

· 论 著 ·

乳腺癌患者术前淋巴细胞/单核细胞比值 与临床病理特征及预后的相关性

孙琳, 刘佳嘉, 尹光浩, 王丹
吉林大学第二医院乳腺外科, 吉林 长春 130041

摘要: **目的** 探讨术前淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)与浸润性乳腺癌临床病理特征及预后的关系。**方法** 回顾性分析2013年1月1日至2017年12月31日在吉林大学第二医院诊断为浸润性乳腺癌135例患者的临床资料。运用ROC曲线获得LMR的截断值,根据截断值分为高LMR组和低LMR组,采用Kaplan-Meier生存分析法比较两组患者3年的无病生存(DFS),进行Cox多因素回归分析以确定浸润性乳腺癌的独立预后因素。**结果** LMR预测DFS的最佳截断值为5.45,约登指数为0.312时,敏感度为85.7%,特异度为45.5%;不同LMR分组与年龄、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER2)、Ki-67、淋巴结状态差异无统计学意义($P>0.05$)。单因素分析显示 $LMR\leq 5.45$ 、HER2阳性及淋巴结转移数 ≥ 4 个是影响浸润性乳腺癌3年DFS的危险因素($P<0.05$)。Cox多因素分析显示LMR和淋巴结转移数是影响浸润性乳腺癌预后的独立因素($P<0.05$)。**结论** 浸润性乳腺癌患者术前外周血低LMR是影响患者预后的独立危险因素,LMR值与预后呈正相关,可作为评估预后的指标。术前LMR与浸润性乳腺癌的临床病理特征无关。

关键词: 淋巴细胞/单核细胞比值; 浸润性乳腺癌; 临床病理特征; 炎症因子; 无病生存率; 预后
中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)09-1233-04

Associations of preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio with clinicopathological features and prognosis in breast cancer patients

SUN Lin, LIU Jia-jia, YIN Guang-hao, WANG Dan

Department of Breast Surgery, the Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130041, China

Corresponding author: WANG Dan, E-mail: wangd99@jlu.edu.cn

Abstract: **Objective** To investigate the associations of preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) with clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 135 invasive breast cancer patients treated in the Second Hospital of Jilin University from January 1, 2013 to December 31, 2017. According to the cut-off value of LMR in the ROC curve analysis, the patients were divided into high LMR group ($LMR>5.45$) and low LMR group ($LMR\leq 5.45$). Kaplan-Meier survival analysis was used to compare 3 years-disease-free survival (DFS) between two groups. Cox multifactor regression analysis was performed to identify independent prognostic factors for invasive breast cancer. **Results** The optimal cut-off value of LMR for predicting DFS was 5.45. The sensitivity was 85.7%, and the specificity was 45.5% as Jorden index was at 0.312. There was no significant difference in age, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER2), Ki-67 and lymph node status between two groups ($P>0.05$). Univariate analysis showed that $LMR\leq 5.45$, HER2 positivity and ≥ 4 lymph node metastases were the risk factors influencing 3 years-DFS of invasive breast cancer ($P<0.05$). Cox multifactorial analysis showed that LMR and lymph node metastases were the independent factors affecting the prognosis of invasive breast cancer ($P<0.05$). **Conclusion** In the patients with invasive breast cancer, preoperative low LMR in peripheral blood is an independent risk factor for poor prognosis. LMR is positively

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.09.010

通信作者: 王丹, E-mail: wangd99@jlu.edu.cn

出版日期: 2022-09-20

correlated with prognosis and can be used as an indicator to assess prognosis. Preoperative LMR is not related with clinicopathological features of invasive breast cancer.

