

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

中性粒细胞与淋巴细胞比值对 TACE 联合阿帕替尼治疗进展期肝癌疗效的预测价值

王富权, 柴斌, 周国锋

【摘要】 目的 探究中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对 TACE 联合阿帕替尼治疗进展期肝癌疗效的预测价值。**方法** 回顾性分析 2015 年 4 月至 2018 年 4 月接受 TACE 联合阿帕替尼治疗的 87 例进展期肝细胞癌患者的临床资料。根据患者治疗前 NLR, 将患者分成 $NLR \geq 2.95$ 组和 $NLR < 2.95$ 组。通过比较两组患者的总生存时间(OS)、疾病进展时间(TTP)以及生存率来分析比较两组患者的疗效, 并通过 Cox 回归模型分析影响患者 OS 的相关因素。**结果** $NLR < 2.95$ 组患者的中位 OS 高于 $NLR \geq 2.95$ 组患者(15 个月比 11 个月, $P < 0.001$), 同时 $NLR < 2.95$ 组中位 TTP 较 $NLR \geq 2.95$ 组长(7 个月比 4 个月, $P < 0.001$)。对比两组生存率, $NLR < 2.95$ 组 6、12 及 24 个月生存率均高于 $NLR \geq 2.95$ 组。通过多因素 Cox 回归分析, $NLR \geq 2.95$ 是影响患者 OS 的唯一独立危险因素($HR=2.67$, 95%CI: 1.59~4.50, $P < 0.001$)。**结论** 进展期肝细胞癌患者接受 TACE 联合阿帕替尼治疗前 NLR 对疗效具有预测价值, 治疗前 $NLR < 2.95$ 患者较 $NLR \geq 2.95$ 患者预后好。

【关键词】 阿帕替尼; 经肝动脉化疗栓塞; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 预测因子
中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2021)-03-0244-05

The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the curative effect of TACE combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma WANG Fuquan, CHAI Bin, ZHOU Guofeng. Department of Radiology, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Provincial Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan, Hubei Province 430022, China

Corresponding author: ZHOU Guofeng, E-mail: zhouguofeng69@126.com

【Abstract】 Objective To explore the value of neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) in predicting the curative effect of transhepatic arterial chemoembolization(TACE) combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** The clinical data of 87 patients with advanced HCC, who received TACE combined with apatinib between April 2015 and April 2018, were retrospectively analyzed. According to the preoperative NLR, the patients were divided into $NLR \geq 2.95$ group and $NLR < 2.95$ group. The overall survival time(OS), the time to disease progression(TTP) and the survival rate were compared between the two groups, and COX regression model was used to analyze the related factors affecting the patient's OS. **Results** The median OS in $NLR < 2.95$ group was 15 months, which was remarkably higher than 11 months in $NLR \geq 2.95$ group ($P < 0.001$), while the median TTP in $NLR < 2.95$ group was 7 months, which was significantly longer than 4 months in $NLR \geq 2.95$ group ($P < 0.001$). All the 6-, 12- and 24-month survival rates in $NLR < 2.95$ group were higher than those in $NLR \geq 2.95$ group. Multivariate COX regression analysis revealed that $NLR \geq 2.95$ was the only independent risk factor affecting OS ($HR=2.67$, 95%CI: 1.59-4.50, $P < 0.001$). **Conclusion** NLR carries certain predictive value for the curative effect of TACE combined with apatinib in treating patients with advanced HCC. The patients having a preoperative $NLR < 2.95$ are expected to obtain a better prognosis than the patients having a preoperative $NLR \geq 2.95$ can obtain. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 244-248)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; apatinib; transcatheter arterial chemoembolization; neutrophil-to-lymphocyte ratio; predictive factor

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.03.006

基金项目: 中国健康促进基金会资助项目(XM-2018-011-0006-01)

作者单位: 430022 武汉 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科、分子影像湖北省重点实验室

