

淋巴细胞与单核细胞比值在乳腺癌患者预后评估中的价值

钱门龙, 万 闹, 殷 航, 樊璐璐, 卢 宁

(新疆军区总医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘 要: [目的] 探讨术前外周血中淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)在乳腺癌患者预后评估中的价值。[方法] 回顾性分析 2006 年 1 月至 2010 年 12 月在新疆军区总医院经术后病理证实 92 例乳腺癌患者的临床资料。通过建立受试者工作特征曲线, 确定术前 LMR 最佳临界值为 5.83; 按术前 LMR 值分为高 LMR 组($\text{LMR} \geq 5.83$)与低 LMR 组($\text{LMR} < 5.83$)。[结果] 92 例患者术前 LMR 范围 1.47~12.33, 平均值为 6.00, 中位值为 5.89。高 LMR 组与低 LMR 组患者的临床病理特征差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。高 LMR 组和低 LMR 组患者的 5 年生存率分别为 89.4% 和 76.7% ($P < 0.001$)。Cox 多因素分析结果显示 LMR 是影响患者预后的独立因素($\text{RR} = 3.948, 95\% \text{CI}: 1.770 \sim 8.808$)。[结论] 术前外周血中 LMR 是预测乳腺癌患者预后的独立因素。

关键词: 乳腺肿瘤; 淋巴细胞与单核细胞比值; 预后

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)03-0185-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.03.B005

Lymphocyte-to-monocyte Ratio as Prognostic Predictor in Patients with Breast Cancer

QIAN Men-long, WAN Nao, YIN Hang, et al.

(General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the prognostic significance of preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in patients with breast cancer after radical resection. [Methods] The clinical data of 92 patients with breast cancer undergoing radical resection in our hospital between January 2006 and December 2010 were retrospectively analyzed. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the prognostic value of preoperative LMR in breast cancer patients. [Results] The median value of LMR was 5.89 (range of 1.47~12.33, the average of 6.00). The 5-year overall survival rate was 89.4% in patients with high LMR ($\geq 5.83, n=49$) and 76.7% in those with low LMR ($< 5.83, n=43$) ($P < 0.001$). There was no statistically significant difference in the clinicopathological characteristics between patients with high LMR and those with low LMR. Multivariate analysis revealed that LMR was an independent prognostic factor ($\text{RR} = 3.948, 95\% \text{CI}: 1.770 \sim 8.808$) for survival of patients. [Conclusion] Preoperative LMR may be a convenient biomarker for prognosis for breast cancer patients after radical resection.

Subject words: breast neoplasms; lymphocyte-to-monocyte ratio; prognosis

乳腺癌是女性最常见的肿瘤, 复发和转移仍是治疗失败的原因。因此, 寻找预测乳腺癌预后的因素至关重要。目前, 病理分期、雌孕激素受体、Ki-67 等均是公认的预测患者预后的指标。近年来研究发现肿瘤患者的预后与机体全身炎症反应也存在着相关

性, 肿瘤相关炎症细胞的改变反映了机体对肿瘤炎症性反应的程度^[1]。术前外周血中淋巴细胞与单核细胞比值 (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR) 是反映全身炎症反应的一个评价指标^[2]。研究已证实, LMR 增高是预测肺癌^[3]、胃癌^[4]、结直肠癌^[5]等肿瘤的独立预后因素之一。本研究旨在通过对 92 例乳腺癌患者的回顾性分析, 评价术前 LMR 与乳腺癌患者临床各因素及预后的关系。

通讯作者: 卢宁, 科室副主任, 主任医师, 博士; 新疆军区总医院肿瘤科, 新疆乌鲁木齐市沙依巴克区友好北路 359 号 (830000), E-mail: luning407@sina.com

