

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗巨块型肝癌术前中性粒细胞与淋巴细胞比率监测的临床意义

严守美, 崔新江, 于志军, 邢 辉, 赵邦利, 杜苗苗, 曹贵文

【摘要】 目的 探讨 TACE 联合微波消融(MWA)术前中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)的变化在评估肝癌患者预后方面的临床意义。**方法** 回顾性分析 2005 年 3 月到 2012 年 5 月行 TACE 联合 MWA 的 174 例肝细胞性肝癌患者的临床资料。通过倾向性匹配分析按 1:1 进行匹配后分为术前高 NLR 组和低 NLR 组,截止数值是 2.37,观察指标是患者的生存期和术前 NLR。**结果** 实际匹配的患者 41 对,配对后组间资料具有可比性,结果表明术前 NLR 为 2.37 是中位生存期(mOS)的独立预测因子。术前 NLR<2.37 的患者比术前 NLR \geq 2.37 的患者存活期更长。**结论** 术前 NLR 为 2.37 可作为行 TACE 联合 MWA 治疗的肝癌患者预测 mOS 的补充因子。

【关键词】 肝细胞性肝癌;经肝动脉化疗栓塞术;微波消融;中性粒细胞与淋巴细胞比率;倾向性匹配分析

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-07-0632-04

The clinical significance of preoperative monitoring of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with massive hepatocarcinoma treated with TACE plus microwave ablation YAN Shoumei, CUI Xinjiang, YU Zhijun, XING Hui, ZHAO Bangli, DU Miaomiao, CAO Guiwen. Department of Medical Imaging, Weifang Medical College, Weifang, Shandong Province 261053, China

Corresponding author: CAO Guiwen, E-mail: cgw0516@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical significance of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) before transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with microwave ablation (MWA). **Methods** The clinical and pathological data of 174 HCC patients, who had received TACE combined with MWA at authors' hospital from March 2005 to May 2012, were retrospectively analyzed. Using the propensity score-based analysis, one-to-one nearest-neighbor matching was performed, and the patients were divided into preoperative high-NLR group and low-NLR group, with the cutoff value being 2.37. The patient survival time and preoperative NLR were used as the observation indexes. **Results** A total of 41 pairings of actually-matched patients were obtained. The materials of the tow paired groups were comparable. The results of analysis indicated that preoperative NLR of 2.37 was an independent prediction factor for median overall survival (mOS). Patients with a preoperative NLR<2.37 survived longer than patients with a preoperative NLR \geq 2.37. **Conclusion** The preoperative NLR value of 2.37 may be used as a supplementary index for predicting mOS in HCC patients who have received TACE combined with MWA therapy. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 632-635)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; microwave ablation; neutrophil-to-lymphocyte ratio; propensity score-based analysis

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.07.007

作者单位: 261053 山东 潍坊医学院医学影像学系(严守美、赵邦利、杜苗苗);潍坊医学院附属医院介入肿瘤科(崔新江、于志军、邢 辉、曹贵文)

通信作者: 曹贵文 E-mail: cgw0516@163.com

2013 年,世界卫生组织(WTO)报道,原发性肝癌在全球致万余例死亡,其中超过 50%以上的肝癌患者来自中国^[1]。TACE 因其简单、微创、疗效显著、可重复治疗、不良反应小等特点,已得到广泛的认可和应用^[2];对于<5 cm 的病灶,消融的疗效与手术相当,有研究指出肿瘤的大小、数目等是影响肝癌治疗效果和判断预后的重要指标^[3]。TACE 是治疗外科手术无法切除的原发性肝癌的首选治疗方法之一,但是在实际中,单独行 TACE 治疗原发性肝癌存在肿瘤坏死率较低,复发率较高的风险,因此采取 TACE 联合 MWA 的方法,取得较好的疗效^[4]。

中性粒细胞数与淋巴细胞比率(NLR)在患者的治疗中处于动态变化,可能反映了炎症活动与免疫之间的关系,推测是一个术前潜在的预测因素。本研究系统性回顾了潍坊医学院附属医院 174 例做过 TACE 联合 MWA 术肝癌患者的临床资料,探讨术前 NLR 与术后生存期之间的关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析了 2005 年 3 月至 2012 年 5 月在我科接受 TACE 术的 174 例原发性肝癌患者,入组标准:①排除感染或免疫系统疾病;②获得患者或家属签署知情同意书;③患者不适合或拒绝手术;④Child-Pugh A 或 B 级;⑤肿瘤数目可单个或多个,但不超过 3 个,最大径>5 cm;⑥无肝外转移;⑦TACE 术前术后 AFP 无明显变化;⑧患者门脉主干未累及;⑨所有患者入组前均未行 TACE 治疗。

