

DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201502011

· 论 著 ·

术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与 喉癌患者预后的关系

钟启宝¹,张海林²,杨 明¹,刘 平¹,易恩欢¹,杨巖芳¹

(1. 长沙市第三医院 耳鼻咽喉头颈外科,湖南 长沙 410015;2. 湖南省肿瘤医院 头颈外科,湖南 长沙 410013)

摘 要: **目的** 初步探讨术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)与喉鳞状细胞癌患者预后的关系。**方法** 回顾性分析 2007 年 1 月~2008 年 12 月湖南省肿瘤医院头颈外科收治的经手术治疗的 208 例喉鳞状细胞癌患者的临床资料,根据患者术前外周静脉血 NLR 分为低 NLR 组(NLR≤3.2)共计 132 例和高 NLR 组(NLR >3.2)76 例,比较两组患者的 5 年生存率,分析两组患者临床病理因素与总生存时间之间的关系。**结果** 两组患者年龄、性别方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而在组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤原发部位、T 分级方面比较,差异均具有统计学意义(P 均 <0.05);低 NLR 组和高 NLR 组喉癌患者的 5 年生存率分别为 86.8% 和 56.7%,差异均具有统计学意义($P<0.01$)。两组患者 5 年生存率与肿瘤部位、组织分化程度、T 分级、N 分级及临床分期呈正相关($P<0.05$)。组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤原发部位、T 分级、NLR >3.2 是喉癌患者的独立预后因素。**结论** 术前高 NLR 是影响喉癌患者术后生存率的单独危险因素,术前 NLR >3.2 提示喉癌患者预后不良。

关 键 词: 喉鳞状细胞癌;中性粒细胞/淋巴细胞比值;预后
中图分类号: R739.65 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-1520(2015)02-0124-04

Relationship between preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma

ZHONG Qi-bao, ZHANG Hai-lin, YANG Ming, LIU Ping, YI En-huan, YANG Yi-fang
(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The 3rd Hospital of Changsha City, Changsha 410015, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship between preoperative neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma. **Methods** Clinical data of 208 patients with laryngeal squamous cell carcinoma hospitalized in our department from Jan 2007 to Dec 2008 were analyzed retrospectively. According to the preoperative NLR, the patients were divided into low NLR group (NLR≤3.2) ($n=132$) and high NLR group (NLR >3.2) ($n=76$). Clinicopathological parameters and 5-year survival rates were compared between the two groups. **Results** The differences in primary tumor site, differentiation, T stage and N stage between the two groups were statistically significant (all $P<0.05$). But the differences in patients' gender and age were insignificant ($P>0.05$). The overall 5-year survival rates of the low and high NLR groups were 86.8% and 56.7% respectively with statistically significant difference ($P<0.01$). Univariate analysis revealed differences of 5-year survival rates between the two groups concerning primary tumor site, differentiation, T stage, and N stage (all $P<0.05$). Primary tumor site, differentiation, T stage, N stage and NLR >3.2 were independent prognostic factors in this tumor. **Conclusions** Preoperative high neutrophil/lymphocyte ratio may predict poor prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma. Preoperative NLR >3.2 is an independent prognostic factor in laryngeal squamous cell carcinoma.

Key words: Laryngeal squamous cell carcinoma; Neutrophil/lymphocyte ratio; Prognosis

喉癌是头颈部常见恶性肿瘤之一,每年新发病

例数占全世界所有恶性肿瘤新发病例的 1%,严重危害着人类的健康^[1]。目前,治疗喉癌的主要方法以手术为主,辅以放疗和化疗等综合处理。临床发现许多因素影响喉癌患者的预后,近几年的研究发

