

手术前后淋巴细胞和单核细胞比对结直肠癌患者的预后判断价值

吴秋盈, 颜兵*

解放军总医院海南医院 肿瘤科, 海南 三亚 572000

【摘要】 目的 探讨手术前后淋巴细胞和单核细胞计数比(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)对结直肠癌患者预后判断价值。方法 收集解放军总医院海南医院2012年12月至2019年6月经手术病理确诊的结直肠癌患者95例, 计算患者手术前后 LMR 并分析其对5年无进展生存(progression free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)的预测价值。结果 术前 LMR 对患者 PFS(AUC=0.62, $P=0.04$, 敏感性为 29.80%, 特异性为 41.70%)和 OS(AUC=0.64, $P=0.02$, 敏感性为 27.30%, 特异性为 41.20%)具有预测价值, 而术后 LMR 未发现明显预测价值; 以 4.01 为界将术前 LMR 分为低 LMR 组(<4.01)和高 LMR 组(≥ 4.01), 不同术前 LMR 在不同性别、年龄等参数中无明显差异, 术前高 LMR 组患者 PFS 时间[(52.69±26.39)月比(32.17±27.90)月, $P<0.01$]和 OS 时间[(57.38±26.39)月比(38.49±26.29)月, $P<0.01$]均明显优于低 LMR 组; 多因素分析显示术前 LMR 是患者 PFS($HR=0.82$, 95%CI: 0.68~0.98, $P=0.03$)和 OS($HR=0.82$, 95%CI: 0.67~1.00, $P=0.05$)的独立预后因素。结论 术前 LMR 对结直肠癌患者预后判断具有一定价值, 术前 LMR 高的患者预后相对较好。

【关键词】 结直肠癌; 淋巴细胞; 单核细胞; 比值; 预后

Prognostic value of pre- and post-operative lymphocyte to monocyte count ratio for colorectal cancer

Wu Qiuying, Yan Bing*

Department of Oncology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Sanya 572000, Hainan, China

【Abstract】 **Objective** To explore the prognostic role of pre- and post-operative lymphocyte to monocyte count ratio (LMR) in predicting the prognosis for colorectal cancer patients. **Methods** A total of 95 pathological confirmed colorectal adenocarcinoma patients after surgery between December 2012 to June 2019 were collected, the pre- and post-operative LMR were calculated and their role to 5-years progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated. **Results** Pre-operative LMR but not the post-operative LMR could have a role in predicating the PFS (AUC=0.62, $P=0.04$, sensitivity: 29.80%, specificity: 41.70%) and OS (AUC=0.64, $P=0.02$, sensitivity: 27.30%, specificity: 41.20%); By cut-off point at 4.01, patients were divided into pre-operative low LMR (<4.01) and high LMR (≥ 4.01) groups, no significant differences were found between low or high LMR in gender, age and other clinicopathological parameters, the PFS (52.69±26.39 m vs 32.17±27.90 m, $P<0.01$) and OS (57.38±26.39 m vs 38.49±26.29 m, $P<0.01$) in pre-operative high LMR patients were significant longer than the lower ones; By multivariate analyses, the pre-operative LMR was an independent prognostic factor for PFS ($HR=0.82$, 95%CI: 0.68-0.98, $P=0.03$) and OS ($HR=0.82$, 95%CI: 0.67-1.00, $P=0.05$). **Conclusion** Pre-operative LMR could have a prognostic role for colorectal cancer patients, those with a high LMR could have a good prognosis.

【Key words】 Colorectal cancer; Lymphocyte; Monocyte; Ratio; Prognosis

结直肠癌是我国最常见的恶性实体瘤之一, 在我国具有很高的发病率和死亡率^[1]。肿瘤相关

性炎症作为癌症的第七大特征, 受到广泛关注^[2]。对结直肠的研究表明, 肿瘤相关性炎症在其发生发展中具有重要的作用^[3,4], 是目前研究的热点。

值得注意的是, 全身炎症反应可引起外周血循环中某些成分如白细胞、淋巴细胞和单核细胞

基金项目: 三亚市医疗卫生科技创新项目(2018YW06, 2016YW08), 国家自然科学基金(81503391)

