

前列腺癌根治术前系统免疫炎症指数在术后 Gleason 评分及升级相关性研究

王佳庆³ 冯康乐² 施小娣¹ 卢志勇^{1*}

(1. 绍兴市中心医院医共体总院检验科, 浙江绍兴, 312000;

2. 绍兴市中心医院医共体总院输血科, 浙江绍兴, 312000; 3. 浙江中医药大学, 浙江杭州, 310000)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 探讨前列腺癌根治术 (RP) 前系统免疫炎症指数 (SII)、中性粒细胞和淋巴细胞比值 (NLR) 等炎症因子对前列腺癌根治术后 Gleason 评分 (GS) 和 Gleason 评分升级 (GSU) 的预测作用。**方法:** 回顾性分析 2019 年 8 月至 2024 年 3 月本院 201 例行前列腺活检和前列腺癌根治术的患者资料。分别按 RP GS 分级 ($GS \leq 6$ 、 $GS \geq 7$) 比较相关指标。采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析证实炎症因子 SII、NLR 及其联合总前列腺特异性抗原 (tPSA) 预测 GS 和 GSU 的判别能力, 再通过单因素和多因素 logistic 回归分析, 以评估炎症标志物与 GS 分级的相关性。结果: 入选患者按 GS 分级分为低 GS ($GS \leq 6$) 组和高 GS ($GS \geq 7$) 组。经独立样本 t 检验, 高 GS 组患者 T3+T4 患者比例高于低 GS 组 ($P=0.001$), NLR ($P=0.004$)、SII ($P=0.001$)、tPSA ($P=0.029$) 均高于低 GS 组, 年龄、游离前列腺特异性抗原 / 总前列腺特异性抗原 (f/tPSA)、淋巴细胞 / 单核细胞比值 (LMR)、红细胞分布宽度 (RDW)、糖尿病 (DM)、高血压 (HBP)、前列腺总面积 (TPV)、前列腺特异抗原密度 (PSAD) 两组间无显著统计学差异。ROC 曲线分析结果显示, SII、NLR 和 tPSA 的 AUC 分别为 0.716 ($P<0.001$)、0.651 ($P=0.002$) 和 0.700 ($P<0.001$), 阈值为 493.33、2.43 和 8.99ng/mL。根据多因素 logistic 回归分析, $NLR \geq 2.43$ ($OR=0.762$, 95%CI:0.246 ~ 2.361, $P=0.637$), 结果显示 NLR 与 GS 分级无统计学差异, $SII \geq 493.33$ ($OR=4.554$;95%CI:1.442 ~ 14.380, $P=0.010$), $tPSA \geq 8.99ng/mL$ ($OR=3.095$;95%CI:1.468 ~ 6.523, $P=0.003$), SII 和 tPSA 为预测 GS 升高的独立显著因素。SII、NLR 与 tPSA 联合的 AUC 分别为 0.741 ($P<0.001$) 和 0.713 ($P=0.003$)。GS ≤ 6 的患者共 42 例 (51.85%) 出现 GSU。根据 ROC 曲线分析所得的阈值 (SII:493.33、NLR:2.43、tPSA:8.99ng/mL) 将患者分为高、低两组, 高水平组 GSU 率显著高于低水平组, P 值分别为 <0.001 , <0.001 , 0.001 , <0.001 , <0.001 。**结论:** SII 和 NLR 是预测 GS 和在活检 GS ≤ 6 的局限性前列腺癌 (PCa) 患者中检测 GSU 的有用炎症生物标志物。

关键词: 前列腺癌根治术; 系统免疫炎症指数; Gleason 评分; 中性粒细胞和淋巴细胞比值

作者简介: 王佳庆 (1990-), 男, 本科, 主管技师, 主要从事临床医学检验相关研究; 卢志勇, E-mail: rnr0608@163.com

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v1i1.238>

前列腺癌 (Prostate Cancer, PCa) 是世界上第二大最常见的恶性肿瘤,也是全球男性癌症相关死亡的主要原因之一^[1]。目前前列腺癌最常用的诊断方法是前列腺活检。然而,前列腺活检并不足以准确判断真正的 Gleason 评分 (Gleason Score, GS),根治性前列腺切除术后活检与术前病理仍存在差异。GS 在前列腺癌患者的诊断、分级、治疗和预后方面具有重要价值。GS 的准确性可能会影响患者的治疗策略和预后。因此,需要一些方法来预测 GS 的分级和术后变化,以指导临床决策。