作者简介:钟启宝,男,硕士,主治医师。
通信作者:张海林,Email:13787289147@163.com

现外周血中性粒细胞、淋巴细胞,特别是中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)可能与肿瘤的局部形成、生长、复发和预后有着密切的关系,且NLR是肿瘤的独立预后因素,这一点已在食管癌、鼻咽癌、胃癌、结肠癌^[2-5]等肿瘤中得到证实。本研究旨在探讨术前外周血NLR与喉癌患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2007年1月~2008年12月湖南省肿瘤医院头颈外科收治经手术治疗(在彻底切除肿瘤的基础上行喉部分切除术或喉全切除术,保留或重建喉功能)并有完整随访资料的喉鳞状细胞癌患者226例,所有资料经临床医师和病理科医师进行评估、复核,纳入标准:①术后病理诊断证实为喉鳞状细胞癌;②术前无感冒或其他可影响血常规计数结果的疾病;③随访满5年或术后5年内因喉鳞状细胞癌进展死亡。排除因素:①术前伴有重度肝肾功能不全,重度COPD等严重疾病;②围手术期出现可影响生存时间的严重并发症;③未按医嘱进行正规治疗,或者因为复发,再次手术等治疗。结合上述标准,共有208例喉鳞状细胞癌患者纳入本次研究。其中男183例,女25例;年龄46~80岁,平均年龄(50.23±16.29)岁,并根据国际抗癌联盟(UICC)的TNM分级标准(2002年),I期36例、II期87例、III期75例和IV期10例。

1.2 研究分组与研究方法

所有患者均在术前3d内采集外周静脉血,术前外周静脉血NLR介于2.5~4.3之间。根据ROC曲线^[6],同时兼顾敏感性和特异性,以NLR=3.21作为评价的最佳分界点,以此分为术前低NLR组(NLR≤3.2)132例和高NLR组(NLR>3.2)76例。记录两组患者的年龄、性别、肿瘤分型、组织分化程度、淋巴结转移、T分级、临床分期。

1.3 随访

通过电话或邮件督促患者按时随访,随访时间从手术日期起至2013年12月(或死亡日)为止(随访时间为60~84个月),其中12例患者失访。随访计划为术后第1年每3个月随访1次,第2~5年每半年随访1次,第5年后每年随访1次。随访项目包括专科门诊、纤维喉镜、部分患者同时行胃镜和/或纤维支气管镜、胸部X线、喉部CT或MRI等检

查,并详细记录于个人档案。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对所得数据进行统计学分析,根据ROC曲线,确定NLR的临界值。对服从正态分布的计量资料采用两独立样本的t检验,计数资料采用 χ^2 检验。生存分析采用Life-Table法计算累积生存率和Kaplan-Meier法Log-rank检验比较两组患者的总生存率,进行单因素分析,对单因素分析具有统计学意义的临床因素,通过变量逐步引入的方法进入Cox比例风险回归模型分析,以确定影响预后的独立因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 高NLR组和低NLR组临床病理因素比较

两组患者在年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者在组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤分型、T分级方面比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果见表1。

表1 高NLR组和低NLR组的临床病理特征比较				
临床因素	例数	高NLR组 (NLR>3.2)	低NLR组 (NLR≤3.2)	P
性别				
男	183	65	118	0.425
女	25	11	14	
年龄(岁)				
<60	112	36	76	0.064
≥60	96	40	56	
肿瘤分型				
声门上型	68	33	35	0.021
声门型	125	36	89	
声门下型	15	7	8	
分化程度				
高分化	67	16	51	0.009
中、低分化	141	60	81	
T分级				
T1、T2	150	41	109	0.003
T3、T4	58	35	23	
N分级				
-	116	33	83	0.006
+	92	43	49	
临床分期				
I、II	123	25	98	0.001
III、IV	85	51	34	

2.2 喉癌患者5年生存率的单因素分析

根据喉鳞状细胞癌的临床病理特征的单因素分析喉癌患者5年生存率与肿瘤分型、组织分化程度、T分级、N分级及临床分期呈正相关($P<0.05$)。具体结果见表2。

表 2 影响喉癌患者 5 年生存率的临床病理特征单因素分析 [例(%)]

临床因素	例数	5 年生存数(生存率)	P
性别			0.637
男	183	143(78.6)	
女	25	22(88.3)	
年龄(岁)			0.816
<60	112	95(84.5)	
≥60	96	76(79.6)	
肿瘤分型			0.012
声门上型	68	48(70.6)	
声门型	125	115(92.3)	
声门下型	15	9(65.6)	
分化程度			0.019
高分化	67	61(91.2)	
中、低分化	141	102(72.3)	
T 分级			0.025
T1、T2	150	129(86.5)	
T3、T4	58	40(69.3)	
N 分级			0.008
-	116	104(89.6)	
+	92	60(65.7)	
临床分期			0.028
I、II	123	107(86.7)	
III、IV	85	60(70.3)	