*通信作者: 颜兵, 主治医师, E-mail: y_bing41@163.com

等数量和功能的异常,从而对肿瘤的发展、发展及预后产生作用。在结直肠癌中,中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板等各自绝对值^[5,6]或其相互之间比,如中性粒/淋巴细胞比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)^[7]、血小板/淋巴细胞比^[8]、淋巴/单核细胞比(lymphocyte to monocyte count ratio, LMR)^[9-11]等对患者预后判断存在重要价值。其中对 LMR 的研究较为深入,但也存在一定缺陷,如随着研究样本的不同存在最佳取值差别较大等^[10,11];此外,作为一个动态变化的指标,对术后 LMR 是否对患者预后判断同样存在价值目前尚未见报道。

基于此背景,本研究旨在分析手术前后 LMR 对结直肠癌患者预后判断的价值。

1 资料与方法

1.1 患者筛选

收集解放军总医院海南医院自2012年12月至2019年6月经手术病理证实的结直肠癌腺癌患者,排除原位癌、多原发癌、复发癌及术前接受新辅助治疗的患者;排除术前合并明显影响血常规检测结果,包括严重的出血、梗阻、穿孔等症状及合并严重心肺疾患、活动性感染、自身免疫性疾病长期服用激素等患者;排除术中大量输血及术后长期不能经口进食的患者。本研究受解放军总医院海南医院伦理委员会监督(伦理批准号:301HLFYLL15)。

1.2 手术前后 LMR 的计算

采用清晨空腹采血的方法收集术前2~4周内和术后2~4周血常规中淋巴细胞计数(参考比例:20%~40%)和单核细胞计数(参考比例:3%~8%)。此外收集患者性别、年龄、术前肿瘤标志物 CEA、CA 19-9 等数据(肿瘤标志物检测方法如前所述^[12])。根据患者术后病理报告记录 TNM 分期(参照 AJCC 第 7 版)和肿瘤最大径(cm)。LMR 的计算方法为:LMR=淋巴细胞/单核细胞比例。

1.3 患者随访及 PFS 和 OS 定义

术后对患者采用电话或病历复习等方式随访,随访频次为术后前2年每3~6个月,术后3年每年随访1次。无进展生存(progression free survival, PFS)时间定义为自手术日开始至出现任何的疾病复发或转移(经影像学资料证实)或死亡的时间;总生存(overall survival, OS)时间定义为自手术日开始至出现任何原因的死亡。最终随访时间为2019年8月。

1.4 统计分析

所有数据均采用 SPSS 19.0 进行分析,所有数据均由2位独立医师录入。LMR 对患者预后价值采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)分析;其在临床病理参数中的差异采用卡方检验(或 Fisher 确切概率法)或 Mann-Whitney *U* 检验。不同 LMR 人群的 PFS 和 OS 的差异采用 Kaplan-Meier 分析,组间采用 Log Rank 分析,具体时间采用 Student-*t* 检验。采用 Cox 比例风险模型单因素和多因素分析不同参数对 PFS 和 OS 的预测价值。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况及缺失数据分析

经筛选后共收集患者95例,其中男性例26例,女性69例。患者平均年龄59.36岁(范围24~82岁),平均随访时间46.84个月(范围1~81个月)。患者 TNM 分期分别为 I 期14例, II 期33例, III 期32例, IV 期16例。

2.2 手术前后 LMR 对患者 PFS 和 OS 的预测分析

根据 ROC 曲线计算,术前 LMR 对患者 PFS (AUC=0.62, $P=0.04$, 敏感性为29.80%, 特异性为41.70%)和 OS (AUC=0.64, $P=0.02$, 敏感性为27.30%, 特异性为41.20%)均存在预测价值,但术后 LMR 未发现对 PFS (AUC=0.43, $P=0.21$)或 OS (AUC=0.41, $P=0.12$)存在明确预测价值(图1)。

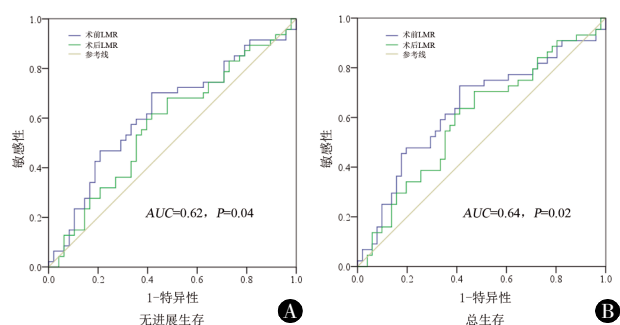


图1 ROC 曲线显示术前 LMR 对患者无进展生存(A)和总生存(B)均存在预测价值

2.3 术前 LMR 在不同临床病理参数中的差异

根据 ROC 曲线约登指数,以 4.01 为界,将 LMR 分为低组(<4.01)和高组(≥ 4.01)两类,进一步分析其在不同临床病理参数中的差异,结果显示术前 LMR 在性别、年龄、肿瘤位置等参数中均未见明显分布差异(表1)。