通信作者: 周国锋 E-mail: zhouguofeng69@126.com

TACE 联合分子靶向药物治疗被越来越多应用治疗进展期肝癌患者。阿帕替尼是我国自主研发的一种分子靶向药,广泛应用于治疗胃癌、肝癌、乳腺癌等实体肿瘤^[1]。多项研究表明阿帕替尼联合 TACE 治疗进展期肝细胞癌(HCC)患者具有较好的疗效^[2-5]。

有研究表明,肿瘤患者全身炎症反应与肿瘤治疗的预后不良具有关联^[6-7]。炎症细胞通过分泌多种细胞因子和炎性介质促进肿瘤的侵袭和转移。现有研究聚焦于将淋巴细胞与中性粒细胞比值(NLR)作为衡量全身炎症状态的生物指标,用于评价肝癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌等多种实体肿瘤治疗后的预后效果^[8-10]。本研究意在探索 NLR 对 TACE 联合阿帕替尼治疗进展期肝癌疗效的预测价值。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 纳入标准 ①符合欧洲肝脏研究会(European Association for the Study of the Liver, EASL)进展期 HCC 诊断标准;②患者年龄在 18~80 岁;③肝功能 Child-Pugh 评分 ≤ 9 分;④ECOG 评分 ≤ 2 分。

1.1.2 排除标准 ①接受过肝外科切除、射频消融、放射治疗、肝移植及除阿帕替尼其他分子靶向药物治疗的患者;②弥漫性肝癌或肝脏肿瘤负荷 $> 50\%$;③肾功能严重不全的患者(肌酐及尿素氮均 \geq 正常值上限的 2 倍);④失访患者。

本研究选取 2015 年 4 月至 2018 年 4 月于武汉协和医院接受 TACE 联合阿帕替尼治疗的进展期 HCC 患者。通过采用 R3.5.3 软件及“Survival ROC”方法得到 NLR 对 HCC 患者治疗预后评价的最佳截断值为 2.95。因此根据患者术前 NLR 大小将患者分成 $NLR \geq 2.95$ 组及 $NLR < 2.95$ 组,两组患者基线特征如表 1 所示。

该研究已经获得华中科技大学同济医学院附属协和医院伦理委员会批准,所有患者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 TACE 治疗方法 患者平卧,建立静脉通道。消毒铺巾,在局麻下采用 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉,引入 5 F 造影导管及微导管至腹腔干、肝左右动脉、肠系膜上动脉,注入对比剂行动脉造影及 DSA 摄影。明确病灶位置和大小后,通过微导管将 5~20 mg 超液态碘化油与 20~60 mg 表柔比星乳剂液缓慢注入病灶进行栓塞。再注入 300~500 μm 或 500~700 μm 明胶海绵栓塞肿瘤供血动脉主干

表 1 $NLR \geq 2.95$ 组与 $NLR < 2.95$ 组患者的临床基本资料

参数	$NLR \geq 2.95$ ($n=44$)	$NLR < 2.95$ ($n=43$)	P 值
年龄/岁	51.2 \pm 10.4	49.7 \pm 9.0	0.500
性别/例			
男	39	40	0.150
女	5	3	
血小板/($\times 10^9$ U/L)	180.4 \pm 93.6	176.1 \pm 72.8	0.811
ALT/(U/L)	59.0 \pm 49.9	56.9 \pm 29.3	0.778
AST/(U/L)	66.3 \pm 46.7	56.9 \pm 29.2	0.318
Child-Pugh 分级/例			
A	35	37	0.428
B	9	6	
AFP/例			0.343
≥ 400 ng/mL	26	21	
< 400 ng/mL	18	22	
乙型肝炎感染/例			
有	37	39	0.172
无	7	4	
ECOG 评分/例			
0~1	39	39	0.201
2	5	4	

