

4种炎症指标对III期乳腺癌预后的相关性研究

李晨阳¹, 李小龙², 田甜¹

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省肿瘤医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年10月11日; 录用日期: 2022年11月4日; 发布日期: 2022年11月15日

摘要

目的: 探讨III期乳腺癌患者治疗前系统性炎症反应指数(SII)、中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板-淋巴细胞比值(PLR)和单核细胞-淋巴细胞比值(MLR)与预后的相关性。方法: 纳入2013年12月~2018年12月期间在陕西省肿瘤医院确诊为III期乳腺癌86例患者。计算患者SII、NLR、PLR和MLR的最佳截断值, 并分为高、低水平组。观察4项指标高、低水平组与临床病理特征的关系。比较高、低水平组生存时间(OS)差异。对影响预后的因素行单因素、多因素分析。结果: III期乳腺癌患者3、5年存活率为72.3%、55.4%。SII、NLR、PLR的高水平组和MLR低水平组的OS较SII、NLR、PLR低水平组和MLR高水平组短。单因素分析结果显示, 未接受放疗、高SII、高NLR、高PLR影响III期乳腺癌患者OS的不良因素($P < 0.05$)。Cox多因素分析结果显示: 是否放疗($HR = 0.432, 95\% CI: 0.217 \sim 0.861, P = 0.017$)、SII评分($HR = 2.865, 95\% CI: 1.019 \sim 8.054, P = 0.046$)是影响III期乳腺癌患者OS的独立预后因素。结论: 高SII、高NLR、高PLR的III期乳腺癌患者OS较短, 其中 $SII \geq 306.99$ 是III期乳腺癌患者OS的独立影响因素。

关键词

系统性炎症反应指数, 中性粒细胞-淋巴细胞比值, 血小板-淋巴细胞比值, 单核细胞-淋巴细胞比值, 乳腺癌

Correlation between 4 Inflammatory Indicators and Prognosis of Patients with Stage III Breast Cancer

Chenyang Li¹, Xiaolong Li², Tian Tian¹

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an Shaanxi

Abstract

Objective: To explore the correlation between pre-treatment systemic immune-inflammation index (SII), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), monocyte to lymphocyte ratio (MLR) and prognosis in the stage of breast cancer patients. **Methods:** The clinicopathologic data of patients diagnosed with stage III breast cancer from December 2013 to December 2018 in Shaanxi Cancer Hospital were retrospectively analyzed. The optimal cut-off values of SII, NLR, PLR and MLR were calculated and divided into high and low level groups. Observe the relationship between the high and low level groups of the four indicators and the clinicopathological features. Compare the survival time (OS) differences between the high and low level groups. The factors affecting the prognosis were analyzed by Univariate analysis and multivariate regression analysis. **Results:** The 3- and 5-year survival rates of patients with stage III breast cancer were 72.3% and 55.4%. The OS of SII, NLR, PLR high level group and MLR low level group was shorter than that of SII, NLR, PLR low level group and MLR high level group. Univariate analysis results showed that non-radiotherapy, high SII, high NLR, high PLR affect the adverse factors of OS in patients with stage III breast cancer ($P < 0.05$). The Cox multivariate analysis results showed that whether radiotherapy (HR = 0.432, 95% CI: 0.217~0.861, $P = 0.017$) and SII score (HR = 2.865, 95% CI: 1.019~8.054, $P = 0.046$) were the independent prognostic factors affecting the OS in the patients with stage III breast cancer. **Conclusion:** Stage III breast cancer patients with high SII, NLR and PLR have shorter OS, and $SII \geq 306.99$ was the independent influencing factor.

Keywords

Systemic Immune-Inflammation Index, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, Monocyte to Lymphocyte Ratio, Breast Cancer

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来基于早诊断、早治疗，乳腺癌患者的生存率已有很大提高，但相比与早期乳腺癌患者，III期乳腺癌患者的预后仍较差[1]。目前已有多种指标用于评价乳腺癌患者预后，包括 TNM 分期、肿瘤病理类型、肿瘤标记物等，但对于同分期、同病理患者，其预后仍不同。因此，学界尝试用许多潜在指标来辅助预测同期患者预后。恶性肿瘤的发生、发展通常与慢性炎症相关[2]，部分研究表明[3] [4] [5]，接受治疗前外周血炎症指标，如：系统性炎症反应指数(systemic immune-inflammation index, SII)、中性粒细胞 - 淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞 - 淋巴细胞比值(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)和血小板 - 淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)，与食管癌、胃癌、宫颈癌的预后密切相关。也有研究证实[6]，乳腺癌患者新辅助化疗前外周血 NLR、PLR 水平与疗效显著相关，然而目前临床上很少研究炎症指标与 III 期乳腺癌患者预后的相关性。本研究通过回顾性分析 SII、NLR、PLR、MLR，4 种炎症指标与 III 期乳腺癌临床病理特征的关系，探讨其与 III 期乳腺癌患者预后的相关性。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