1.2 方法

全部患者均术前常规行血常规、生化检查、血清白蛋白、AFP、凝血功能检查,X 线、B 超、CT、MR 等影像学检查。明确有无黄疸、腹水、肝性脑病、肝外转移等。

1.2.1 检测 NLR 术前 1 周血常规记录 NLR。

1.2.2 TACE 联合 MWA 常规消毒铺巾,局麻后采用 Seldinger 法从右侧股动脉穿刺置入 4F RH 导管,超选择送到肝动脉,行 DSA 造影确认肿瘤的供血动脉后,2.7 F 的微导管进入肿瘤的供血动脉后,若无栓塞禁忌症,可行 10~20 mL 碘化油联合 40 mg 表柔比星按照 1:1 的配比进行乳化剂栓塞,根据肿瘤的血供情况决定是否用明胶海绵栓塞血管,拔除导管,穿刺点压迫止血 10 min,压迫解除无血液流出后给予压力绷带包扎,返回病房,给予心电监护 6 h。

MWA 应在 TACE 治疗后 2 周内完成,术前应禁饮禁食至少 8 h,根据肝内病灶的位置,给予 CT 引导下经皮 MWA 治疗,将电极刺入肿瘤部位,同时避免损伤肝内主要动脉及胆管,将消融针沿肿瘤长径插入底部,进行 MWA 治疗。消融结束后再次行全肝 CT 检查,明确消融范围及有无出血、坏死等术后并发症。

1.2.3 随访 全部患者均在术后第 1 年内的 1 个月、以后的每 3 个月复查 1 次,随后的 5 年内或者死亡之前每 6 个月复查 1 次。每次复查,血常规、超声、CT、MR 都是常规检查。

1.3 统计学方法

基于术前 NLR 的分组而不是随机分组,所以倾向性得分是用来减少 TACE 术后患者进行选择分组所造成的偏差。倾向性分匹配为所有患者使用使用 logistic 回归模型,包括所有可能影响患者被分到术前 NLR 高或低的组的协变量,应用 1:1 不取代的最近邻匹配法进行两组间的匹配,这些结果用于后续的分析。

配对完成后的两组资料使用 SPSS 22.0 进行统计分析。分类数据的组间差异选择 χ^2 检验,累积生存率由 Kaplan-Meier 方法分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者资料

2005 年 3 月到 2012 年 5 月在我院接受 TACE 联合 MWA 的 174 例患者,其中 92 例被排除在研究之外。经过倾向评分匹配,82 例 41 对患者纳入研究。根据术前 NLR 数值为 2.37,分为高 NLR 组和低 NLR 组,两组在性别、年龄、AST、ALT、肿瘤大小、Child-Pugh 分级、白蛋白的水平、AFP 等方面差异无统计学意义(表 1)。

2.2 NLR 与生存期的关系

在术前后 AFP 无明显改变的条件下,术前 NLR ≥ 2.37 比术前 NLR<2.37 的患者的总生存期(OS)更短(表 2)。研究表明,术前 NLR ≥ 2.37 可能是一个预后不良的补充因素。

2.3 生存期

至随访终点,术后低 NLR 组 1、2 和 3 年 OS 分别是 87.8%、60.9%和 17.1%,明显高于高 NLR 组 1、2 和 3 年 OS(分别是 56.1%、31.7%、9.7%)($P=0.03$)。图 1。

表 1 高 NLR 组和低 NLR 组患者基线资料对比

参数	NLR \geq 2.37 (n=41)	NLR<2.37 (n=41)	P 值
性别/例			
男	33	34	0.775
女	8	7	
年龄/例			
\geq 55 岁	15	12	0.481
<55 岁	26	29	
肿瘤大小	>5 cm	>5 cm	1.000
Child-Pugh 分级/例			
A	23	26	0.499
B	18	15	
白蛋白水平/例			
\geq 35/(g/L)	9	11	0.607
<35/(g/L)	32	30	
ALT/例			
>40 U/L	33	27	0.135
\leq 40 U/L	8	14	
AST/例			
>40/(U/L)	31	25	0.154
\leq 40/(U/L)	10	16	
AFP/例			
\geq 20(μ g/L)	24	22	0.656
<20(μ g/L)	17	19	

