

# 结合炎症指标的临床评分模型对食管癌患者术后生存情况的预测价值

穆艾太尔·麦提努日, 马乐, 叶建蔚, 郑超, 毛睿, 玛依努尔·艾力\*

新疆医科大学第一附属医院 肿瘤中心肿瘤三科, 新疆 乌鲁木齐 830000

**【摘要】** 目的 探讨结合炎症指标的临床评分模型对食管癌患者术后生存情况的预测价值。方法 选取2014年1月至2016年12月在新疆医科大学第一附属医院行手术治疗并且病理确诊的食管癌患者161例,分别以食管癌患者术后5年内出现肿瘤复发转移和死亡作为因变量,各临床病理指标作为自变量,采用Cox单因素和多因素分析获得影响食管癌患者术后肿瘤复发转移和死亡的独立预测因素,绘制各独立因素预测食管癌患者术后生存情况的ROC曲线,根据独立预测因素建立联合预测系统和临床评分模型,并绘制相应ROC曲线进行分析。结果 本研究共纳入161例接受手术治疗的食管癌患者,平均年龄(54.2±11.5)岁,其中男性112例(69.5%),女性49例(30.5%),术后1年、3年、5年无病生存率和总生存率分别为62.5%、41.5%、28.7%和78.2%、58.4%、40.1%。Cox单因素分析结果显示,吸烟史、饮酒史、肿瘤直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)以及血小板和淋巴细胞比值(PLR)在单因素分析中具有统计学意义( $P<0.05$ )。校正和控制混杂变量后,肿瘤直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及NLR为影响食管癌患者术后无病生存期和总生存期的独立预测因素( $P<0.05$ )。联合4个指标绘制预测患者术后肿瘤复发转移和死亡的ROC曲线,对应的AUC分别为0.773(0.741~0.812)和0.794(0.758~0.837),其敏感度和特异度分别为82.4%、76.5%和78.9%、79.5%。根据临床评分模型预测患者术后肿瘤复发转移和死亡的ROC曲线显示,评分>2分为预测患者术后肿瘤复发转移和死亡的最佳诊断截点,AUC分别为0.845(0.812~0.889)和0.883(0.841~0.927),其敏感度和特异度分别为87.3%、82.5%和88.3%、83.4%。结论 结合肿瘤直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及NLR的临床评分模型能准确预测食管癌患者术后生存情况。

**【关键词】** 炎症指标; 临床评分模型; 食管癌; 生存情况

## Value of clinical scoring model combined with inflammatory indexes in predicting postoperative survival of patients with esophageal cancer

Muaitair Maitinuri, Ma Le, Ye Jianwei, Zheng Chao, Mao Rui, Mayinuer Aili\*

Department 3 of Cancer Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China

\*Corresponding author; Mayinuer Aili, E-mail: mayinur224@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the value of clinical scoring model combined with inflammatory indexes in predicting postoperative survival of patients with esophageal cancer. **Method** 161 patients with esophageal cancer who underwent surgical treatment in our hospital from January 2014 to December 2016 and were pathologically confirmed were included as the study subjects. Taking the recurrence, metastasis and death of esophageal cancer patients within 5 years after operation as the dependent variable, each clinicopathological index as the independent variable, Cox univariate and multivariate analysis were used to obtain the independent predictors of affecting recurrence, metastasis and death of esophageal cancer patients, and draw the ROC curve of each independent factor to predict the postoperative survival of esophageal cancer patients. According to the independent predictors, the joint prediction system and clinical scoring model were established, and the corresponding ROC curve was drawn for analysis. **Result** A total of 161 patients with esophageal cancer were included in this study. The average age was (54.2±11.5) years, including 112 males

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01C245)

