

淋巴细胞与单核细胞比值对宫颈癌患者预后的影响

马苗苗, 古丽米拉木·艾热提, 杨杰, 马玉花, 张泽高, 祁小丽, 普拉提·努尔别克
(新疆维吾尔自治区人民医院, 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要: [目的] 探讨外周血中淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)对宫颈鳞癌患者预后的影响。[方法] 收集 2010~2013 年宫颈鳞状细胞癌患者, FIGO 分期 II B~IV A 期及卡氏评分 ≥ 70 分的 122 例。根据 X-tile 软件确定治疗前 LMR 最佳临界值为 4。[结果] 122 例患者 LMR 范围 1.62~8.51, 平均值为 4.21, 中位值为 4.13。高 LMR 组与低 LMR 组患者的肿块大小和淋巴结转移比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析显示临床分期、淋巴结转移、LMR 水平和治疗方式影响患者总生存期($P < 0.05$)。Cox 多因素分析结果显示, LMR 水平影响患者预后(HR=0.532, 95%CI: 0.132~0.942, $P=0.039$)。[结论] 宫颈鳞癌患者外周血中 LMR 可作为宫颈癌患者预后的预测指标。
关键词: 宫颈癌; 鳞状细胞癌; 淋巴细胞与单核细胞比值; 预后
中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)05-0442-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.05.B013

Association of Lymphocyte and Mononuclear Cell Ratio with Prognosis of Patients with Cervical Cancer

MA Miao-miao, GIMIRA Hayrat, YANG Jie, MA Yu-hua, ZHANG Ze-gao, QI Xiao-li, Pulat · Nurbek
(People's Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

Abstract: [Objective] To investigate the association of lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in peripheral blood with the prognosis of cervical cancer patients. [Methods] From 2010 to 2013, 122 cases of cervical squamous cell carcinoma were enrolled in the study. Patients had FIGO stages II B~IV A and Karnofsky score ≥ 70 . According to the X-tile software, the optimal cutoff value of LMR before treatment was determined as 4. [Results] The LMR of 122 patients ranged from 1.62 to 8.51 with an average of 4.21 and a median of 4.13. The tumor size and lymph node metastasis in patients with high LMR and low LMR were statistically significant ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that clinical stage, lymph node metastases, LMR levels, and treatment modalities were associated with overall survival of patients ($P < 0.05$). Cox multivariate analysis showed that the level of LMR was an independent predictive factor for the prognosis of patients (HR=0.532, 95%CI: 0.132~0.942, $P=0.039$). [Conclusion] LMR in peripheral blood can be used as a predictor of prognosis of patients with cervical squamous cell carcinoma.
Subject words: cervical cancer; squamous cell carcinoma; lymphocyte and monocyte ratio; prognosis

近些年来同步放化疗的应用, 宫颈癌患者生存率有所改善, 但仍有部分患者由于肿瘤局部复发和远处转移预后较差^[1]。研究表明, 肿瘤细胞和炎性细胞能够分泌一系列炎性介质、细胞因子, 促进肿瘤增殖和转移, 影响患者预后^[2]。外周血中淋巴细胞与单

核细胞比值 (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR) 是重要的炎性评价指标, 且与多种肿瘤预后相关^[3]。本研究通过收集宫颈鳞癌患者临床资料, 比较 LMR 水平对预后影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 1 月至 2013 年 2 月间收住我院的

基金项目: 新疆少数民族科技人才特殊培养计划(2016D0230)
通信作者: 杨杰, 科主任, 主任医师, 本科; 新疆维吾尔自治区人民医院放疗二科, 新疆乌鲁木齐市天山区天池路 91 号(830001), E-mail: 13579879118@163.com
收稿日期: 2018-03-14; **修回日期:** 2018-04-12

宫颈癌患者。纳入标准:病理活检证实为宫颈鳞状细胞癌,依据 2009 年国际妇科联盟(FIGO)宫颈癌临床分期标准确定为ⅡB~ⅣA 期,年龄 18~80 岁,卡氏评分 ≥ 70 分,一般情况良好,心、肝、肺、肾功能未见明显异常,无放化疗禁忌证,临床资料完整。

