



CA125联合外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值对子宫内膜癌的诊断价值分析

郑苗 陈登锴 倪琛* (福建省妇幼保健院 福建医科大学附属第一医院)

摘要:目的 子宫内膜癌(EC)是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一。本研究旨在探讨术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)并联合CA125是否可以用于诊断子宫内膜癌患者,提高其诊断准确性。**方法** 本文回顾性分析2014年8月至2015年8月在福建省妇幼保健院诊治的患者,经手术病理组织确诊的子宫内膜癌患者共98例,子宫内膜良性肿瘤患者共82例,收集入组者一般资料,血常规、CA125化验结果、组织学类型、子宫内膜癌分期,对比两组的CA125水平及NLR,分析两者单独和联合时在子宫内膜癌诊断方面的特异性及敏感性。**结果** 1.子宫内膜癌组术前外周血中性粒细胞计数、NLR值、CA125水平高于子宫内膜良性肿瘤组,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$),淋巴细胞计数低于子宫内膜良性肿瘤组,差异有统计学意义($P=0.006$)。2.用ROC曲线对淋巴细胞、中性粒细胞计数、NLR及CA125进行比较,发现其最佳临界值分别为 $1.62 \times 10^9/L$ 、 $6.73 \times 10^9/L$ 、3.26、41.50u/ml,CA125分别联合中性粒细胞、NLR或者联合中性粒细胞和NLR的灵敏度高于CA125单独检测,特异度低于CA125单独检测。三者联合检测时虽然灵敏度高于CA125联合NLR检测,但是,三者联合检测的特异度降低,诊断准确性同CA125联合NLR,故认为,CA125联合NLR或CA125、NLR联合中性粒细胞检测对子宫内膜癌鉴别诊断价值最大。**结论** 中性粒细胞/淋巴细胞比值可用于对子宫内膜癌患者进行病情评估和诊断,中性粒细胞/淋巴细胞联合CA125诊断子宫内膜癌显著优于CA125单独诊断。

关键词: 子宫内膜癌 糖类抗原125 中性粒细胞/淋巴细胞比值 诊断

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187(2018)17-001-03

The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio Combined With CA125 in Diagnosis of Endometrial Cancer

Abstract: Objective Endometrial cancer (EC) is one of the most common malignancies in the female reproductive system. This study was designed to investigate whether preoperative peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) combined with CA125 can be used to diagnose endometrial cancer patients and improve their diagnostic accuracy. **Methods** This article retrospectively analyzed the patients diagnosed and treated in Fujian Maternal and Child Health Hospital from August 2014 to August 2015. There were 98 patients with endometrial cancer diagnosed by surgical pathology and 82 patients with endometrial benign tumors. General data of the enrolled group, blood routine, CA125 test results, histological type, endometrial cancer staging, comparison of CA125 levels and NLR between the two groups, analysis of the specificity of the two in the diagnosis of endometrial cancer alone and in combination And sensitivity. **Results** 1. The neutrophil count, NLR value and CA125 level in the peripheral blood of the endometrial cancer group were higher than those in the endometrial benign tumor group, the difference was statistically significant (both $P < 0.001$), and the lymphocyte count was lower than that. The difference in the endometrial benign tumor group was statistically significant ($P=0.006$). 2. Using ROC curve to compare lymphocyte, neutrophil count, NLR and CA125, the best critical values were found to be $1.62 \times 10^9/L$, $6.73 \times 10^9/L$, 3.26, 41.50u/ml, CA125 respectively. The sensitivity of combined neutrophils, NLR or combined with neutrophils and NLR was higher than that of CA125 alone, and the specificity was lower than that of CA125 alone. Although the sensitivity of the three combined detection is higher than that of CA125 combined with NLR detection, the specificity of the combined detection is reduced, and the diagnostic accuracy is the same as that of CA125. Therefore, it is considered that CA125 combined with NLR or CA125 and NLR combined with neutrophil detection The differential diagnosis of endometrial cancer is the most valuable. **Conclusion** The neutrophil/lymphocyte ratio can be used for the assessment and diagnosis of patients with endometrial cancer. Neutrophil/lymphocyte combined with CA125 in the diagnosis of endometrial cancer is significantly better than CA125 alone.

Key words: endometrial cancer; carbohydrate antigen 125; neutrophil-to-lymphocyte ratio; diagnosis.

