

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.09.010

❖ 临床研究 ❖

膀胱癌全切术患者术前中性粒细胞-淋巴细胞比率对生存结局的预测分析

李明东, 钟鑫, 汪朗锬, 豆鹏, 林天海, 张朋

(四川大学华西医院泌尿外科, 四川 成都 610041)

【摘要】目的: 探讨接受根治性膀胱切除术(RC)的膀胱癌患者术前中性粒细胞-淋巴细胞比率(NLR)对术后生存结局的预测价值。**方法:** 选取接受 RC 术式的 482 例膀胱癌患者作为研究对象,根据术前 NLR 值是否 ≥ 3.89 ,将患者分为高 NLR 组(A 组, $NLR \geq 3.89$)和低 NLR 组(B 组, $NLR < 3.89$)。采用 Kaplan-Meier 生存分析、单因素和多因素法分析术前 NLR 值与患者临床特征、病理特征及生存结局的相关性,并比较两组人群的总生存期(OS)及无复发生存期(RFS)。**结果:** 在 44 个月的中期随访中,A 组共计患者 120 例(24.9%),相较于 B 组,高龄及男性患者占比更高、晚期肿瘤($pT \geq pT3$)占比更高、淋巴血管侵犯率更高($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 曲线提示高 NLR 患者的总生存期(OS)和无复发生存期(RFS)较差($P < 0.05$)。而 Cox 回归分析则提示高 NLR 是不良 OS 的独立预测因子,RFS 在多因素分析中无统计学差异($P > 0.05$)。**结论:** 术前高 NLR 人群总生存期(OS)更短,高 NLR 合并淋巴血管侵犯和分期($pT \geq pT3$)等因素与不良生存结局关联显著。

【关键词】 中性粒细胞与淋巴细胞比;根治性膀胱切除术;膀胱癌;预测;预后;影响因素

【中图分类号】 R737.14 **【文献标志码】** A

Predictive analysis of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio on survival outcome in patients with bladder cancer after radical cystectomy

LI Ming-dong, ZHONG Xin, WANG Lang-kun, DOU Peng, LIN Tian-hai, ZHANG Peng

(Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the predictive value of the preoperative neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) for postoperative survival outcomes in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy (RC). **Methods:** 482 patients with bladder cancer who received RC surgery were selected. According to whether the preoperative NLR value was greater than 3.89, patients were divided into high NLR group (group A, preoperative NLR greater than 3.89) and low NLR group (group B, preoperative NLR not greater than 3.89). Kaplan-Meier survival analysis, single-factor and multi-factor analysis were used to evaluate the potential correlation between the preoperative NLR value and the patient's clinical/pathological characteristics and survival outcome. On this basis, the overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) of the two groups were compared between the two groups. **Results:** At 44 months of interim follow-up, there were a total of 120 patients in group A (24.9%). Compared with group B, the proportion of elderly and male patients was higher, the proportion of advanced tumors ($pT \geq pT3$) was higher, and the rate of lymphatic vascular invasion was higher. Kaplan-Meier curves suggested poor OS and RFS in patients with high NLR. Cox regression analysis suggested that high NLR was an independent predictor of poor OS, while RFS was not statistically significant in multivariate analysis ($P > 0.05$). **Conclusion:** Patients with high preoperative NLR have shorter OS, and those with high NLR combined with lymphatic vascular invasion and stage ($pT \geq pT3$) are more significantly associated with adverse survival outcomes.

【Key words】 Neutrophil to lymphocyte ratio; Radical cystectomy; Bladder cancer; Prediction; Prognosis; Influencing factor

膀胱癌在全世界男性常见确诊癌症中发病率位列第七,在全人群中发病率排名第十^[1]。根治性膀胱切除术是高风险浸润性膀胱癌的标准手术疗法。得益于手术方法和相关技术的改良与进步,膀胱癌患者的预后有了显著提升。然而,由于膀胱癌隐匿

