



NLR和PLR对局部晚期宫颈癌病人接受根治性放疗预后评估的价值

张余飞, 刘云琴, 臧春宝, 尹琨

引用本文:

张余飞,刘云琴,臧春宝,尹. NLR和PLR对局部晚期宫颈癌病人接受根治性放疗预后评估的价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(12): 1686–1689.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.12.015>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

动态监测NLR、PLR变化与晚期肺腺癌一线化疗疗效及预后关系

Relationship between dynamic monitoring NLR and PLR, and efficacy of first-line chemotherapy and prognosis of advanced lung adenocarcinoma

蚌埠医学院学报. 2020, 45(11): 1486–1490 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.11.009>

乳腺癌病人术前炎性指标与临床病理特征的相关性分析

Correlation analysis of preoperative inflammatory indicators and clinicopathological features in breast cancer patients

蚌埠医学院学报. 2021, 46(9): 1208–1211,1215 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.09.014>

血小板淋巴细胞比值、中性粒淋巴细胞比值与胆源性急性胰腺炎病人预后的关系

Relationship between platelet to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio and prognosis of patients with biliogenic acute pancreatitis

蚌埠医学院学报. 2022, 47(7): 897–900 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.07.014>

不同指标对重症急性胰腺炎病人合并感染的早期预测价值分析

Predictive analysis of different biochemical indicators in the assessment of severe acute pancreatitis complicated with infection

蚌埠医学院学报. 2022, 47(12): 1643–1646 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.12.006>

PLR和PNI联合评分预测胃癌预后的评估价值

Value of PLR combined with PNI score in predicting the prognosis of gastric cancer

蚌埠医学院学报. 2022, 47(9): 1199–1203 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.09.011>

NLR 和 PLR 对局部晚期宫颈癌病人接受根治性放疗预后评估的价值

张余飞, 刘云琴, 臧春宝, 尹 琍

[摘要] **目的:** 分析外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)在接受根治性放疗的宫颈癌病人预后评估中的意义。**方法:** 回顾性分析 125 例接受根治性放疗局部晚期宫颈癌病人。NLR 和 PLR 在外照射结束后(内照射前)计算,分析 NLR 和 PLR 与病人生存、复发情况的相关性以及临床因素的相关性。**结果:** 外照射结束后 NLR 和 PLR 中位值为 2.62、114;选取 NLR = 2.62 和 PLR = 114 分别作为截断值。单因素和多因素分析结果显示,国际妇产科联盟分期、外照射结束后 NLR 值和 PLR 值是影响宫颈鳞癌病人总生存时间和无病生存率的独立危险因素($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。**结论:** 炎症标志 NLR 和 PLR 是监测根治性放疗病人的治疗反应和评估预后的良好指标。

[关键词] 宫颈肿瘤;中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值

[中图分类号] R 737.3 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.12.015

Prognostic value of NLR and PLR in patients with locally advanced cervical cancer undergoing definitive chemoradiotherapy

ZHANG Yu-fei, LIU Yun-qin, ZANG Chun-bao, YIN Li

(Department of Radiation Oncology, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei Anhui 230031, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the prognostic significance of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio(PLR) in patients with cervical cancer receiving definitive chemoradiotherapy. **Methods:** One hundred and twenty-five patients with locally advanced cervical cancer who received definitive chemoradiotherapy were analyzed retrospectively. NLR and PLR were calculated after external irradiation (before internal irradiation), and the correlation of NLR and PLR with survival, recurrence, and clinical factors were analyzed. **Results:** After external irradiation, the median values of NLR and PLR were 2.62 and 114, respectively, and NLR = 2.62 and PLR = 114 were selected as cut-off values. By means of univariate and multivariate analysis, the results showed that the International Federation of Gynaecology and Obstetrics staging, NLR, and PLR were independent risk factors for overall survival and disease-free survival in patients with cervical squamous cell carcinoma after external irradiation ($P < 0.01$ and $P < 0.05$). **Conclusions:** The inflammatory markers including NLR and PLR can be a new method for monitoring the treatment response and prognosis of definitive chemoradiotherapy patients.