共入组 122 例患者,平均年龄 55.32 ± 9.69 岁。排除标准:既往接受宫颈癌相关治疗、转移性肿瘤和基本资料不全的患者。

1.2 治疗方式

外照射采用盆腔大野适形调强技术,腔内放疗采用铯-252 后装机。模拟定位:扫描层厚 5mm,范围从 T10 至坐骨结节下 5cm。靶区勾画:遵循 ICRU50 及 62 号文件规定的 GTV、CTV。GTV 由肉眼可见肿瘤组成;CTV 靶区包括上阴道、宫旁、盆腔淋巴引流区、骶前区、全部子宫;PTV 在 CTV 周围外放 7~10mm。盆腔外照射剂量为 45~50Gy,后装剂量为 10Gy/次,共 4 次,要求直肠、膀胱最大剂量点小于 A 点剂量的 60%。直肠 V50<50%,膀胱 V50<50%,小肠 V30<50%,小肠最高剂量限制在 50Gy,脊髓最高剂量限制在 45Gy,要求 95% PTV 被处方剂量覆盖。可耐受化疗的患者同步给予顺铂 40mg/m² 静脉滴注,每周 1 次,共化疗 4~6 个周期。

1.3 随访

从治疗确定确诊开始随访,放疗结束后 1 月入院复查,前 2 年每 3 个月复查 1 次,第 3~5 年每 6 个月复查 1 次,第 6 年起每 1 年复查 1 次。随访方式包括住院复查、门诊复查及电话随访。随访至 2018 年 2 月,失访 4 例,随访率为 96.72%,失访患者按死亡计算。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。依据 X-tile 软件^[4]设定 LMR 的界值。计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。采用 Kaplan-Meier 进行生存分析,Log-rank 法检验单因素预后分析,Cox 模型多因素预后分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 LMR 界值的确定

122 例患者治疗前外周血 LMR 在 1.62~8.51 之间,平均值为 4.21 ± 1.65 。依据 X-tile 软件设定界值为 4 (Figure 1)。LMR ≤ 4 为低 LMR,共计 46 例;LMR>4 为高 LMR,共计 76 例。

2.2 LMR 与宫颈癌临床病理特征

宫颈癌患者高 LMR 组与低 LMR 组患者的肿瘤大小($\chi^2=5.567, P < 0.05$)、淋巴结转移($\chi^2=5.438, P = 0.02$)比较差异有统计学意义。不同 FIGO 临床分期 LMR 比较无统计学差异($\chi^2=5.635, P = 0.06$)(Table 1)。

2.3 宫颈癌患者预后因素分析

单因素分析显示,临床分期、淋巴结转移、LMR 和治疗方式是影响宫颈癌患者 5 年生存率因素($P < 0.05$);而不同肿瘤大小、组织类型、病理类型、SCC 水平 5 年生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(Table 2)。

Cox 回归分析结果显示,临床分期(HR=0.471, 95%CI:0.121~0.837)、淋巴结转移(HR=0.351, 95%CI:0.292~0.845)、LMR 水平(HR=0.532, 95%CI:0.132~0.942)和治疗方式(HR=0.328, 95%CI:0.042~