Keywords: Lymphocyte-to-monocyte ratio; Invasive breast cancer; Inflammatory factor; Diseasefree survival; Clinicopathological feature; Prognosis

2020年12月国际癌症机构(IARC)最新数据显示,女性乳腺癌为世界上最常见的恶性肿瘤,占女性恶性肿瘤死亡的第一位。面对来势汹汹的乳腺癌,早期诊断、治疗、评估预后显得尤为重要。不同类型乳腺癌因临床和分子生物学特征不同,其治疗方式、预后也各不相同。对于高危患者,充分评估患者的预后、给予强化治疗、取得更好的DFS、OS,是临床治疗的目标。目前评估患者预后的指标根据2017年美国癌症联合委员会(AJCC)最新版本指南,TNM分期、激素受体、人表皮生长因子受体2(HER2)、Ki-67、组织学分型、有无转移等均是判断乳腺癌预后的重要因素^[1]。但是由于患者病情的复杂性,传统的临床病理特征并不足以预测所有复发病例。因此,探索新的评估预后的指标显得尤为重要。目前已有文献报道绝对淋巴细胞计数和绝对单核细胞计数的比值(absolute lymphocyte count/absolute monocyte count ratio, LMR)对多种恶性肿瘤的预后有一定的预测价值^[2-5]。本研究探讨的是LMR与浸润性乳腺癌患者预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2013年1月1日至2017年12月31日于吉林大学第二医院确诊为浸润性乳腺癌患者的临床病理资料。纳入标准:(1)因乳腺癌在吉林大学第二医院行手术治疗并且术后病理证实为浸润性乳腺癌;(2)术前未接受新辅助治疗;(3)病理资料及血常规完整;(4)无感染及血液系统疾病;(5)无病生存期(diseasefree survival, DFS)>6个月。排除标准:(1)术前应用过影响血常规的藥物;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)未按医嘱进行正规治疗;(4)双侧乳腺癌。本研究共纳入135例患者,在所有患者中,14例发生复发或转移(10.4%)。淋巴细胞计数中位水平为 $1.90 \times 10^9/L$,单核细胞计数中位水平为 $0.40 \times 10^9/L$, LMR中位为5.00。

1.2 方法 统计患者术前1周内外周血的淋巴细胞、单核细胞计数及LMR,统计患者临床病理特征[雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、HER2、Ki-67及淋巴结状态]。对患者进行随访,术后3年内每3个月复查1次,3年之后每6个月复查1次。DFS为

从诊断到疾病复发、转移或最后一次随访的时间。随访时间截至2020年12月31日,随访方式为门诊复查及电话随访。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行分析,用ROC曲线确定LMR的截断值,采用GraphPad 8.0.2软件绘制ROC曲线及3年DFS的生存曲线;采用Log-rank检验比较不同组之间生存率的差异;计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验或者Fisher确切概率法;多因素分析采用Cox风险回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LMR最佳临界值的确定 LMR预测DFS的曲线下面积(AUC)=0.669(95%CI:0.538~0.800, $P = 0.038$),治疗前LMR截断值为5.45,约登指数为0.312时,敏感度为85.7%,特异度为45.5%。见图1。

2.2 LMR与临床病理特征分析 以LMR截断值5.45为分界点, LMR>5.45为高LMR组($n = 56$), LMR ≤ 5.45 为低LMR组($n = 79$),分析结果显示,术前高LMR组和低LMR组患者年龄、ER、PR、HER2、Ki-67、淋巴结状态,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.3 不同LMR分组与乳腺癌患者预后的关系 生存曲线示,高LMR组的3年DFS为96.3%,低LMR组的3年DFS为86.2%,两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。通过Log-rank检验提示两组患者生存差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图2。

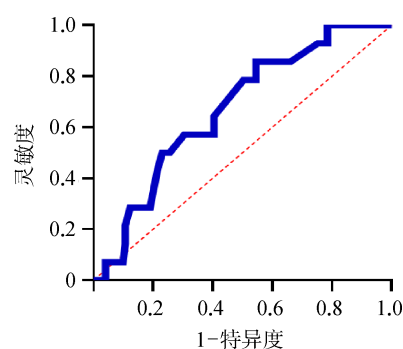


图1 术前LMR与DFS关系的ROC曲线
Fig. 1 ROC curve of the relationship between LMR and DFS before operation

2.4 影响3年DFS的单因素和多因素分析 单因素分析结果显示, LMR值($\chi^2 = 4.312, P = 0.038$)、HER2表达状态($\chi^2 = 5.847, P = 0.016$)、淋巴结状态($\chi^2 = 18.578, P < 0.01$)均与3年DFS具有相关性。见表2。