至血流停止。术毕造影显示肿瘤病灶栓塞效果满意。

1.2.2 阿帕替尼服用方式 患者在行 TACE 术后 1~2 周内开始口服阿帕替尼治疗,起始剂量为 500 mg/d。若患者出现三级或难以忍受的二级药物副作用,则用量改为 250 mg/d;若依然无法耐受,则暂停用药 2 周,待不良反应好转后,继续尝试以 250 mg/d 剂量服用,若仍不能耐受则停止服用。

1.2.3 术后随访 所有患者在行第 1 次 TACE 术 4 周后进行肝脏增强 CT 或 MR 检查及 AFP 等肝癌相关标志物等检查,通过改良实体瘤评价标准(mRECIST)对 HCC 患者进行肿瘤治疗疗效评估,之后每 8 周进行复查评估 1 次。本研究随访截至研究随访终点(2018 年 4 月 30 日)或患者死亡。 $NLR \geq 2.95$ 组随访中位时间 10 个月(范围为 1~29 个月),而 $NLR < 2.95$ 组随访中位时间为 15 个月(范围为 1~35 个月)。

1.3 统计学方法

本研究采用 SPSS Statistics 24 进行数据统计分析,两组患者术前的基线特征连续变量比较采用独立样本 t 检验,分类变量采用卡方检验或者 Fisher 精确检验。采用 Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验法对两组患者的总体生存时间(OS)和疾病进展时间(TTP)进行对比计算。采用 Cox 比例风险回归模型以及 95%CI 的风险比(hazard ratio,HR)进行估计分析影响 HCC 患者 OS 的可能预后因素。单因素检验结果 $P < 0.10$ 的变量被用于多因素分析检验。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

本研究连续筛选 2015 年 4 月至 2018 年 4 月总共 152 例行 TACE 联合阿帕替尼治疗的进展期 HCC 患者,排除接受过肝外科手术、射频消融等其他治疗的有 41 例,排除弥漫性肝癌或肿瘤负荷 > 50% 9 例,排除肾功能不全 4 例及失访患者 11 例,本次研究共纳入 87 例 HCC 患者。其中 $NLR \geq 2.95$ 组 44 例, $NLR < 2.95$ 组 43 例。经过统计分析可得 $NLR \geq 2.95$ 组和 $NLR < 2.95$ 组患者的基线值无统计学差异。

2.1 比较两组总生存时间(OS)、疾病进展时间(TTP)及生存率

对比 $NLR \geq 2.95$ 组与 $NLR < 2.95$ 组患者的中位 OS, $NLR \geq 2.95$ 组的中位 OS 较 $NLR < 2.95$ 组的中位 OS 长(15 个月比 11 个月, $P < 0.001$); 对比两组患者之间的中位 TTP, $NLR < 2.95$ 组患者的 TTP 也高于 $NLR \geq 2.95$ 组患者(7 个月比 4 个月, $P < 0.001$) 见图 1、图 2。通过比较两者的 6、12 及 24 个月生存率, $NLR < 2.95$ 组均大于 $NLR \geq 2.95$ 组, 并且 12 个月和 24 个月生存率两者有统计学差异(76.3% 比 42.3%, $P < 0.001$; 26.2% VS 3.6%, $P = 0.045$), 见表 2

