

• 论著—研究报告 •

中性粒细胞与淋巴细胞比值对上尿路尿路上皮癌术后 出现膀胱复发的预测价值

韩克威¹ 于芹超¹

[摘要] 目的:探讨术前中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对上尿路尿路上皮癌(UTUC)患者术后出现膀胱内复发(IVR)的预测价值。方法:回顾性分析青岛大学附属医院于2011年1月—2017年7月收治317例UTUC患者的临床资料,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析NLR最佳截断值,将患者分为低NLR组及高NLR组;利用单因素分析对可能导致UTUC术后出现IVR的危险因素进行分析,将其有意义的因素纳入二元logistics回归分析,筛选出独立危险因素。结果:ROC曲线显示NLR最佳截断值为1.877,单因素分析示BMI<18.5 kg/m²或≥24 kg/m²、肿瘤分期、术前行输尿管镜检查、既往或合并膀胱癌、高NLR是UTUC术后出现IVR的危险因素(P<0.05),二元logistic回归分析以上各项均为独立危险因素。结论:NLR的获取简易经济,高NLR水平对UTUC患者术后出现IVR具有独立的预测价值。

[关键词] 上尿路尿路上皮癌;中性粒细胞与淋巴细胞比值;膀胱内复发

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.12.010

[中图分类号] R737 [文献标志码] A

Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio for intravesical recurrence after upper urinary tract urothelial carcinoma surgery

HAN Kewei YU Qinchao

(Department of Urology, Laoshan District, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266035, China)

Corresponding author: YU Qinchao, E-mail: yuqinchao@aliyun.com

Abstract Objective: To investigate the predictive value of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for postoperative intravesical recurrence (IVR) in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC). **Methods:** The clinical data of 317 patients with UTUC admitted to Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2011 to July 2017 were retrospectively analyzed. The best cut-off value of NLR was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. The patients were divided into low NLR group and high NLR group. Univariate analysis was used to analyze the risk factors that may lead to postoperative IVR, and the meaningful factors were included in the binary logistic regression analysis to screen out the independent risk factors. **Results:** ROC curve showed that the best cut-off value of NLR was 1.877. Univariate analysis showed that BMI < 18.5 kg/m² or ≥ 24 kg/m², tumor stage, preoperative ureteroscopy, previous or combined bladder cancer, and high NLR were the risk factors for postoperative IVR in patients with UTUC. **Conclusion:** The acquisition of NLR is simple and economical. High NLR level has independent predictive value for postoperative IVR in patients with UTUC.

Key words upper urinary tract urothelial carcinoma; neutrophil to lymphocyte ratio; intravesical recurrence

上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)包括肾盂癌及输尿管癌,是较为罕见的泌尿系统恶性肿瘤,仅占尿路上皮癌的5%~10%^[1]。UTUC起病隐匿,其发病率较低而复发率及进展率较高,预后不佳,容易出现泌尿道内的

复发,其中最常见的位置是膀胱,复发率为22%~47%^[2]。国内外开展了较多影响UTUC术后出现膀胱内复发的危险因素的研究,此类研究侧重于病理特征及治疗干预,如肿瘤的多灶性、分期分级、术前是否行输尿管镜检查、术后的膀胱灌注等^[3-4],然而

¹ 青岛大学附属医院崂山院区泌尿外科(山东青岛,266035)
通信作者:于芹超, E-mail: yuqinchao@aliyun.com

以上因素难以术前获得。研究发现炎症因子在肿瘤的发生和进展中扮演了重要的角色^[5-6],中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)由于具有价格低,易获取,较好地反映了机体的炎症程度和免疫程度等优势受到人们的关注。本文旨在探究 NLR 对 UTUC 术后出现膀胱内复发的预测价值,为临床实践提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