\*通信作者:玛依努尔·艾力,维吾尔族, E-mail: mayinur224@126.com

(69.5%) and 49 females (30.5%). The disease-free survival rate and overall survival rate at 1, 3 and 5 years were 62.5%, 41.5%, 28.7% and 78.2%, 58.4% and 40.1% respectively. Cox univariate analysis showed that smoking history, drinking history, tumor diameter, tumor invasion depth, lymph node metastasis, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were statistically significant in univariate analysis ( $P < 0.05$ ). After adjusting and controlling for confounding variables, tumor diameter, tumor invasion depth, lymph node metastasis and NLR were independent predictors of disease-free survival and overall survival in patients with esophageal cancer ( $P < 0.05$ ). The ROC curves for predicting postoperative tumor recurrence, metastasis and death were drawn by combining four indexes. The corresponding AUCs were 0.773 (0.741–0.812) and 0.794 (0.758–0.837), respectively. The sensitivity and specificity were 82.4%, 76.5% and 78.9% and 79.5% respectively. According to the ROC curve of clinical scoring model to predict postoperative tumor recurrence, metastasis and death, when the score  $> 2$  was the best diagnostic cut-off point for predicting postoperative tumor recurrence metastasis and death, the AUC was 0.845 (0.812–0.889) and 0.883 (0.841–0.927), and its sensitivity and specificity were 87.3%, 82.5% and 88.3%, 83.4% respectively.

**Conclusion** The clinical scoring model combined with tumor diameter, tumor invasion depth, lymph node metastasis and NLR can accurately predict the postoperative survival of patients with esophageal cancer.

**【Key words】** Inflammatory indexes; Clinical scoring model; Esophageal cancer; Survival

食管癌是消化道常见的恶性肿瘤之一,起源于食管黏膜上皮,其特点是恶性程度高、侵袭转移能力强、治疗效果差、病死率高,我国也是食管癌的高发地区,发病率和病死率都高居世界前列<sup>[1-5]</sup>。尽管自20世纪80年代以来,食管癌的诊治水平有了很大提高,随着外科手术、放疗、化疗、分子靶向治疗、免疫治疗等多种治疗相结合的综合治疗的开展和应用,食管癌的生存率有了明显提高,但食管癌生存率仍然不尽如人意,据文献报道,食管癌术后5年生存率为35%~50%<sup>[6-7]</sup>。因此寻找灵敏而简便的方法用于准确评估食管癌患者术后生存情况对于指导后续治疗具有非常重要的意义。相关研究报道证实,恶性肿瘤相关的炎症反应微环境通过介导一系列免疫应答反应及免疫细胞浸润在多种恶性肿瘤如肺癌、肝癌、乳腺癌、胃癌的发生发展中发挥着至关重要的作用<sup>[8-9]</sup>。目前临床上常见的全身炎症反应指标如中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板和淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)以及C反应蛋白和白蛋白比值(C reactive protein to albumin ratio, CAR)对恶性肿瘤患者的预后评估也具有重要的价值。本研究通过分析全身炎症指标与食管癌患者术后生存情况的关系,建立结合炎症指标的临床评分模型,探讨其对于食管癌患者术后生存情况的预测价值,旨在为食管癌患者术后预后情况的精准评估以及根据模型危险分层选择个体精细化的治疗方案提供理论依

据,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月至2016年12月在新疆医科大学第一附属医院行手术治疗并且病理确诊的食管癌患者161例。纳入标准:均初次在我院确诊为食管癌,并接受手术治疗;术前未行任何抗肿瘤治疗如放疗、化疗等。排除标准:合并广泛的淋巴结转移或合并远处转移无法行根治性手术治疗;合并严重心、肺、肝、肾功能障碍;严重血液疾病或血栓性、凝血功能障碍疾病;严重结缔组织病;严重精神障碍,无法配合治疗;合并其他恶性肿瘤。

1.2 实验室检测 所有患者均于术前1周内用乙二胺四乙酸管采集空腹静脉血,采用西斯美康全自动血液学系统检测白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板,  $PLR = \text{血小板计数} / \text{淋巴细胞计数}$ ,  $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。采用日立7600检测血清白蛋白,采用PA8800分析仪运用免疫散射比浊法检测血清C反应蛋白,  $CAR = \text{C反应蛋白} / \text{白蛋白}$ 。