收稿日期: 2016-10-27; **修回日期:** 2016-12-16

1 资料与方法

1.1 临床资料

通过电子病历系统检索出 2006 年 1 月至 2010 年 12 月在新疆军区总医院行手术治疗的 92 例乳腺癌患者的临床资料。纳入标准:(1)首次因乳腺癌在我院接受手术的,且术后病理证实为乳腺癌;(2)术前未行任何新辅助化疗;(3)术前近一个月内无感染;(4)术前血常规及术后临床病理资料完整;(5)KPS 评分 ≥ 60 分;(6)2015 年 12 月 31 日前在我院被诊断为术后复发(复发诊断:以影像学检查发现原位或其他部位出现病灶为准,必要时行活检送病理证实)。排除标准:(1)术前使用过影响淋巴细胞和单核细胞药物者;(2)存在血液系统疾病和应激反应者;(3)合并其他严重疾病或围手术期期间发生并发症者;(4)有多肿瘤和炎性乳腺癌者;(5)术前接受过放化疗等辅助治疗。共有 92 例患者纳入本研究。年龄 28~75 岁,平均年龄 48.2 岁。术后 TNM 分期:I 期 13 例,II 期 58 例,III 期 19 例,IV 期 2 例。

术前 1~7 d 抽取患者外周静脉血,送检验科进行血常规检测,收集检测后的淋巴细胞计数和单核细胞计数资料。术后分期依据美国癌症联合委员会第 7 版肿瘤分期标准。

1.2 随访

对乳腺癌患者首次在我院手术作为观察起点,对治疗后出院的患者采用电话、通信等方式每半年随访 1 次,随访截止日期为 2015 年 12 月 31 日。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。建立受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线),以确定 LMR 的临界值。计数资料采用卡方检验和 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法计算总体生存率,并绘制生存曲线,组间比较采用 Log-rank 检验。多因素分析采用 Cox 风险回归模型。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 LMR 最佳截点的确定

92 例患者术前外周血 LMR 平均值为 6.00 ± 1.98 ,术前 LMR 值界于 1.47~12.33,平均值为 6.00,

中位值为 5.89。根据 LMR 评估患者预后情况的 ROC 曲线,当 $LMR=5.83$ 时,约登指数最大(0.425)。根据术前 $LMR=5.83$ 分组,术前高 LMR 组(≥ 5.83) 49 例;术前低 LMR 组(<5.83) 43 例。

2.2 患者的 LMR 与临床病理特征间关系

术前高 LMR 组与术前低 LMR 组患者的年龄、绝经状态、雌孕激素受体、Ki-67、术后 TNM 分期比较均无统计学差异(均 $P>0.05$)(Table 1)。

Table 1 Clinicopathological characteristics of 92 patients with breast cancer with high or low LMR

Characteristics	N	High LMR group(n=49)	Low LMR group(n=43)	P
Age (years)				
≤48	52	25	27	0.256
>48	40	24	16	
Menopause status				
Yes	44	22	22	0.548
No	48	27	21	
Hormone status				
Positive	61	29	32	0.123
Negative	31	20	11	
Ki-67				
Positive	71	39	32	0.555
Negative	21	10	11	
Stage				
I~II	71	37	34	0.685
III~IV	21	12	9	

2.3 乳腺癌患者 LMR 与预后的关系

92 例乳腺癌患者 5 年生存率为 83.7%,其中高 LMR 组患者 5 年生存率为 89.4%,低 LMR 组患者为 76.7%,差异有统计学意义($P<0.001$)(Figure 1)。单因素分析结果显示,雌孕激素受体、术后 TNM 分期和 LMR 是患者预后的影响因素(均 $P<0.05$)(Table 2)。Cox 多因素分析结果显示,雌孕激素受体、Ki-67、术后 TNM 分期和 LMR 是影响患者预后独立影响因素(均 $P<0.05$)(Table 3)。

3 讨论

自 Rudolf Virchow^[6]提出“炎症和癌症的关系”假说后,随着人们对炎症与肿瘤组织微环境的研究不断深入,该假说得到了广泛支持,且逐渐被用于指导临床肿瘤的诊断、治疗和防治。肿瘤微环境中的炎性细胞是肿瘤发展过程中的重要参与者,肿瘤细胞