子宫内膜癌(Endometrial Cancer, EC)是指原发于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,是发达国家中最常见的妇科恶性肿瘤,占女性生殖道恶性肿瘤的20%~30%,2016年全球新发病例60050例,死亡10470例^[1],是世界范围内发病率较高的恶性肿瘤之一,其发病机制并不明确。据统计约70%的EC患者由于不规则阴道出血及阴道排液等临床表现而被早期确诊,这在一定程度上改善了EC的预后。近年来,其发病率及死亡率呈上升趋势,发病年龄亦趋于年轻化,其原因可能与外源性雌激素的应用,家族遗传,肥胖人群增多等因素有关,因此,提高子宫内膜癌早期诊断水平是临床工作者面临的的一大挑战。

目前经阴道超声和子宫内膜活检是诊断子宫内膜癌常用的检测手段,是一种经济有效的筛查方法,但目前仍缺少相应有效的血液指标进行评估。糖类抗原125(Carbohydrate antigen, CA125)是目前临床上应用最为广泛并被认可的卵巢癌肿瘤标志物,对早期子宫内膜癌的诊断敏感度在10%~20%之间,对无临床症状的复发性子宫内膜癌的诊断敏感度接近25%,但妇科常见的

良性疾病,如子宫内膜异位症、盆腔炎性疾病,其CA125水平也常用不同程度的升高,所以CA125在诊断子宫内膜癌的应用中其特异度不高,有较高的假阳性率^[2],其他血液学指标如CA199、M-CSF等临床应用价值有限。近年来有相当多的研究证实机体的非特异性炎症反应及免疫在肿瘤的发生发展过程中起到重要作用,在外周血中主要表现为炎症细胞数量的改变(中性粒细胞和血小板增多,淋巴细胞减少),炎症指标的高低可以影响恶性肿瘤患者的预后^[3-4]。而中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)可以反映全身炎症反应和免疫状态之间平衡关系,是一种比较容易取得的循环血指标,已经不断被证实是宫颈癌^[5]、胃癌^[6]、乳腺癌^[7]、小细胞肺癌^[8]、结直肠癌^[9]等恶性肿瘤的术后独立预后因素。NLR正成为国内外学者研究的热点,但目前仍缺少有关NLR用于子宫内膜癌诊断的研究,鉴于此,本研究以此为出发点,探讨通过检测NLR以及CA125水平,评估二者联合在诊断子宫内膜癌方面的敏感性和特异性,旨在探讨是否可以用于诊断子宫内膜癌患者,提高其诊断准确性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

* 通讯作者:倪琛



本研究为回顾性研究,通过查阅病案资料收集2014年8月至2015年8月在福建妇幼保健院妇科收住住院的98例子宫内膜癌患者作为病例组,82例子宫内膜良性肿瘤患者作为对照组,全部病例经病理诊断证实,且临床及病理资料完整。病例纳入标准:①所有患者均经我院病理诊断证实;②临床及病理资料完整。病例排除标准:①术前或术中无病理诊断结果;②复发性子宫内膜癌或术后接受辅助放疗;③术前或术中与术后病理诊断结果不一致;④合并其他部位恶性肿瘤;⑤合并血液系统、心血管系统、呼吸系统等疾病;⑥临床及病理资料不完整。收集患者临床资料,包括:姓名,年龄,体重,身高,体重指数(BMI),绝经年龄,血常规,CA125结果,术后病理结果。分期标准:子宫内膜癌采用2009年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)标准进行全面分期手术。术后病理诊断依据1987年国际妇科病理协会(International Society of Geographical Pathology, ISGP)依据肿瘤组织学类型提出的子宫内膜癌分类。

子宫内膜癌98例,中位年龄62岁,包括子宫内膜样腺癌67例,子宫内膜透明细胞癌22例,子宫腺癌3例、子宫内膜未分化癌2例和子宫腺鳞癌5例,I-II期75例,III-IV期23例。子宫内膜良性肿瘤82例,包括子宫内膜不典型增生69例,良性息肉13例,中位年龄59岁。两组临床数据相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 实验方法

隔夜空腹10h抽取肘静脉血,血常规化验结果由我院检验科应用Xe-5000血常规分析仪(Sysmex公司,日本)测定得出,NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数的比值,血清CA125检测

表1:子宫内膜癌患者术前外周血淋巴细胞、中性粒细胞计数、NLR及CA125与子宫内膜良性肿瘤患者的比较($\bar{x} \pm s$)

参数	子宫内膜癌组	子宫内膜良性肿瘤组	Z值	P值
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	6.65 \pm 1.95	4.28 \pm 1.95	4.454	< 0.001
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.03 \pm 0.29	1.78 \pm 0.30	-2.724	0.006
NLR	3.18 \pm 1.98	1.47 \pm 0.97	-5.743	< 0.001
CA125(u/ml)	78.32 \pm 29.43	29.34 \pm 12.54	-8.432	< 0.001

两独立样本非参数检验(Mann-Whitney U检验)