性转移的可能性高,大约 50% 的患者在 RC 术后 5 年内出现复发^[2-4]。因此,高危患者通常先接受新辅助治疗以求降低术后复发率,提高整体生存预期。但根据临床分期选择高危膀胱癌患者术前新辅助治疗对于总生存期(OS)的改善并没有取得预期效果。

基金项目:四川省重点研发项目(No. 2023YFS0315)。

作者简介:李明东(1995-),男,硕士,住院医师。E-mail:mirrorlee14@163.com

通讯作者:张朋。E-mail:zpeng2001@163.com

因此,临床需要更好的术后生存预测指标,借此更精确的划定高危膀胱癌患者的范围。目前指南^[5-6]推荐的预后参考指标大多基于组织病理学(肿瘤分期、淋巴结状态、肿瘤位置等),而这些指标只有在病检后才能得到准确结果。信息不完整的术前评估无法指导制定最佳的治疗策略。因此,急需寻找出具有理想预测价值且低成本、易于获得的术前生物标志物^[7-8]。

炎症生物标志物对于肿瘤患者预后的预测价值已引起人们的关注^[9]。研究^[10-12]表明,外周血中炎症指标的变化与膀胱癌预后有关,其中,中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是研究最多的参数。汇总分析表明治疗前 NLR 升高人群的生存率较差,而在一项随机 III 期试验^[13]中,NLR 在 MIBC 上的预后和预测价值均未达到预期。因此,术前 NLR 作为膀胱癌 RC 预后指标的临床效用仍然存在争议。本研究旨在探讨接受 RC 的膀胱癌患者的术前 NLR 水平是否具备评估 RC 预后的价值及其预测效能。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 12 月至 2020 年 5 月四川大学华西医院收治并接受了 RC 术式的 482 例膀胱癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)经病检确诊为膀胱肿瘤且行膀胱全切术的患者;(2)术术前已完善血常规检验,且无感染性疾病或其他可引起查血指标异常的情况。排除标准:(1)非膀胱尿路上皮癌;(2)肿瘤远处转移;(3)未行盆腔淋巴结清扫;(4)心、肺、肝、肾等重要脏器功能不全;(5)伴发其他系统恶性肿瘤;(6)接受过新辅助治疗;(7)联系方式变更、失访、临床资料不全。方案符合《赫尔辛基宣言》要求,且患者及家属均签署知情同意书。

1.2 观察指标

(1)收集患者的临床和手术相关数据,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟状况、糖尿病史、高血压史、辅助治疗方法以及手术方法。(2)病理数据从术后病理报告中获得,肿瘤分级、TNM 分期、手术切缘阳性(PSM)的判定由两位经验丰富的特定病理专家根据 WHO 国际泌尿病理学会共识分类(2004 年)标准^[14]和美国癌症联合委员会(AJCC, 2017 年,第 8 版)TNM 分期标准^[15]进行进一步评估。(3)中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)定义为术前 7 d 内血常规检查的中性粒细胞计数除以淋巴细胞计数。(4)总生存期(Overall survival, OS)定义为从接受 RC 至因任何原因引起的死亡时间。(5)无复发生存期(Recurrence-free survival, RFS)定

义为从接受 RC 到任何影像学或病理证实的复发或随访截止的时间。(6)患者在第 1 年每 3 个月接受一次影像学随访(包括胸部、腹部 CT),第 2 年每 6 个月接受 1 次影像学随访,之后每年进行 1 次。(7)必要时进行尿液脱落细胞学检查和骨扫描。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 27.0 统计软件对数据进行统计分析。连续性资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,符合正态分布者采用 t 检验,非正态分布者采用曼-惠特尼 U 检验;分类性资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Logistic 回归验证高 NLR 对病理指标的潜在预测价值。绘制 Kaplan-Meier 曲线估计两个亚组的 OS 和 RFS 概率,组间比较采用 Log-Rank 检验。采用单变量和多变量 Cox 风险回归分析影响预后的相关因素。通过对受试者工作特征(ROC)曲线进行分析,根据各数据点的约登指数获得 NLR 的最佳临界值以分组进行预测。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究纳入患者中位随访时间为 44 个月(四分位距:16-65),其中男性 410 例,女性 72 例,患者平均年龄 65 岁。本研究截止时(2022 年 11 月 8 日),复发患者共计 205 例(42.5%),死亡患者共计 209 例(43.4%,死亡原因不限)。基于 ROC 曲线下面积(AUC) OS(0.565)比 AUCRFS(0.541)具有更好的功效,因此选择 AUC OS 对应的最佳截止值(3.89),将患者分为高 NLR 组($n = 120$),低 NLR 组($n = 362$)。