使用 His 系统及联众数字病案管理系统,回顾性分析 2011 年 1 月—2017 年 7 月在青岛大学附属医院收治的所有 UTUC 患者的临床资料及病理资料。纳入标准:①术后病理明确为 UTUC;②患者临床资料完整,随访至研究终点;③患者术前无其他恶性肿瘤病史;④患者术前无引起外周血象变化的其他疾病,如营养不良、HIV 感染、自身免疫性疾病等。排除标准:①未行 UTUC 根治术;②双侧 UTUC;③转移性 UTUC 患者;④患者术前接受放疗及全身化疗等。根据纳入标准及排除标准,本次研究共纳入患者 317 例。

1.2 观察指标

收集临床资料包括 UTUC 患者症状、BMI、术前中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等外周血指标;有无吸烟史、是否患有高血压、糖尿病、有无肾积水,患者的性别、年龄,术前是否行输尿管镜检查等;病理资料包括肿瘤侧别、位置、大小以及分级分期等。

1.3 随访

UTUC 术后随访患者复发情况,电话或门诊复查随访。术后第 1 年内每 3 个月复查肾功能、电解质、泌尿系及消化系 B 超、膀胱镜等,术后第 2 年降低复查频率,每 6 个月复查各项检查,术后第 3 年起每年复查上述项目直至随访终点。随访截至日期 2022 年 5 月,随访终点为出现膀胱内复发或死亡。肿瘤复发根据术后获取病理确定,影像学怀疑复发而未行膀胱根治性切除术及膀胱肿瘤电切术则不认为是肿瘤复发。

1.4 统计学方法

所有数据纳入 SPSS 26.0 并进行统计学分析。将 NLR 纳入 ROC 受试者工作特征曲线,判断两者有无预测价值,计算其预测膀胱内复发的最佳界值;符合正态分布的连续变量以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用两独立样本 *t* 检验。分类变量资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。采用单因素分析影响 UTUC 术后出现膀胱复发的危险因素,将单变量分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入二元 logistic 回归分析,筛选出其独立预测因子。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NLR 预测 UTUC 患者术后是否膀胱复发

将 UTUC 患者术后出现膀胱复发与否列为状态变量,将 NLR 列为检验变量,绘制 ROC 曲线,显示 NLR 的 *P* 值为 0.033,结果具有显著性,ROC 曲线下面积为 0.5944,约登指数为 0.190,最佳截断值为 1.877,此时敏感度为 68.6%,特异度为 50.4%,95% CI 为 0.516 ~ 0.673。以 NLR = 1.877 为界,将 UTUC 患者分为低 NLR 组及高 NLR 组。

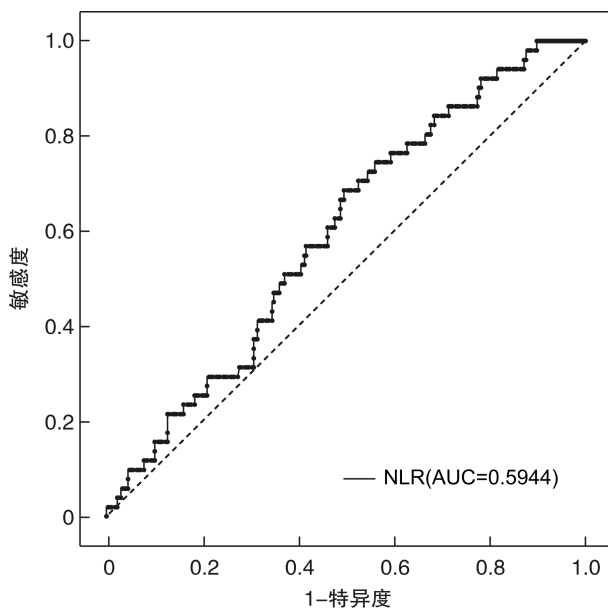


图 1 NLR 预测 UTUC 患者术后是否出现膀胱复发的 ROC 曲线

2.2 高 NLR 与低 NLR 的临床病理资料比较

肿瘤 T 分期、吸烟史是影响 UTUC 患者 NLR 水平的危险因素 ($P < 0.05$),性别、年龄、BMI、肿瘤的大小及分级对 NLR 水平并无影响 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 UTUC 术后出现膀胱复发的单因素分析

