

术前外周血 NLR PLR 对 cT₁₋₂ N₀ M₀ 乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值

胡传朋 杨俊 汪俊 陈立权 荣枫

[摘要] 目的 探讨术前外周血中性粒细胞淋巴细胞比(NLR)、血小板淋巴细胞比(PLR)对cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值。方法 回顾性分析2018年12月至2020年9月安徽医科大学附属六安医院乳腺外科行手术治疗的162例cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌患者术前外周血NLR、PLR和临床病理资料,根据腋窝淋巴结术后病理判断是否有转移,分为转移组与无转移组。分析两组患者NLR、PLR、年龄、绝经状态、肿瘤位置、病理类型、T分期、组织学分级、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体-2(HER-2)、细胞核增殖抗原Ki-67的差异。采用多因素分析腋窝淋巴结转移的影响因素。利用受试者工作特征(ROC)曲线评价术前外周血NLR和PLR对判断腋窝淋巴结有无转移的预测能力并寻找最佳截断值。结果 61例(37.7%)患者术后病理提示腋窝淋巴结转移。转移组术前NLR和PLR平均值为(2.73±1.19)和(166.11±60.12),高于无转移组的(1.95±0.82)和(128.05±42.57),差异均有统计学意义($P<0.001$)。转移组T分期、ER阳性率、HER-2阳性率、Ki-67高表达率、脉管癌栓阳性率及神经侵犯阳性率均高于无转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。logistic回归分析显示,NLR($P=0.002$, $OR=2.212$,95%CI:1.329~3.681)、PLR($P=0.004$, $OR=1.015$,95%CI:1.005~1.025)、脉管有癌栓($P<0.001$, $OR=24.087$,95%CI:6.856~84.619)、ER阳性($P=0.006$, $OR=5.200$,95%CI:1.623~16.663)及HER-2阳性($P=0.007$, $OR=4.504$,95%CI:1.503~13.493)为cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌腋窝淋巴结转移的危险因素。ROC曲线分析显示,NLR的曲线下面积(AUC)为0.723,最佳截断值为2.285,PLR的AUC为0.712,最佳截断值为136.25。**结论** 术前外周血NLR、PLR是cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌腋窝淋巴结转移的危险因素,可作为cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测指标。

[关键词] 中性粒细胞淋巴细胞比;血小板淋巴细胞比;乳腺癌;腋窝淋巴结转移

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.02.015

目前,乳腺癌的发病率和死亡率均为女性癌症首位^[1],对女性的身心健康造成严重威胁。腋窝淋巴结是乳腺癌在发展的过程中最常见转移部位。腋窝淋巴结状态是判断乳腺癌预后和指导后续治疗方案的重要指标^[2-3]。已有文献研究^[4-5]显示,肿瘤直径、脉管癌栓、组织学分级、人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)状态等因素可能与乳腺癌腋窝淋巴结转移相关,此外,炎症因素也在乳腺癌腋窝淋巴结转移过程中发挥了重要作用^[6-7]。外周血中性粒细胞与淋巴细胞比(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比(platelet-lymphocyte ratio, PLR)属于机体非特异性系统性炎症指标,常用于评价机体的炎症状态。多项研究^[8-10]表明,外周血高水平NLR、PLR与肺癌、胃癌、甲状腺癌等实体瘤的淋巴结转移有关。然而关于NLR、PLR与乳腺癌腋窝淋巴结转移的相关研究较少,而且结果并不一致^[11-13]。因此,NLR、PLR能否作为预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的相关指标仍没有定论。本研究回顾分析162例cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌患者的临床资料,旨在探讨术

前外周血NLR、PLR对cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年12月至2020年9月安徽医科大学附属六安医院乳腺外科行手术治疗的162例乳腺癌患者的临床资料。均为女性;年龄27~86岁,平均(52.63±9.29)岁;绝经前67例,绝经后95例;浸润性导管癌155例,浸润性小叶癌2例,其他病理类型5例;肿瘤平均直径为(2.15±1.04)cm;T₁期91例,T₂期71例;组织学分级I级5例,II级70例,III级87例;雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性101例;孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性93例;HER-2阳性50例;细胞核增殖抗原Ki-67高表达141例;脉管有癌栓和神经有侵犯分别有50和32例;腋窝淋巴结转移61例。纳入标准:^①病理学证实为浸润性乳腺癌;^②术前影像学检查临床分期为T₁₋₂N₀M₀;^③已行腋窝淋巴结手术及术后病理评估;^④术前血常规资料和术后病理资料完整。排除标准:^①双

