

外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率和血小板与淋巴细胞比率对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值

陈茂山¹, 张艳利², 杨宏伟¹, 黄云辉¹, 邓 萍¹, 杨光伦²

(1. 遂宁市中心医院, 四川 遂宁 629000; 2. 重庆医科大学附属第一医院, 重庆 416000)

摘要: [目的] 评价外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)和血小板与淋巴细胞比率(PLR)对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值。[方法] 回顾性分析 394 例接受新辅助化疗(NAC)乳腺癌患者治疗前血液 NLR、PLR 分布情况, 采用受试者工作特征曲线(ROC)法评估 NLR、PLR 对 NAC 疗效达病理完全缓解(pCR)的预测价值。[结果] NAC 后 pCR 率为 17.0%, pCR 组 NLR、PLR 分别为 1.64 ± 0.5 、 120.7 ± 37.7 , 非 pCR 组分别为 2.4 ± 1.1 、 142.0 ± 46.2 , 组间差异有统计学意义($P < 0.001$); NLR、PLR 鉴别 pCR 的受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)分别为 0.75、0.64; NLR (≥ 1.6)、PLR (≥ 120.7) 预测乳腺癌 NAC 后 pCR 率的敏感性分别为 76.8%、62.6%, 特异性分别为 60.3%、62.6%; 二分类 Logistic 回归分析显示 NLR 水平是 NAC 疗效的独立预测因素。[结论] 治疗前外周血高水平 NLR 预示乳腺癌 NAC 后的 pCR 率更低。

关键词: 乳腺肿瘤; 中性粒细胞与淋巴细胞比率; 血小板与淋巴细胞比率; 新辅助化疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)03-0180-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.03.B004

Predictive Value of Peripheral Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Breast Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy

CHEN Mao-shan¹, ZHANG Yan-li², YANG Hong-wei¹, et al.

(1. Suining Central Hospital, Suining 629000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: [Objective] To investigate predictive value of peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) and platelet to lymphocyte ratio(PLR) in breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy (NAC). [Methods] Retrospective study was performed in 394 breast cancer patients receiving NAC. The distribution of NLR and PLR before NAC were analyzed. Receiver operating characteristic curve(ROC) was used to evaluate the predictive value of NLR and PLR in differentiating the patients with or without pathological complete response (pCR) after NAC. [Results] The overall pCR in this group of patients was 17.0%. NLR and PLR in pCR patients were 1.6 ± 0.5 , 120.7 ± 37.7 ; and those in non-pCR patients were 2.4 ± 1.1 , 142.0 ± 46.2 ($P < 0.001$). Area under ROC (AUC) of NLR and PLR was 0.75 and 0.64, respectively. Taking 1.6 and 120.7 as cutoff values of NLR and PLR, the sensitivities of NLR and PLR were 76.8%, 62.6%; and the specificities were 60.3%, 62.6%, respectively. Logistic regression analysis of binary classification showed that NLR was an independent predictor of NAC efficacy. [Conclusion] Higher peripheral blood NLR level before chemotherapy can predict the efficacy in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy.

Subject words: breast neoplasms; neutrophil to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio; neoadjuvant chemotherapy

新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 是局部晚期乳腺癌的标准治疗, 患者经 NAC 治疗降

期后可获得手术机会及提高保乳率, 同时通过带瘤化疗能评价肿瘤对药物敏感性^[1]。此外, NAC 后获得病理完全缓解(pCR)预示预后良好, 可作为独立预后指标^[2,3]。乳腺癌的生长、浸润、转移及血管生成过程与机体炎症反应激活密切相关, 在接受治疗过程中免疫系统也会发生相应变化^[4-6]。血液中性粒细胞

基金项目: 遂宁市中心医院科研立项

通讯作者: 杨光伦, 主任医师, 博士; 重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆市渝中区袁家岗友谊路 1 号 (400016); E-mail: guanglunyang@163.com

收稿日期: 2016-07-27; **修回日期:** 2016-08-11

与淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比率(platelet to lymphocyte ratio, PLR)属于机体非特异性系统性炎症指标,能反映机体炎症反应状态^[7]。研究发现,术前高水平的NLR和PLR预示乳腺癌预后不良^[8-12],而与NAC疗效关系尚不清楚。本研究旨在评价血液NLR和PLR对乳腺癌NAC疗效的预测价值。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