近年来,研究证明炎症在恶性肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用。一些基于血常规炎症标志物,包括中性粒细胞比、中性粒细胞与淋巴细胞比、血小板与淋巴细胞比,已被研究与 PCa 患者的治疗效果、预后、病理特征和生化复发 (Biochemical Recurrence, BCR) 密切相关^[2]。Rulando 等^[3]证明,高中性粒细胞和淋巴细胞比值 (Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR) 与较高的 GS 和较高的进展率相关。尽管这些研究探讨了 NLR 在预测 GS 和 Gleason 评分升级 (Gleason Score Upgrade, GSU) 中的作用,但受相关因素和样本量的限制,这些研究得出的结论需要进一步研究。此外,系统免疫炎症指数 (Systemic Immune Inflammatory Index, SII) 是一种基于中性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数的新型炎症指数,最近已成为预测各种恶性肿瘤发生和进展的更有效的生物标志物^[4]。然而,到目前为止,国内还缺乏关于 SII 对局部 PCa 中 GS 和 GSU 的预测价值的报道。本研究旨在评估术前 SII 和 NLR 在预测 GS 分级中的价值,并评估其在检测前列腺活检和前列腺癌根治术 (Radical Prostatectomy, RP) 后 GS 评分一致性方面的临床应用价值。

一、材料和方法

(一) 研究对象

研究纳入 2019 年 8 月至 2024 年 3 月在本院行超声引导下直肠前列腺活检和 RP 的局限性 PCa 男性患者 201 例。纳入标准:①术前穿刺活检,术后病理组织学检查确证为前列腺癌;②顺利完成前列腺癌根治术,临床资料完整。排除标准:①有自身免疫性或炎性疾病史;②1 个月内有任治疗干预,包括辅助治疗、放射治疗和手术治疗等;③当前有急性或慢性感染;④存在其他组织或器官恶性肿瘤;⑤术前检查存在肿瘤远处转移。本研究通过了绍兴市中心医院医共体总院伦理委员会审查 [审查文件编号:(2023) 伦审第 (038) 号]。

(二) 研究方法

收集 201 例男性前列腺癌患者术前临床特征,包括血清总前列腺特异性抗原 (Total Prostate Specific Antigen, tPSA)、游离前列腺特异性抗原 (Free Prostate Specific Antigen, fPSA)、年龄、游离前列腺特异性抗原 / 总前列腺特异性抗原 (Free/Total Prostate Specific Antigen, f/tPSA)、前列腺总体积 (Total Volume of Prostate Gland, TPV)、前列腺特异抗原密度 (Prostate Specific Antigen Density, PSAD)、活检 GS、病理 TM 分期和全血细胞计数参数,根据全血细胞计数参数计算 SII、NLR、淋巴细胞与单核细胞比值 (Lymphocytes to Monocytes Ratio, LMR),按术后组织学 GS 分级 ($GS \leq 6$ 和 $GS \geq 7$) 进行分组比较。统计与术后病理组织学 GS 分级相关的危险因素 SII、NLR 和 tPSA 数据,分析其与真实 GS 的相关性。所有血液学检查均在前列腺癌根治术前约 12 天完成。GS 分级根据 2014 年国际泌尿病理学会 (International Society of Urothology, ISUP) 关于前列腺癌 Gleason 分级的共识会议对 GS 进行分级。病理分期按照美国第八版 AJCC 癌症分期手册 (AJCC, 病理分期 T1-T4) 进行分期。

(三) 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料采用 SW(夏皮洛-威尔克)检验,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。组间临床病理特征比较,连续变量采用独立样本 t 检验,分类变量采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)确定 NLR、SII、tPSA 等危险因素预测 GS 的截断值。采用单因素和多因素 logistic 回归分析确定 GS 评分的预测因素。为了从活检法检测 GS ≤ 6 PCa 中提高检测 GS ≥ 7 PCa 的灵敏度,定义了 tPSA 联合 NLR (tPSA+NLR), tPSA 联合 SII (tPSA+SII), 当 SII、NLR 或 tPSA 高于临界值时为阳性。