统计 UTUC 术后出现膀胱复发的危险因素,将其纳入单因素分析,结果显示 BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 或 $\geq 24 \text{ g/m}^2$ 、肿瘤分期、术前行输尿管镜检查、既往或合并膀胱癌、高 NLR 是 UTUC 术后出现膀胱复发的危险因素 ($P < 0.05$);而患者的性别、年龄、抽烟史、高血压及糖尿病史、血尿及腰痛症状、术前肾积水、肿瘤的大小、侧别、分级等均不作为危险因素 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 UTUC 术后出现膀胱复发的二元 logistic 回归分析

将单因素分析中有意义的各项危险因素纳入二元 logistic 回归分析,结果示其均为影响 UTUC 术后出现膀胱复发的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 NLR 与 UTUC 患者的临床病理资料比较

例(%)

临床资料	高 NLR 组(167 组)	低 NLR 组(150 组)	χ^2 值	P 值
性别			0.337	0.562
男	105(62.9)	99(66.0)		
女	62(37.1)	51(34.0)		
年龄			0.038	0.846
<65 岁	63(37.7)	55(36.7)		
≥ 65 岁	104(62.3)	95(63.3)		
BMI			0.003	0.959
<18.5 或 ≥ 24 kg/m ²	94(56.3)	84(56.0)		
$18.5 \leq \text{BMI} < 24$ kg/m ²	73(43.7)	66(44.0)		
抽烟史			4.620	0.032
抽烟	56(33.5)	68(45.3)		
不抽烟	111(66.5)	82(54.7)		
肿瘤大小			0.122	0.727
>3 cm	89(53.3)	77(51.3)		
≤ 3 cm	78(46.7)	73(48.7)		
肿瘤分期			11.835	0.001
T ₃ ~T ₄	98(58.7)	59(39.3)		
T _a ~T ₂	69(41.3)	91(60.7)		
肿瘤分级			1.530	0.216
高级别	54(32.3)	39(26.0)		
低级别	113(67.7)	111(74.0)		

表 2 UTUC 患者 RNU 术后膀胱内复发的单因素分析

例(%)

临床资料	膀胱内复发(51 例)	膀胱内未复发(266 例)	χ^2 值	P 值
性别			2.733	0.098
男	38(74.5)	166(62.4)		
女	13(25.5)	100(37.6)		
年龄			3.619	0.057
<65 岁	25(49.0)	93(35.0)		
≥ 65 岁	26(51.0)	173(65.0)		
BMI			5.145	0.023
<18.5 或 ≥ 24 kg/m ²	36(70.6)	142(53.4)		
$18.5 \leq \text{BMI} < 24$ kg/m ²	15(29.4)	124(46.6)		
抽烟史			0.108	0.742
抽烟	21(41.2)	103(38.7)		
不抽烟	30(58.8)	163(61.3)		
高血压史			0.682	0.409
高血压	17(33.3)	105(39.5)		
无高血压	34(66.7)	161(60.5)		
糖尿病史			0.166	0.684
糖尿病	8(15.7)	36(13.5)		
无糖尿病	43(84.3)	230(86.5)		
血尿史			0.655	0.418
血尿	36(70.6)	202(75.9)		
无血尿	15(29.4)	64(24.1)		
腰痛史			0.717	0.397
腰痛	20(39.2)	88(33.1)		
无腰痛	31(60.8)	178(66.9)		
术前肾积水			0.106	0.745
肾积水	25(49.0)	137(51.5)		
无肾积水	26(51.0)	129(48.5)		
输尿管镜检查			8.252	0.004
行镜检	22(43.1)	63(23.7)		
未行镜检	29(56.9)	203(76.3)		

