

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.06.014

文章编号: 1005-8982 (2018) 06-0076-05

结直肠癌远处转移患者治疗前 LMR 值与化疗疗效和死亡风险的相关性研究

徐辉, 张汝一, 姬清华, 程海玉, 尹朝晖

(贵州医科大学附属医院 肛肠外科, 贵州 贵阳 550004)

摘要: **目的** 探讨结直肠癌远处转移患者治疗前淋巴细胞/单核细胞比值 (LMR) 与化疗疗效和死亡风险的相关性研究。**方法** 回顾性分析 95 例结直肠癌远处转移患者的临床资料, 计算所有患者 LMR 值。通过受试者工作特征曲线 (ROC) 预测模型分析治疗前 LMR 值对化疗疗效的预测价值, 作 Excel 散点图明确治疗前 LMR 值与无进展生存期及总生存期之间相关性。利用 Cox 回归方程分析治疗前 LMR 值对死亡风险的预测作用。**结果** 95 例患者的化疗结果为完全缓解 2 例 (2.4%)、部分缓解 28 例 (29.47%)、病情稳定 45 例 (47.37%) 及病情进展 20 例 (21.05%)。LMR 对化疗疗效 ROC 预测模型的 AUC 为 0.950, 95%CI: (0.906, 0.995), LMR 临界值 5.565, 敏感性 0.932、特异性 0.952。随着 LMR 值增大, 患者无进展生存时间与总生存时间均延长, 呈正相关。LMR 与无进展生存期及总生存期的线性方程分别为 ($y=0.3978x+13.191$, $y=0.3693x+19.367$)。至末次随访, 高 LMR 患者的生存率为 40.63% (26/64), 低 LMR 患者的生存率为 3.23% (1/31), 差异有统计学意义 ($\chi^2=14.359$, $P=0.000$)。不同 LMR 分组的 Cox 回归分析结果显示, 结直肠癌远处转移患者的治疗前 LMR 对死亡风险有一定预测作用, LMR 值越高死亡风险越小。**结论** 结直肠癌远处转移患者的治疗前 LMR 值与化疗疗效、生存期相关, 对化疗疗效及死亡风险具有良好预测作用。

关键词: 结直肠癌; 远处转移; 淋巴细胞/单核细胞比值; 化疗疗效; 死亡风险

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Prognostic value of LMR on patients with distant metastasis of colorectal cancer prior to therapeutic interventions

Hui Xu, Ru-yi Zhang, Qing-hua Ji, Hai-yu Cheng, Zhao-hui Yin

(Department of Anus & Intestine Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: Objective To investigate the prognostic value of LMR on patients with distant metastasis of colorectal cancer prior to therapeutic interventions and potential association between them. **Methods** A total of 95 patients diagnosed with colorectal cancer accompanied by distant metastasis were included in this study. LMR value of all patients were recorded before any treatments. ROC prediction model was established for correlation analysis between LMR and progression-free survival and overall survival. The Cox regression equation was utilized to identify the predictive effect of LMR on overall outcome. **Results** Among 95 cases, chemotherapy resulted in 2 cases of complete remission (2.4%), 28 cases of partial remission (29.47%), 45 cases in stable status (47.37%), and 20 cases in progressive disease (21.05%). The AUC of the LMR versus chemotherapy efficacy in ROC model was 0.950 (95% CI: 0.906, 0.995). Threshold of LMR was 5.565 with sensitivity as 0.932 and specificity as 0.952. Progression-free survival and total survival were positively associated with increase of LMR. The linear equations of LMR over

收稿日期: 2017-04-21

progression-free survival and total survival were ($y = 0.3978x + 13.191$) and ($y = 0.3693x + 19.367$), respectively. Based on data from follow-up, the survival rate in group of patients with high LMR increased dramatically when compared with patients with low LMR (40.63% vs 3.23%, $P = 0.000$). Cox regression analysis showed that low value of LMR could be an independent risk factor of colorectal cancer. **Conclusion** LMR value in colorectal cancer patients with distant metastasis prior to any treatments may be positively associated with chemotherapy efficacy and clinical outcomes.