2.2 基于 NLR 的人口统计学和病理学相关一般资料

与低 NLR 组比较,高 NLR 组中高龄男性患者占比更高,BMI 更低,TNM 分期中晚期($pT \geq pT3$, $pN +$)、手术切缘阳性患者占比更高,以上指标均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 膀胱癌全切术患者的一般资料 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

资料	低 NLR 组($n = 362$)	高 NLR 组($n = 120$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	64.25 ± 10.12	67.27 ± 10.71	-2.790	0.005
性别			6.956	0.008
男	299(82.60)	111(92.50)		
女	63(17.40)	9(7.50)		
BMI(kg/m^2)	23.3 ± 3.02	22.66 ± 2.79	2.043	0.042
肿瘤级别			1.414	0.234
低	55(15.20)	13(10.83)		
高	307(84.81)	107(89.17)		

续表 1

资料	低 NLR 组 (n = 362)	高 NLR 组 (n = 120)	χ^2/t 值	P 值
病理 T 分期			13.660	0.003
pT1	128 (35.36)	29 (24.17)		
pT2	93 (25.69)	22 (18.33)		
pT3	97 (26.80)	43 (35.83)		
pT4	44 (12.15)	26 (21.67)		
病理 N 分期			11.474	0.003
pN0	186 (51.38)	46 (38.33)		
pNx	125 (34.53)	42 (35.00)		
pN +	51 (14.09)	32 (26.67)		
PSM			5.185	0.023
阴性	342 (94.48)	106 (88.33)		
阳性	20 (5.52)	14 (11.67)		
辅助治疗			2.859	0.239
无	331 (91.44)	115 (95.83)		
化学治疗	28 (7.73)	5 (4.17)		
放射治疗	3 (0.83)	0 (0.00)		
吸烟状态			0.152	0.697
否	219 (60.50)	75 (62.50)		
是	143 (39.50)	45 (37.50)		
糖尿病史			1.157	0.282
否	319 (88.12)	110 (91.67)		
是	43 (11.88)	10 (8.33)		
高血压			0.146	0.702
否	262 (72.38)	89 (74.17)		
是	100 (27.62)	31 (25.83)		
手术方式			6.785	0.034
常规开放手术	186 (51.38)	78 (65.00)		
腹腔镜手术	165 (45.58)	39 (32.50)		
机器人辅助腹腔镜手术	11 (3.04)	3 (2.50)		

2.3 NLR 对病理结果的预测价值

Logistic 回归分析显示,高 NLR 水平与晚期病理分期 ($pT \geq pT3$)、合并淋巴管侵犯具有相关性 ($P < 0.05$)。两组间的 Kaplan-Meier 及 Log-rank 分析显示,高 NLR 组患者的 OS 及 RFS 更差 ($P < 0.05$)。见表 2 及图 1。