2.3 低 NLR 组和高 NLR 组的 5 年生存率比较

本组患者 208 例,总体 5 年生存率 82.7%(172/208)。其中低 NLR 组 132 例,总体 5 年生存率 86.8%(114/132);高 NLR 组 76 例,总体 5 年生存率 56.7%(43/76),经 Log-rank 检验比较其生存曲线,差异具有统计学意义($P<0.01$),见图 1。

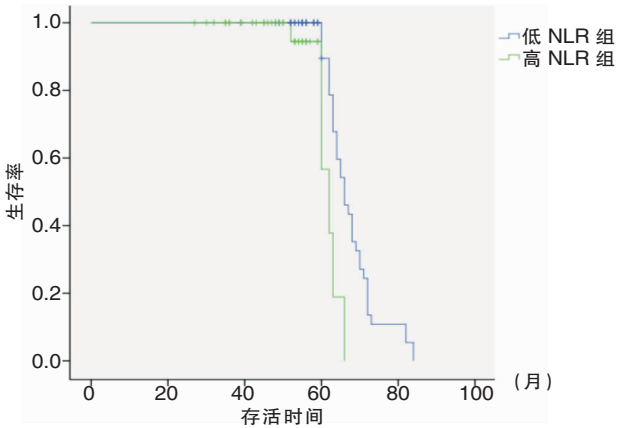


图 1 低 NLR 组与高 NLR 组的生存曲线图

2.4 预后因素的 Cox 回归分析

将影响患者预后的临床病理资料参数,包括肿瘤分型、组织分化程度、淋巴结转移、T 分级、N 分级、临床分期和 NLR 引入 Cox 风险比例模型。Cox 回归分析显示:NLR > 3.2 是喉鳞状细胞癌患者的独立预后因素。具体结果见表 3。

表 3 影响喉鳞状细胞癌患者预后的临床病理特征 Cox 回归分析

因素	相对危险率	95% 置信区间	P
肿瘤分型	1.918	1.352,4.025	0.005
分化程度	2.625	1.458,4.723	0.001
T 分级	1.835	1.241,2.963	0.027
N 分级	4.711	1.695,5.008	0.003
临床分期	1.257	1.336,3.625	0.035
NLR > 3.2	2.336	1.007,4.532	0.004

3 讨论

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤,其发病率占全身恶性肿瘤的 5.7%~7.6%,且近年来有明显上升的趋势。目前的治疗以手术为主的、化疗和放疗等综合治疗,总的生存率有不少提高,但同时考虑到治疗方式的选择将影响患者的生存率和生存质量,喉癌的治疗方式需要个性化。因此,探讨影响喉癌术后生存和预后的最为密切的临床和病理因素,并建立喉鳞癌的预后模型,为喉癌患者的预后评估以及个体化治疗提供依据,改善患者的预后,显得尤为重要。

早在 1863 年 Rudolf Virchow 就发现白细胞存在于肿瘤组织之中,并指出炎症和肿瘤之间存在某种联系,他同时提出“在肿瘤或其周围组织中的慢性炎性反应引起的淋巴细胞浸润是肿瘤发生的根本原因”。随着肿瘤细胞学和分子生物学的发展,人们对于肿瘤和炎性因子的关系有了更加深入的了解。相关研究发现,炎性因子可能通过以下两方面影响肿瘤的生物学行为。一方面中性粒细胞可以产生很多促肿瘤生长因子(如血管内皮生长因子)、一些蛋白酶(如组织抑制蛋白)以及其他的细胞活素^[7],可以促进肿瘤微环境的形成。术前中性粒细增加或淋巴细胞的减少会抑制淋巴因子激活的杀伤细胞的功能,增加肿瘤的生长和转移的倾向。而另外一方面,机体对于肿瘤的免疫反应是由淋巴细胞决定的,本来原发肿瘤中浸润性淋巴细胞增多,能够刺激机体产生抗肿瘤的免疫反应,是肿瘤预后较好的一个预测因子^[8],但机体的炎性细胞更倾向于促进肿瘤生长、进展和抑制机体的免疫反应(导致淋巴细胞的减少)。于是 NLR 被认为是一个促瘤性炎性反应和抗癌性炎性反应的平衡指标,NLR 的高低一定程度上反映了机体对肿瘤免疫反应的状况,患者 NLR 升高意味着中性粒细胞的相对增高或淋巴细胞的减少,从而使得肿瘤向浸润、侵袭、预后差的方向发展。