本研究收集2013年1月至2015年3月间在重庆医科大学附属第一医院和遂宁市中心医院诊治的乳腺癌患者,纳入NAC治疗前穿刺活检病理确诊乳腺癌。患者接受NAC治疗,纳入前未接受其他任何抗肿瘤治疗,可获得化疗前血常规化验、化疗方案、疗效评价及病理报告等信息。合并有影响血液化验结果(如患有血液系统疾病、其他恶性肿瘤、急慢性感染等疾病,服用药物等)和资料不全者予以排除。

1.2 纳入病例

纳入394例患者,均为女性,平均年龄 49.2 ± 9.2 岁(23~72岁);临床分期:I期7例,II期266例,III期121例。化疗采用TAC方案(多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$ +表柔比星 $75\text{mg}/\text{m}^2$ +环磷酰胺 $500\text{mg}/\text{m}^2$,q3w)196例;TEC方案(多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$ +吡柔比星 $50\text{mg}/\text{m}^2$ +环磷酰胺 $500\text{mg}/\text{m}^2$,q3w)121例;密集AC→P方案(表柔比星 $75\text{mg}/\text{m}^2$ +环磷酰胺 $500\text{mg}/\text{m}^2$ →紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$,q2w)79例。治疗3~6个周期后评估并接受手术治疗,其中化疗3个周期99例,化疗4个周期205例,化疗5个周期74例,化疗6个周期16例。手术方式为乳腺癌改良根治术381例,保乳根治术13例。

1.3 数据收集

收集患者一般信息(年龄、月经状态、身高、体重等)、诊断信息(病理类型、分级、分期、受体表达情况等)、治疗方案(化疗方案、药物、用量、周期)、NAC疗效评价、手术方式。参考美国癌症联合委员会(AJCC)乳腺癌TNM分期第7版进行临床分期;参考St.Gallen共识(2015)进行乳腺癌分子分型。NAC疗效pCR定为术后病检未见确切癌细胞。计算指标:体质指数(BMI)=体质量(kg)/身高的平方(m^2);

NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,PLR=血小板计数/淋巴细胞计数。血细胞计数结果来自医院检验科,遂宁市中心医院血常规化验仪器Sysmex XT-4000i,校正参考值范围血小板为 $(125 \sim 350) \times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞 $(1.8 \sim 6.3) \times 10^9/\text{L}$ 、淋巴细胞 $(1.1 \sim 3.2) \times 10^9/\text{L}$;重庆医科大学附属第一医院血常规化验仪器Sysmex XE2100,校正参考值范围血小板为 $(85 \sim 303) \times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞 $(1.8 \sim 6.3) \times 10^9/\text{L}$ 、淋巴细胞 $(1.1 \sim 3.2) \times 10^9/\text{L}$ 。病理结果来自医院病理科,雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)阳性标准为阳性细胞数 $\geq 1\%$;人表皮生长因子受体2(Her-2)定义免疫组化结果-、+为阴性,+++为阳性,++为中间状态需进一步荧光杂交检测有无基因扩增。

1.4 统计学处理

计量资料采用均数 $\pm$ 标准差,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料组间比较采用卡方检验;受试者工作特征曲线(ROC)法预测NAC疗效,曲线下面积(AUC)表示鉴别效能;多因素分析采用二分类Logistic回归分析;检验水准 $\alpha=0.05$ 。数据统计分析及作图由SPSS v22和Graphpad Prism v6软件完成。

2 结果

2.1 纳入病例基本特征

NAC治疗后手术,患者术后病理评估pCR率为17.0%(67/394)。

pCR与非pCR病例组间患病年龄、月经状态、体质指数(BMI)、生育、临床分期、分子分型、Her-2阳性率及中性粒细胞、血小板、淋巴细胞分布均衡,差异无统计学意义($P>0.05$);两组间ER、PR阳性率差异有统计学意义($P<0.001$)(Table 1)。

2.2 NLR和PLR分布及对pCR预测价值

两组间NLR和PLR分布有统计学差异($P<0.001$)(Table 1;Figure 1)。NLR和PLR鉴别pCR的ROC曲线的AUC分别是0.75、0.64(Figure 2)。据约登指数最大值计算NLR、PLR截值分别为1.6、120.7,对应敏感度分别为76.8%、62.6%,特异性分别为60.3%、62.6%。