表1 术前 LMR 在部分临床病理参数中的差异

参数	例数	LMR		χ^2	P
		低组	高组		
性别(例)				0.74	0.39
男	26	13	13		
女	69	40	29		
年龄(例)				3.72	0.05
≥60岁	49	32	17		
<60岁	46	21	25		
肿瘤位置(例)				1.87	0.17
右半	23	10	13		
左半+直肠	72	43	29		
病理分化程度(例)				4.73	0.06
低分化	20	15	5		
中分化	74	38	36		
高分化	1	0	1		
CEA 状态(例)				1.70	0.19
正常	54	27	27		
升高	41	26	15		
CA19-9 状态(例)				0.00	0.98
正常	70	39	31		
升高	25	14	11		
T 分期(例)				0.64	0.42
T ₁ +T ₂	17	8	9		
T ₃ +T ₄	78	45	33		
肿瘤最大径($\bar{x}\pm s,cm$) [*]	95	5.04±2.29	4.16±1.52	-1.70	0.09
N 分期				0.31	0.58
N ₀	49	26	23		
N ₁₊₂	46	27	19		
M 分期(例)				0.13	0.72
M ₀	80	44	36		
M ₁	15	9	6		
TNM 分期(例)				0.26	0.61
I + II	47	25	22		
III + IV	68	28	40		
术后治疗(例)				1.00	0.32
有	58	30	28		
无	37	23	14		

注: *Mann-Whitney U 检验

2.4 术前 LMR 对患者生存的影响 通过 Kaplan-Meier 生存分析可以看出,术前 LMR 高组患者 PFS 和 OS 均优于低组患者,两者 PFS 时间 [(52.69±26.39)个月比(32.17±27.90)个月, $P<0.01$] 和 OS 时间 [(57.38±26.39)个月比(38.49±26.29)个月, $P<0.01$] 存在统计学差异(图 2)。

2.5 单因素和多因素分析不同临床病理参数对 PFS 和 OS 的影响 通过 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析,如表 2 和 3 所示,对于 PFS 和 OS 而言,术前 CEA、CA 19-9、T 分期、N 分期和

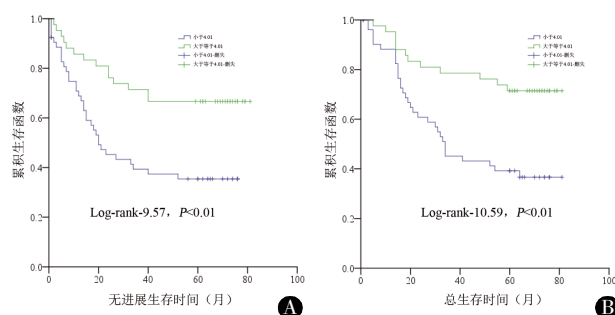


图2 Kaplan-Meier 生存分析不同 LMR 患者 PFS(A)和 OS (B)的差异

术前 LMR 等其均存在影响,将 $P<0.05$ 的因子纳入多因素分析模型,发现仅 N 分期、M 分期和术前 LMR 是 PFS 和 OS 的独立预测因子。

3 讨论

本研究发现,相比术后 LMR,术前 LMR 对结直肠癌患者的预后判断存在一定预测价值,术前高 LMR 的患者相对预后较好。此外,术前 LMR 是患者 PFS 和 OS 的独立预测因子。

既往研究显示,术前 LMR 在胰腺癌^[13]、非小细胞肺癌^[14]、乳腺癌^[15]、头颈部肿瘤^[16]、胃癌^[17]、卵巢癌^[18]、舌癌等^[19]中对患者预后具有判断的价值。在结直肠癌研究中,Stotz 等^[20]通过纳入 372 例 II 期和 III 期术后患者,发现术前高 LMR (以 2.83 为界)和患者术后至复发时间及 OS 时间正相关,但在亚组分析中发行这种正相关仅在 III 期患者中存在,而不同的 LMR 在不同的肿瘤位置、T 分期和肿瘤细胞分化程度等参数中均无明显差异;Chan 等通过纳入 1623 例 I ~ III 期术后患者,同样发现术前高 LMR(以 2.38 为界)和患者更长的 OS 时间正相关,且是患者预后的独立预测因子^[21];日本学者 Shibutani 等^[22]通过纳入 189 例 I ~ III 期术后患者,也发现术前高 LMR(以 4.8 为界)和更长的无复发时间及 OS 时间正相关,同样是患者预后的独立预测因子。我国学者 Xiao 等^[23]通过收集 280 例分期为 T₃N₀ 经全系膜切除的直肠癌患者,发现术前低 LMR(以 3.78 为界)和不良预后相关,而不同的 LMR 除了在不同性别中存在一定差异外,在不同年龄、CEA 水平、肿瘤大小和 TNM 分期中均无明显差异^[23]。本研究发现以 4.01 为界,高 LMR 同样和患者良好的 PFS 时间和 OS 时间正相关,但高或低 LMR 在不同临床病理参数中并无明显差异,这和既往研究较为一致^[20,22,23]。

