超声扫描、腹部磁共振、胸部 X 射线、心电图、计算机断层扫描和 / 或正电子发射计算机断层显像等)。随访终点事件包括无病生存时间 (progression-free survival, PFS) 和 OS。PFS 指诊断第 1 天至患者出现肿瘤进展或死亡的时间; OS 指诊断第 1 天至死亡日期或失访患者的末次联系日期的时间。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。绘制 ROC 曲线, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-rank χ^2 检验, 单因素和多因素 Cox 分析确定影响预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床病理特征

两组患者临床病理特征比较, 经 χ^2 检验, 差异

无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者淋巴细胞、单核细胞比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而血红蛋白、嗜酸性粒细胞比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者诊断前外周血 LMR 水平升高与

外周血淋巴细胞数量增加及单核细胞数量减少有关 ($P < 0.05$), 而 LMR 水平高低与宫颈癌患者肿瘤分期晚、细胞分化低、病理类型差、淋巴脉管浸润、淋巴结转移及间质浸润深度等因素无关 ($P > 0.05$)。见表 1、2。

表 1 两组患者临床病理特征比较 例 (%)

组别	n	年龄		肿瘤分期			
		≤ 46 岁	>46 岁	I 级	II 级	III 级	IV 级
LMR ≤ 2.01 组	77	32 (41.6)	45 (58.4)	26 (33.8)	31 (40.2)	12 (15.6)	8 (10.4)
LMR > 2.01 组	177	96 (54.2)	81 (45.8)	88 (49.7)	63 (35.6)	15 (8.5)	11 (6.2)
合计		128 (50.4)	126 (49.6)	114 (44.9)	94 (37.0)	27 (10.6)	19 (7.5)
χ^2 值		3.450		7.160			
P 值		0.063		0.067			

组别	n	病理类型		组织分级		
		鳞癌	非鳞癌	高	中	低
LMR ≤ 2.01 组	77	73 (94.8)	4 (5.2)	10 (13.0)	48 (62.3)	19 (24.7)
LMR > 2.01 组	177	168 (94.9)	9 (5.1)	39 (22.0)	108 (61.1)	30 (16.9)
合计		241 (94.9)	13 (5.1)	49 (19.3)	156 (61.4)	49 (19.3)
χ^2 值		0.001		3.952		
P 值		0.971		0.139		

组别	n	淋巴脉管浸润		淋巴结转移		间质浸润深度	
		无	有	无	有	<2/3	≥ 2/3
LMR ≤ 2.01 组	77	67 (87.0)	10 (13.0)	65 (84.4)	12 (15.6)	38 (49.4)	39 (50.6)
LMR > 2.01 组	177	158 (89.3)	19 (10.7)	145 (81.9)	32 (18.1)	91 (51.4)	86 (48.6)
合计		225 (88.6)	29 (11.4)	210 (82.7)	44 (17.3)	129 (50.8)	125 (49.2)
χ^2 值		0.269		0.233		0.091	
P 值		0.604		0.629		0.763	

表 2 两组患者诊断前外周血常规的参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	淋巴细胞 / ($\times 10^9/L$)	单核细胞 / ($\times 10^9/L$)	血红蛋白 / (g/L)	嗜酸性粒细胞 / ($\times 10^9/L$)
LMR ≤ 2.01 组	1.20 ± 0.43	0.93 ± 0.64	114.09 ± 24.42	0.15 ± 0.13
LMR > 2.01 组	1.80 ± 0.71	0.47 ± 0.20	116.65 ± 17.72	0.17 ± 0.17
t 值	8.247	-6.220	0.831	0.578
P 值	0.000	0.000	0.408	0.564

2.2 LMR、临床病理参数对宫颈癌患者的预后影响

Kaplan-Meier 生存曲线显示, 高 LMR 组患者 PFS 和 OS 分别为 (91.0 ± 1.2) 和 (93.0 ± 0.7) 个

月; 低 LMR 组患者 PFS 和 OS 分别为 (74.3 ± 3.2) 和 (77.2 ± 2.3) 个月。高 LMR 组和低 LMR 组患者 5 年 PFS 生存率分别 90% 和 57%; 5 年 OS 生存率分别 94% 和 56%。两组患者 PFS、OS 生存率比较, 经 χ^2

检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=36.331$ 和 59.432 , 均 $P=0.000$) (见图 2)。Cox 分析采用逐步前进法, 引入水准 $\alpha \leq 0.05$, 剔除水准 $\alpha \geq 0.1$ 。单因素 Cox 分析显示, 肿瘤 FIGO 分期晚期、单核细胞数量增多及

LMR 降低是影响宫颈癌患者 PFS 和 OS 的不良预后因素 ($P < 0.05$)。而多因素 Cox 分析显示, 除肿瘤 FIGO 分期以外, LMR 升高是宫颈癌患者 PFS 和 OS 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见图 2 和表 3 ~ 6。