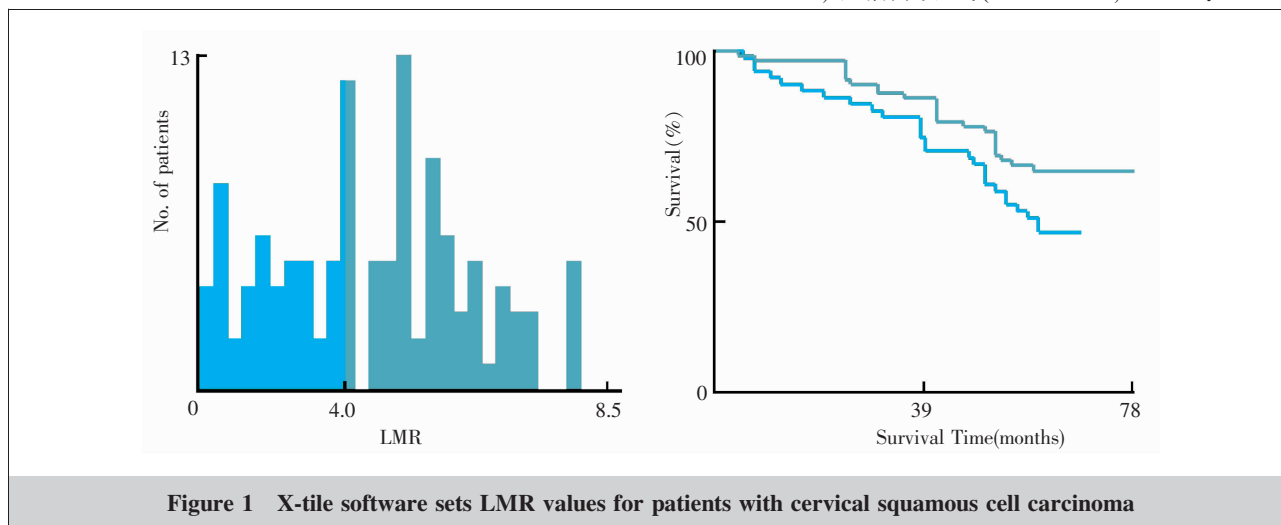


Table 1 Comparison of LMR and clinical characteristics in patients with cervical squamous cell carcinoma

Features		N	High LMR	Low LMR	χ^2	P
Age(years old)	≤54	67	39	28	1.056	0.304
	>54	55	37	18		
Tumor size(cm)	≤4	71	38	33	5.567	0.018
	>4	51	38	13		
Tumor type	Cauliflower	48	30	18	6.288	0.098
	Nodular	50	36	14		
	Hollow	14	6	8		
	Others	10	4	6		
Histologic grade	Well	9	6	3	0.868	0.833
	Moderate	75	45	30		
	Poor	26	18	8		
	Others	12	7	5		
FIGO stage	II b	49	36	13	5.635	0.060
	III a~III b	67	38	29		
	IV a	6	2	4		
SCC	Normal	23	16	7	0.638	0.425
	Abnormal	99	60	39		
Lymph nodes	No	48	36	12	5.438	0.020
	Yes	74	40	34		

0.489)是影响宫颈癌患者预后的重要因素。高 LMR 患者生存期更高($\chi^2=7.266$, $P=0.007$)(Figure 2)。

3 讨 论

大量研究表明,肿瘤微环境对肿瘤细胞的侵袭和转移起到重要的作用^[3]。肿瘤微环境中的炎症反应产生大量的生长因子、细胞趋化因子和各种蛋白水解酶等,利于肿瘤的增殖、侵袭、血管生成,进一步促使肿瘤产生和发展^[5]。已有研究表明,肿瘤与外周血中的炎症细胞之间存在着密切的关系,肿瘤微环境中炎症反应,可以伴随外周血白细胞发生改变,淋巴细胞增多和单核细胞减少^[6]。

淋巴细胞是人体细胞免疫和体液免疫中重要的组成成分,通过介导细胞毒性 T 淋巴细胞死亡和抑制肿瘤细胞

Table 2 Comparison survival and clinical characteristics in patients with cervical squamous cell carcinoma

Features		N	Survival			χ^2	P
			1-year	3-year	5-year		
Age(year old)	≤54	67	97.01	82.09	62.69	0.828	0.363
	>54	55	92.73	67.27	54.55		
Tumor size(cm)	≤4	71	94.37	81.69	63.38	1.337	0.248
	>4	51	96.08	64.71	52.94		
Tumor type	Cauliflower	48	97.92	70.83	58.33	1.093	0.779
	Nodular	50	96.00	80.00	56.00		
	Hollow	14	85.71	78.57	71.43		
	Others	10	90.00	70.00	60.00		
Histologic grade	Well	9	88.89	77.78	55.56	2.595	0.458
	Moderate	75	98.67	78.67	64.00		
	Poor	26	88.46	61.54	46.15		
	Others	12	91.67	75.00	58.33		
FIGO stage	II b	49	100.00	77.55	71.43	12.160	0.002
	III a~III b	67	95.52	77.61	55.22		
	IV a	6	50.00	33.33	0.00		
SCC	Normal	23	91.30	73.91	69.57	1.304	0.253
	Abnormal	99	95.96	75.76	56.57		
Lymph nodes	No	48	100.00	79.17	72.92	6.322	0.012
	Yes	74	91.89	72.97	50.00		
LMR	≤4	46	89.13	56.52	43.48	7.371	0.007
	>4	76	98.68	85.53	68.42		
Treatment	Radiotherapy +chemotherapy	81	97.53	87.65	66.67	5.832	0.016
	Radiotherapy	41	90.24	51.22	43.90		