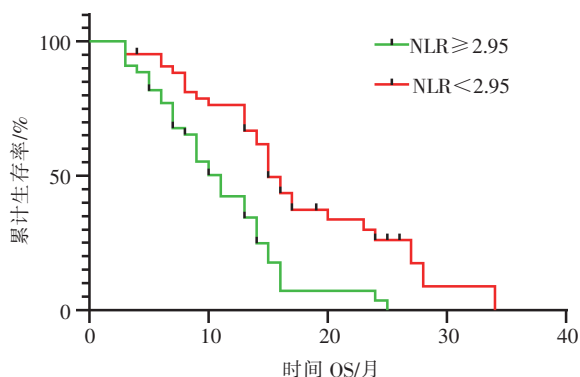


图 1 两组患者总体生存时间(OS)比较

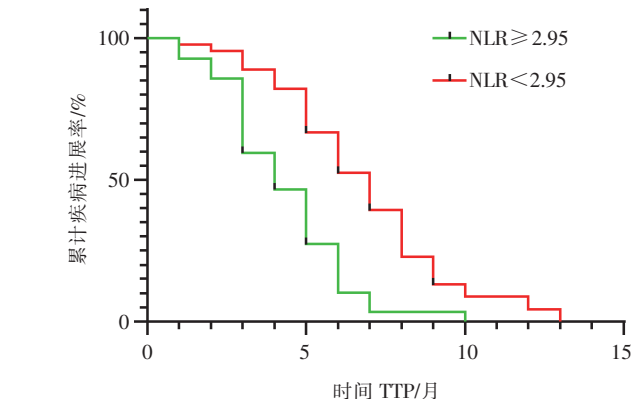
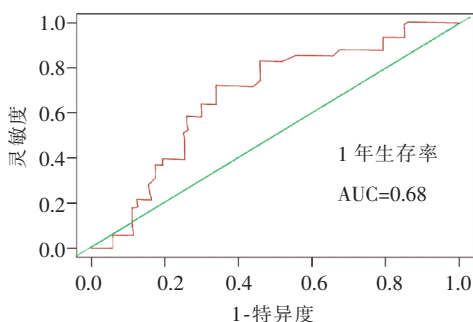


图 2 两组患者疾病进展时间(TTP)比较

表 2 两组患者生存率比较				%
组别	6 个月	12 个月	24 个月	
$NLR \geq 2.95$	77.1	42.3	3.6	
$NLR < 2.95$	90.6	76.3	26.2	
P 值	0.107	<0.001	0.045	

2.2 两组患者生存率的关系 ROC 曲线

本研究通过“Survival ROC”曲线方法绘制 NLR 与 TACE 联合阿帕替尼治疗 HCC 患者 1 年及 2 年生存率关系 ROC 曲线图,并测得患者 1 年、2 年生存率 ROC 曲线下面积(AUC)的值分别为 0.68 及 0.70。见图 3

2.3 影响患者 OS 的单因素和多因素分析

本研究通过单因素分析,患者术前 $AFP > 400 \text{ ug/L}$ ($HR = 1.66$, 95%CI: 1.01 ~ 2.70, $P = 0.044$) 和 $NLR \geq 2.95$ ($HR = 2.57$, 95%CI: 1.55 ~ 4.28, $P < 0.001$) 是影响 TACE 联合阿帕替尼治疗 HCC 患者 OS 的独立危险因素;而在多因素分析显示, $NLR \geq 2.95$ 是影响 HCC 患者 OS 唯一独立影响因素($HR = 2.67$, 95%CI 1.59 ~ 4.50, $P < 0.001$)。表 3