表1 术前高LMR组与低LMR组乳腺癌患者的临床病理特征 [例(%)]

Tab. 1 Clinicopathological characteristics of patients with breast cancer in high LMR group and low LMR group before operation [case(%)]

临床病理特征	高 LMR 组 (n=56)	低 LMR 组 (n=79)	χ^2 值	P 值
年龄				
≤60 岁	37(66.07)	62(78.48)	2.581	0.108
>60 岁	19(33.93)	17(21.52)		
ER				
阴性	12(21.43)	11(13.92)	1.306	0.253
阳性	44(78.57)	68(86.08)		
PR				
阴性	14(25.00)	17(21.52)	0.224	0.636
阳性	42(75.00)	62(78.48)		
HER2				
阴性	44(78.57)	65(82.28)	0.290	0.590
阳性	12(21.43)	14(17.72)		
Ki-67				
<14%	8(14.29)	16(20.25)	0.798	0.372
≥14%	48(85.71)	63(79.75)		
淋巴结转移数				
0~3 个	46(82.14)	71(89.87)	1.695	0.193
≥4 个	10(17.86)	8(10.13)		

表2 影响乳腺癌患者预后临床病理特征的单因素分析

Tab. 2 Univariate analysis of clinicopathological characteristics affecting the prognosis of patients with breast cancer

临床病理特征	例数	3 年 DFS (%)	χ^2 值	P 值
年龄				
≤60 岁	99	90.8	0.148	0.700
>60 岁	36	97.2		
ER				
阴性	23	87.0	1.110	0.292
阳性	112	93.6		
PR				
阴性	31	93.5	0.048	0.827
阳性	104	92.1		
HER2				
阴性	109	94.4	5.847	0.016
阳性	26	84.6		
Ki-67				
<14%	24	100.0	3.491	0.062
≥14%	111	90.8		
淋巴结转移数				
0~3 个	117	95.7	18.578	<0.001
≥4 个	18	71.1		
LMR				
>5.45	56	96.3	4.312	0.038
≤5.45	79	89.8		

将单因素分析中有意义的变量纳入多因素 Cox 风险回归模型, 结果显示 LMR 低($P = 0.022$)、淋巴结阳性个数多($P = 0.001$)是影响患者3年DFS的独立危险因素, HER2 表达状态无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

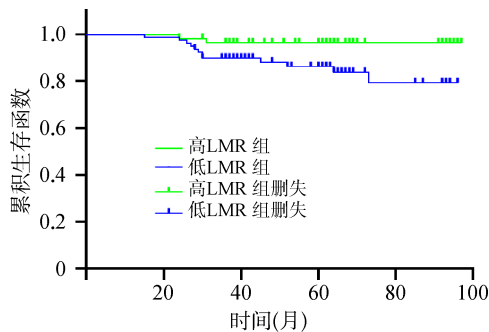


图2 不同 LMR 组乳腺癌患者的 DFS 生存曲线

Fig. 2 DFS survival curve of breast cancer patients in different LMR groups

表3 乳腺癌患者预后影响因素的 Cox 多因素回归分析

Tab. 3 Cox multivariate regression analysis of prognostic factors in patients with breast cancer

临床病理特征	β 值	SE	Wald	HR(95%CI)	P 值
HER2(阴性 vs 阳性)	0.755	0.579	1.698	2.127(0.684,6.621)	0.193
淋巴结转移数(0~3 个 vs ≥4 个)	1.978	0.577	11.740	7.232(2.332,22.425)	0.001
LMR(≤5.45 vs >5.45)	-1.760	0.769	5.249	0.172(0.038,0.776)	0.022