1.3 术后随访复查 所有患者术后1个月均来院复诊,此后每3~4个月于本院复诊1次,复查的项目包括血常规、肝肾功能、肿瘤标志物,并行计算机断层扫描(computed tomography, CT)和胃镜检查,所有患者均于术后随访5年,记录随访期间的终点事件为肿瘤复发转移和死亡,记录相应的无病生存(disease free survival, DFS)期和总生存(overall survival, OS)期。在随访期间死于食管癌相关疾病

者为完全数据,如果生存或死于其他疾病按截尾值处理。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析,分别以食管癌患者术后 5 年内出现肿瘤复发转移和死亡作为因变量,各临床病理指标作为自变量,采用 Cox 单因素和多因素分析获得影响食管癌患者术后肿瘤复发转移和死亡的独立预测因素,绘制各独立因素预测食管癌患者术后生存情况的受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,根据独立预测因素建立联合预测系统和临床评分模型,并绘制相应 ROC 曲线进行分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者一般资料 本研究共纳入 161 例接受手术治疗的食管癌患者,平均年龄( $54.2\pm 11.5$ )岁,其中男性 112 例(69.5%),女性 49 例(30.5%),术后 1 年、3 年、5 年 DFS 率和 OS 率分别为 62.5%、41.5%、28.7%和 78.2%、58.4%、40.1%。

2.2 影响食管癌患者术后生存情况的 Cox 单因素分析 分别以食管癌患者术后 5 年内出现肿瘤复发转移和死亡作为因变量,各临床病理指标作为自变量(具体赋值情况见表 1),Cox 单因素分析结果显示,吸烟史、饮酒史、肿瘤直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、NLR 以及 PLR 在单因素分析中具有统计学意义( $P<0.05$ )。NLR、PLR 以及 CAR 分别以各自的平均值为界值进行分组(表 1,表 2)。

表 1 自变量赋值情况

项目	赋值情况
性别	男=1,女=0
年龄	<55岁=0,≥55岁=1
体重指数	<24 kg/m <sup>2</sup> =0,≥24 kg/m <sup>2</sup> =1
吸烟史	是=1,否=0
饮酒史	是=1,否=0
肿瘤直径	<3 cm=0,≥3 cm=1
肿瘤部位	颈部=0,胸腹部=1
肿瘤浸润深度	<黏膜下层=0,≥黏膜下层=1
淋巴结转移	是=1,否=0
NLR	<2.13=0,≥2.13=1
PLR	<124=0,≥124=1
CAR	<0.03=0,≥0.03=1

注:NLR,中性粒细胞和淋巴细胞比值;PLR,血小板和淋巴细胞比值;CAR,C反应蛋白和白蛋白比值。

表 2 影响食管癌患者术后生存情况的 Cox 单因素分析

项目	DFS			OS		
	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
性别	1.236	1.014~1.356	0.235	1.217	1.018~1.387	0.267
年龄	1.312	1.156~1.439	0.167	1.378	1.145~1.568	0.279
体重指数	1.424	1.216~1.668	0.077	1.512	1.325~1.885	0.063
吸烟史	1.786	1.432~2.114	0.036	1.848	1.514~2.268	0.028
饮酒史	2.337	2.017~2.669	0.024	2.556	2.113~3.004	0.016
肿瘤直径	3.578	3.119~4.112	0.006	3.782	3.214~4.228	0.008
肿瘤部位	1.126	1.011~1.237	0.286	1.087	1.002~1.165	0.316
肿瘤浸润深度	3.894	3.275~4.516	<0.001	4.126	3.678~4.569	<0.001
淋巴结转移	3.567	3.114~4.017	<0.001	3.996	3.455~4.438	<0.001
NLR	3.116	2.736~3.615	0.011	3.255	2.778~3.585	0.018
PLR	2.873	2.334~3.265	0.009	2.554	2.173~3.009	0.026
CAR	1.348	1.114~1.665	0.225	1.317	1.127~1.558	0.189