本研究选取 2013 年 12 月~2018 年 12 月期间在陕西省肿瘤医院确诊为 III 期乳腺癌 86 例患者。纳入标准: a) 入组患者均经穿刺活检或术后病理证实; b) 入组患者为初次接受手术或化疗或放疗; c) Karnofsky 功能得分(KPS) ≥ 80 分; d) 入组患者均有完整的临床记录和随访资料; e) 无血液系统疾病等影响患者血常规检测的相关疾病。患者的排除标准如下: a) 血液检测前 1 周内合并感染以及接受抗生素治疗或接受血制品及相关药物治疗; b) 男性患者; c) 合并其他肿瘤病史及双乳癌; d) 合并严重精神性、器质性疾。根据纳入和排除标准最终筛选出 83 例符合条件患者, 其中: 年龄 26~82 岁, 平均年龄 49 岁; 身体质量指数(BMI)为 16.2~32.8 kg/m²、平均 BMI 24.1 kg/m²。本研究经医院伦理委员会批准。

2.2. 分类标准及反应评价

肿瘤大小由样本的最大直径决定的。TNM 分期系统由美国癌症联合委员会(AJCC)和国际癌症控制联盟(UICC)第 8 版 TNM 分期进行。病理类型分为导管癌、小叶癌等。乳腺癌分子亚型分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 阳性型和三阴性。

2.3. 数据收集

统计患者的性别、年龄、BMI、治疗方式等情况。收集患者初次治疗前 1 周内血常规结果, 并计算 SII、NLR、PLR 和 MLR。外周静脉血标本采集于确诊乳腺癌后、手术或化疗或放疗前。SII = 外周血小板计数 \times 外周血中性粒细胞计数/外周血淋巴细胞计数; NLR = 外周血中性粒细胞计数/外周血淋巴细胞计数; PLR = 外周血小板计数/外周血淋巴细胞计数; MLR = 外周血单核细胞计数/外周血淋巴细胞计数。

2.4. 随访

采用门诊或住院复查、电话回访等方式记录患者辅助治疗后情况, 直到死亡或失去随访。随访终点为 2021 年 10 月 1 日。总生存期(OS)表示从手术或化疗或放疗到死亡或失去随访的时间跨度。

2.5. 统计学方法

本研究采用 SPSS26.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行患者生存分析并绘制患者生存曲线, 选用 Log-rank 法进行组间差异比较。应用 Cox 比例风险回归模型进行单因素及多因素生存分析, 获得影响乳腺癌患者预后的独立危险因素。应用 ROC 曲线下面积来检验预后影响因子的效能。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线所得坐标值计算最大约登指数(Youden index), 进而确定 SII、NLR、PLR 和 MLR 的最佳截断值。

3. 结果

3.1. 确定患者 SII、NLR、PLR 和 MLR 的最佳截断值

分别以患者初次治疗前的 SII、NLR、PLR 和 MLR 指标作为检验变量绘制 ROC 曲线, 并根据 ROC 曲线坐标计算约登指数, 以约登指数最大值所对应的 SII、NLR、PLR 和 MLR 值为其各自的最佳截断值。计算得出的 SII ($P = 0.009$)、NLR ($P = 0.205$)、PLR ($P = 0.004$)和 MLR ($P = 0.065$)的最佳截断值分别为 306.99、1.68、155.02 和 0.17, 约登指数的最大值分别为 0.318、0.16、0.429 和 0.233。

3.2. 炎症指标与 III 期乳腺癌患者临床病理特征的关系

分别以 SII、NLR、PLR 和 MLR 的最佳界值做为分界点, 分别将患者分为 SII 高水平组(SII \geq 306.99)与低水平组(SII $<$ 306.99)、NLR 高水平组(NLR \geq 1.68)与低水平组(NLR $<$ 1.68)、PLR 高水平组(PLR \geq 155.02)与低水平组(PLR $<$ 155.02)和 MLR 高水平组(MLR \geq 0.17)与低水平组(MLR $<$ 0.17), 分析 SII、NLR、PLR 和 MLR 与 III 期乳腺癌临床病理特征之间的关系。结果见表 1。