Keywords: colorectal cancer; distant metastasis; LMR; chemotherapy efficacy; risk of death

结直肠癌为常见消化道肿瘤, 世界卫生组织调查显示^[1], 结直肠癌每年新发人数达 120 万例, 死亡病例则达 60 万。其中, 50% 死于远处转移。有研究显示^[2], 早期发现结直肠癌患者肝转移并予以根治性切除可使患者生存时间大幅延长。但目前临床缺乏早期预警远处转移的有效方法, 无法在确诊时予以根治性肝切除。近年有专家提出肿瘤炎症微环境学说^[3], 并认为炎症反应对结直肠癌发生发展有重要影响。已有研究显示^[4], 炎症相关标志物对结直肠癌患者预后有一定预测作用。多项研究显示^[5-7], 淋巴细胞可反映肿瘤患者免疫应答情况, 单核细胞则是肿瘤微环境的有效指标评估指标。但临床有关淋巴细胞与单核细胞预测结直肠癌患者预后的研究仍鲜有报道。本研究回顾性分析 95 例结直肠癌远处转移患者的临床资料, 探讨结直肠癌远处转移者治疗前淋巴细胞/单核细胞比值 (lymphocyte and monocyte ratio, LMR) 与化疗疗效和死亡风险的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2011 年 1 月 -2014 年 3 月收治的 95 例结直肠癌远处转移患者的临床资料。其中, 男性 50 例, 女性 45 例; 平均年龄 (48.69 ± 10.54) 岁; LMR 值平均 (17.64 ± 1.01)。原发灶: 结肠 50 例、直肠 45 例; 病理类型: 腺癌 65 例、黏液腺癌 25 例、其他 5 例。纳入标准: ①经病理确诊的转移性结直肠癌患者, 有不可切除的转移灶; ②采取 FOLFIRI 一线化疗; ③年龄 18 ~ 75 岁; ④ KPS 评分 <60 分; ⑤既往无伊立替康化疗史; ⑥基线血细胞 (化疗前数据) 和相关资料完善。排除标准: ①总胆红素 >1.5 倍正常上限值者; ②谷草转氨酶与谷丙转氨酶 >2.5 倍的正常上限值者 (发生肝转移的患者则为 >5 倍正常上限值); ③血清肌酐 >1.5 倍的正常上限值者; ④化疗前有急性感染征象或其他炎症刺激者; ⑤未完成随访者。

1.2 研究方法

所有患者均采用 FOLFIRI 2 周方案, 化疗疗效用 RECIST 标准进行评估, 每间隔 8 周行 CT 或 MR 检查进行评估。无进展生存期指从结直肠癌远处转移患者诊断开始至初次进展或死亡的时间; 总生存期指从诊断开始至死亡的时间。通过 ROC 预测模型分析治疗前 LMR 值对化疗疗效的预测价值, 作 Excel 散点图明确治疗前 LMR 值与无进展生存期及总生存期之间相关性, 得到线性方程。利用 Cox 回归方程分析治疗前 LMR 值对死亡风险的预测作用。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计数资料以构成比 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 绘制 ROC 曲线和生存曲线, 影响因素的分析采用 Cox 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同化疗结局患者的肿瘤位置及单抗应用情况的比较

95 例患者接受 FOLFIRI 一线化疗的结果: 完全缓解 2 例 (2.4%)、部分缓解 28 例 (29.47%)、病情稳定 45 例 (47.37%) 及病情进展 20 例 (21.05%)。将完全缓解、部分缓解以及病情稳定均定义为“有效”, 病情进展定义为“无效”。有效患者中原发病灶结肠 35 例、直肠 40 例; 无效患者原发灶结肠 15 例、直肠 5 例。两组不同预后患者肿瘤部位的分布, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.084$, $P = 0.024$)。有效患者中共 30 例应用西妥昔单抗或贝伐珠单抗, 无效患者中 3 例应用西妥昔单抗或贝伐珠单抗, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.353$, $P = 0.037$)。