注:NLR,中性粒细胞和淋巴细胞比值;PLR,血小板和淋巴细胞比值;CAR,C反应蛋白和白蛋白比值。

2.3 影响食管癌患者术后生存情况的 Cox 多因素分析 分别以食管癌患者术后 5 年内出现肿瘤复发转移和死亡作为因变量,将单因素分析中有统计学意义的指标作为自变量代入 Cox 多因素回归模型,采用最大似然比前进法,校正和控制混杂变量后,肿瘤直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及 NLR 为影响食管癌患者术后 DFS 期和 OS 期的独立预测因素( $P<0.05$ )(表 3)。

表 3 影响食管癌患者术后生存情况的 Cox 多因素分析

项目	DFS			OS		
	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
肿瘤直径	3.321	2.965~3.684	0.009	2.976	2.452~3.425	0.006
肿瘤浸润深度	3.779	3.365~4.221	<0.001	4.016	3.665~4.537	0.002
淋巴结转移	3.378	2.887~3.816	0.004	3.679	3.125~4.214	0.017
NLR	2.275	1.814~2.659	0.031	1.889	1.336~2.254	0.025

2.4 ROC 曲线分析与临床评分模型的建立 对 NLR、肿瘤直径、肿瘤浸润深度和淋巴结转移预测食管癌患者术后肿瘤复发转移和术后死亡的情况作 ROC 曲线分析,结果见表 4 和图 1。联合 4 个指标绘制预测患者术后肿瘤复发转移和死亡的 ROC 曲线,对应的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.773(0.741~0.812)和 0.794(0.758~0.837),其敏感度和特异度分别为 82.4%、76.5%和 78.9%、

表4 不同因素预测食管癌患者术后生存情况的ROC曲线分析

预测因素	DFS			OS		
	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)
肿瘤直径	0.583(0.524~0.621)	62.7	64.5	0.552(0.523~0.589)	60.9	58.2
肿瘤浸润深度	0.607(0.585~0.634)	65.4	70.2	0.668(0.626~0.703)	69.2	74.5
淋巴结转移	0.623(0.587~0.668)	64.3	71.4	0.685(0.632~0.734)	71.3	63.6
NLR	0.572(0.542~0.609)	56.9	66.8	0.615(0.584~0.646)	60.3	67.5
联合预测	0.773(0.741~0.812)	82.4	76.5	0.794(0.758~0.837)	78.9	79.5
临床评分模型	0.845(0.812~0.889)	87.3	82.5	0.883(0.841~0.927)	88.3	83.4