[Key words] cervical squamous cell neoplasms; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio

[收稿日期] 2021-07-06 [修回日期] 2022-09-16

[作者单位] 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院西区) 肿瘤放疗科,安徽 合肥 230031

[作者简介] 张余飞(1992-),男,硕士,住院医师。

[通信作者] 刘云琴,副主任医师。E-mail:liuyunq@163.com

浸润性宫颈癌的发病率和死亡率在逐年稳步下降,但宫颈癌仍然是全球女性第三大恶性肿瘤,每年约有25万病人死于这种疾病^[1]。早期的主要治疗

[9] YOUSSEF A, MARGARITO E, CAPPELLI A, et al. Two- and three-dimensional transperineal ultrasound as a complementary tool for the management of vaginal hematomas[J]. Ultrasound Obst Gynecol, 2019, 53(2):272.

[10] HOLLÓ G. Valsalva maneuver and peripapillary oct angiography vessel density[J]. J Glaucoma, 2018, 27(7):e133.

[11] 朱静,甘会书,黄立. 经会阴实时三维超声在探查子宫位置形态与女性盆底功能障碍性疾病相关性中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(10):100.

[12] 张靖,王佳佳,肖蕾,等. 实时三维盆底超声评估不同分娩方式对产后女性肛提肌裂孔的影响[J]. 蚌埠医学院学报,

2019, 44(4):509.

[13] 蒋维,韩炜,刘维红,等. 孕产期盆底功能训练指导对盆腔脏器脱垂的发病率及电刺激治疗效果的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(3):342.

[14] 喻世莉,李毅,王茹. Prolift 盆底重建术治疗盆腔器官脱垂的临床疗效观察[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(12):82.

[15] 赵春桃,陆海永,王义成,等. 盆底功能障碍病人肛提肌裂孔的三维超声检查结果分析[J]. 山东医药, 2018, 57(7):49.

(本文编辑 刘璐)

方法是手术或放射治疗。如今,对宫颈癌进展或复发的预测主要是采用术前肿瘤分期和术后病理学因素,如淋巴结状态、组织学分级和浸润深度等^[2]。实际上,不能将这些病理学预后因素用于晚期肿瘤病例的预后预测,因为治疗是同时进行化学疗法而非手术^[3-4]。尽管临床分期是术前预后的重要指标,但临床分期往往不准确,特别是在肿瘤分期晚期的情况下^[4-5],因此,需要一种无创且易于使用的检测来评估宫颈癌的生存率和预后^[6]。炎症是肿瘤微环境的关键特征,在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移中起着核心作用^[7-8]。由于临床上很容易测量炎症的血液学指标,使用中性粒细胞、血小板和淋巴细胞计数的综合指数以中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)形式存在,已被证实可能与许多类型的癌症的预后有关,包括卵巢癌^[9]、肺癌^[10-11]、子宫内膜癌^[12]等,然而,它们在宫颈癌病人预后评估中的作用尚待确定。考虑到先前研究中小样本量的局限性,对这些标志物与癌症临床特征的关联进行全面分析将有助于确立其治疗宫颈癌的潜力。本研究的目的是评估接受根治性放疗的局部晚期宫颈癌病人的治疗前后 NLR 和 PLR 的变化对预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析了 2012-2015 年初次在我院接受治疗的 452 例宫颈癌病人,按照纳入及排除标准严格筛选后,共 125 例入选,病人均具有完整的临床病历资料、病理资料及随访资料。纳入标准:(1)均经过 2 位妇瘤科临床主任医师妇科检查,并经病理医生根据国际妇产科学联合会(FIGO)分期(2009)进行评估确诊宫颈鳞癌;(2)初次在我院治疗;(3)均在根治性放疗外照射结束前 1 周内采集外周血,测定中性粒细胞计数、血小板计数和淋巴细胞计数,并计算出 NLR 和 PLR 的数值;(4)随访资料真实可靠。排除标准:(1)入院后选择手术或新辅助化疗;(2)病理类型为非鳞状细胞癌细胞;(3)治疗前后 2 周内发生感染性疾病;(4)治疗前后及治疗过程中使用过抗菌药物及抗结核药物治疗;(5)合并其他肿瘤;(6)严重肝肾功能损害、自身免疫性疾病、血栓及出血性疾病;(7)随访资料缺失。

1.2 血样收集 所有病人外照射前和内照射前均进行血常规检查,空腹采集外周静脉血 5 mL 放置在真空抗凝管内送我院检验科,分别检验白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细

胞计数,治疗前鳞状细胞抗原等,并计算出外照射结束后 NLR 和 PLR,统计所有病人的 NLR 和 PLR 数值及变化,分别以中位值为最佳临界值,根据此值将病人分为 NLR 高比值组、NLR 低比值组和 PLR 高比值组、PLR 低比值组。