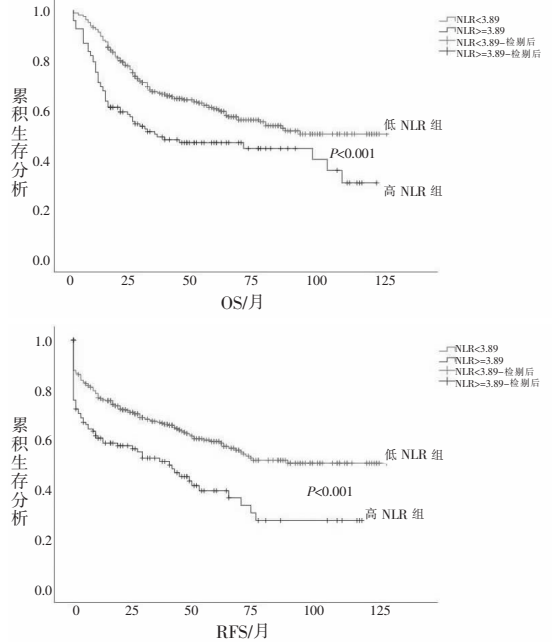


图 1 Kaplan-Meier 生存分析

A. 两组患者 OS 比较;B. 两组患者 RFS 比较。

表 2 NLR 的 Logistic 回归分析及其对于病理指标的预测价值

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
肿瘤分级 (高级别 vs. 低级别)	1.475	0.775 ~ 2.806	0.237			
pT3-4 vs. pT1-2	2.121	1.395 ~ 3.224	< 0.001	1.795	1.154 ~ 2.790	0.009
pN + vs. pN0/pNx	2.217	1.343 ~ 3.661	0.002	1.738	1.025 ~ 2.945	0.040
PSM (阳性 vs. 阴性)	2.258	1.103 ~ 4.626	0.026	1.722	0.821 ~ 3.614	0.151

2.4 NLR 对 OS 的预测价值

高 NLR 组的 5 年总生存率为 46.6%, 而低 NLR 组为 59.2%。单因素 cox 回归提示高 NLR 与更差的 OS 显著相关。在多变量分析中,高级别肿瘤、晚期病理分期、合并淋巴管侵犯及高水平 NLR 是致使

OS 更差且具有统计学意义的预后因素。进一步分析显示,高 NLR 患者若术后病检提示合并淋巴管转移和晚期病理分期,特别是 pT4 分期,则术后总生存时间将显著降低。见表 3 及表 4。

表 3 Cox 比例风险模型 (基于 OS)

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95% CI	P 值	HR 值	95% CI	P 值
年龄 (≥ 75 vs. < 75)	1.218	0.865 ~ 1.714	0.258			
性别 (男 vs. 女)	0.798	0.561 ~ 1.134	0.208			
BMI	0.993	0.948 ~ 1.041	0.774			
吸烟状态 (是 vs. 否)	0.515	0.380 ~ 0.697	< 0.001			
糖尿病史 (是 vs. 否)	0.485	0.276 ~ 0.850	0.011			
高血压 (是 vs. 否)	1.035	0.763 ~ 1.403	0.826			

续表 3

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95% CI	P 值	HR 值	95% CI	P 值
手术方式						
腹腔镜 vs. 开放	0.79	0.594 ~ 1.052	0.106			
机器人辅助 vs. 开放	0.483	0.154 ~ 1.519	0.213			
肿瘤级别 (高级别 vs. 低级别)	2.509	1.506 ~ 4.180	<0.001	1.830	1.086 ~ 3.084	0.023
病理 T 分期						
pT3 vs. pT≤pT2	2.094	1.530 ~ 2.866	<0.001	1.523	1.095 ~ 2.118	0.012
pT4 vs. pT≤pT2	3.319	2.330 ~ 4.728	<0.001	2.487	1.715 ~ 3.608	<0.001
病理 N 分期 (pN + vs. pNo/pNx)	3.416	2.526 ~ 4.619	<0.001	2.470	1.795 ~ 3.400	<0.001
PSM (阳性 vs. 阴性)	2.196	1.433 ~ 3.364	<0.001	1.322	0.847 ~ 2.063	0.218
辅助治疗						
化学治疗 vs. 无	1.200	0.731 ~ 1.972	0.471			
放射治疗 vs. 无	0.748	0.105 ~ 5.340	0.772			
NLR (≥3.89 vs. <3.89)	1.755	1.308 ~ 2.353	<0.001	1.389	1.028 ~ 1.877	0.032

表 4 高 NLR 亚组的 Cox 回归分析 (基于 OS)