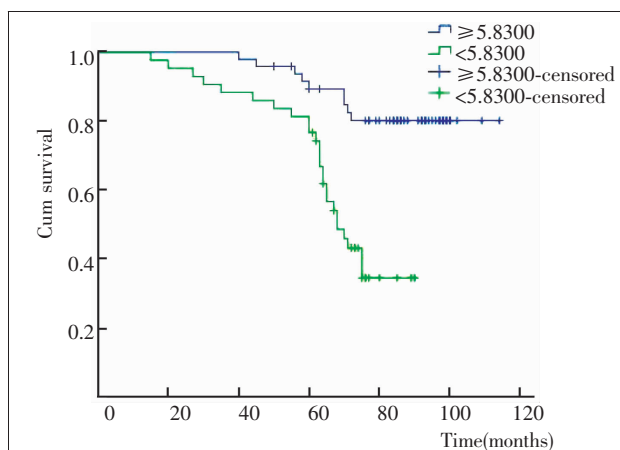


Figure 1 Survival curve of 92 breast cancer with high or low LMR

Table 2 Univariate analysis of influencing factors of survival in 92 patients with breast cancer

Characteristics	All patients	5-year survival rate (%)	χ^2	P
Age (years)				
≤48	52	80.4	1.57	0.211
>48	40	87.4		
Menopause status				
Yes	44	77.0	2.29	0.130
No	48	89.4		
Hormone status				
Positive	61	81.5	4.49	0.034
Negative	31	87.1		
Ki-67				
Positive	71	81.4	3.83	0.050
Negative	21	87.4		
Stage				
I ~ II	71	91.5	15.43	<0.001
III ~ IV	21	94.4		
LMR				
≥5.83	49	89.4	17.09	<0.001
<5.83	43	76.7		

Table 3 Multivariate Cox-proportional hazard regression analysis for prognostic factors in 92 patients with breast cancer

Characteristics	B	SE	Wald	RR	95%CI	P
Age	0.180	0.637	0.080	1.197	0.343~4.175	0.777
Menopause status	0.199	0.622	0.120	1.220	0.361~4.125	0.749
Hormone status	1.307	0.469	7.756	3.695	1.473~9.272	0.005
Ki-67	1.311	0.542	5.851	3.711	1.282~10.739	0.016
Stage	1.664	0.397	17.540	5.279	2.423~11.500	<0.001
LMR	1.373	0.409	11.253	3.948	1.770~8.808	0.001

释放一系列的炎性介质造成细胞氧化损伤、DNA 突变,从而改变肿瘤微环境,促进肿瘤细胞的增殖和迁移性^[7]。人体外周血中性粒细胞的水平通常反映人体全身炎症反应的情况。已研究表明,肿瘤与外周血液循环中的炎症细胞之间存在着密切的关系,包括中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞,且与多种肿瘤的预后有着显著相关性^[8,9]。

术后 TNM 分期是影响乳腺癌患者预后的最主要因素^[10]。在本研究中,我们也证实了术后 TNM 分期是影响乳腺癌患者术后生存的独立危险因素。同时本研究结果显示,雌孕激素受体是预测乳腺癌患者 DFS 的独立危险因素。万能斌等^[11]研究表明,与非三阴性乳腺癌患者相比,三阴性乳腺癌患者的 Ki-67 阳性表达率相对较高,而 5 年生存率相对较低。刘艳等^[12]研究分析了不同分子分型乳腺癌患者的临床病理特征,结果显示,新辅助化疗后 Ki-67 的表达是影响三阴性乳腺癌患者生存的独立因素。

尽管肿瘤标志物、雌孕激素受体、术后 TNM 分期等均可以作为预测乳腺患者预后的影响因素,但是这些在很大程度上取决于切除原发肿瘤或病理学穿刺获得的样本,因此是否手术及活检限制了他们在临床实践中的使用。若在术前采用简便可靠的方法评估乳腺癌患者的预后将为临床实践提供更方便快捷的指导。已有研究结果显示,术前血常规中 LMR 可以较好地预测多种实体肿瘤患者的预后^[3-5]。本研究单因素和多因素分析结果显示,LMR 是影响乳腺癌患者预后的独立因素($P<0.01$),且高 LMR 组的预后较低 LMR 组预后好。这与其他学者的研究结果^[3-5]是一致的,也与 Ni 等^[13]研究结果是类似的。Ni 等研究通过对接接受新辅助化疗的 542 例局部晚期(T_3/T_4 和/或 N_2/N_3)乳腺癌行根治性手术患者进行回顾性队列研究,研究结果显示,新辅助化疗前外周血