1.3 宫颈癌的诊断 妇科检查:对怀疑宫颈鳞癌的病人应先行妇科检查,依据妇科检查的结果,根据 FIGO 2009 分期进一步明确临床分期,从而指导作出正确的治疗方案。妇科检查由 2 名副主任医师职称以上的妇科医生进行。

1.4 治疗方法 本研究选取的均为行调强放疗治疗的局部晚期宫颈鳞癌病人,放疗的体积依照放射影像学确定的原发肿瘤的位置及淋巴结状态而定。采用调强放疗或容积调强放疗方案:设备为医科达公司的直线加速器。病人均采用仰卧位体膜固定,采用 CT 扫描,层距和层厚为 2.5 mm,扫描范围示肿瘤生长部位而定。以碘佛醇-320 造影剂增强扫描。将 CT 扫描数据通过网络传输系统送达治疗计划系统。

根据妇科检查以及影像学情况确定肿瘤靶区(GTV),以宫颈癌直接扩散和淋巴结转移途径确定临床靶区(CTV)。外照射的治疗靶区需要包括子宫体、宫颈、宫旁、阴道(下界距离肿瘤至少 3 cm)和相应的淋巴引流区。如手术或影像学检查未发现阳性淋巴结,照射范围需包括髂外淋巴结、髂内淋巴结、闭孔淋巴结和骶前淋巴结引流区。如淋巴结转移的风险较大(如肿瘤体积 ≥ 4 cm 或 II B 期以上或真骨盆内有可疑/确定淋巴结转移),照射范围还要包括髂总淋巴结。如病变已侵犯阴道下 1/3,双侧腹股沟淋巴结也应包括在照射范围内。以 CTV 外放一定距离(0.5~1.5 cm)形成计划靶区(PTV)。放疗剂量:45~50 Gy/1.8~2 Gy/5~6 周,靶区内剂量均匀性在 $\pm 5\%$ 范围内,同时评估危及器官,如直肠、乙状结肠、膀胱、小肠、髌骨、骶尾骨、耻骨、股骨头、股骨颈等后装腔内放疗的治疗计划系统一般情况下每周 1~2 次,每周“A”点剂量在 5~10 Gy,“A”点总剂量在 35~45 Gy,整个疗程体外加腔内放疗剂量因临床分期、肿瘤大小的不同而异,一般总剂量在 75~90 Gy。直肠、膀胱国际辐射单位与测量委员会(ICRU)参考点剂量限制在 A 点处方剂量的 60%~70%,最高不能超过 80%,超量者可考虑减少驻留点或降低处方剂量。

1.5 疗效评定 所有病人放疗前后均由 2 位以上妇科肿瘤医生检查了解宫颈肿块及宫旁情况,全部

病人在放疗前后均根据 CT 检查或盆腔核磁共振检查进行放射治疗后疗效的判定,根据采用实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1):瘤体最长径总和,全部病灶消失维持4周为完全缓解(CR);缩小超过30%维持4周为部分缓解(PR);增加20%为疾病进展(PD);非PR或PD为病情稳定(SD)。有效率为完全缓解加部分缓解(CR+PR)。

1.6 随访方法 随访方式包括:门诊复查、电话随访。出院后第1个月行门诊复查,以后每3个月门诊复查1次,超过2年后每6个月门诊复查1次,复查的项目包括血常规、鳞状细胞癌抗原、B超检查,并行妇科检查,根据复查结果必要时行CT及MRI检查等,严重者收住入院。最后随访日为2020年4月30日,中位随访时间为17.8个月,总生存时间(OS)为从放疗日期至死亡或随访结束日。无病生存率(PFS)为从放疗日期至确诊复发日期,复发的诊断以影像学检查(CT、MRI、PET-CT等)发现复发或转移病灶为准。

1.7 统计学方法 采用 t 检验、 χ^2 检验、生存分析(Kaplan-Meier法)与多因素Cox回归模型分析。

2 结果

2.1 一般资料 在125例宫颈鳞癌病人中,ⅡB期60例,Ⅲ期40例,Ⅳ期25例,平均年龄52岁。18例病人因有化疗禁忌仅行单纯放疗治疗,107例行同步放化疗。外照射结束后NLR和PLR中位值为2.62和114;选取NLR=2.62和PLR=114分别作为截断值进行分组,各组年龄、FIGO分期等一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。