2.2 术前外周血淋巴细胞、中性粒细胞计数、NLR及CA125对子宫内膜癌诊断价值的比较

用ROC曲线对淋巴细胞、中性粒细胞计数、NLR及CA125进行比较,发现其最佳临界值分别为1.62 $\times 10^9/L$ 、6.73 $\times 10^9/L$ 、3.26、41.50u/ml,约登指数最大为0.3124、0.4525、0.5324、0.5913,其诊断子宫内膜癌的灵敏度分别为52.1%、63.6%、68.9%、78.3%,特异度分别为65.0%、78.0%、86.0%、85.0%,AUC分别为0.591、0.721、0.804、0.834(见图1,表2)。

表2:术前外周血淋巴细胞、中性粒细胞计数、NLR及CA125对子宫内膜癌和子宫内膜良性肿瘤的诊断价值

	淋巴细胞	中性粒细胞	NLR	CA125
AUC (95%CI)	0.571 (0.441-0.602)	0.721 (0.612-0.801)	0.804 (0.759-0.831)	0.834 (0.848-0.905)
截点值	1.62	6.73	3.26	41.50
灵敏度(%)	52.1	63.6	68.9	78.3
特异性(%)	65.0	78.0	86.0	85.0
准确性(%)	59.4	64.7	73.1	79.2
Youden指数	0.3124	0.4525	0.5324	0.5913
Z值	0.039	0.033	0.034	0.029
P值	0.002	0.001	< 0.001	< 0.001

2.3 术前外周血中性粒细胞计数、NLR及CA125联合检测对子宫内膜癌的诊断价值

当中性粒细胞、NLR、CA125的最佳临界值分别取6.73 $\times 10^9/L$ 、3.26、41.50u/ml时,对CA125与中性粒细胞、NLR两两或者三者联合诊断子宫内膜癌的价值进行比较发现,CA125联合中性粒

由我院检验科应用HD-2001A生物芯片阅读仪,采用化学发光酶联免疫方法(湖州数康生物科技有限公司,中国)测定得出,中性粒细胞正常值为2.0-7.5 $\times 10^9/L$,淋巴细胞正常值为0.8-4.0100-300 $\times 10^9/L$,CA125细胞正常值为0-35U/ml。

1.3 统计分析

统计学分析采用SPSS20.0软件进行分析处理。两组间比较,经过K-S检验(Kolmogorov-Smirnov检验)满足正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$),差异比较采用两独立样本均数的t检验,若是配对资料采用配对样本t检验;偏态分布的计量资料用中位数(四分位数,M(P25),P75))表示,差异比较采用两独立样本资料非参数检验(Mann-Whitney U检验)进行分析,若是配对资料采用两相关样本非参数检验(Wilcoxon带符号秩检验)。多组间比较及多组间两两比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。分类变量采用人数(百分比)表示,差异比较采用卡方检验(X²检验)。应用受试者工作特征曲线(ROC曲线),评价NLR和CA125及两者联合做诊断和鉴别诊断的价值,曲线下面积及其95%可信区间(AUC(95%CI)作为诊断疾病的准确度,联合检测时,应用X²检验对NLR和CA125的诊断价值进行评估,应用ROC确定每个指标的最佳临界值。

2 结果

2.1 子宫内膜癌患者术前外周血淋巴细胞、中性粒细胞计数、NLR及CA125与子宫内膜良性肿瘤患者的比较

子宫内膜癌组术前外周血中性粒细胞计数、NLR值、CA125水平高于子宫内膜良性肿瘤组,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$),淋巴细胞计数低于子宫内膜良性肿瘤组,差异有统计学意义($P=0.006$)(见表1)。

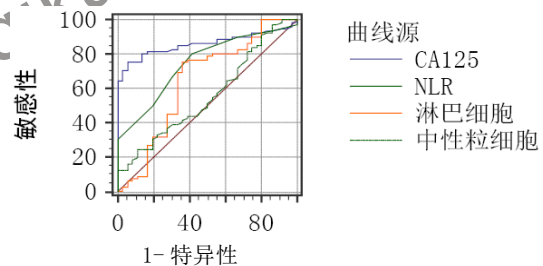


图1:鉴别诊断子宫内膜癌和子宫内膜良性肿瘤的ROC曲线

细胞的灵敏度为83.0%,特异度为80.0%,灵敏度高于CA125单独检测(78.3%),特异度低于CA125单独检测(85.0%),诊断准确性轻度升高(81.9% vs 79.2%)。CA125联合NLR的灵敏度为88.0%,特异度为80.0%,灵敏度明显高于CA125单独检测(78.3%),特异度低于CA125单独检测(85.0%),诊断准确性高于CA125单