表2 单因素和多因素分析不同参数对患者 PFS 影响

项目	单因素			多因素		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
性别(男比女)	0.06	0.48	0.22~1.02			
年龄(≥60岁比<60岁)	0.18	1.49	0.83~2.67			
肿瘤位置(右半比左半)	0.34	1.43	0.69~2.95			
肿瘤细胞分化程度(低比中+高)	0.11	0.59	0.31~1.12			
CEA 状态(正常比升高)	0.01	2.14	1.20~3.81			
CA 19-9 状态(正常比升高)	<0.01	2.78	1.53~5.03			
T 分期(T ₁₊₂ 比 T ₃₊₄)	<0.01	6.92	1.68~28.55			
肿瘤最大径	0.39	1.06	0.93~1.20			
N 分期(N ₀ 比 N ₁₊₂)	<0.01	3.33	1.81~6.12	<0.01	2.55	1.34~4.84
M 分期(0比1)	<0.01	5.69	2.92~11.08	<0.01	4.34	2.14~8.84
辅助治疗(有比无)	0.39	0.77	0.42~1.40			
术前 LMR	0.02	0.79	0.64~0.97	0.03	0.82	0.68~0.98
术后 LMR	0.12	0.83	0.66~1.05			

表3 单因素和多因素分析不同参数对患者 OS 影响

项目	单因素			多因素		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
性别(男比女)	0.10	0.52	0.24~1.12			
年龄(≥60岁比<60岁)	0.03	1.95	1.05~3.61			
肿瘤位置(右半比左半)	0.43	1.34	0.65~2.80			
肿瘤细胞分化程度(低比中+高)	0.15	0.61	0.32~1.18			
CEA 状态(正常比升高)	<0.01	2.57	1.40~2.70	0.02	2.14	1.15~3.99
CA19-9 状态(正常比升高)	<0.01	3.08	1.68~5.65			
T 分期(T ₁₊₂ 比 T ₃₊₄)	0.01	6.26	1.51~25.90			
肿瘤最大径	0.16	1.09	0.97~1.24			
N 分期(N ₀ 比 N ₁₊₂)	<0.01	2.80	1.51~5.18	0.04	1.94	1.02~3.68
M 分期(0比1)	<0.01	8.20	4.15~16.23	<0.01	6.46	3.14~13.29
辅助治疗(有比无)	0.84	0.94	0.51~1.73			
术前 LMR	0.03	0.79	0.64~0.98	0.05 [#]	0.82	0.67~1.00 [#]
术后 LMR	0.07	0.80	0.63~1.01			

注: [#]实际 P=0.049, 95%CI: 0.672~0.999, 此为四舍五入值

LMR 作为一个动态变化的参数, 在患者经过治疗后可能会发生一定的变化, 这种变化是否对预后判断仍存在价值目前研究较少。但在对 NLR 的研究中, 我国学者 Guo 等通过纳入 135 例不同分期的结直肠癌患者, 发现术前 NLR 和术前后 NLR 差值均对患者预后判断存在价值^[24]。而对于 LMR, 我国学者 Lin 等通过纳入 488 例未经治疗的转移性患者, 分析了经 FOLFOX 化疗前后 LMR 对患者 PFS 和 OS 的价值, 发现化疗前高 LMR (以 3.11 为界) 和更优的 PFS 和 OS 相关, 且是独立的预测因子; 进一步分析发现若患者治疗前后 LMR 均较低, 则提示预后更差^[25]。然而目前对于术后 LMR 是否对患者预后存在价值尚未见相应的报道。本研究结果表明, 术后 LMR 对患者 PFS 和 OS 预测均无明显价值, 但囿于样本量较小等因素, 对