2.2 高、低NLR和PLR组与疗效的相关性 根据RECIST1.1评定标准评估放疗治疗的疗效,CR 50例,PR 65例,SD 10例,将125例宫颈鳞癌病人分为有效组(CR+PR)及无效组(SD+PD),单因素分析结果显示治疗前鳞状细胞抗原水平与放疗疗效无相关性($P>0.05$),NLR和PLR与放疗疗效有关($P<0.01$);按FIGO分期分层,ⅢA~ⅣB期病人NLR与放疗疗效有相关性($P<0.01$)(见表2)。

2.3 治疗前NLR和PLR与宫颈癌预后的关系 选择年龄、肿瘤分期(FIGO分期)、NLR、PLR、鳞状细胞抗原作为影响宫颈鳞癌病人预后的因素。单因素分析显示,肿瘤分期(FIGO分期)、NLR及PLR、放疗方式均对宫颈癌放疗病人的生存时间影响有统计学意义($P<0.05\sim P<0.01$)(见表2)。Cox比例风险回归模型多因素分析显示,NLR和PLR对预后

评估价值较高($HR=1.179,95\%CI=1.068\sim 1.302,P<0.01$; $HR=1.003,95\%CI=1.001\sim 1.005,P<0.05$)。

表1 按NLR及PLR分组的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

分组	年龄/岁	鳞状细胞抗原/ (ng/mL)		治疗方式		肿瘤直径/cm		FIGO分期	
		<10.5	≥10.5	单纯放疗	同步放化疗	<4	≥4	ⅡB	ⅢA~ⅣB
NLR									
≥2.62	52.35±10.5	7.51±2.83	12	65	28	49	38	39	
<2.62	51.15±15.8	6.95±2.87	6	42	19	29	22	26	
t	0.47	1.07		0.23*		0.13*		0.15*	
P	>0.05	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	
PLR									
<114	52.35±10.5	7.51±2.83	12	65	28	49	38	39	
≥114	51.15±15.8	6.95±2.87	6	42	19	29	22	26	
t	0.47	1.07		0.23*		0.13*		0.15*	
P	>0.05	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

*示 χ^2 值

表2 OS的单因素和多因素生存分析情况

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(<45岁 vs >45岁)	1.290(0.772~2.155)	>0.05	1.491(0.871~2.554)	>0.05
FIGO分期 (ⅡB vs ⅢA~ⅣB)	2.377(1.570~3.599)	<0.01	1.464(0.910~2.355)	>0.05
NLR(>2.62 vs ≤2.62)	2.681(1.781~4.035)	<0.05	1.179(1.068~1.302)	<0.01
PLR(>114 vs ≤114)	1.772(1.083~2.914)	<0.05	1.003(1.001~1.005)	<0.05
鳞状细胞癌抗原(>10.5 vs ≤10.5 ng/mL)	1.345(0.851~2.125)	>0.05	1.243(0.782~1.976)	>0.05
治疗方式(单纯放疗 vs 根治性放疗)	1.675(1.109~2.530)	<0.05	1.509(0.969~2.350)	>0.05

3 讨论

炎症在癌变和肿瘤进展中的作用已得到公认,并且炎症与癌症发展之间的联系在过去几年中引起了研究者的极大兴趣。淋巴细胞和中性粒细胞是宿主免疫力的重要组成部分,而这类细胞的减少会导致肿瘤免疫力紊乱^[13]。目前认为PLR不仅可以作为肿瘤预后判断指标,而且可以作为癌症炎症程度的测量指标及疾病诊断的可靠指标^[14-15],我们的研究同样发现PLR可能作为接受根治性放疗的宫颈癌病人OS和PFS的独立预测指标。

先前的研究已经探索了NLR作为宫颈癌进展的可预测因素的潜力^[4,6]。最近,一项荟萃分析结果显示,在亚组分析中,NLR是宫颈癌的阴性预测因子^[16]。尽管这项荟萃分析涵盖3729例病人,但也存在一些局限性。首先,在每项研究中定义升高