二、结果

(一) 201 例前列腺癌患者的临床病理特征

本研究共纳入 201 例行 RP 的局限性 PCa 患者。患者临床资料见表 1。在活检 GS 的基础上,术前组织学 GS ≤ 6 者 81 例 (40.30%), GS ≥ 7 者 120 例 (56.70%); 经 RP 病理复查,术后组织学 GS ≤ 6 者 46 例 (22.89%), GS ≥ 7 者 155 例 (77.11%)。(明确表 1 中按照哪个分组进行的分析)。两组间年龄、f/tPSA 比、fPSA、PSAD、TPV、LMR、f/tPSA、RDW、DM 和 HBP 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。高 GS 组病理 T1+T2 期比例更高 ($P=0.001$), NLR、SII 和 tPSA 高于低 GS 组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 201 例前列腺癌患者临床资料

项目	所有患者	RP GS ≤ 6	RP GS ≥ 7	t 值	P 值
NLR	2.92 \pm 1.73	2.28 \pm 0.93	3.11 \pm 1.87	2.908	0.004
SII	552.81 \pm 242.31	413.46 \pm 146.50	594.16 \pm 249.92	4.831	<0.001
tPSA(ng/mL)	16.95 \pm 18.70	11.70 \pm 15.42	18.52 \pm 19.33	2.193	0.029
年龄(岁)	71.53 \pm 6.57	70.74 \pm 5.54	71.76 \pm 6.85	0.926	0.356
fPSA(ng/L)	2.33 \pm 3.10	1.90 \pm 2.80	2.45 \pm 3.18	1.055	0.292
TPV(cm ³)	42.02 \pm 19.85	38.24 \pm 18.56	43.15 \pm 20.13	1.476	0.142
PSAD(ng \cdot mL ⁻¹ \cdot cm ⁻³)	0.51 \pm 0.99	0.32 \pm 0.38	0.57 \pm 1.10	1.459	0.146
f/tPSA(%)	14.67 \pm 8.82	16.74 \pm 8.22	14.06 \pm 8.93	1.821	0.070
LMR	4.00 \pm 1.70	4.22 \pm 1.72	3.94 \pm 1.69	0.97	0.333
RDW	12.80 \pm 0.79	12.91 \pm 0.87	12.77 \pm 0.77	1.049	0.296
				χ^2 值	P 值
临床病理 T 分期				10.708	0.001
T1+T2	140	41(89.1%)	99(63.9%)		
T3+T4	61	5(10.9%)	56(36.1%)		
HBP	46	11(23.9%)	35(22.6%)	0.036	0.850
DM	23	5(10.9%)	18(11.6%)	0.019	0.889

注: NLR 为中性粒细胞和淋巴细胞比值; SII 为系统免疫炎症指数; tPSA 为总前列腺特异度抗原; fPSA 为游离前列腺特异度抗原; f/tPSA 为游离前列腺特异度抗原和总前列腺特异度抗原比值; LMR 为淋巴细胞和单核细胞比值; RDW 为红细胞分布宽度; HBP 为高血压; DM 为糖尿病; TPV 为前列腺总体积。

(二) SII、NLR、tPSA 预测高 GS 的 ROC 曲线分析

绘制 SII、NLR 和 tPSA 预测高 GS 的 ROC 曲线 (图 1)。在 $GS \geq 7$ 的患者中, SII 的曲线下面积 (AUC) 为 0.716 ($P < 0.001$), 阈值为 493.33, 敏感度为 62.6%, 特异度为 71.7%; NLR 的 AUC 为 0.651 ($P = 0.002$), 阈值为 2.43, 敏感度为 58.7%, 特异度为 65.2%; tPSA 的 AUC 为 0.700 ($P < 0.001$), 阈值为 8.99, 敏感度为 70.3%, 特异度为 63.0%。