侧乳腺癌;②术前曾行新辅助治疗;③外院已行乳腺肿块切除活检;④合并有急慢性感染、血液系统疾病等。

1.2 方法

1.2.1 病理判定标准 患者术后病理组织标本由2名病理诊断医师共同审核,收集患者病理类型、T分期、组织学分级、有无脉管癌栓、有无神经侵犯、腋窝淋巴结转移情况以及ER、PR、HER-2、Ki-67状态等资料。病理组织标本ER、PR及Ki-67的检测采用免疫组织化学(immunohistochemistry,IHC)方法判断,ER、PR表达阳性判断标准^[14]:ER、PR表达≥1%为阳性,其表达<1%为阴性;Ki-67高表达判断标准^[15]:阳性细胞数≥14%为高表达,阳性细胞数<14%为低表达。病理组织标本HER-2的检测采用IHC结合荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization,FISH)技术,HER-2阳性判断标准^[16]:IHC(++)判断为HER-2阳性,IHC(−)或(+)则判断为HER-2阴性。IHC(++)者需进一步应用FISH技术进行HER-2基因扩增状态检测,有HER-2基因扩增则判断为HER-2阳性,无HER-2基因扩增则判断为HER-2阴性。

1.2.2 血常规采集和NLR、PLR计算 患者均在手术前1周内清晨空腹自肘静脉处采取外周静脉血5 mL行血常规检查,并计算NLR、PLR,公式为:NLR=外周血中性粒细胞计数(N)/淋巴细胞计数(L),PLR=血

小板计数(P)/淋巴细胞计数(L)。

1.3 观察指标 根据腋窝淋巴结有无转移进行分组,即转移组和无转移组,分析两组患者NLR、PLR、年龄、绝经状态、肿瘤位置、病理类型、T分期、组织学分级、ER状态、PR状态、HER-2状态、细胞核增殖抗原Ki-67状态、脉管有无癌栓及神经有无侵犯的差异。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;计数资料用例或率表示,率的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,采用logistic回归行多因素分析。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)分析NLR和PLR预测腋窝淋巴结转移的价值和确定截断值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腋窝淋巴结转移的单因素分析 腋窝淋巴结转移组与无腋窝淋巴结转移组间NLR和PLR水平、T分期、组织学分级、ER状态、HER-2状态、Ki-67表达情况、脉管癌栓及神经侵犯情况差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间年龄、绝经状态、肿瘤位置、病理类型、PR状态差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 腋窝淋巴结转移的单因素分析

指标	无转移组(n=101)	转移组(n=61)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	53.24 ± 8.35	51.62 ± 10.66	1.073	0.285
NLR	1.95 ± 0.82	2.73 ± 1.19	-4.522	<0.001
PLR	128.05 ± 42.57	166.11 ± 60.12	-4.333	<0.001
绝经状态[例(%)]			0.065	0.799
绝经前	41(40.6)	26(42.6)		
绝经后	60(59.4)	35(57.4)		
肿瘤位置(象限)[例(%)]				0.672 ^①
内上	13(12.9)	6(9.8)		
外上	58(57.4)	41(67.2)		
外下	17(16.8)	9(14.8)		
内下	7(6.9)	4(6.6)		
中央区	6(5.9)	1(1.6)		
病理类型[例(%)]				0.227 ^①
浸润性导管癌	95(94.1)	60(98.4)		
浸润性小叶癌	1(1.0)	1(1.6)		
其他类型	5(5.0)	0(0.0)		
T分期[例(%)]			5.638	0.018
T ₁	64(63.4)	27(44.3)		
T ₂	37(36.6)	34(55.7)		
组织学分级[例(%)]				0.039 ^②
I	4(4.0)	1(1.6)		
II	49(48.5)	21(34.4)		
III	48(47.5)	39(63.9)		