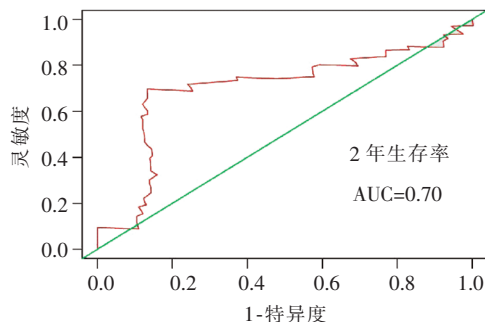


图 3 NLR 与患者 1 年及 2 年生存率关系 ROC 曲线

3 讨论

TACE 联合分子靶向药物治疗手段在进展期肝癌患者治疗越来越受到重视^[3-5,11]。肝癌在实施

TACE 治疗后,由于栓塞后肿瘤细胞受到外界刺激会释放血管内皮生成因子,促进肿瘤供血微血管形成,从而影响肿瘤的治疗效果^[12]。作为一种有效的

表 3 影响患者总体生存时间单因素及多因素分析结果

参数	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄(<55/≥55 岁)	0.92(0.54~1.57)	0.753	—	—
性别(男/女)	1.21(0.55~2.67)	0.640	—	—
血小板(>100/≤100 U/L)	0.85(0.47~1.53)	0.583	—	—
中性粒细胞(>6.3×10 ⁹ /≤6.3×10 ⁹ /L)	0.84(0.36~1.94)	0.675	—	—
淋巴细胞(<1.1×10 ⁹ /≥1.1×10 ⁹ /L)	1.82(0.50~1.32)	0.408	—	—
ALT(>45/≤45 U/L)	1.03(0.64~1.68)	0.892	—	—
AST(>40/≤40U/L)	0.90(0.53~1.54)	0.693	—	—
AFP(>400/≤400μg/L)	1.66(1.01~2.70)	0.044	1.58(0.96~2.60)	—
HBV 感染(无/有)	0.95(0.46~2.00)	0.890	—	—
ECOG 评分(2/0~1)	1.50(0.94~2.39)	0.089	1.51(0.92~2.48)	0.102
Child-Pugh 分级(A/B)	0.86(0.47~1.57)	0.614	—	—
NLR(≥2.95/<2.95)	2.57(1.55~4.28)	<0.001	2.67(1.59~4.50)	<0.001

血管内皮生长因子受体(VEGFR)-2 抑制剂,阿帕替尼对介入治疗术后肿瘤微血管形成具有抑制作用,影响肿瘤的生长^[3-4]。但是由于不同患者身体的异质性,部分患者在接受 TACE 治疗后服用阿帕替尼对其生存收益不大。因此,如何挑选出接受 TACE 联合阿帕替尼治疗进展期肝癌具有最大生存收益的患者显得尤为重要。

早在 1863 年,德国病理学家 Virchow 首次提出炎症反应和肿瘤形成密切相关^[13]。有研究指出参与肿瘤形成的相关因子如白细胞介素-1(IL-1)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)可诱导机体中性粒细胞增多,导致促血管生成因子上调,从而促进肿瘤微血管生成,引起肿瘤的转移与复发^[14];另一方面,淋巴细胞是适应性免疫系统的重要组成部分,为肿瘤免疫监测和免疫编辑提供了细胞基础^[15]。而淋巴细胞的减少,意味着机体对肿瘤的防御能力减弱。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)的增高反映了 HCC 患者机体的一个炎症反应状态与免疫反应状态的失衡,有利于肿瘤的复发与转移。

NLR 作为一项衡量机体全身炎症反应的指标,与肝癌的治疗的预后关系逐渐的被人关注。Sprinzl 等^[16]研究用 NLR 评价 120 例 HCC 患者接受索拉菲尼治疗的疗效。该研究将患者分成 NLR<5 及 NLR≥5 组,结果显示,NLR<5 组患者中位生存时间高于 NLR≥5 组(10.4 个月 比 5.0 个月, $P<0.05$)。Chon 等^[17]研究通过对 1 697 例 HCC 患者接受 TACE 治疗的总体时间分析,多因素分析结果显示 NLR≥5 是影响患者总体生存时间的危险因素(HR=1.38, $P<0.05$)。Tan 等^[18]研究 NLR 对接受射频消融的 402 例 HCC 患者 OS 的影响,以 NLR=2.2 为临界点将患者分成两组,结果显示 NLR≥2.2 和 NLR<2.2 的 OS 分别为 24 个月与 31 个月。

结果显示 NLR 大小与患者生存率具有良好的相关性。也证明了通过 NLR 在预测 TACE 联合阿帕替尼治疗进展期 HCC 疗效具有较好的临床意义。有研究通过血小板与淋巴细胞比值(PLR)去预测 TACE 联合阿帕替尼治疗的治疗效果^[19],但是该研究通过 ROC 曲线求得 AUC 均未超过 0.65。对比与本研究所得的 AUC 值,用 NLR 预测 TACE 联合阿帕替尼治疗进展期肝细胞癌的治疗效果更佳。