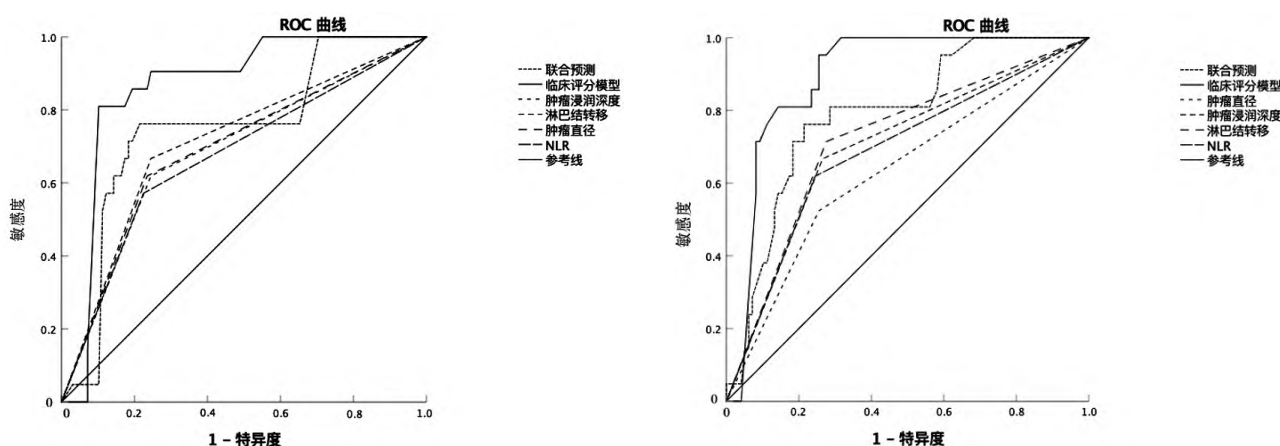


图1 不同因素预测食管癌患者术后生存情况的ROC曲线

注:A,预测食管癌患者术后复发转移的ROC曲线;B,预测食管癌患者术后死亡的ROC曲线。

79.5% ( $P < 0.05$ )。以NLR、肿瘤直径、肿瘤浸润深度和淋巴结转移等4个独立预测因素,建立预测食管癌患者术后肿瘤复发转移和死亡的临床评分模型,每个危险因素1分,总分为0~4分,根据临床评分模型预测患者术后肿瘤复发转移和死亡的ROC曲线显示,当评分 $>2$ 分为预测患者术后肿瘤复发转移和死亡的最佳诊断截点,AUC分别为0.845(0.812~0.889)和0.883(0.841~0.927),其敏感度和特异度分别为87.3%、82.5%和88.3%、83.4% ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

炎症反应与恶性肿瘤的发生发展以及预后密切相关,在肿瘤的发展演进中发挥关键作用,已有很多研究证实这一理论<sup>[10-11]</sup>。肿瘤间质实际上是一个慢性的炎症微环境,各种炎症细胞与肿瘤间质之间相互作用介导一系列免疫应答反应及免疫细胞浸润,促进肿瘤的发生和发展<sup>[12-13]</sup>。本研究的Cox单因素分析中,炎症指标中NLR和PLR均具有统计学意义,提示这两个炎症指标可能与食管癌患者

术后生存情况相关,进一步的多因素分析发现,NLR为影响食管癌患者术后DFS期和OS期的独立预测因素,与相关研究结论一致。NLR是外周血中性粒细胞与淋巴细胞的比值,代表了炎症激活因子中性粒细胞与炎症调节因子淋巴细胞之间的平衡状态。而相关研究证实,中性粒细胞代表的炎症激活因子通过分泌血管内皮生长因子,诱发恶性肿瘤微环境改变,促进恶性肿瘤血管新生,而且释放的弹性蛋白酶会损伤组织,使机体免疫球蛋白和补体降解,降低机体清除致癌物的能力,促进恶性肿瘤的增殖、分化、侵袭转移和免疫逃逸<sup>[14]</sup>。淋巴细胞是机体抗肿瘤免疫的主要成员,能增强肿瘤免疫监视,抑制和杀灭恶性肿瘤细胞,NLR越高则表明这种状态失衡越明显,即机体炎症反应越重,抗肿瘤免疫功能越弱,免疫系统不能识别和应答肿瘤抗原的突变,促使肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[15]</sup>。相关研究也证实NLR与多种恶性肿瘤的预后明显相关,较高的NLR往往意味着患者体内形成了适合肿瘤细胞增殖和转移的微环境,有助于肿瘤细胞生长及转移,因此具有较差的预后<sup>[16]</sup>。PLR作为全身系

统性炎症指标,也被证实和多种恶性肿瘤的发生发展和预后生存密切相关<sup>[17]</sup>。本研究中,虽未发现PLR是影响食管癌患者术后生存情况的独立预测因素,但Cox单因素分析有统计学意义,提示其可能仍与OS和DFS有关。总之,本研究通过对食管癌患者的预后进行分析后得出的结论:NLR作为全身系统性炎症因子其预测食管癌患者术后生存情况更优于PLR,而PLR是否可作为食管癌患者的预后指标还需进一步研究。