续表1

指标	无转移组($n=101$)	转移组($n=61$)	t/χ^2 值	P值
脉管癌栓[例(%)]			55.241	<0.001
无	91(90.1)	21(34.4)		
有	10(9.9)	40(65.6)		
神经侵犯[例(%)]			16.425	<0.001
无	91(90.1)	39(63.9)		
有	10(9.9)	22(36.1)		
ER[例(%)]			3.991	0.046
阴性	44(43.6)	17(27.9)		
阳性	57(56.4)	44(72.1)		
PR[例(%)]			3.848	0.050
阴性	49(48.5)	20(32.8)		
阳性	52(51.5)	41(67.2)		
HER-2[例(%)]			18.260	<0.001
阴性	82(81.2)	30(49.2)		
阳性	19(18.8)	31(50.8)		
Ki-67[例(%)]			5.613	0.018
低表达	18(17.8)	3(4.9)		
高表达	83(82.2)	58(95.1)		

注:①采用 Fisher 确切概率法,②采用 Wilcoxon 秩和检验;NLR 为中性粒细胞淋巴细胞比,PLR 为血小板淋巴细胞比,ER 为雌激素受体,PR 为孕激素受体,HER-2 为人类表皮生长因子受体-2,Ki-67 为细胞核增殖抗原 Ki-67。

2.2 腋窝淋巴结转移的多因素分析 根据单因素分析结果中差异有统计学意义的指标进行多因素分析,以腋窝淋巴转移为因变量(无转移=0,转移=1),以 NLR(连续变量),PLR(连续变量),T 分期(T₁ 期=1,T₂ 期=2)、组织学分级(I 级=1,II 级=2,III 级),脉管有无癌栓(无癌栓=1,有癌栓=2)、神经有无侵犯

(无侵犯=1,有侵犯=2)、ER 状态(阴性=1,阳性=2)、HER-2 状态(阴性=1,阳性=2)、Ki-67 表达(低表达=1,高表达=2)为自变量,进行 logistic 回归分析。结果显示:NLR 和 PLR 水平、脉管有癌栓、ER 阳性及 HER-2 阳性为腋窝淋巴结转移的独立危险因素。见表 2。

表 2 腋窝淋巴结转移的多因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
NLR	0.794	0.260	9.335	0.002	2.212(1.329~3.681)
PLR	0.015	0.005	8.297	0.004	1.015(1.005~1.025)
T ₂ 期	0.574	0.549	1.094	0.296	1.776(0.605~5.213)
组织学分级					
I 级	-	-	0.339	0.844	-
II 级	1.289	2.973	0.188	0.665	3.627(0.011~1231.793)
III 级	1.488	2.986	0.248	0.618	4.428(0.013~1541.593)
脉管癌栓	3.182	0.641	24.631	<0.001	24.087(6.856~84.619)
神经有侵犯	0.755	0.733	1.060	0.303	2.128(0.505~8.960)
ER 阳性	1.649	0.594	7.700	0.006	5.200(1.623~16.663)
HER-2 阳性	1.505	0.560	7.226	0.007	4.504(1.503~13.493)
Ki-67 表达阳性	0.614	0.927	0.439	0.508	1.848(0.301~11.359)

注:NLR 为中性粒细胞淋巴细胞比,PLR 为血小板淋巴细胞比,ER:雌激素受体,HER-2 为人类表皮生长因子受体-2,Ki-67 为细胞核增殖抗原 Ki-67。

2.3 NLR、PLR 预测腋窝淋巴结转移 ROC 曲线 以 NLR 和 PLR 为检验变量,以术后腋窝淋巴结是否转移为检测结果变量,绘制 ROC 曲线。NLR 的 ROC 曲线

下面积(area under curve, AUC) 为 0.723 (95% CI: 0.643~0.804), NLR 的最佳截断值为 2.285, 对应的灵敏度为 60.7%, 特异度为 76.2%。PLR 的 AUC 为