NLR 作为一项机体系统炎症指标,在临床上容易获得,然而目前关于 NLR 的界值在临床上尚无统一标准,因此限制了 NLR 在临床上的广泛应用。本研究具有一定局限性:首先该研究为单中心回顾性研究,具有一定的选择性偏倚;其次,本研究样本量不高,在进行统计学分析时,影响其科学性。所以,尚需扩大研究样本量或设计精良的前瞻性大型队列研究来进一步确认。

总而言之,NLR 通过常规的血清学检查便可获得,价格低廉、检测简单,同时具有灵敏度高特异性强等优点,对于进展期 HCC 患者接受 TACE 联合阿帕替尼治疗疗效具有预测价值。

[参考文献]

- [1] Kang YK, Yau T, Park JW, et al. Randomized phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. Ann Oncol, 2015, 26: 2457-2463.
- [2] Fan W, Yuan G, Fan H, et al. Apatinib combined with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus: a multicenter retrospective study[J]. Clin Ther, 2019, 41: 1463-1476.
- [3] 杨庆,潘松松,施昌盛,等. 甲磺酸阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期肝癌的效果及对患者血清 VEGF 和 MMP-9 的影响[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2019, 7: 111-116.

- [4] Kan X, Liang B, Zhou G, et al. Transarterial chemoembolization combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma; a propensity score matching analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 970.
- [5] 翟越, 潘文秋, 赵卫, 等. CalliSpheres 联合阿帕替尼治疗肝癌的安全性和有效性[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29: 462-466.
- [6] Shaul ME, Fridlender ZG. Cancer-related circulating and tumor-associated neutrophils - subtypes, sources and function[J]. *FEBS J*, 2018, 285: 4316-4342.
- [7] Andrejeva G, Rathmell JC. Similarities and distinctions of cancer and immune metabolism in inflammation and tumors[J]. *Cell Metab*, 2017, 26: 49-70.
- [8] Shoji F, Takeoka H, Kozuma Y, et al. Pretreatment prognostic nutritional index as a novel biomarker in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Lung Cancer*, 2019, 136: 45-51.
- [9] Lian L, Xia YY, Zhou C, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2015, 15: 899-907.
- [10] Patel DA, Xi J, Luo J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174: 443-452.
- [11] Finn RS, Merle P, Granito A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase III RESORCE trial[J]. *J Hepatol*, 2018, 69: 353-358.
- [12] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 914-921.
- [13] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to virchow?[J]. *Lancet*, 2001, 357: 539-545.
- [14] Mollinedo F. Neutrophil degranulation, plasticity, and cancer metastasis[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40: 228-242.
- [15] Hoffmann TK, Dworacki G, Tsukihara T, et al. Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8: 2553-2562.
- [16] Sprinzl MF, Kirstein MM, Koch S, et al. Improved prediction of survival by a risk factor - integrating inflammatory score in sorafenib-treated hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2019, 8: 387-402.
- [17] Chon YE, Park H, Hyun HK, et al. Development of a new nomogram including neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict survival in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 509.
- [18] Tan W, Sun W, Li X, et al. Preablation neutrophil-to-lymphocyte ratio as an Independent prognostic factor in locally advanced hepatocellular carcinoma patients following radiofrequency ablation[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14: 84-89.
- [19] Chen L, Ke Z, Xiong F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts therapy outcomes of transarterial chemoembolization plus apatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31: 966-972.

(收稿日期:2020-09-08)

(本文编辑:俞瑞纲)

更正

本刊 2020 年第 29 卷 406 页《介入病房临时改造为感染病房新型冠状病毒管理与实践》一文的基金项目应为“广东省医学科学基金(A2020007)”。