2.2 治疗前 LMR 值对化疗疗效的预测价值

在 SPSS 19.0 统计软件中对有效患者赋值“1”、无效患者赋值“0”。输入所有患者的 LMR 值及其赋值绘制 ROC 曲线图, 得到 LMR 对化疗疗效的 ROC 预测

模型 (见图 1): AUC 为 0.950; 标准误为 0.023; 渐进相关性为 0.000; 95%CI: (0.906, 0.995); 临界值为 5.565。当患者 LMR=5.565 时对化疗疗效的预测敏感性最高为 0.932, 特异性为 0.952。

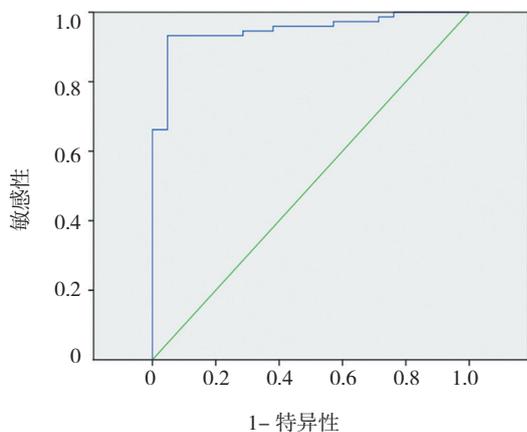


图 1 LMR 对化疗疗效的 ROC 预测模型

2.3 治疗前 LMR 值与患者生存时间的相关性分析

随着 LMR 值的增大, 患者无进展生存时间与总生存时间均延长, 均具有线性相关性, LMR 与无进展生存期的线性关系为 ($y=0.3978x+13.191, R^2=0.657$); LMR 与总生存期的线性关系为 ($y=0.3693x+19.367, R^2=0.657$)。见图 2、3。

2.4 治疗前 LMR 值对死亡风险的预测价值

95 例患者均进行随访, 时间为 30 个月。死亡情况: 至末次随访时患者依然存活赋值“1”、死亡则赋值“0”; 治疗前 LMR 值: >5.565 患者为高 LMR 患者, 64 例, 赋值“1”; ≤ 5.565 患者为低 LMR 患者, 31 例, 赋值“0”。高 LMR 患者中肿瘤部位结肠 35 例、直肠 29 例; 低 LMR 患者中结肠 15 例、直肠 16 例, 高 LMR 与低 LMR 患者中肿瘤部位的分布差异无统计学意义 ($\chi^2=0.333, P=0.564$)。至末次随访, 高 LMR 患者的生存率为 40.63% (26/64), 低 LMR 患者的生存率为 3.23% (1/31), 采取 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=14.359, P=0.000$)。将高 LMR 与低 LMR 患者的性别、年龄、肿瘤位置、病理类型、单抗应用情

况、LMR 值、治疗前 LMR 值赋值、死亡情况赋值等数据写入 SPSS 19.0 软件进行逐步多因素 Cox 回归分析, 最终其他因素均被排除, 仅治疗前 LMR 值入选。Cox 回归方程的参数变量 (见附表)。不同 LMR 分组的生存曲线 (见图 4)。由图可知, 结直肠癌远处转移患者的