0.712(95% CI:0.627~0.796),PLR的最佳截断值为136.25,对应的灵敏度为70.5%,特异度为71.3%。见图1。

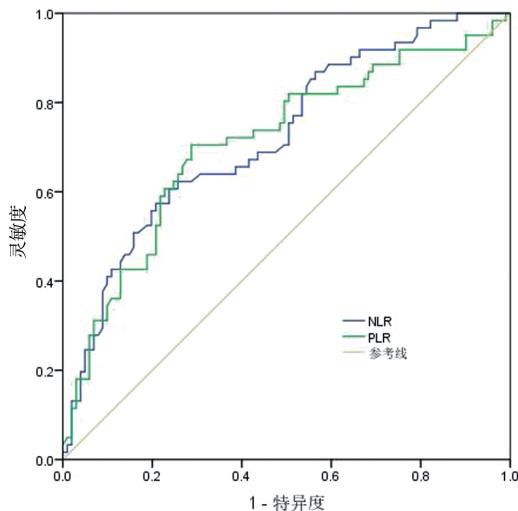


图1 NLR、PLR的ROC曲线

3 讨论

炎症反应可促进肿瘤细胞的发生、发展,全身炎症反应主要表现在中性粒细胞、血小板、淋巴细胞等血液炎症指标的异常。研究^[17]发现,中性粒细胞分泌的白介素-1β(interleukin-1 beta, IL-1β)能够激活γδ T细胞表达白介素-17(interleukin-17, IL-17),使粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)依赖的中性粒细胞极化和扩张,从而抑制CD8⁺T细胞的生成,促进了乳腺癌的转移。血小板通过分泌血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)促进乳腺癌细胞生长,PDGF还可通过NF-κB信号通路促进乳腺癌细胞的转移^[18]。淋巴细胞是体液免疫及细胞免疫系统的核心,机体的免疫功能主要通过淋巴细胞的功能体现,淋巴细胞数量减少或功能异常将使得机体抗肿瘤能力减弱,导致肿瘤细胞大量增殖,肿瘤扩散。乳腺癌患者NLR和PLR的升高提示机体的中性粒细胞和血小板增多、淋巴细胞减少,乳腺癌细胞发生转移的风险相应增加,因而NLR和PLR水平可作为乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测指标。李娟等^[19]研究纳入190例女性乳腺癌患者,显示NLR≥3.5的乳腺癌患者腋窝淋巴结转移风险更高,而且NLR≥3.5患者腋窝淋巴结转移的个数也较NLR<3.5患者多。Takada等^[20]研究观察到高PLR是T1期乳腺癌前哨淋巴结转移的危险因素($OR=1.815$,95%CI:1.093~3.090, $P=0.021$),高PLR患者前哨淋

巴结转移率高于低PLR患者(71.3%比28.7%, $P=0.031$)。Li等^[21]研究则将NLR和PLR同时纳入分析,仅观察到高PLR水平是cT₁N₀乳腺癌腋窝淋巴结转移的危险因素,而NLR水平与cT₁N₀乳腺癌腋窝淋巴结转移无关,和李娟等^[19]研究结果并不一致,可能与入组患者情况不同有关。本研究也同时将NLR和PLR纳入分析,多因素logistic回归分析显示NLR($OR=2.212$,95%CI:1.329~3.681)和PLR($OR=1.015$,95%CI:1.005~1.025)均是cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌腋窝淋巴结转移的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线显示,NLR的AUC为0.723(95%CI:0.643~0.804),最佳截断值为2.285,对应的灵敏度为60.7%,特异度为76.2%。PLR的AUC为0.712(95%CI:0.627~0.796),最佳截断值为136.25,对应的灵敏度为70.5%,特异度为71.3%。当NLR>2.285或PLR>136.25时,cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌腋窝淋巴结转移的概率增加,两者均可以作为预测cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌腋窝淋巴结转移的指标,而且属于中等预测水平。另外,外周血NLR和PLR可通过术前血液学参数计算获得,标准容易统一,成本低、易操作,值得临床推广。

本研究对相关临床病理特征进行分析,观察到ER阳性、HER2阳性以及合并脉管癌栓的cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的风险升高,多因素分析显示ER阳性、HER2阳性、脉管有癌栓均是腋窝淋巴结转移的危险因素,与相关研究等^[22-24]结果相似。

综上所述,术前外周血NLR、PLR均可作为cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌腋窝淋巴结转移的有效预测指标,提前预判合并腋窝淋巴转移的高危人群,通过结合临床病理特征能更好地判断cT₁₋₂N₀M₀乳腺癌患者预后及指导后续治疗方案的选择,今后可尝试扩大样本量,在结合临床病理特征的基础上,建立早期乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测模型。

参考文献

- SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209~249.
- 何英剑,范照青,李金锋,等.腋窝淋巴结状态对不同类型浸润性乳腺癌预后的影响[J].中华医学杂志,2021,101(30):2382~2386.
- 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(10):954~1040.