3 讨论

自从 Virchow 和 Paget 指出慢性炎症和癌症发展之间的联系以来, 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)对癌细胞增殖的重要性已经得到越来越多的关注^[6-7], 乳腺癌中的肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, Tils)是其中的重要代表, 已被证明是能提供预后和预测性的生物性指标^[8-10], 已有研究表明炎症是肿瘤治疗中的一个基本问题, 因为炎症因子可以影响肿瘤生长、侵袭^[11-12]。外周血淋巴细胞作为一种具有免疫功能的细胞, 可分为 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞, 若能探索出外周血淋巴细胞与乳腺癌预后的关系, 将提高乳腺癌预后判断的准确性, 而且可以作为乳腺癌免疫治疗的靶点。单核细胞可以浸润肿瘤细胞并分化为肿瘤相关的巨噬细胞(TAM), 参与肿瘤的增殖、侵袭、转移和复发^[1], 所以 LMR 被认为是可以反映机体免疫状态以及肿瘤进展的指标。

目前, 已有研究证实 LMR 预后价值与乳腺癌分型也有一定的关系, Song 等^[13]研究表明, 低 LMR 可作为 ER 阳性、HER-2 阴性乳腺癌术后预后的独立危

险因素。对于 HER2 阳性及三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 的预后评估,越来越多的研究表明 LMR 可以预测新辅助治疗的疗效, Peng 等^[14]曾报道 LMR 是新辅助疗效的独立预测因素。Goto 等^[15]研究表明在接受化疗的乳腺癌患者中, LMR 与 DFS 呈显著相关性。Hu 等^[16]对 LMR 与乳腺癌预后的关系进行了 meta 分析,结果也表明低 LMR 患者的 OS 和 DFS 均短于高 LMR 患者。

本研究作为一个回顾性的、单中心的研究,通过严格的资料收集与数据分析得到了术前外周血 LMR 值与浸润性乳腺癌患者 3 年 DFS 呈正相关的结论,但本研究随访时间较短,并没有把所有患者 OS 加入研究,尽管样本数量有限但是从样本的纳入和筛选均符合统计学逻辑。另外,关于 LMR 最优截断值的划定国内外并没有统一的标准,这可能与患者选择的地域性以及各医院血液学检测系统差异性有关。因此, LMR 值尚不能作为一个较好的预测指标,仍需进一步探索其临床应用的可行性,希望后续有更多的研究以大样本研究数据为基础来加以证实这些初步成果。本研究已经证明外周血常规检查为临床医生在评估乳腺癌患者预后方面提供重要的参考,其优点是成本低、易采集、结果准确,由于检测方便,在临床工作中非常有前景,但对于其临床中的应用未达到共识,可作为参考因素便于支持临床医生的治疗决策的选择以及指导患者术后个体化的随诊。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group)[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(3): 228-231.
- [2] 张爱岐, 金时, 曹守波, 等. 淋巴细胞/单核细胞比值对恶性肿瘤患者预后评估的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2017, 31(2): 188-192.
Zhang AQ, Jin S, Cao SB, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the patients with malignant tumor[J]. *Pract Oncol J*, 2017, 31(2): 188-192.
- [3] Zhou XL, Li YQ, Zhu WG, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42581.
- [4] Zhou SJ, Xu LL, Ma YY, et al. Peripheral blood lymphocyte to monocyte ratio recovery from low levels at diagnosis after completion of first line therapy predicts good clinical outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19556-19565.
- [5] Pan YC, Jia ZF, Cao DH, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) could independently predict overall survival of resectable gastric cancer patients [J]. *Medicine*, 2018, 97(52): e13896.
- [6] Mathot L, Stenninger J. Behavior of seeds and soil in the mechanism of metastasis: a deeper understanding[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(4): 626-631.
- [7] Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(6): 453-458.
- [8] Baxevanis CN, Fortis SP, Perez SA. The balance between breast cancer and the immune system: challenges for prognosis and clinical benefit from immunotherapies[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 72: 76-89.
- [9] Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 860-867.
- [10] Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 59.
- [11] Jiang XG, Shapiro DJ. The immune system and inflammation in breast cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(1): 673-682.
- [12] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899.
- [13] Song XM, Ma JL, Zhang H, et al. Prognostic significance of the primary tumor site and immune indexes in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancer[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(5): 1450-1468.
- [14] Peng Y, Chen R, Qu FL, et al. Low pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is associated with the better efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(2): 189-196.
- [15] Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, et al. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1137.
- [16] 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.

收稿日期:2022-05-09 修回日期:2022-06-25 编辑:叶小舟