Table 1. Correlations between SII, NLR, PLR, MLR and clinicopathological factors in patients with stage III breast cancer
表 1. SII、NLR、PLR 和 MLR 与 III 期乳腺癌患者临床病理特征的关系

临床病理特征	SII		NLR		PLR		MLR		
	低水平组 (n = 17)	高水平组 (n = 66)	低水平组 (n = 26)	高水平组 (n = 57)	低水平组 (n = 49)	高水平组 (n = 34)	低水平组 (n = 40)	高水平组 (n = 43)	
年龄(x \pm s, 岁)	53.9 \pm 14.3	49.8 \pm 10.8	54.9 \pm 12.4	48.7 \pm 10.8	51.0 \pm 11.6	50.6 \pm 11.8	52.6 \pm 12.8	47.7 \pm 9.1	
BMI (x \pm s, kg/m ²)	24.2 \pm 2.9	22.8 \pm 3.0	24.0 \pm 2.7	23.8 \pm 4.1	24.0 \pm 3.2	23.8 \pm 3.2	24.4 \pm 2.9	23.4 \pm 3.4	
病理类型	导管癌	14 (82.4%)	54 (81.8%)	23 (88.5%)	45 (79.0%)	42 (85.7%)	26 (76.5%)	31 (77.5%)	37 (86.1%)
	小叶癌	3 (17.6%)	1 (1.5%)	2 (7.70%)	2 (3.50%)	3 (6.10%)	1 (2.90%)	3 (7.50%)	1 (2.30%)
	其他	0 (0%)	11 (16.7%)	1 (3.80%)	10 (17.5%)	4 (8.20%)	7 (20.6%)	6 (15.0%)	5 (11.6%)
分期	III A	10 (58.8%)	30 (45.4%)	11 (42.3%)	29 (50.9%)	23 (46.9%)	17 (50.0%)	18 (45.0%)	22 (51.2%)
	III B	2 (11.8%)	11 (16.7%)	5 (19.2%)	8 (14.0%)	7 (14.3%)	6 (17.6%)	5 (12.5%)	8 (18.6%)
	III C	5 (29.4%)	25 (37.9%)	10 (38.5%)	20 (35.1%)	19 (38.8%)	11 (32.4%)	17 (42.5%)	13 (20.2%)
分子分型	Luminal A 型	4 (23.5%)	13 (19.7%)	3 (11.5%)	14 (24.6%)	8 (16.3%)	9 (26.5%)	7 (17.5%)	10 (23.2%)
	Luminal B 型	7 (41.2%)	33 (50.0%)	13 (50.0%)	27 (47.3%)	24 (49.0%)	16 (47.1%)	26 (65.0%)	14 (32.6%)
	HER-2 阳性型	5 (29.4%)	9 (13.6%)	7 (26.9%)	7 (12.3%)	11 (22.4%)	3 (8.8%)	3 (7.5%)	11 (25.6%)
	三阴性型	1 (5.9%)	11 (16.7%)	3 (11.5%)	9 (15.8%)	6 (12.3%)	6 (17.6%)	4 (10.0%)	8 (18.6%)
手术	是	17 (100%)	64 (97.0%)	26 (100%)	55 (96.5%)	48 (98.0%)	33 (97.1%)	39 (97.5%)	42 (97.7%)
	否	0 (0%)	2 (3.0%)	0 (0%)	2 (3.5%)	1 (2.0%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)	1 (2.3%)
放疗	是	10 (58.8%)	47 (71.2%)	16 (61.5%)	41 (78.9%)	33 (67.3%)	10 (29.4%)	29 (72.5%)	28 (65.1%)
	否	7 (41.2%)	19 (28.8%)	10 (38.5%)	16 (28.1%)	16 (32.7%)	24 (70.6%)	11 (27.5%)	15 (34.9%)
化疗	是	15 (88.2%)	66 (100%)	24 (92.3%)	57 (%)	47 (95.9%)	34 (%)	38 (95%)	43 (100%)
	否	2 (11.8%)	0 (0%)	2 (7.7%)	0 (100%)	2 (4.1%)	0 (100%)	2 (5%)	0 (0%)
淋巴结转移	是	17 (100%)	61 (92.4%)	24 (92.3%)	54 (94.7%)	47 (96.9%)	31 (91.2%)	38 (95%)	40 (93%)
	否	0 (0%)	5 (7.6%)	2 (7.7%)	3 (5.3%)	2 (4.1%)	3 (8.8%)	2 (5%)	3 (7%)

至观察截止时, 患者 3、5 年存活率为 72.3%、55.4%。SII、NLR、PLR 的高水平组和 MLR 低水平组的 OS 较 SII、NLR、PLR 低值组和 MLR 高值组短。