2.3 NAC疗效预测指标的多因素分析

采用二分类Logistic回归分析,三阴性乳腺癌、采用联合化疗方案可获得更高的pCR率,ER阳性和高水平NLR预示NAC疗效较差;年龄、BMI、初潮

Table 1 Characteristics of patients between pCR and non-pCR group

Items	pCR group	Non-pCR group	t/χ^2	P
Age(years old)	48.0±8.3	49.4±9.3	1.276	0.205
Menstruation				
Premenopausal	44	189	1.426	0.232
Postmenopausal	23	138		
BMI(kg/m ²)	23.7±3.2	23.8±3.1	0.247	0.805
History of birth				
No	5	13	1.551	0.213
Yes	62	314		
Clinical stage				
I ~ II	45	228	0.171	0.679
III	22	99		
ER				
Positive	26	217	17.862	<0.001
Negative	41	110		
PR				
Positive	15	172	20.354	<0.001
Negative	52	155		
Her-2				
Positive	12	71	2.696	0.260
Negative	45	185		
Unknown	10	71		
Molecular subtype				
TNBC	24	40	20.406	<0.001
Non-TNBC	34	215		
Unknown	9	72		
Neutrophil count(×10 ⁹ /L)	3.6±1.3	3.8±1.5	1.232	0.179
Platelet count(×10 ⁹ /L)	207.2±51.0	206.2±60.5	0.141	0.888
Lymphocyte count(×10 ⁹ /L)	1.7±0.5	1.7±0.5	0.368	0.714
NLR	1.6±0.5	2.4±1.1	5.249	<0.001
PLF	120.82±37.7	141.98±46.2	3.534	<0.001

TNBC:triple negative breast cancer.

年龄、绝经、生育史、化疗周期、ER、Her-2 和 PLR 经多因素分析未显示与 NAC 疗效相关(Table 2)。

3 讨论

乳腺癌的发生发展及接受治疗过程与机体的免疫应答和全身炎症反应密切相关,具体机制尚不清楚^[6]。机体的免疫应答与全身炎症反应可通过一些炎性细胞、细胞因子反映出来,外周血中血小板、粒细胞及淋巴细胞的变化反映机体是否存在感染、免疫失调、骨髓增殖异常等情况^[7]。血液系统的变化被认为是肿瘤生长、增殖和扩散等生物学行为的一种体现。血小板是一项肿瘤相关全身炎症反应的指标,恶性肿瘤常伴有血小板增多,并且血小板可分泌 PDGF、PF4、TGF-β 和 VEGF 等肿瘤生长因子,预示预后不良^[13]。淋巴细胞是机体抗肿瘤的重要组成部分,可通过特异性识别而直接杀伤肿瘤细胞或释放系列细胞因子激活免疫系统,其计数减少预示机体免疫机制异常、抗肿瘤能力下降^[14]。中性粒细胞也通过分泌细胞因子、趋化因子及加速肿瘤血管新生,促进肿瘤的生长和转移,中性粒细胞水平可能是预测乳腺癌危险因素的独立因子^[15]。NLR 反映外周血中髓系细胞与淋巴细胞的相对平衡关系^[6];血小板增多和淋巴细胞减少与机体的免疫状态密切相