的 NLR 的临界点并不统一,这可能导致异质性。第二,个别研究的治疗方法和随访期不统一,NLR 截断值的选取方法不统一,有中位值、四分位值及均值或者 ROC 分析等。这些差异也可能是异质性的潜在来源^[8]。另外本研究结果多因素分析显示 FIGO 分期(ⅡB vs ⅢA ~ ⅣB)及治疗方式(单纯放疗 vs 根治性放疗)对预后没有影响,可能系临床 FIGO 分期经常被证明是不准确的,特别是在分期较晚的情况下^[4-5]。其次,本文队列规模有限,可能导致潜在的选择偏差并影响结果。鉴于这些原因,应精心设计更多的研究并确认我们的结果。本研究中,我们研究结果表明外照射结束后 NLR 和 PLR 与放疗有效率、病人预后相关,并对 OS 和 PFS 具有独立的预后价值。这些结果表明,NLR 和 PLR 可以作为预测临床结局的指标,并可以尝试改善与临床结局相关的病人风险分层,并有助于预测宫颈癌的发展及其进展。

我们的研究中还存在一些局限性。首先,这是一项回顾性研究,它依赖于准确的文档,并且已知这样的设计容易出现一定程度的选择偏见,因此存在召回偏见的可能性。第二,生存分析的队列规模有限;从这项研究中完全排除选择偏见的可能性是不可行的。

总而言之,NLR 和 PLR 在根治性放疗过程中可评估宫颈癌病人的预后,可能是监测根治性放疗病人的治疗反应和预后的一种新方法,未来可能纳入病人的特定治疗计划中。还需要进一步的研究来确定 NLR 和 PLR 与肿瘤浸润性淋巴细胞的相关性,以及如何在放疗期间和之后的放疗中确定免疫肿瘤药物的前期纳入。在将这种方法统一并应用于常规临床研究之前,非常需要进行前瞻性研究,我们的结果应在精心设计的研究中得到证实。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1):7.
- [2] DENG Q, LONG Q, LIU Y, *et al.* Prognostic value of preoperative peripheral blood mean platelet volume/platelet count ratio (MPV/PC) in patients with resectable cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1282.
- [3] KONG TW, RYU HS, KIM SC, *et al.* Asian Society of Gynecologic Oncology International Workshop 2018 [J]. *J Gynecol Oncol*,

2019, 30(2):e39.

- [4] PRABAWA IPY, BHARGAH A, LIWANG F, *et al.* Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictive value of hematological markers in cervical cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(3):863.
- [5] SEHNAL B, SLÁMA J, KMONÍČKOVÁ E, *et al.* The changes in FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri [J]. *Ceska Gynekol*, 2019, 84(3):216.
- [6] HUANG H, LIU Q, ZHU L, *et al.* Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):3284.
- [7] YANG L, YANG Y, MENG M, *et al.* Identification of prognosis-related genes in the cervical cancer immune microenvironment [J]. *Gene*, 2021, 766:145119.
- [8] KHORRAMI S, ZAMANI H, HASANZADEH M, *et al.* Association of a genetic variant in interleukin-10 gene with increased risk and inflammation associated with cervical cancer [J]. *Gene*, 2022, 807:145933.
- [9] WANG N, LI C, YANG Y, *et al.* The use of platelet/lymphocyte ratio and cancer antigen 125 combined with magnetic resonance diffusion-weighted imaging in diagnosis of recurrent ovarian cancer and neuropathic pain [J]. *World Neurosurg*. 2021; 149:502.
- [10] 李曦颖, 黄礼年. 动态监测 NLR、PLR 变化与晚期肺腺癌一线化疗疗效及预后关系 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(11):1486.
- [11] 武倩, 马燕粉, 种朝阳, 等. 肿瘤标志物和炎性指标物联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(12):1678.
- [12] MATSUBARA S, MABUCHI S, TAKEDA Y, *et al.* Prognostic value of pre-treatment systemic immune-inflammation index in patients with endometrial cancer [J]. *PLoS One*, 2021, 16(5):e0248871.
- [13] HU W, YU J, HUANG Y, *et al.* Lymphocyte-related inflammation and immune-based scores predict prognosis of chordoma patients after radical resection [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2):444.
- [14] 乐翔, 胡可义, 陈仁富. 血管内皮生长因子及中性粒细胞与淋巴细胞比值在膀胱癌中的临床意义 [J]. *徐州医科大学学报*, 2022, 40(8):575.
- [15] 毛红森, 王号号, 韩正祥, 等. 炎症因子评分对小细胞肺癌预后的辅助评估价值 [J]. *徐州医科大学学报*, 2021, 41(1):6.
- [16] XU Z, XU W, CHENG H, *et al.* The prognostic role of the platelet-lymphocytes ratio in gastric cancer: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e163719.

(本文编辑 刘梦楠)