3.3. 影响 III 期乳腺癌患者 OS 的单因素分析

生存分析结果显示, 未接受放疗、高 SII、高 NLR、高 PLR 影响 III 期乳腺癌患者 OS 的不良因素(P

< 0.05) (见表 2)。

Table 2. Univariate analysis of patient survival time

表 2. 影响患者 OS 的单因素分析

因素	n	OS (m)	95% CI	P	
年龄(岁)	≤49	44	90.36	75.865~104.855	0.889
	>49	39	85.80	68.773~102.827	
分期	III A	40	91.380	97.565~85.195	0.248
	III B	13	87.610	121.413~53.807	
	III C	30	79.410	99.483~59.337	
分子分型	Luminal A 型	17	74.62	41.124~108.116	0.628
	Luminal B 型	40	87.61	82.120~93.100	
	HER-2 阳性型	14	97.74	92.670~102.810	
	三阴性型	12	76.39	54.919~97.861	
放射治疗	是	59	91.80	68.589~80.651	0.044
	否	24	74.62	86.188~97.412	
SII	低 SII 组	17	112.30	81.756~142.844	0.036
	高 SII 组	66	84.36	65.409~103.311	
NLR	低 NLR 组	26	104.26	78.897~129.623	0.034
	高 NLR 组	57	85.80	68.361~103.239	
PLR	低 PLR 组	49	95.31	85.845~104.775	0.025
	高 PLR 组	34	73.11	64.975~81.245	
MLR	低 MLR 组	40	79.41	57.703~101.117	0.887
	高 MLR 组	43	90.36	79.836~100.884	

3.4. 影响 III 期乳腺癌患者 OS 的多因素分析

Cox 多因素回归分析结果显示, 是否放疗(HR = 0.432, 95% CI: 0.217~0.861, $P = 0.017$)、SII 评分(HR = 2.865, 95% CI: 1.019~8.054, $P = 0.046$)是影响 III 期乳腺癌患者 OS 的独立预后因素。见表 3。

Table 3. Multivariate analysis of patient survival time

表 3. 影响患者 OS 的多因素分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR 值	95.0% CI
是否放疗	-0.839	0.352	5.684	0.017	0.432	0.217~0.861
SII	1.503	0.527	3.982	0.046	2.865	1.019~8.054
NLR	0.552	0.417	1.748	0.186	1.737	0.766~3.935
PLR	0.594	0.336	3.122	0.077	1.811	0.937~3.499

4. 讨论

自 1863 年由 Rudolph Virchow 提出炎症与恶性肿瘤的相关性以来[7], 越来越多研究证实, 慢性炎症在恶性肿瘤的生长、浸润、转移中起着重要作用。其中中性粒细胞、淋巴细胞、血小板则被认为是影响恶性肿瘤进展的独立预后因素[8]。因此有学者认为, 在外周血中至少两项炎症细胞的比值即炎症指数, 被认为能够更好地反应机体炎症状态[9]。目前已有部分炎症指标被证实与食管癌、胃癌、宫颈癌相关, 然而关于炎症指标对乳腺癌预后的影响却鲜有报导。在本研究中, 我们评估了 4 种炎症指标: SII、NLR、PLR 和 MLR 与 III 期乳腺癌患者预后的相关性, 结果表明在患者接受治疗前获取的 SII 评分是 III 期乳腺癌患者的独立预后因素, 高 SII 与较差的 OS 相关。

目前研究发现[10], 血小板通过增加促肿瘤血管生成和生长因子诱导肿瘤细胞的生长和转移, 并且帮助肿瘤细胞在转移过程中与其他细胞黏附, 以躲避免疫系统监测[11]。同时肿瘤细胞激活血小板, 诱导血小板聚集, 促进肿瘤相关血栓形成, 使机体处于高凝状态[9]。高血小板计数与肿瘤预后不佳相关[12]。淋巴细胞和中性粒细胞作为机体免疫细胞, 在抑制肿瘤细胞侵袭和增殖中起重要作用[13]。淋巴细胞可以释放细胞因子(如 IFN- β 和 TNF- α), 对肿瘤细胞起到监视、杀灭作用[14]。淋巴细胞数量减少会削弱机体抗肿瘤免疫反应[6]。中性粒细胞通过释放细胞因子(血管内皮生长因子、环氧化酶-1、前列腺素 E2 等), 促使肿瘤细胞转移、肿瘤血管生成[15]。高中性粒细胞计数、低淋巴细胞计数均可促进肿瘤生长和进展。