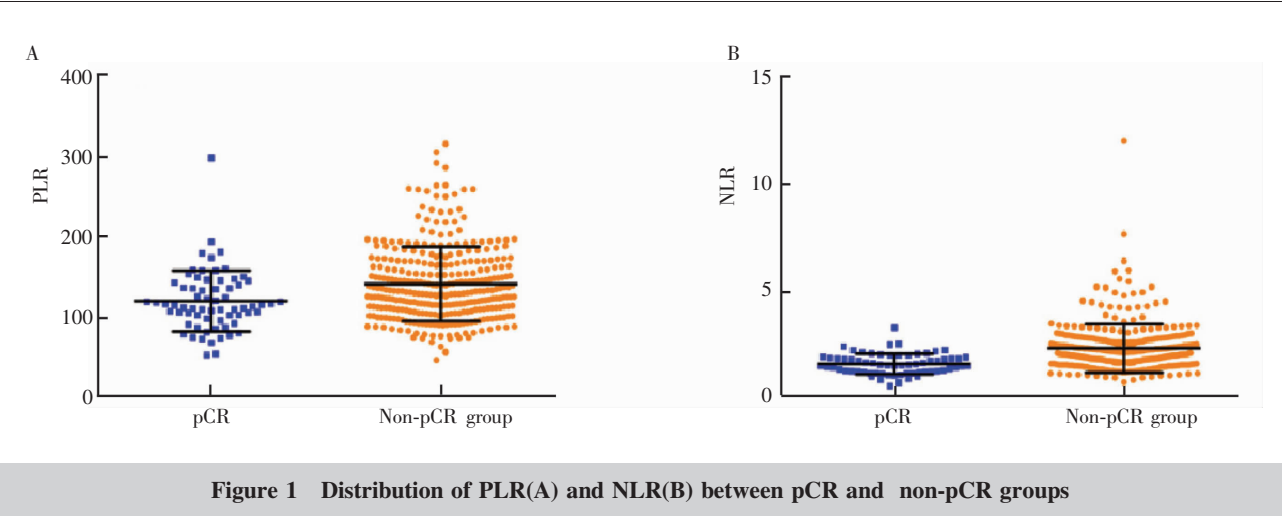


Figure 1 Distribution of PLR(A) and NLR(B) between pCR and non-pCR groups

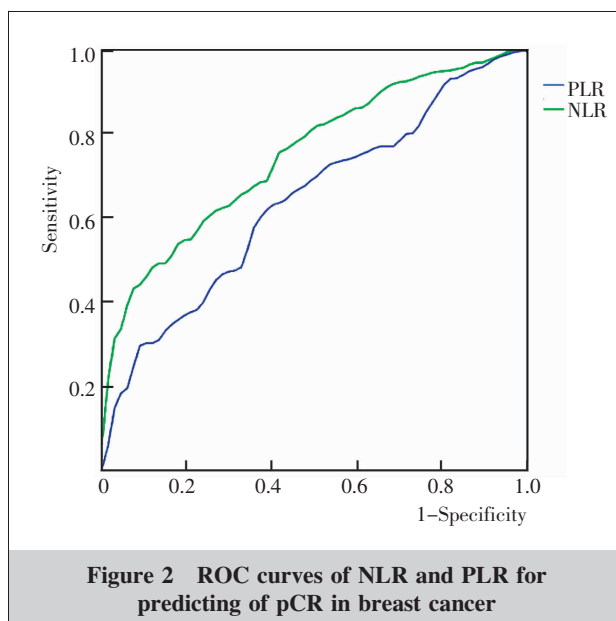


Table 2 Logistic regression analysis of predictive factors for NAC efficacy

Predictive factors	β	P	OR	95%CI
Age	-0.004	0.893	0.996	0.936~1.059
BMI	0.027	0.644	1.028	0.915~1.154
Age of menarche	-0.052	0.647	0.950	0.761~1.154
Menopause	-0.590	0.302	0.554	0.181~1.698
History of birth	0.044	0.955	1.045	0.223~4.897
Regimen of CT(combined vs sequential)	2.094	0.008	8.120	1.719~38.35
Cycles of CT(≥ 4 vs <4)	0.579	0.226	1.785	0.699~4.560
ER	-1.061	0.018	0.346	0.144~0.833
PR	-0.275	0.567	0.759	0.296~1.951
Her-2	0.088	0.848	1.092	0.444~2.685
TNBC	1.328	0.005	3.772	1.491~9.545
PLR	-0.003	0.558	0.997	0.988~1.006
NLR	-1.300	<0.001	0.273	0.138~0.538

Note:CT=chemotherapy;BMI=body mass index;ER=estrogen receptor;PR=progesterone receptor; Her-2=human epidermal growth factor receptor 2;PLR= platelet to lymphocyte ratio;NLR=neutrophil to lymphocyte ratio.