- [4] 郭斌. 乳腺癌病人腋窝淋巴结转移相关因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(2):206–209, 213.
- [5] 胡田. 乳腺癌腋窝淋巴结转移相关危险因素的回顾性研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [6] MORRIS P G, HUDIS C A, GIRI D, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(7):1021–1029.
- [7] ALLEN M D, JONES L J. The role of inflammation in progression of breast cancer: friend or foe? (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(3):797–805.
- [8] 杨栋梁, 周胜年, 汪会进, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对非小细胞肺癌淋巴结转移的预测价值[J]. 安徽医学, 2020, 41(6):702–704.
- [9] 李石, 周杰, 赵平, 等. cN0 期胃癌患者术前中性粒细胞淋巴细胞比血小板淋巴细胞比和 C 反应蛋白白蛋白比与术后淋巴结转移的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(5):230–234.
- [10] 宋创业, 孟艳林, 刘冰, 等. 中性粒细胞淋巴细胞计数比值和血小板淋巴细胞计数比值与甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(9):944–948.
- [11] TAKADA K, KASHIWAGI S, ASANO Y, et al. Prediction of sentinel lymph node metastasis using the platelet – to – lymphocyte ratio in T1 breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(4):2343–2349.
- [12] ISHIZUKA Y, HORIMOTO Y, NAKAMURA M, et al. Predictive factors for non – sentinel nodal metastasis in patients with sentinel lymph node – positive breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(8):4405–4412.
- [13] LALE A, YUR M, ÖZGUL H, et al. Predictors of non – sentinel lymph node metastasis in clinical early stage (cT1 – 2N0) breast cancer patients with 1 – 2 metastatic sentinel lymph nodes [J]. *Asian J Surg*, 2020, 43(4):538–549.
- [14] 杨文涛, 步宏. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(4):237–239.
- [15] DOWSETT M, NIELSEN T O, A'HERN R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in breast cancer working group [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(22):1656–1664.
- [16] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版) [J]. 中华病理学杂志, 2019(3):169–175.
- [17] COFFELT S B, KERSTEN K, DOORNEBAL C W, et al. IL – 17 – producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2015, 522(7556):345–348.
- [18] SMART E, SEMINA S E, FRASOR J. Update on the role of NF κ B in promoting aggressive phenotypes of estrogen receptor – positive breast cancer [J]. *Endocrinology*, 2020, 161(10):bqaa152.
- [19] 李娟, 李婵, 李阔, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在女性乳腺癌患者腋窝淋巴结转移中判断价值[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(5):578–579, 581.
- [20] TAKADA K, KASHIWAGI S, ASANO Y, et al. Prediction of sentinel lymph node metastasis using the platelet – to – lymphocyte ratio in T1 breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(4):2343–2349.
- [21] YANG L, WANG H, MA J, et al. Association between the platelet to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio and axillary lymph node metastasis in cT1N0 breast cancer patients [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3):1854–1861.
- [22] 林彩玲, 何毅辉, 林志武. 乳腺癌腋窝淋巴结转移危险因素的临床研究[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(9):1716–1719.
- [23] 付媛媛, 姜晶鑫, 陈述政, 等. T1 期乳腺癌患者发生同侧腋窝淋巴结转移风险列线图的建立[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(1):81–89.
- [24] 谢竞, 赵晓燕, 赵冰, 等. C – erbB – 2 蛋白表达与青年乳腺癌腋窝淋巴结转移相关性及其生物学意义[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(11):1776–1779.

(2021-07-26 收稿)

(本文编校: 张迪, 崔月婷)