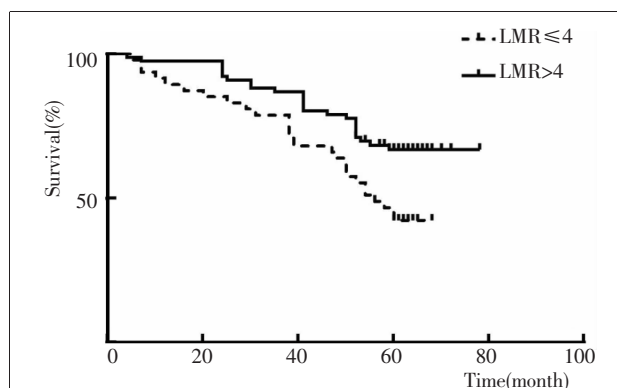


Figure 2 Survival curve in patients with cervical squamous cell carcinoma

的增殖和转移,发挥其抗肿瘤效应^[7]。外周血中的单核细胞在趋化因子的作用下聚集在肿瘤部位,分化成为肿瘤相关巨噬细胞,分泌相关因子,促进肿瘤的生长。有报道提示巨噬细胞在组织间质中可分泌 IL-6、CXCL-8 等刺激肿瘤生长,还有报道巨噬细胞通过分泌 VEGF、PDGF 和 TGF- β 等血管生成因子,促进肿瘤部位血管生成^[8]。

2012 年 LMR 首次在血液细胞疾病中证明其与患者预后相关,此后在实体肿瘤,如肺癌、乳腺癌、卵巢癌等中证实与预后相关^[9]。本文回顾性分析宫颈癌患者治疗前 LMR 与临床资料,结果提示宫颈癌患者高 LMR 组与低 LMR 组患者在肿瘤大小、淋巴结转移差异有统计学意义,肿瘤直径较大者和有淋巴结转移的患者 LMR 值越低。Cox 多因素分析结果显示临床分期、淋巴结转移、治疗方式和 LMR 水平影响患者的预后,高 LMR 患者总体预后好,这与既往的报道一致^[3,10]。

综上所述,LMR 降低提示宫颈癌患者预后较差,LMR 是一种较好的预后检测指标,但仍需进一步扩大样本量和前瞻性研究。

参考文献:

[1] Wang YL,Zhang Yi,Chen Xi,et al. Clinical efficacy of

preoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer[J]. Journal of Oncology,2017,23(3):241-243.[王亚玲,张艺,陈钰,等. 术前同步放化疗治疗局部中晚期宫颈癌的临床疗效[J]. 肿瘤学杂志,2017,23(3):241-243.]

- [2] Bayarmagnai B,Perrin L,Esmaceli PK,et al. Intravital imaging of tumor cell motility in the tumor microenvironment context[J]. Methods Mol Biol,2018,17(49):175-193.
- [3] Teng JJ,Zhang J,Zhang TY,et al. Prognostic value of peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors:a meta-analysis [J]. Onco Targets Ther,2015,21(9):37-47.
- [4] Liao R,Tang ZW,Li DW,et al. Preoperativeneutrophil-to-lymphocyte ratio predicts recurrence of patients with single-nodulesmall hepatocellular carcinoma following curative resection:a retrospective report [J]. World J Surg Oncol,2015,13(265):1-8.
- [5] Smyth MJ,Ngiow SF,Ribas Antoni,et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment[J]. Nat Rev Clin Oncol,2016,13(3):143-158.
- [6] Belgiovine C,Bello E,Liguori M,et al. Lurbinectedin reduces tumour-associated macrophages and the inflammatory tumour microenvironment in preclinical models[J]. Br J Cancer,2017,117(5):628-638.
- [7] Anderson KG,Stromnes IM,Greenberg PD. Obstacles posed by the tumor microenvironment to T cell activity:a case for synergistic therapies[J]. Cancer Cell,2017,31(3):311-325.
- [8] Raposo TP,Pires I,Carvalho MI,et al. Tumour-associated macrophages are associated with vascular endothelial growth factor expression in canine mammary tumour[J]. Vet Comp Oncol,2015,13(4):464-474.
- [9] Porrata LF,Ristow K,Habermann TM,et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma[J]. Br J Haematol,2012,157(3):321-330.
- [10] Canaz E,Ozyurek ES,Erdem B,et al. Preoperatively assessable clinical and pathological risk factors for parametrial involvement in surgically treated FIGO stage I B~II A cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer,2017,27(8):1722-1728.