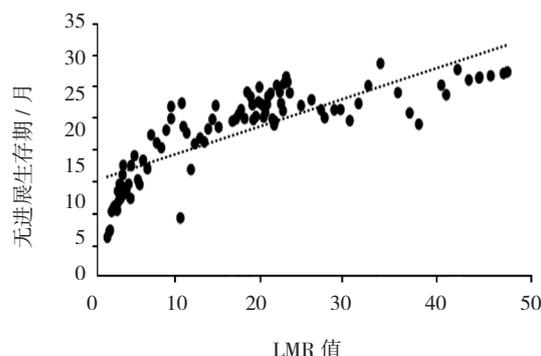


图 2 LMR 与无进展生存期的线性关系

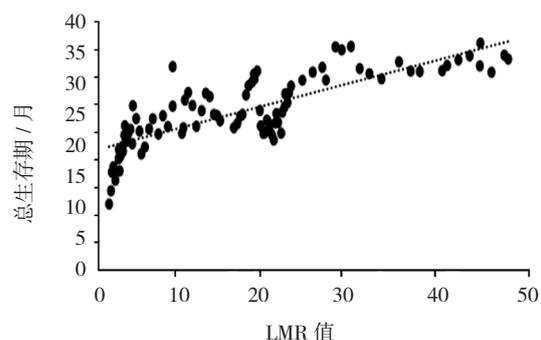


图 3 LMR 与总生存期的线性关系

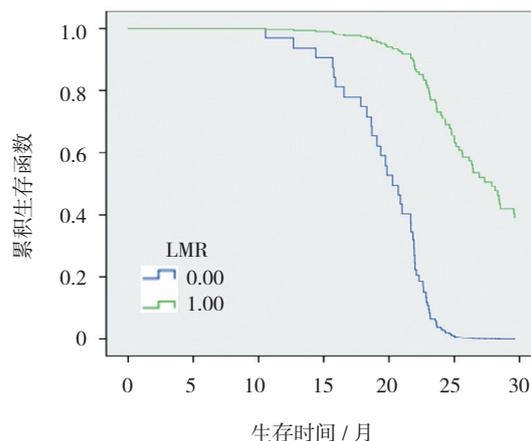


图 4 不同 LMR 分组的生存曲线

附表 Cox 回归方程的参数变量

| 变量 | b | S _b | Wald χ^2 | P 值 | \hat{HR} | 95%CI | |
|-----|-------|----------------|---------------|-------|------------|-------|--------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| LMR | 2.345 | 0.292 | 64.614 | 0.000 | 10.431 | 5.889 | 18.476 |

治疗前 LMR 对死亡风险有一定预测作用, LMR 值越高死亡风险越小。

3 讨论

有流行病学报告显示^[8], 约 20% 的结直肠癌患者确诊时已出现肝转移, 50% 左右的患者切除原发病灶后发生远处转移。结直肠癌远处转移患者的预后差, 生存时间远短于原发肿瘤患者, 有效预测患者治疗效果及预后成为临床关注热点。

肿瘤与炎症的关系始终受到临床广泛关注, 有专家称^[9], 肿瘤发生后, 基因修复错误会不断累积并使原癌基因被诱导、激活, 同时抑癌基因活性减弱, 增强炎性介质转录, 最终导致肿瘤微环境受到影响, 炎症反应加重。已有研究显示^[10], 肿瘤相关白细胞对肿瘤患者的免疫应答有重要影响。本研究对 95 例结直肠癌远处转移患者的临床资料进行回顾性分析, FOLFIRI 2 周方案是治疗晚期结直肠癌的一线化疗方案, 多项研究显示其疗效良好^[11-13]。有研究均证实^[14-16], 淋巴细胞与化疗疗效之间有一定关联, 淋巴细胞含量高预示机体免疫功能佳, 化疗敏感性高, 往往提示预后良好, 与本研究结论基本一致。