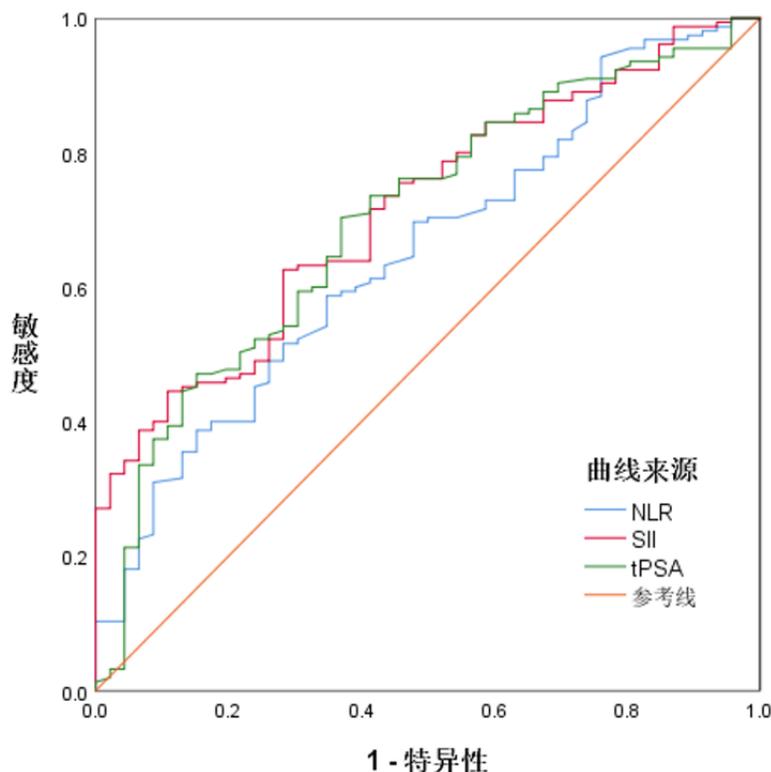


图 1 SII、NLR 和 tPSA 对 RP 后真实 GS 分级评估的 ROC 曲线

(三) SII、NLR、tPSA 预测高 GS 的单因素和多因素二元 logistic 回归分析

经单因素分析, $NLR \geq 2.43$ 、 $SII \geq 493.33$ 、 $tPSA \geq 8.99 \text{ ng/mL}$ 是高 GS 相关的显著因素 ($P = 0.005$ 、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.001$)；在多因素分析中, SII 和 tPSA 为预测 GS 升高的独立显著因素 ($P = 0.01$ 、 $P = 0.003$), 而 NLR 无统计学差异 ($P = 0.637$), 见表 2。

表 2 GS 分级预测的单因素和多因素分析

指标	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
$NLR \geq 2.43$	2.666	1.343 ~ 5.293	0.005	0.762	0.246 ~ 2.361	0.637
$SII \geq 493.33$	4.245	2.067 ~ 8.718	<0.001	4.554	1.442 ~ 14.380	0.010
$tPSA \geq 8.99 \text{ ng/mL}$	4.042	2.026 ~ 8.065	<0.001	3.095	1.468 ~ 6.523	0.003

(四) SII、NLR 联合 tPSA 预测高 GS 的 ROC 曲线分析

根据 SII、NLR 和 tPSA 的阈值, $NLR \geq 2.43$ 、 $SII \geq 493.33$ 、 $tPSA \geq 8.99 \text{ ng/mL}$, 联合 tPSA 与 SII, tPSA 与 NLR 对患者进行分类和评估。结果显示, tPSA + SII 的 AUC 为 0.741 ($P < 0.001$), 敏感度为 45.8%, 特异度为 89.1%; tPSA + NLR 的 AUC 为 0.713 ($P = 0.003$), 敏感度为 70.3%, 特异度为 63.0%, 见图 2。