单核细胞则在机体发生炎症反应时, 分泌肿瘤趋化转因子帮助肿瘤生长和逃避免疫监测[16]。结合以上讨论, SII、NLR、PLR 和 MLR 与肿瘤生长、发展具有相关性。在本研究中, SII \geq 306.99、NLR \geq 1.68、PLR \geq 155.02 患者的 OS 优于 SII $<$ 306.99、NLR $<$ 1.68、PLR $<$ 155.02 患者, 生存曲线间差异存在统计学意义。

在本研究多因素分析中, NLR、PLR 没有显示出较好的预测价值, 而 SII 对血小板、中性粒细胞和淋巴细胞计数的综合指标是预后的独立因素, 因此 SII \geq 306.99 是 III 期乳腺癌患者 OS 的独立影响因子。SII 可与其他生物标志物结合使用, 以识别预后不良患者, 警示临床医生对患者进行重新评估与管理。但本研究仍存在一定局限性, 研究回顾性分析了来源于单一中心的数据, 收集数量有限并且可能存在一定偏移。因此, 目前的研究结论仍期待多中心、大样本的前瞻性研究来验证。

声明

该病例报导已获病人知情同意。

参考文献

- [1] 李默晗, 裴丽坚, 孙琛, 等. 不同麻醉方式对 III 期初治乳腺癌手术患者预后影响的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(3): 300-305.
- [2] Singh, N., Baby, D., Rajguru, J.P., et al. (2019) Inflammation and Cancer. *Annals of African Medicine*, **18**, 121-126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18
- [3] 刘思凡, 姜娜, 丁雪丽, 等. 放(或/和)化疗前 NLR、SII、PNI 对进展期食管癌患者预后的预测价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(12): 1325-1330.
- [4] 张宇, 汪亦民, 薛英威, 等. 全身免疫炎症指数(SII)与胃癌患者临床病理因素及预后的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(3): 441-445.
- [5] 朱光琼, 许华斌, 陈传平, 等. 外周血 NLR、MLR、PLR 和 SII 在宫颈癌中的临床意义分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10): 1208-1212+1218.
- [6] 潘婉婉, 董孟浩, 余发智, 等. 外周血炎症指标 NLR、PLR、LMR 预测乳腺癌新辅助化疗疗效的价值[J]. 中华全科医学, 2021, 19(9): 1442-1446.
- [7] Danforth, D.N. (2021) The Role of Chronic Inflammation in the Development of Breast Cancer. *Cancers*, **13**, Article

- No. 3918. <https://doi.org/10.3390/cancers13153918>
- [8] Shrivastava, R., Asif, M., Singh, V., *et al.* (2019) M2 Polarization of Macrophages by Oncostatin M in Hypoxic Tumor Microenvironment Is Mediated by mTORC2 and Promotes Tumor Growth and Metastasis. *Cytokine*, **118**, 130-143. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.032>
- [9] 李莹, 杨波, 张竞, 等. 4种炎症指标对 IA2~IIA2 期宫颈癌预后的预测价值[J]. 中华全科医学, 2021(4): 554-557.
- [10] NAugustine, T. (2020) The Aegis: Platelets as Biomarkers of Tumor Progression. *Biomarkers in Medicine*, **14**, 573-585. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0514>
- [11] Meikle, C., Kelly, C.A., Garg, P., *et al.* (2016) Cancer and Thrombosis: The Platelet Perspective. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **4**, Article No. 147. <https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00147>
- [12] Shoultz-Henley, S., Garden, A.S., Mohamed, A., *et al.* (2016) Prognostic Value of Pretherapy Platelet Elevation in Oropharyngeal Cancer Patients Treated with Chemoradiation. *International Journal of Cancer*, **138**, 1290-1297. <https://doi.org/10.1002/ijc.29870>
- [13] Stanton, S.E. and Disis, M.L. (2016) Clinical Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **4**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s40425-016-0165-6>
- [14] Liu, F., Zeng, G., Zhou, S., *et al.* (2018) Blocking Tim-3 or/and PD-1 Reverses Dysfunction of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in HBV-Related Hepatocellular Carcinoma. *Bulletin Du Cancer*, **105**, 493-501. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.01.018>
- [15] Mizuno, R., Kawada, K., Itatani, Y., *et al.* (2019) The Role of Tumor-Associated Neutrophils in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, E529. <https://doi.org/10.3390/ijms20030529>
- [16] 李艾英, 杨伟, 黄辉, 等. FDP 和 NLR 及 MLR 与肺癌预后的相关性研究[J]. 当代医学, 2021, 27(35): 20-22.