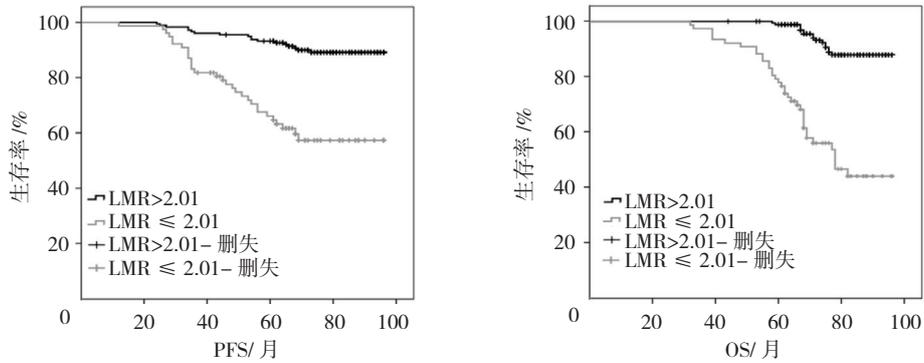


图 2 两组患者 PFS 和 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 影响宫颈癌患者 PFS 的单因素 Cox 分析相关参数

变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	\hat{HR}	95% CI		<i>P</i> 值
					下限	上限	
年龄	0.184	0.289	0.407	1.202	0.682	2.119	0.524
肿瘤分期	0.639	0.136	21.934	1.895	1.450	2.475	0.000
病理类型	0.001	0.723	0.000	1.001	0.243	4.123	0.999
组织分级	-0.066	0.230	0.083	0.936	0.596	1.470	0.773
淋巴脉管浸润	-0.231	0.522	0.195	0.794	0.285	2.210	0.659
淋巴结转移	-0.573	0.473	1.470	0.564	0.223	1.424	0.225
间质浸润深度	0.003	0.289	0.000	1.003	0.569	1.767	0.992
淋巴细胞	-0.219	0.231	0.899	0.803	0.510	1.264	0.343
单核细胞	0.444	0.159	7.781	1.559	1.141	2.129	0.005
血红蛋白	-0.009	0.007	1.654	0.991	0.978	1.005	0.198
嗜酸性粒细胞	-1.231	1.154	1.138	0.292	0.030	2.803	0.286
LMR	1.624	0.300	29.332	5.075	2.819	9.136	0.000

表 4 影响宫颈癌患者 OS 的单因素 Cox 分析相关参数

变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	\hat{HR}	95% CI		<i>P</i> 值
					下限	上限	
年龄	0.393	0.281	1.958	1.481	0.854	2.568	0.162
肿瘤分期	0.768	0.128	36.237	2.156	1.679	2.769	0.000
病理类型	0.887	0.435	4.156	2.427	1.035	5.691	0.041
组织分级	0.285	0.221	1.668	1.330	0.863	2.051	0.197
淋巴脉管浸润	0.603	0.367	2.693	1.827	0.889	3.753	0.101

续表 4

变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	\hat{HR}	95% CI		<i>P</i> 值
					下限	上限	
淋巴结转移	-0.060	0.385	0.024	0.942	0.443	2.002	0.876
间质浸润深度	0.179	0.278	0.414	1.196	0.693	2.062	0.520
淋巴细胞	-0.326	0.223	2.142	0.722	0.467	1.117	0.143
单核细胞	0.504	0.140	13.035	1.655	1.259	2.176	0.000
血红蛋白	-0.006	0.007	0.719	0.994	0.981	1.008	0.397
嗜酸性粒细胞	-1.160	1.094	1.124	0.313	0.037	2.676	0.289
LMR	1.984	0.302	43.227	7.271	4.025	13.135	0.000

表 5 影响宫颈癌患者 PFS 的多因素 Cox 分析参数

变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	\hat{HR}	95% CI		<i>P</i> 值
					下限	上限	
单核细胞	0.112	0.263	0.183	1.119	0.669	1.872	0.669
LMR	1.481	0.329	20.229	4.397	2.306	8.383	0.000
肿瘤分期	0.574	0.137	17.619	1.775	1.358	2.321	0.000

表 6 影响宫颈癌患者 OS 的多因素 Cox 分析参数

变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	\hat{HR}	95% CI		<i>P</i> 值
					下限	上限	
病理类型	0.036	0.487	0.005	1.037	0.399	2.694	0.941
单核细胞	0.176	0.242	0.526	1.192	0.741	1.917	0.468
LMR	1.753	0.329	28.468	5.773	3.032	10.993	0.000
肿瘤分期	0.670	0.137	23.860	1.955	1.494	2.558	0.000