表 2 高 NLR 组和低 NLR 组患者生存期对比

组别	生存率/%			生存时间/月	
	1 年	2 年	3 年	中位数	95%CI
NLR \geq 2.37	56.1	31.7	9.7	14	10~16
NLR<2.37	87.8	60.9	17.1	27	22~31

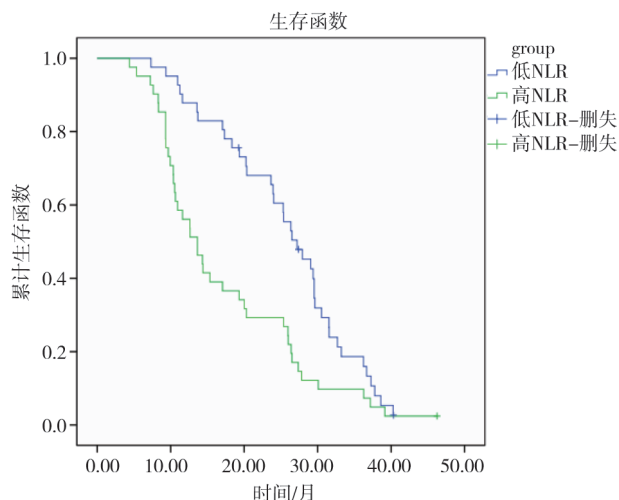


图 1 两组生存曲线对比

3 讨论

倾向性分析匹配方法平衡了术前选择分组所带来的误差,提高了实验的准确性,是目前比较有用的方法之一。本实验用此方法匹配的患者分为两组,比较这两组 mOS 的差异。

肝癌 90%由肝动脉供血,血供丰富,TACE 可超选将药注入肿瘤供血血管,疗效显著且对肝脏的损

害小。因肿瘤的差异性、复杂性,TACE 术后残留的肿瘤组织局部缺氧,血管内皮生长因子(VEGF)过度表达致肿瘤复发,以及其激活乙肝病毒致其复制等都是应该引起我们重视的问题,也是其必须与其他治疗结合的基础^[5]。有研究表明,TACE 术后肿瘤坏死率仅为 32%^[6],并且随着肿瘤组织的增大坏死率降低,因此单独 TACE 很难达到满意效果。MWA 可提高局部及外周血免疫细胞的抗肿瘤能力,降低肿瘤转移的风险^[7]。MWA 可以杀伤 TACE 术后残留的癌组织,坏死后的肿瘤组织可以刺激机体产生某种抗体,增强机体免疫力,抑制肿瘤生长,因此 TACE 联合 MWA 可以达到更好的治疗效果。

NLR 比值升高表明中性粒细胞的增多或者淋巴细胞的减少,该指标可反映炎症反应的程度和机体免疫应答的状态^[8]。NLR 的作用目前尚不明确,有研究表明在肿瘤的坏死组织及肿瘤周围增生活跃的组织中可见中性粒细胞的浸润,这表明中性粒细胞有双重作用,促进和抑制肿瘤生长^[9-10]。进一步的研究表明,NLR 升高反映了中性粒细胞反应的增强和外围中性粒细胞数量的增多,导致了 IL-8^[11]、VEGF^[12-13]、基质金属蛋白酶(MMP)^[14-15]等细胞因子的分泌,肿瘤血管生成,促进肿瘤生长。另一方面,淋巴细胞也参与机体的免疫应答反应,其释放的细胞因子及其介导的细胞毒反应可抑制肿瘤细胞的增殖,而肿瘤分泌的相关介质可导致淋巴细胞的减少,降低淋巴细胞的抗肿瘤作用,导致肿瘤复发,这些可能导致预后不良^[16]。

国内外的一些文献也论证了我们的结论,有的研究证明术前 NLR>2.81 是肝癌外科切除术后 OS 的预测因子,术前 NLR<2.81 患者的存活期更长,预后更好^[17],因我们的患者大部分为不能手术的肝癌晚期患者,身体机能等各方面的下降,所以我们的研究结果的数值更低。