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95% CI	P 值	HR 值	95% CI	P 值
肿瘤级别 (高级别 vs. 低级别)	2.220	0.807 ~ 6.109	0.123			
病理 T 分期			0.001			0.007
pT3 vs. pT≤pT2	1.342	0.738 ~ 2.440	0.335	1.182	0.642 ~ 2.175	0.592
pT4 vs. pT≤pT2	2.983	1.632 ~ 5.454	<0.001	2.534	1.359 ~ 4.723	0.003
病理 N 分期 (pN + vs. pNo/pNx)	2.314	1.373 ~ 3.900	0.002	1.995	1.164 ~ 3.421	0.012

2.5 NLR 对 RFS 的预测价值

高 NLR 组及低 NLR 组的 5 年无复发生存率分别为 39.4% 和 58.6%。单因素 Cox 回归提示高 NLR 患者的 RFS 明显缩短。将余下有统计学意义

的变量共同纳入多因素分析后,发现只有晚期病理分期及合并淋巴管侵犯是 RFS 的独立影响因素;而术前 NLR 的高低对于 RFS 的影响无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

表 5 Cox 比例风险模型 (基于 RFS)

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95% CI	P 值	HR 值	95% CI	P 值
年龄 (≥75 vs. <75)	1.109	0.779 ~ 1.577	0.566			
性别 (男性 vs. 女性)	1.018	0.691 ~ 1.500	0.927			
BMI	0.964	0.918 ~ 1.012	0.138			
吸烟状态 (是 vs. 否)	0.662	0.494 ~ 0.888	0.006			
糖尿病史 (是 vs. 否)	0.792	0.499 ~ 1.257	0.322			
高血压 (是 vs. 否)	0.996	0.731 ~ 1.357	0.98			
手术方式						
腹腔镜 vs. 开放	0.737	0.552 ~ 0.983	0.038	0.851	0.633 ~ 1.145	0.287
机器人辅助 vs. 开放	0.287	0.071 ~ 1.161	0.08	0.384	0.094 ~ 1.564	0.182
肿瘤级别 (高级别 vs. 低级别)	1.888	1.189 ~ 2.998	0.007	1.231	0.761 ~ 1.992	0.398
病理 T 分期						
pT3 vs. pT≤pT2	2.157	1.578 ~ 2.947	<0.001	1.478	1.057 ~ 2.067	0.022
pT4 vs. pT≤pT2	3.087	2.133 ~ 4.467	<0.001	2.313	1.563 ~ 3.423	<0.001
病理 N 分期 (pN + vs. pNo/pNx)	5.943	4.372 ~ 8.078	<0.001	4.516	3.235 ~ 6.305	<0.001
PSM (阳性 vs. 阴性)	1.855	1.155 ~ 2.980	0.011	1.037	0.635 ~ 1.694	0.885
辅助治疗						
化学治疗 vs. 无	1.965	1.272 ~ 3.036	0.002	1.497	0.963 ~ 2.326	0.073
放射治疗 vs. 无	1.669	0.414 ~ 6.736	0.472	1.851	0.452 ~ 7.582	0.392
NLR (≥3.89 vs. <3.89)	1.781	1.326 ~ 2.394	<0.001	1.315	0.967 ~ 1.788	0.081

3 讨论

在膀胱癌全程规范化治疗的过程中,对患者的病情发展进行准确的分类判断至关重要,因此本研究旨在引入 NLR 这个低成本、易获得、易评估的预测指标,使得对膀胱癌患者的病情评估更加完善,进而得到恰当的处理。

RC 患者临床预后与多种因素相关,而大量的研究表明炎症反应对癌症进展有一定的影响。如针对接受了 TURBT 和 BCG 免疫治疗的非肌层浸润性膀胱癌患者 SII(系统免疫炎症指数)与术后生存率关联性的研究^[16],提示了高 SII 与膀胱癌不良预后相关。此外,也有研究^[17]提示慢性炎症有助于侵袭性/转移性膀胱癌的发展。炎症反应中有代表性的量化指标主要包括不同细胞类型之间的比率,如 LMR、NLR、PLR 等^[10-11]。其中,NLR 是预测众多肿瘤存活率或肿瘤状态时研究最多的参数,据报道^[18]它与各种实体瘤的不良 OS 相关,而其预后价值的一致性和程度至今仍然存在争议^[19]。