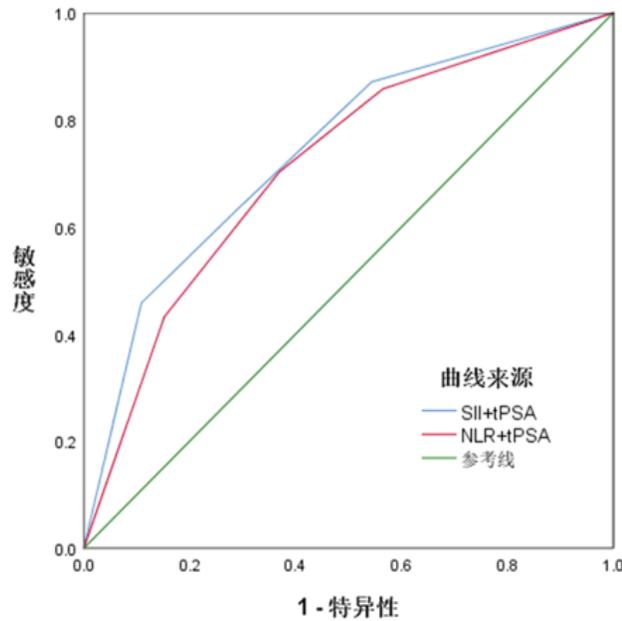


图 2 SII、NLR 联合 tPSA 预测 RP 后真实 GS 分级评估的 ROC 曲线

(五) NLR、SII 和 tPSA 及 NLR + tPSA 和 SII + tPSA 的 GSU 率

GS ≤ 6 的患者共 42 例 (51.85%) 出现 GSU。比较 NLR、SII 和 tPSA，NLR < 2.43 组和 NLR ≥ 2.43 组分别有 12 例 (28.57%) 和 30 例 (71.43%) 发生 GSU (P < 0.001)；SII < 493.33 组和 SII ≥ 493.33 组发生 GSU 的分别为 8 例 (19.05%) 和 34 例 (80.95%) (P < 0.001)；tPSA < 8.99 组和 tPSA ≥ 8.99 组发生 GSU 的患者分别为 15 例 (35.71%) 和 27 例 (64.29%) (P = 0.001)，见表 3。NLR+tPSA 组与 SII+tPSA 组比较，NLR +tPSA 分组中 GSU 患者分别为 5 例 (11.90%) 和 37 例 (88.10%) (P < 0.001)；SII+tPSA 分组中 GSU 发生率分别为 4 例 (9.52%) 和 38 例 (90.48%) (P < 0.001)，见表 4。

表 3 SII、NLR 和 tPSA 组间 GSU 发生率的比较

项目	GS 升级 (n=42)	GS 未升级 (n=39)	χ ² 值	P 值
SII			27.198	<0.001
<493.33	8(19.05%)	30(76.92%)		
≥ 493.33	34(80.95%)	9(23.08%)		
NLR			13.391	<0.001
<2.43	12(28.57%)	27(69.23%)		
≥ 2.43	30(71.43%)	12(30.77%)		
tPSA			10.57	0.001
<8.99	15(35.71%)	28(71.79%)		
≥ 8.99	27(64.29%)	11(28.21%)		

表 4 SII+tPSA、NLR+tPSA 组间 GSU 发生率比较

项目	GS 升级 (n=42)	GS 未升级 (n=39)	χ ² 值	P 值
SII+tPSA			16.912	<0.001
阴性	4(9.52%)	20(51.28%)		
阳性	38(90.48%)	19(48.72%)		
NLR+tPSA			14.695	<0.001
阴性	5(11.90%)	20(51.28%)		
阳性	37(88.10%)	19(48.72%)		

三、讨论

GS是评价PCa生物学特征的重要指标之一,它与局部PCa RP后生化复发相关^[5],它还与转移性前列腺癌患者治疗效率和预后相关。此外,GS可以帮助指导治疗方式的选择。然而,不同的穿刺方法对前列腺活检的阳性率存在固有的采样误差^[6]。据报道,活检的GS与RP标本的GS存在显著差异^[7]。因此,需要更多适用的生物标志物来获得更准确的结果。

近年来,许多研究发现炎症在肿瘤中的发病机制,认为炎症因子可能通过刺激或抑制肿瘤细胞,在调节疾病进展中发挥关键作用^[8]。高NLR已被证明与转移性PCa患者更强的侵袭性和较差的治疗预后相关^[9]。同时有研究表明NLR、NR和SII等炎症因子都与RP后局部PCa的发生和BCR有关^[10]。Gokce等人发现NLR与GSU和BCR呈正相关,NLR的GSU率分别为25.9%和39.6%,临界值为2.5^[11],这与本队列的结果一致。2017年另一项研究表明,高NLR与GS ≥ 7 显著相关,可以预测术前活检GS ≤ 6 PCa中真实RP GS ≥ 7 的PCa^[7]。SII是一种结合了NLR和PLR的新型炎症标志物。高SII提示患者适应性免疫反应较弱,非特异度炎症状态升高,这可能促进肿瘤的发生和发展^[12]。Rajwa等人研究表明,行RP的局限性PCa患者术前高SII与不良病理特征和高BCR有很强的相关性,截断值为620^[13]。然而,目前尚缺少关于SII对局部PCa中GS或GSU分级的预测价值的预测数据。