关,其比值 PLR 是兼于两方面的新型指标^[16];两者更能稳定反应机体免疫状态。

研究证实^[2,3],乳腺癌患者 NAC 后病理评估达到 pCR,患者预示预后较好,而 PLR、NLR 与乳腺癌 NAC 疗效相关性研究报道不多。NLR 值升高提示存在慢性炎症及免疫应激,更高的 NLR 预示乳腺癌患者更差的无疾病生存和总生存^[8-10]。PLR 升高反映了血小板相对升高或淋巴细胞相对减少,治疗前 PLR 升高预示更差的无进展生存期及总生存^[11,12]。乳腺癌 NAC 后达到 pCR 可转化为生存获益,NLR 和 PLR 对预后有一定预测价值,而是否能预测 NAC 疗

效不甚清楚。Eryilmaz 等^[17]分析 78 例接受 NAC 的局部晚期乳腺癌数据显示,NLR 与 NAC 后是否达到 pCR 不存在相关性。近期另一项研究分析 177 例接受 NAC 治疗乳腺癌病例认为,NLR 与三阴乳腺癌的 pCR 率和预后存在相关性^[18]。本研究发现,治疗前 PLR、NLR 与 NAC 疗效存在相关性,比值越高预示着 NAC 疗效越差,但根据约登指数计算最佳获益截值时,其敏感度、特异性不够高。多因素回归分析显示,NLR 为 NAC 疗效独立预测因素,而 PLR 未显示出预测价值。由于本研究为回顾性分析,达到 pCR 与未达到 pCR 组间病例的激素受体阳性患者比率不均衡,回归分析显示 ER 和 TNBC 与预后存在相关性。在乳腺癌分子分型及精准医疗时代,PLR、NLR 对不同类型乳腺癌是否具有相同预测价值有待前瞻性临床研究验证。

尽管 PLR、NLR 预测 NAC 疗效的特异性、敏感度不够高,但外周血 PLR、NLR 是乳腺癌患者常规化验项目,操作方便、价格低廉,可重复性强,可作为预测乳腺癌 NAC 疗效的参考指标之一。

参考文献:

- [1] Doval DC,Dutta K,Batra U,et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer:review of literature[J]. J Indian Med Assoc,2013,111(9):629-631.
- [2] Fisher ER,Wang J,Bryant J,et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy:findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18 [J]. Cancer,2002,95(4):681-695.
- [3] Cortazar P,Zhang L,Untch M,et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. Lancet,2014,384(9938): 164-172.
- [4] Aggarwal BB,Gehlot P. Inflammation and cancer:how friendly is the relationship for cancer patients? [J]. Curr Opin Pharmacol,2009,9(4):351-369.
- [5] Pierce BL,Ballard-Barbash R,Bernstein L,et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2009,27:3437-3444.

- [6] Michaud DS, Houseman EA, Marsit CJ, et al. Understanding the role of the immune system in the development of cancer: new opportunities for population-based research[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24(12): 1811–1819.
- [7] Li Y, Jia H, Yu W, et al. Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(1): 220–231.
- [8] Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(1): 150–158.
- [9] Bozkurt O, Karaca H, Berk V, et al. Predicting the role of the pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in the survival of early triple-negative breast cancer patients [J]. *J BUON*, 2015, 20(6): 1432–1439.
- [10] Hong J, Mao Y, Chen X, et al. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor disease-free survival in Chinese women with breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 4135–4142.
- [11] Azab B, Shah N, Radbel J, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 432–411.
- [12] Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, et al. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(10): 2524–2530.
- [13] Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2012, 23(4): 265–273.
- [14] Kitayama J, Yasuda K, Kawai K, et al. Circulating lymphocyte number has a positive association with tumor response in neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced rectal cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5: 47.
- [15] Okuturlar Y, Gunaldi M, Tiken EE, et al. Utility of peripheral blood parameters in predicting breast cancer risk [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6): 2409–2412.
- [16] Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, et al. The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA19-9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer [J]. *Surgery*, 2008, 143(5): 658–666.
- [17] Eryilmaz MK, Mutlu H, Salim DK, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio has a high negative predictive value for pathologic complete response in locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(18): 7737–7740.
- [18] Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, et al. Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio for efficacy of preoperative chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4): 1104–1110.

《肿瘤学杂志》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②作者投稿无学术不端行为承诺书(本处理系统中下载后填写);③文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,本刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。《肿瘤学杂志》网址: <http://www.chinaoncology.cn> 如有任何问题,请与编辑部联系! 联系电话:0571-88122280。