关于炎症指标与膀胱癌之间关联的研究已经发表,其中大多数肯定了术前 NLR 水平升高与生存率降低有关。国内的一项涵盖 214 例 MIBC 患者的回顾性研究^[20]表明,高 NLR 是影响患者 OS 的独立危险因素。刘静等^[21]报道的 252 例接受 RC 的 MIBC 患者中,高 NLR 组预后明显优于低 NLR 组,且两组间差异有统计学意义,这与本研究结果相符。但是,NLR 能否实现对膀胱癌某些组织病理学特征的准确预测,目前尚未达成共识^[22]。国内吴心宽等^[23]发现高 NLR 患者相较于低 NLR 患者,更易发生淋巴管受侵,且病理分期、病理分级及肿瘤大小也更高,与本研究结果基本一致。而另一项研究^[24]则显示在 TNM 分期、肿瘤分级及淋巴管侵犯方面,高 NLR 和低 NLR 两组之间无明显差异。但当前研究通常受到样本量不足和随访期较短的限制。

本研究回顾性调查了 482 名接受 RC 的膀胱癌患者。基于术前 NLR 水平,将研究群体分为高 NLR 组和低 NLR 组进行分析。通过全面的分析证明了术前 NLR 水平升高(NLR = 3.89)、高病理分级、淋巴管侵犯及病理分期 \geq pT3 是降低 OS 的独立危险因素,与上述文献报道结果基本一致。此外,高水平 NLR 和晚期病理分期(pT \geq pT3)、合并淋巴管血管侵犯、手术切缘阳性、高龄、低 BMI 及男性占比高存在相关性。在单因素分析中,尽管高 NLR 与高肿瘤分级呈正相关,且肿瘤分级在 OS 的多因素分析中有统计学差异,但其在 RFS 的多因素分析和高 NLR

亚组分析中并不显著,表明 NLR 升高用于预测肿瘤分级的作用还有待证实。

综上,对于接受 RC 的膀胱癌患者,术前 NLR 水平升高(≥ 3.89)对肿瘤晚期病理分期和淋巴结受累等不良预后具有一定的预测价值。另外,术前 NLR 水平升高(≥ 3.89)可作为 OS 降低的独立预测指标。进一步的分析验证了高 NLR 水平患者若合并晚期病理分期或淋巴管侵犯,则其 OS 将显著缩短。因此 NLR 可以作为膀胱癌 RC 术前的生存结局预测指标。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, *et al.* EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines [J]. European Urology, 2014, 65(4): 778-792.
- [3] Svatek RS, Shariat SF, Novara G, *et al.* Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort [J]. BJU International, 2011, 107(6): 898-904.
- [4] Nuhn P, May M, Sun M, *et al.* External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder [J]. European Urology, 2012, 61(1): 58-64.
- [5] Dutta R, Abdelhalim A, Martin JW, *et al.* Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: a population-based analysis [J]. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2016, 34(12): 531.e1-531.e6.
- [6] Mathieu R, Lucca I, Rouprêt M, *et al.* The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder [J]. Nature Reviews Urology, 2016, 13(8): 471-479.
- [7] Bensalah K, Montorsi F, Shariat SF. Challenges of cancer biomarker profiling [J]. European Urology, 2007, 52(6): 1601-1609.
- [8] Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, *et al.* Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage [J]. European Urology, 2006, 50(6): 1254-1262.
- [9] Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, *et al.* Cancer-related inflammation and treatment effectiveness [J]. The Lancet Oncology, 2014, 15(11): e493-e503.
- [10] Bhandi B, Hermanns T, Wei Y, *et al.* Identification of the best complete blood count-based predictors for bladder cancer outcomes in patients undergoing radical cystectomy [J]. British Journal of Cancer, 2016, 114(2): 207-212.
- [11] Miyake M, Morizawa Y, Hori S, *et al.* Integrative assessment of pre-treatment inflammation-, nutrition-, and muscle-based prognostic markers in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy [J]. Oncology, 2017, 93(4): 259-269.

(下转第 1240 页)