本研究结果显示,前列腺癌根治术后高GS患者与高SII、高NLR、高tPSA及高病理T分期相关。同时SII的AUC面积最大,为0.716。本研究将SII、NLR和tPSA联合应用来评价它们对GS和GSU的预测作用,与单独应用SII、NLR或tPSA相比,联合应用的AUC面积(SII+tPSA为0.741,NLR+tPSA为0.713)要高得多,特别是与单独应用NLR为0.651相比,优势明显,且结果易于获得。同时,本研究发现高SII、高NLR及高tPSA前列腺癌患者更容易发生GSU,与单独应用SII、NLR或tPSA相比,tPSA联合SII或NLR更容易预测前列腺癌患者发生GSU。因此,在临床上具有较大的价值,可以一定程度上帮助临床辨别患者的真实GS,从而可以在RP病理前预测患者的预后,为后续的治疗策略做好充分的准备。

同时,本研究也存在一定的局限性。首先,本研究为回顾性研究,数据收集存在局限性;其次,RP GS ≥ 7 的患者比例高,可能导致统计结果存在潜在偏倚;第三,虽然排除了感染、炎症性疾病等因素,但影响CBC结果的因素太多。后续研究应增加病例数量,同时排除尽可能多的影响因素,提高数据收集的准确性。

结果表明,SII、NLR对预测GS等级和GSU的发生都有一定的价值,其中SII更加有利。此外,SII或NLR与tPSA联合预测GS和GSU有较大的价值,具有更高的灵敏度。对于RP手术前确定实际GS并做出正确治疗策略具有较好的价值。

基金项目

绍兴市卫生健康科技计划(2023SKY108),柯桥区科技局科技计划(2023KZ31)。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 刘妍,张泗扬,连振鹏,等.术前外周淋巴细胞和单核细胞比值在根治术后内分泌治疗前列腺癌患者预后评估中的研究[J].中华老年医学杂志,2021,40(7):881-885.
- [2] 郑雷,潘锋.腹腔镜直肠癌术后血C-反应蛋白/白蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞比值与并发症相关性研究[J].浙江创伤外科,2023,28(03):454-457.

- [3] Michael R ,Putra G S ,Mirsysa S W .Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio with Gleason score in patients with prostate cancer at Adam Malik Hospital Medan 2013 – 2015.[J].Urol Ann,2021,13(1):53–55.
- [4] Cristian L ,Marco M ,Lisa D , et al.Systemic immune-inflammation index to predict the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib.[J].J Clin Oncol,2016,34(2):547–547.
- [5] Shuo W ,Peng D ,Yudong C , et al.Tumor Biological Feature and Its Association with Positive Surgical Margins and Apical Margins after Radical Prostatectomy in Non-Metastasis Prostate Cancer[J].Curr Oncol,2021,28(2):1528–1536.
- [6] 顾腾飞,李杰,刘琛等.磁共振认知融合超声造影靶向穿刺、系统穿刺及联合穿刺在前列腺癌诊断中的效果分析 [J]. 现代实用医学,2022,34(09):1168–1171.
- [7] Na C ,Ming R ,Xiaoguang S , et al.Surface-enhanced Raman spectroscopy of serum accurately detects prostate cancer in patients with prostate-specific antigen levels of 410 ng/mL[J].Int J Nanomedicine,2017,V27(12):5399–5407.
- [8] 胡良峰,吴敏解,张丽红.外周血淋巴细胞与单核细胞比值联合 CA125 对甲胎蛋白阴性原发性肝癌的诊断价值 [J]. 中国卫生检验杂志,2022,32(7):832–835.
- [9] 秦义,王佳庆,孙瑜.前列腺癌根治术前血常规、ALP、睾酮水平及其与术后生化复发的相关性 [J]. 浙江创伤外科,2023,28(07):1352–1354.
- [10] Shuo W ,Xiao Y ,Ziyi Y , et al.The values of systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio in predicting testicular germ cell tumors: A retrospective clinical study [J].Front Oncol,2022,16(12):12893877–893877.
- [11] Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prediction of Gleason score upgrading and disease upstaging in low-risk prostate cancer patients eligible for active surveillance[J].Can Urol Assoc J,2016,10(11–12):E383–E387.
- [12] 张岚,李群锋,冯耀霞.系统性炎症指标与浸润性乳腺癌淋巴结转移及临床预后的相关性 [J]. 中国卫生检验杂志,2022,32(12):1482–1485.
- [13] Pawel R ,M V S ,David D , et al.Impact of systemic Immune-inflammation Index on oncologic outcomes in patients treated with radical prostatectomy for clinically nonmetastatic prostate cancer.[J].Urol Oncol,2021,39(11):785.e19–785.e27.