中的 LMR 高水平是局部晚期乳腺癌患者的预后的有利因素。Ni 等研究中的 LMR 界值为 4.25,导致这种结果的原因可能有两方面。一方面是新辅助化疗可能延长了患者的生存时间,以及局部晚期的患者倾向获得更差的预后,导致 LMR 值会偏小些。另一方面,本研究样本量较小,致使 LMR 值会偏大。Ji 等^[14]报道高 LMR(≥ 5.2)

水平也是预测行 CEF 化疗方案治疗的 Luminal 型乳腺癌患者的独立预后因素。

在 LMR 与肿瘤预后的关系中,多数文献关于 LMR 截断值的选择,不尽相同。这可能与各研究中肿瘤类型、疾病阶段、治疗策略、研究终点的选择不同有关。但是,各项研究结果的结论都是一致的,高 LMR 水平是预测肿瘤患者预后的有利因素。Nishijima 等^[1]搜索了 PubMed、ASCO 会议摘要及在线数据库,纳入了 29 个研究中的 11 197 例患者进行了荟萃分析,研究结果显示,低 LMR 水平是预测肿瘤患者预后的不利因素。

LMR 是一个重要的预测患者预后的独立因素。检测 LMR 可便于术前对肿瘤进行全面评估,指导治疗策略的制定。目前关于 LMR 与恶性肿瘤预后关系的研究大多属于回顾性研究。尽管 LMR 具有一定的预后价值,仍需进一步大样本量的、前瞻性的研究。

参考文献:

- [1] Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 971-978.
- [2] Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment [J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 149185.
- [3] Chen YM, Lai CH, Rau KM, et al. Impact of clinical parameters and systemic inflammatory status on epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer patients readministration with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 868.
- [4] Hsu JT, Wang CC, Le PH, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratios predict gastric cancer surgical outcomes [J]. *J Surg Res*, 2016, 202(2): 284-290.
- [5] Ozawa T, Ishihara S, Kawai K, et al. Impact of a lymphocyte to monocyte ratio in stage IV colorectal cancer [J]. *J Surg Res*, 2015, 199(2): 386-392.
- [6] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545.
- [7] Hussain SP, Aguilar F, Amstad P, et al. Oxy-radical induced mutagenesis of hotspot codons 248 and 249 of the human p53 gene [J]. *Oncogene*, 1994, 9(8): 2277-2281.
- [8] Zhou D, Liang J, Xu LI, et al. Derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts prognosis for patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolization [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5): 2987-2994.
- [9] Friedman DR, Sibley AB, Owzar K, et al. Relationship of blood monocytes with chronic lymphocytic leukemia aggressiveness and outcomes: a multi-institutional study [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(7): 687-691.
- [10] Zhang Y, Zhang Y, Xiu HQ, et al. Clinical features of TNM staging of triple negative breast cancer and risk factors affecting its prognosis [J]. *Chinese Journal of Breast Disease (Electronic Version)*, 2012, 6(2): 168-177. [张毅, 张颖, 修海清, 等. 三阴性乳腺癌 TNM 分期的临床特点及影响预后的危险因素 [J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2012, 6(2): 168-177.]
- [11] Wan NB, Zhou ZY. The expression of Ki-67, p53 and CK5/6 and prognosis in patients with triple negative breast cancer [J]. *Chinese Journal of Modern Operative Surgery*, 2012, 16(6): 406-409. [万能斌, 周征宇. 三阴性乳腺癌组织中 Ki-67、p53、CK5/6 的表达及预后分析 [J]. *中国现代手术学杂志*, 2012, 16(6): 406-409.]
- [12] Liu Y, Zhang XB, Yu F, et al. Prognostic significance of Ki-67 expression before and after neoadjuvant chemotherapy in different biological breast cancer phenotype [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2014, 36(9): 671-676. [刘艳, 张霄蓓, 余峰, 等. 新辅助化疗前后 Ki-67 的表达改变在预测不同分子分型乳腺癌化疗疗效中的作用 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(9): 671-676.]
- [13] Ni XJ, Zhang XL, Ou-Yang QW, et al. An elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts favorable response and prognosis in locally advanced breast cancer following neoadjuvant chemotherapy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111886.
- [14] Ji H, Xuan Q, Yan C, et al. The prognostic and predictive value of the lymphocyte to monocyte ratio in luminal-type breast cancer patients treated with CEF chemotherapy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 34881-34889.