传统观念里 AFP 的水平对于 HCC 患者的治疗具有一定的指导意义,因其简单方便,广泛应用于临床。但是在早期预测肝癌术后复发或转移的准确性较低,且存在一定的假阳性和假阴性,并且在一些 AFP 不升高或者术前一直处于动态平衡的患者中,AFP 提供不了更多的信息。在这种情况下,NLR 可以反映机体炎症反应的程度与机体免疫应答的状态,其处于动态平衡当中,操作方便可以随时监测,可指导临床医生调整治疗方案以提高预后。

本研究两组在术前性别、年龄、AST、ALT、肿瘤大小、Child-Pugh 分级、AFP 方面无显著性差异,低

NLR 组的 mOS 高于低 NLR 组($P<0.05$)。

本文也存在一些局限性:①本文为回顾性分析,论证强度不如随机对照分组;②纳入的文献均为公开的中英文文献,并不全面,可能存在潜在的发表偏倚;③随访时间较短,后期有些患者处于失访状态,以至于结果不够准确;④本研究仅在单中心进行,结果可能受术者或病源的影响;⑤本研究使用了倾向性分析,模型以外的因素未纳入研究。

综上所述,在 AFP 无变化的患者中 NLR 的升高可能是预测生存期一个补充的甚至是可替代的生物标记物,但是在临床中不能单一依赖 NLR,应结合各种指标综合分析。

[参考文献]

- [1] 吕桂帅,陈磊,王红阳,等.我国肝癌研究的现状与前景[J].生命科学,2015,27:237-247.
- [2] Jiang JH, Lee JW, Hong JT, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2015, 2: 123-129.
- [3] 高飞,庞志刚,韩斌,等.肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗大肝癌的疗效及生存分析[J].介入放射学杂志,2016,25:316-319.
- [4] 含笑,吕维富.经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌远期疗效的荟萃分析[J].介入放射学杂志,2013,22:387-392.
- [5] 樊嘉,王征.原发性肝癌综合治疗新进展[J].国际消化病杂志,2013,33:73-74.
- [6] Allard MA, Sebah M, Ruiz A, et al. Does pathological response after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with cirrhosis predict outcome after liver resection or transplantation?[J]. J Hepatol, 2015, 63: 83-92.
- [7] Diaz-Nieto R, Fenwick S, Malik H, et al. Defining the optimal use of ablation for metastatic colorectal cancer to the liver without high-level evidence[J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18: 8.
- [8] Kostakis ID, Machairas N, Damaskos C, et al. Platelet indices and neutrophil to lymphocyte ratio in adults with acute appendicitis[J]. S Afr J Surg, 2016, 54: 29-33.
- [9] Eir N, Vizoso FJ. Inflammation and cancer[J]. World J Gastrointest Surg, 2012, 4: 62-72.
- [10] Hofman PM. Pathobiology of the neutrophil-intestinal epithelial cell interaction: role in carcinogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 5790-5800.
- [11] Zurek OW, Pallister KB, Voyich JM. Staphylococcus aureus inhibits neutrophil-derived IL-8 to promote cell death[J]. J Infect Dis, 2015, 212: 934-938.
- [12] Phan VT, Wu X, Cheng JH, et al. Oncogenic RAS pathway activation promotes resistance to anti-VEGF therapy through G-CSF-induced neutrophil recruitment[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110: 6079-6084.
- [13] Ohki Y, Heissig B, Sato Y, et al. Granulocyte colony-stimulating factor promotes neovascularization by releasing vascular endothelial growth factor from neutrophils[J]. FASEB J, 2005: 2005-2007.
- [14] Odabasi M, Yesil A, Ozkara S, et al. Role of human neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) overexpression in neoplastic colon polyps[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7: 2804-2811.
- [15] Candido S, Abrams SL, Steelman LS, et al. Roles of NGAL and MMP-9 in the tumor microenvironment and sensitivity to targeted therapy[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863: 438-448.
- [16] Sconocchia G, Eppenberger S, Spagnoli GC, et al. NK cells and T cells cooperate during the clinical course of colorectal cancer[J]. Oncoimmunology, 2014, 3: e952197.
- [17] Yang HJ, Guo Z, Yang YT, et al. Blood neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a propensity score-based analysis[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22: 5088-5095.

(收稿日期:2017-12-23)

(本文编辑:俞瑞纲)