既往的临床和基础研究均发现,单因素分析性别、组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤分型、T 分级、临床分期都能提示肿瘤的恶性程度和预后。本研究发现:高 NLR 组(>3.2)与低 NLR 组($\text{NLR} \leq 3.2$)比较,组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤分型、T 分级、临床分期均有差别,但在年龄和性别方面无差别。并且生存率比较,高 NLR 组的 5 年生存率(56.7%)明显低于低 NLR 组的 5 年生存率(86.8%),表明喉癌高 NLR 组预后不佳。Cox 回归分析提示:喉鳞状细胞癌患者术前 NLR 是独立的预后因素。

术前外周血细胞检查,是一项简单、方便、低廉、必须的常规检查,结合 NLR 的数值,对制定个性化治疗方案,包括手术方式的选择、术后放化疗等的选择,评估患者的预后,提供较多的帮助。NLR 在胃癌、结肠癌、鼻咽癌等恶性肿瘤中被认为是一个对肿瘤复发、预后评估的简单"有效"可重复性强的预测因子。但是目前国内外尚无 NLR 在喉癌中的报道。尽管本研究发现术前外周血 NLR 是一种很好的喉癌患者预后预测指标,但 NLR 与喉癌临床病理特征的关系,NLR 与喉癌预后的关系,以及 NLR 临界值的选择,需要大样本量、多中心研究等进一步证实。

参考文献:

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007[J].

CA Cancer J Clin, 2007,57(1):43-46.

- [2] Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F, et al. Elevated Preoperative Neutrophil:Lymphocyte Ratio as a Predictor of Postoperative Disease Recurrence in Esophageal Cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2011,18(12):3362-3369.
- [3] An X1, Ding PR, Wang FH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma [J]. Tumour Biol, 2011,32(2):317-324.
- [4] Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer [J]. Gastric Cancer,2010,13(3):170-176.
- [5] Wang Z, Ma JP, Lin JW, et al. The relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and prognosis of colorectal cancer[J]. Dig Oncol (electronic version), 2013,3(4):246-250.
- [6] Rücker G, Schumacher M. Summary ROC curve based on a weighted Youden index for selecting an optimal cutpoint in meta-analysis of diagnostic accuracy [J]. Stat Med, 2010,29(30):3069-3078.
- [7] Strieter RM, Burdick MD, Mestas J, et al. Cancer CXC chemokine networks and tumour angiogenesis [J]. Eur J Cancer,2006,42(6):768-778.
- [8] Ohtani H. Focus on TILs:prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer [J]. cancer Immun, 2007,7:4.

(修回日期:2015-01-01)

· 消息 ·

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》2015 年征订启事

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》是中华人民共和国教育部主管、中南大学主办、中南大学湘雅医院承办、国内外公开发行的医学学术性期刊。本刊以耳鼻咽喉颅底外科工作者为主要读者对象,重点报道耳鼻咽喉颅底外科领域内领先的科研成果、基础理论研究及先进的临床诊疗经验。本刊设有论著、短篇论著、临床报道、经验交流、技术与方法、病案报道、综述等栏目。本刊为双月刊,定价12.00元,全年72.00元,全国各地邮局均可订阅,邮发代号42-171。本刊编辑部可免费为读者代办邮购。通讯地址:湖南省长沙市湘雅路87号中南大学湘雅医院《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》编辑部(湘雅医院内),邮编:410008,投稿网址:<http://www.xyosbs.com>,Email:xyent@126.com,电话(传真):0731-84327469;0731-84327210。欢迎踊跃投稿、积极订阅。