淋巴细胞是机体的免疫基础, 正常范围在 $(1.1 \sim 3.2) \times 10^9/L$ 。淋巴细胞受到肿瘤微环境的浸润后会诱发抗肿瘤免疫应答, 主要表现为 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 淋巴细胞的相互作用, 以诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤进展。有研究指出^[17], 肿瘤患者术后的无进展生存期与 $CD8^+$ 有一定关联, 与本研究结论相符。也有研究指出^[18-20], 淋巴细胞的抗肿瘤作用主要通过直接杀伤肿瘤细胞、抑制肿瘤细胞增殖而实现, 其数量可在一定程度上反映机体免疫状态, 淋巴细胞减少则表示机体免疫力差, 对肿瘤细胞增殖、分化的抑制作用也会减弱。单核细胞为血液中最大的血细胞, 正常范围在 $(0.002 \sim 1.300) \times 10^9/L$, 是机体防御的重要组成。有专家称^[21], 单核细胞与肿瘤的转移影响巨大。其中, 单核细胞所分化的肿瘤相关吞噬细胞是抗肿瘤免疫的重要组成。因而机体循环血液中单核细胞绝对数量可反映机体肿瘤细胞负荷情况, 单核细胞绝对数量越高, 机体肿瘤细胞负荷较大。LMR 是淋巴细胞与单核细胞绝对值的比值, 可反映结直肠癌患者的抗肿瘤免疫作用与肿瘤负荷情况。因此, LMR 可在一定程度上较准确地反映机体抗肿瘤免疫状况, 实现对患者化疗疗效的预测。高 LMR 与低 LMR 患者中肿瘤位置的分布情

况无差异, 提示 LMR 与肿瘤位置对预后的影响之间无相关性。

本研究结果还显示, 治疗前 LMR 值对结直肠癌远处转移患者生存时间有影响。进一步分析 Cox 回归模型显示, 治疗前 LMR 对死亡风险有一定预测作用, LMR 值越高死亡风险越小。通常肿瘤微环境中淋巴细胞浸润数量较少往往预示较弱、不充分的抗肿瘤作用, 而浸润的单核细胞则与肿瘤进展密切相关^[22]。巨噬细胞来源于单核-巨噬细胞系统, 是单核细胞的进一步分化。单核巨噬细胞对肿瘤的作用并不一致, 同时具有抑制与增强作用。有国外研究表明^[23], 巨噬细胞可杀伤肿瘤细胞。但也有研究证实^[24], 肿瘤相关的巨噬细胞会促进肿瘤进展, 故而单核细胞数量多反而对结直肠癌远处转移患者不利。当 LMR 值越大时, 说明机体免疫功能越佳, 同时肿瘤细胞负荷也越小, 于患者有利, 通过 LMR 值与化疗疗效及生存期之间的相关性进行预测, 判定患者死亡风险。当然, 本研究也有较多不足之处, 如为排除其他因素的影响, 本研究仅纳入 FOLFIRI 2 周方案的患者, 在该基础上证实治疗前 LMR 值对化疗疗效及死亡风险的预测作用, 可推测采用其他化疗方案的结直肠癌远处转移患者可得出同样结论, 但仍需进一步扩大样本量予以证实。本次为回顾性研究, 患者的 K-RAS, N-RAS, BRAF 检测情况的相关信息不够完善, 故未作分析。另外, 样本量有限, 可能会对 LMR 临界值产生一定影响, 但笔者认为结论依然有一定可信度, 有待后续加大样本量以进一步提高研究的科学性。LMR 值很容易便可获得, 对结直肠癌远处转移患者而言, 化疗前计算 LMR 值可为预后判断提供一定指导。

综上所述, 结直肠癌远处转移患者的治疗前 LMR 值与化疗疗效、生存期相关, 对化疗疗效及死亡风险有较大预测作用。

参考文献:

- [1] 吴方明, 李旺, 黄职妹, 等. 结直肠癌远处转移的生存分析及 M1 分期细化研究 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(15): 1152-1156.
- [2] 黄成良, 李舒明, 曹钧, 等. 淋巴细胞/单核细胞比值对合并远处转移结直肠癌预后的预测价值 [J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(7): 1843-1845.
- [3] 马爱迪, 王彩莲, 闵捷, 等. 血清脂质水平与结直肠癌远处转移的相关性分析 [J]. 东南大学学报(医学版), 2012, 31(4): 471-473.
- [4] 范俊, 李欣, 邢莎莎, 等. 术前炎症相关标记物对结直肠癌根治术后预后影响的研究 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(5): 607-614.