续表 2

临床资料	膀胱内复发(51 例)	膀胱内未复发(266 例)	χ^2 值	P 值
肿瘤侧别			2.511	0.113
左侧	23(45.1)	152(57.1)		
右侧	28(54.9)	114(42.9)		
肿瘤位置			0.000	1.000
肾盂或输尿管	48(94.1)	251(94.4)		
肾盂及输尿管	3(5.9)	15(5.6)		
肿瘤大小			0.157	0.692
>3 cm	23(45.1)	128(48.1)		
≤3 cm	28(54.9)	138(51.9)		
肿瘤分期			14.047	0.000
T ₃ ~T ₄	13(25.5)	144(54.1)		
T _a ~T ₂	38(74.5)	122(45.9)		
肿瘤分级			0.000	0.990
高级别	36(70.6)	188(70.7)		
低级别	15(29.4)	78(29.3)		
合并膀胱癌			8.000	0.005
合并膀胱癌	10(19.6)	19(7.1)		
未合并膀胱癌	41(80.4)	247(92.9)		
NLR 分组			6.200	0.013
高 NLR	35(68.6)	132(49.6)		
低 NLR	16(31.4)	134(50.4)		

表 3 UTUC 术后出现膀胱复发的二元 logistics 回归分析

变量	B	SE	Wald	Exp(B)	P	95%CI
BMI	0.712	0.353	4.073	2.037	0.044	1.021~4.066
输尿管镜检查	0.882	0.345	6.516	2.415	0.011	1.227~4.751
肿瘤分期	-1.198	0.362	10.963	0.302	0.001	0.149~0.613
合并膀胱癌	1.465	0.467	9.824	4.326	0.002	1.731~10.810
NLR 分组	0.916	0.350	6.868	2.500	0.009	1.260~4.961

3 讨论

研究表明,肿瘤微环境中的炎症反应与肿瘤的进展和预后相关^[7-8],NLR 作为一种方便简易的炎症指标,对肺癌、胃癌、乳腺癌、肾癌等恶性肿瘤的进展和预后具有预测价值^[9-12]。借鉴 NLR 在其他恶性肿瘤中的应用价值,许多学者对炎症因子在 UTUC 预后中的应用价值进行了探讨和分析。研究对 2477 例接受 UTUC 根治术的患者进行分析,以 NLR>2.7 为界,发现在包括年龄、性别、肿瘤位置和结构的术前模型中,NLR 是淋巴结转移、肌层浸润和非器官局限性疾病的独立预测因素^[13],与低 NLR 分组相比,高 NLR 分组患者的 RFS($P=0.003$)和 CSS($P=0.002$)更差。将 376 例患者纳入研究,同时分析 NLR、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、全身免疫炎症指数(SII),发现其均为 UTUC 患者 MFS 和 CSS 的独立预测因素^[14],然而只有 SII 在预测膀胱复发中具有判断价值。另外也有不同的观点,认为 NLR>3.8 是预测 IVR 的有力工具,建议将其纳入 IVR 的危险因素^[15]。以上各研究纳入了不同的目标人群和样本数量,使得其 NLR 的最佳截断值不同,但对 NLR 在预测

UTUC 的预后价值上给予了肯定。

炎症反应为肿瘤微环境提供了生物活性因子,包括维持增殖信号的生长因子;阻止细胞死亡的生存因子;促进血管生成、侵袭和转移的促血管生成因子和细胞外基质修饰酶;以及导致上皮-间充质转化激活的诱导信号^[7,16]。这些因子构建的炎症微环境能够允许肿瘤细胞逃避宿主反应,并促进了血管生成、肿瘤生长、侵袭和转移^[17]。中性粒细胞是炎症反应的重要组成部分,有研究表明,中性粒细胞参与抑制抗肿瘤免疫监测和细胞外基质重塑,从而促进了癌细胞的转移^[11];此外,中性粒细胞升高可产生更多的炎性递质,如 IL-1、IL-6、IL-17、血管内皮生长因子以及其他免疫调节递质,导致恶性肿瘤血管生成和进展^[18]。淋巴细胞是免疫反应的重要一环,通过体液免疫和细胞免疫产生抗肿瘤作用,活化和增殖的淋巴细胞通过分泌干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子抑制肿瘤细胞的增殖和迁移,因此,低淋巴细胞计数可能反映了宿主免疫功能受损^[19]。本研究中,高 NLR 组的患者较低 NLR 组,更容易出现膀胱内复发,结果具有统计学意义($P=0.013$)。根据上述原理可推