本研究Cox多因素分析结果显示,肿瘤直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及NLR为影响食管癌患者术后DFS期和OS期的独立预测因素,但这4个指标作为独立预测因素预测食管癌患者术后生存情况具有一定的局限性,绘制这4个指标的ROC曲线其AUC、敏感度、特异度较低。目前临床上结合各种预测因子建立的预测模型和评分系统已广泛应用于肿瘤的诊断和预后评估等方面,本研究基于多因素分析结果的4个独立预测因素,建立预测食管癌患者术后生存情况的临床评分模型,ROC分析结果显示,当评分>2分为预测患者术后肿瘤复发转移和死亡的最佳诊断截点,AUC分别为0.845(0.812~0.889)和0.883(0.841~0.927),其敏感度和特异度分别为87.3%、88.3%和83.4%,高于单个预测因子以及联合预测,提示该评分模型的预测价值较高,不仅能用于精准评估食管癌患者预后,临床医生还能根据此模型对不同食管癌患者进行危险分层,并制订与患者个体化相适宜的治疗方案具有重要的临床意义。

综上所述,结合炎症指标肿瘤直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及NLR的临床评分模型能用于准确预测食管癌患者术后生存情况,但本研究样本量较小,其构建的新型临床评分模型的预测价值有待后续研究进一步验证。

#### 参考文献

- [1] 杨小平,沙卫红,刘婉薇,等. 1108例食管癌患者的流行病学调查[J]. 中华胃肠内镜电子杂志,2015,12(3):118-121.
- [2] 张芳静,周乾华,汪海燕,等. 重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗治疗晚期食管癌患者的护理方案构建及效果评价[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版),2022,14(1):90-94,103.
- [3] HUANG FL, YU SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment[J]. Asian J Surg, 2018, 41(3): 210-215.
- [4] 郭兰伟,石春雷,黄慧瑶,等. 中国1996-2015年食管癌经济负担研究的系统综述[J]. 中华流行病学杂志,2017,38(1):102-109.
- [5] 黄锐,张允清,张伟. 小剂量阿帕替尼联合同步放化疗治疗老年食管癌的安全性评价及近期疗效[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版),2022,14(1):85-89.
- [6] WATANABE M, OTAKE R, KOZUKI R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer[J]. Surg Today, 2020, 50(1): 12-20.
- [7] UHLENHOPP DJ, THEN EO, SUNKARA T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors[J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6): 1010-1021.
- [8] 郑森中,陈魏,牟吉,等. 术前系统免疫炎症指数和中性粒细胞/淋巴细胞比值与食管癌临床病理特征及预后的关系[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(7):818-822.
- [9] ZHANG T, JIANG H, MING CY, et al. Influence of different kinds of surgical resection on operation-related clinical indexes, inflammatory cytokines and complications in elderly patients with esophageal cancer[J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(3): 532-537.
- [10] 郭旭东,马箭,马山蕊,等. 食管鳞癌患者术前外周血炎症细胞与临床病理特征相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2018,25(15):1081-1084.
- [11] JAYEDI A, EMADI A, SHAB-BIDAR S. Dietary Inflammatory Index and Site-Specific Cancer Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis[J]. Adv Nutr, 2018, 9(4): 388-403.
- [12] ISHIBASHI Y, TSUJIMOTO H, HIRAKI S, et al. Predictive value of immuno-inflammatory and nutritional measures modulated by neoadjuvant chemotherapy on the response of neoadjuvant chemotherapy and long-term outcomes in patients with esophageal cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 19(1): 487-497.
- [13] 杨柳,卢高峰,刘宗文,等. NLR, LMR和PLR与食管鳞癌患者预后的关系[J]. 安徽医科大学学报,2018,53(3):415-419.
- [14] HAN F, LIU Y, CHENG S, et al. Diagnosis and survival values of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and red blood cell distribution width (RDW) in esophageal cancer[J]. Clin Chim Acta, 2019, 488(12): 150-158.
- [15] PIROZZOLO G, GISBERTZ SS, CASTORO C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic marker in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(7): 3136-3145.
- [16] ISHIBASHI Y, TSUJIMOTO H, YAGUCHI Y, et al. Prognostic significance of systemic inflammatory markers in esophageal cancer: Systematic review and meta-analysis[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2019, 4(1): 56-63.
- [17] HAN D, ZHANG J, ZHAO J, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is an independent predictor of chemoradiotherapy-related esophageal fistula in esophageal cancer patients[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(18): 1163.