该结果的确切价值仍需未来进一步研究。

本研究尚存在以下不足: 首先, 纳入的样本量较小, 这可能导致其他混杂因素纳入研究范围, 使研究结果存在偏差; 其次, 对于术后 LMR 是否应进一步分析患者术后更长时间的数值仍需考虑; 最后, 未能进一步分析对比 LMR 和对目前研究较为热门的 NLR、PTR 等参数的优劣。

总之, 本研究发现术前 LMR 对结直肠癌患者预后判断存在一定价值, 但对于术后 LMR 是否存在价值未来仍需进一步扩大样本量进行深入研究。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] COLOTTA F, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related

- inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(7): 1073-1081.
- [3] RASIC I, RADOVIC S, AKSAMIJA G. Relationship between chronic inflammation and the stage and histopathological size of colorectal carcinoma[J]. *Med Arch*, 2016, 70(2): 104-107.
- [4] RAY K. Gut microbiota: colorectal cancer -driven by inflammation and gut bacteria? [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(10): 558.
- [5] HU S, ZOU Z, LI H, et al. The preoperative peripheral blood monocyte count is associated with liver metastasis and overall survival in colorectal cancer patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157486.
- [6] LIN MS, HUANG JX, ZHU J, et al. Elevation of platelet count in patients with colorectal cancer predicts tendency to metastases and poor prognosis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(118): 1687-1690.
- [7] STOJKOVIC LALOSEVIC M, PAVLOVIC MARKOVIC A, et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer [J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 6036979.
- [8] PEDRAZZANI C, MANTOVANI G, FERNANDES E, et al. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and platelet count as predictors of long-term outcome after R0 resection for colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1494.
- [9] CHEN XQ, XUE CR, HOU P, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio effectively predicts survival outcome of patients with obstructive colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(33): 4970-4984.
- [10] TAN D, FU Y, TONG W, et al. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2018, 55: 128-138.
- [11] WU Q, HU T, ZHENG E, et al. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in colorectal cancer: An up-to-date meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(22): e7051.
- [12] 颜兵, 刘辉, 游俊浩, 等. 海南省部分地区胃肠道恶性肿瘤患者临床病理特征分析 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2017, 29(8): 556-560.
- [13] SIERZEGA M, LENART M, RUTKOWSKA M, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios reflect immune cell population rearrangement in resectable pancreatic cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(3): 808-815.
- [14] XIA H, SUN Z, DENG L, et al. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte to monocyte ratio in patients with stage I non-small cell lung cancer undergoing complete resection[J]. *Cancer Invest*, 2016, 34(8): 378-384.
- [15] HU RJ, LIU Q, MA JY, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts breast cancer outcome: A meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 1-6.
- [16] THAM T, OLSON C, KHAYMOVICH J, et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(7): 1663-1670.
- [17] MA JY, LIU Q. Clinicopathological and prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with gastric cancer: A meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2018, 50: 67-71.
- [18] EO W, KIM HB, LEE YJ, et al. Preoperative lymphocyte-monocyte ratio is a predictor of suboptimal cytoreduction in stage III-IV epithelial ovarian cancer [J]. *J Cancer*, 2016, 7(13): 1772-1779.
- [19] ONG HS, GOKAVARAPU S, WANG LZ, et al. Low pretreatment lymphocyte-monocyte ratio and high platelet-lymphocyte ratio indicate poor cancer outcome in early tongue cancer[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 75(8): 1762-1774.
- [20] STOTZ M, PICHLER M, ABSENGER G, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2): 435-440.
- [21] CHAN JC, CHAN DL, DIAKOS CI, et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(3): 539-546.
- [22] SHIBUTANI M, MAEDA K, NAGAHARA H, et al. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(2): 1000-1006.
- [23] XIAO WW, ZHANG LN, YOU KY, et al. A low lymphocyte-to-monocyte ratio predicts unfavorable prognosis in pathological t3 n0 rectal cancer patients following total mesorectal excision[J]. *J Cancer*, 2015, 6(7): 616-622.
- [24] YONEYAMA Y, ITO M, SUGITOU M, et al. Postoperative lymphocyte percentage influences the long-term disease-free survival following a resection for colorectal carcinoma[J]. *Jap J Clin Oncol*, 2011, 41(3): 343-347.
- [25] LIN GN, LIU PP, LIU DY, et al. Prognostic significance of the pre-chemotherapy lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer receiving FOLFOX chemotherapy[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35: 5.