测, NLR 升高反映了机体炎症状态和免疫功能异常, 高 NLR 的癌症细胞可通过活跃的生长状态和免疫逃避等实现肿瘤的进展和转移, 进而更易出现复发, 并导致不良的预后。

在此项研究中, 研究结果示 BMI、肿瘤分期、术前行输尿管镜检查、合并膀胱癌这四项同样也是 UTUC 术后出现膀胱内复发的危险因素。与大多数研究不同, 本研究提示肿瘤分期低 (T_1 - T_2) 的患者反而更容易出现根治术后的膀胱复发, 可能原因为肿瘤分期高 (T_3 - T_4) 的患者预后较差, 在出现膀胱复发后无继续就医意愿或在出现膀胱复发前已死亡, 本研究亦存在潜在的偏倚因素, 可能导致偏差。此外, 研究发现 BMI 可作为一项危险因素, 在以往的相关研究中, 常常忽略了这一点。其他研究发现, 在乳腺癌、前列腺癌等恶性肿瘤中, 较高的 BMI 与肿瘤的侵袭性相关^[20], 由此我们推荐在 UTUC 的复发和预后中, 可将 BMI 纳入研究范围。

综上所述, NLR 可作为预测 UTUC 术后出现 IVR 的独立危险因素, 对术前 NLR > 1.877 的患者需加强术后的随访, 警惕 IVR 的发生。

本研究存在局限和不足, 本研究为单中心回顾性分析, NLR 的最佳截断值受到地区和人群的影响, 此外, 未将不同 NLR 水平患者的预后纳入分析。仍需大样本、多中心的研究来进一步探讨 NLR 对 UTUC 患者出现 IVR 及生存预后的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma; 2020 update[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(1):62-79.
- [2] Seisen T, Granger B, Colin P, et al. A Systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(6):1122-1133.
- [3] 袁易初. 诊断性输尿管镜检查对上尿路尿路上皮癌术后膀胱内复发的影响: 双中心 958 例回顾性研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(1):18-23.
- [4] Kim SH, Song MK, Joung JY, et al. Significant clinicopathologic prognostic factors for bladder recurrence, progression, and cancer-specific survival after surgery among patients with upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Investig Clin Urol*, 2019, 60(6):432-442.
- [5] Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences[J]. *Immunity*, 2019, 51(1):27-41.
- [6] 王鹏桥, 谢喜, 杨雷, 等. 血清炎症因子白介素-35 与前列腺癌发生发展的相关性研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(3):176-179.
- [7] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140(6):883-899.
- [8] Lu C, Gao P, Yang Y, et al. Prognostic evaluation of platelet to lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49):86287-86295.
- [9] Luo H, Ge H, Cui Y, et al. Systemic inflammation biomarkers predict survival in patients of early stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy—a single center experience[J]. *J Cancer*, 2018, 9(1):182-188.
- [10] Hsu JT, Liao CK, Le PH, et al. Prognostic value of the preoperative neutrophil to lymphocyte ratio in resectable gastric cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(39):e1589.
- [11] Guo W, Lu X, Liu Q, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(9):4135-4148.
- [12] 刘涛, 王辉, 王杰, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对肾透明细胞癌的预后评估价值[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(1):7-11, 17.
- [13] Vartolomei MD, Mathieu R, Margulis V, et al. Promising role of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients treated with radical nephroureterectomy[J]. *World J Urol*, 2017, 35(1):121-130.
- [14] Chien TM, Li CC, Lu YM, et al. The predictive value of systemic immune-inflammation index on bladder recurrence on upper tract urothelial carcinoma outcomes after radical nephroureterectomy [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22):111.
- [15] Kishimoto N, Takao T, Kuribayashi S, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of intravesical recurrence in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(1):153-158.
- [16] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [17] Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development [J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4(4):221-233.
- [18] Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(8):519-531.
- [19] Zhao J, Huang W, Wu Y, et al. Prognostic role of pre-treatment blood lymphocyte count in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:15.
- [20] Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, et al. Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(35):4270-4276.