- [5] 易呈浩, 葛维挺, 黄彦钦, 等. 1368 例结直肠癌 TNM 分期及预后分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(9): 597-601.
- [6] 张健, 韩广森, 蒋志强, 等. 基于原发瘤部位的结直肠癌根治术后远处转移模式分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(7): 780-784.
- [7] 张春, 傅卫, 任立涣, 等. 结直肠癌评分系统对术后病死率预测能力的研究 [J]. 中华普通外科杂志, 2009, 24(4): 278-281.
- [8] 代珍, 郑荣寿, 邹小农, 等. 中国结直肠癌发病趋势分析和预测 [J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(7): 598-603.
- [9] 曹峰瑜, 郑勇斌, 童仕伦, 等. PI3K 突变与出现镶嵌血管的结直肠癌远处转移 [J]. 临床外科杂志, 2014, 22(4): 260-262.
- [10] 沈金闻, 刘鲁迎, 李德川, 等. 术前系统性炎症反应与结直肠癌临床病理特征的相关性探讨 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(21): 87-93.
- [11] 费建平, 钱桦, 姜保成, 等. 术前 5-FU 化疗对结直肠癌患者血液微转移的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(2): 331-334.
- [12] 张超峰, 陈大伟, 冷俊, 等. 基质细胞源性因子 -1 在结直肠癌患者外周血中表达及其意义 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(15): 7231-7233.
- [13] 刘冬兰, 王艳华, 芦珊, 等. 替吉奥三线治疗晚期结直肠癌的临床观察 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(9): 1564-1565.
- [14] 闻杨, 董洪敏, 张红丽, 等. 重组人血管内皮抑素联合化疗治疗晚期大肠癌 20 例分析 [J]. 贵州医药, 2016, 40(1): 74-76.
- [15] 梁承友, 李平, 罗毅, 等. 新辅助化疗在结直肠癌中的应用 (附 62 例报告) [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(6): 1381-1383.
- [16] 刘正勇, 刘宝华, 张安平, 等. 直肠癌术后早期化疗疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(18): 1473-1475.
- [17] SCHOFIELD P E, STOCKLER M R, ZANNINO D, et al. Hope, optimism and survival in a randomised trial of chemotherapy for metastatic colorectal cancer [J]. Support Care Cancer, 2016, 24(1): 401-408.
- [18] 王丽, 刘雨燕. 结直肠癌术后化疗患者应用音乐联合芳香疗法的疗效分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(1): 124-127.
- [19] 于倩倩, 张明生, 胡广原, 等. 淋巴细胞与单核细胞和中性粒细胞之和的比值对转移性结直肠癌患者预后的预测价值 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2016, 37(5): 772-776.
- [20] GARCÍA-ALFONSO P, FERRER A, GIL S, et al. Neoadjuvant and conversion treatment of patients with colorectal liver metastasis: the potential role of bevacizumab and other antiangiogenic agents [J]. Target Oncol, 2015, 10(4): 453-465.
- [21] 于倩倩, 胡广原, 张明生, 等. 淋巴细胞与单核细胞比值对转移性结直肠癌患者预后的预测价值 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2016, 45(2): 136-140.
- [22] IWAYAMA Y, TSURUMA T, MIZUGUCHI T, et al. Prognostic value of HLA class I expression in patients with colorectal cancer [J]. World J Surg Oncol, 2015, 13(1): 456-458.
- [23] STREMITZER S, SUNAKAWA Y, ZHANG W, et al. Variations in genes involved in immune response checkpoints and association with outcomes in patients with resected colorectal liver metastases [J]. Pharmacogenomics J, 2015, 15(6): 521-529.
- [24] 胡时栋, 邹振玉, 李浩, 等. 外周血单核细胞计数与结直肠癌肝转移的关系 [J]. 中国临床研究, 2016, 29(1): 17-19.

(唐勇 编辑)