3 讨论

慢性炎症被证实参与肿瘤的发生、发展、侵袭转移、血管形成及细胞间质转化^[4]。炎症环境中的各种炎症细胞及其分泌各种炎症细胞因子,如白细胞介素-6、血管内皮生长因子、细胞生长因子等可促进肿瘤生长、侵袭和转移,且相互作用并形成肿瘤相关炎症微环境^[5-6]。炎症微环境不仅促进癌症的血管形成及侵袭转移,而且改变癌细胞对激素及各种化疗药物的反应^[2]。淋巴细胞及单核细胞作为炎症细胞之一被证实与各种恶性肿瘤患者的生存预后密切相关^[7-10]。越来越多的证据显示,肿瘤相关炎症因子如淋巴细胞、中性粒细胞、血小板、单核细胞等与宫颈癌患者的预后不良有关^[3, 8, 11-13]。但是,目前除鳞状细胞相关抗原以外,尚无公认可用于判断宫颈癌预后的有效生物标

志物。因此笔者预测,与单一淋巴细胞及单核细胞比较,淋巴细胞与单核细胞的炎症组合体将对恶性肿瘤患者的生存预后显示出更大的预后价值。LMR 作为肿瘤相关的综合炎症指标,已被证实与多种肿瘤的预后相关,然而国内关于 LMR 与宫颈癌预后的关系尚不明确。本研究为国内首次报道分析 LMR 在宫颈癌患者中的潜在预后价值。

LMR 是一种易测量、重复好且价格低廉的肿瘤相关性炎症指标。尽管 CHEN 等^[14]报道 LMR 是宫颈癌的独立预后因子,但该研究仅纳入了行根治性手术治疗的 I b1 ~ II a 期宫颈癌患者,且国内尚无 LMR 与宫颈癌预后关系的相关研究报道。为进一步证实 LMR 与宫颈癌患者的关系,本研究统计分析 254 例宫颈癌患者诊断前 LMR 水平和临床病理参数对生存预后的影响,结果表明 LMR 值与淋巴细胞及单核细胞

的数量相关,而与肿瘤分期、病理类型、组织学分级、淋巴脉管浸润、淋巴结转移及间质浸润深度无关。生存分析结果显示,高 LMR 值患者的 PFS 和 OS 高于低 LMR 值患者,显示较好生存优势。这些结果提示宫颈癌患者的 LMR 值越低则越容易出现肿瘤细胞的侵袭、转移,从而导致宫颈癌患者不良预后的发生。

该研究重大意义在于进一步肯定 LMR 在宫颈癌患者中的预后价值。LMR 作为一种独立的炎症组合体,与肿瘤的分期、病理类型、淋巴脉管浸润、淋巴结转移及间质浸润深度等均无相关性,由此更加明确 LMR 在宫颈癌中的独立预后意义。然而,回顾性和单中心研究是本研究的不足之处。为缩小不可避免的选择偏倚,笔者纳入相对较大的样本量。尽管如此,仍需要具有较大规模样本的多中心前瞻性研究来验证实验结果,同时与其他有意义的各种炎症指标联合分析出更有独立意义的预后指标。

综上所述,LMR 与宫颈癌的发生、发展息息相关,其水平高低可有助于精确判断宫颈癌患者的预后,在临床应用中具有良好的指导作用。

参 考 文 献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] del PRETE A, ALLAVENA P, SANTORO G, et al. Molecular pathways in cancer-related inflammation[J]. *Biochimica Medica*, 2011, 21(3): 264-275.
- [3] NISHIJIMA T F, MUSS H B, SHACHAR S S, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2015, 41(10): 971-978.
- [4] DEIVENDRAN S, MARZOOK K H, RADHAKRISHNA PILLAI M. The role of inflammation in cervical cancer[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2014, 816: 377-399.
- [5] SHINKO D, DIAKOS C I, CLARKE S J, et al. Cancer-related systemic inflammation: the challenges and therapeutic opportunities for personalized medicine[J]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2017, 102(4): 599-610.
- [6] GALDIERO M R, MARONE G, MANTOVANI A. Cancer inflammation and cytokines[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2018, 10(8).
- [7] MINAMI S, IHARA S, KOMUTA K. Pretreatment lymphocyte to monocyte ratio as a prognostic marker for advanced pulmonary squamous cell carcinoma treated with chemotherapy[J]. *Journal of Clinical Medicine Research*, 2018, 10(8): 657-664.
- [8] ZHU M, FENG M, HE F, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio predict clinical outcome and prognosis for cervical cancer[J]. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2018, 483(296/302): DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.025.
- [9] CHEN L, ZHANG G, ZHANG Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(38): DOI: 10.1097/MAO.0b013e31829b57df.
- [10] GOTO W, KASHIWAGI S, ASANO Y, et al. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1137.
- [11] TEMUR I, KUCUKGOZ GULEC U, PAYDAS S, et al. Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer[J]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2018, 226(25/29): DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.05.028.
- [12] WU J, CHEN M, LIANG C, et al. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13400-13412.
- [13] MENCZER J. Preoperative elevated platelet count and thrombocytosis in gynecologic malignancies[J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2017, 295(1): 9-15.
- [14] CHEN L, ZHANG F, SHENG X G, et al. Decreased pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is associated with poor prognosis in stage Ib1-iiA cervical cancer patients who undergo radical surgery[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2015, 8: DOI: 10.2147/OTT.S82174.

(唐勇 编辑)