独检测 (83.1% vs 79.2%)。CA125 与中性粒细胞、NLR 三者联合时, 灵敏度为 89.4%, 特异度为 82.0%, 灵敏度明显高于 CA125 单独检测 (78.3%), 特异度低于 CA125 单独检测 (85.0%), 诊断准确性高于 CA125 单独检测 (84.2% vs 79.2%)。三者联合检测

时虽然灵敏度高于 CA125 联合 NLR 检测, 但是, 三者联合检测的特异度降低, 诊断准确性同 CA125 联合 NLR, 故认为, CA125 联合 NLR 或 CA125、NLR 联合中性粒细胞检测对子宫内膜癌鉴别诊断价值最大 (见表 3)。

表 3: CA125、中性粒及 NLR 联合检测对子宫内膜癌的诊断价值

参数	CA125+ 中性粒	CA125+ NLR	中性粒+NLR	CA125+ 中性粒+NLR
灵敏度 (%)	83	88	77.2	89.4
特异性 (%)	78	80.0	81.0	82.0
准确度 (%)	81.9	83.1	79.9	84.2

3 讨论

子宫内膜癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一, 目前有关子宫内膜癌的发病机制尚不明确, 越来越多的学者认同子宫内膜癌的病因与子宫内膜受到炎症介质的直接影响有关^[10]。近年以来, 非特异性炎症及免疫反应在恶性肿瘤发生发展中的作用越来越受到人们的重视, 大量的临床证据表明炎症环境是肿瘤发生的重要危险因素, 炎症与肿瘤的关系主要体现在癌症患者外周血中 NLR、CRP 等生物学指标的特征性变化^[11]。NLR 定义为中性粒细胞与淋巴细胞计数之比, 可用于评估肿瘤炎症反应与免疫抑制之间的平衡。NLR 的增加间接反应淋巴细胞减少或者中性粒细胞增多, 一方面, 淋巴细胞减少反映先天免疫功能的降低和淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫效应的减弱, 另外一方面, 中性粒细胞增加不仅促进肿瘤血管的生成, 为肿瘤生长提供良好的环境, 而且通过增加肿瘤细胞的迁移和粘附性从而促进肿瘤向外转移^[12]。总之, 在组织内部和癌组织周围, NLR 的升高为其创建一个炎性微环境, 并通过各种方式促进肿瘤的发生和进展。

CA125 是子宫内膜癌最常用的肿瘤标志物, 但因其诊断子宫内膜癌的敏感度、特异度相对较低, 因此作为单一的血液学指标, 预测价值有限, 亟待寻找新的肿瘤标志物联合 CA 125 这种创伤小、经济有效的血液学指标用于子宫内膜癌的早期诊断就显得具有重大的临床意义。那么是否可以将 CA125 和 NLR 联合起来用于对子宫内膜癌患者进行早期诊断?。本研究以子宫内膜良性肿瘤作对照组, 利用 ROC 曲线来确定鉴别诊断子宫内膜癌与子宫内膜良性肿瘤的最佳临界值, 发现淋巴细胞、中性粒细胞计数、NLR 及 CA125 最佳临界值分别为 $1.62 \times 10^9/L$ 、 $6.73 \times 10^9/L$ 、3.26、41.50u/ml, 约登指数最大为 0.3124、0.4525、0.5324、0.5913, 其诊断子宫内膜癌的灵敏度分别为 52.1%、63.6%、68.9%、78.3%, 特异度分别为 65.0%、78.0%、86.0%、85.0%, AUC 分别为 0.591、0.721、0.804、0.834。对 CA125 与中性粒细胞、NLR 两两或者三者联合诊断子宫内膜癌的价值进行比较发现, CA125 联合中性粒细胞的灵敏度为 83.0%, 特异度为 80.0%, 灵敏度高于 CA125 单独检测 (78.3%), 特异度低于 CA125 单独检测 (85.0%), 诊断准确性轻度升高 (81.9% vs 79.2%)。CA125 联合 NLR 的灵敏度为 88.0%, 特异度为 80.0%, 灵敏度明显高于 CA125 单独检测 (78.3%), 特异度低于 CA125 单独检测 (85.0%), 诊断准确性高于 CA125 单独检测 (83.1% vs 79.2%)。CA125 与中性粒细胞、NLR 三者联合时, 灵敏度为 89.4%, 特异度为 82.0%, 灵敏度明显高于 CA125 单独检测 (78.3%), 特异度低于 CA125 单独检测 (85.0%), 诊断准确性高于 CA125 单独检测 (84.2% vs 79.2%)。三者联合检测时虽然灵敏度高于 CA125 联合 NLR 检测, 但是, 三者联合检测的特异度降低, 诊断准确性同 CA125 联合 NLR, 故认为, CA125 联合 NLR 或 CA125、NLR 联合中性粒细胞检测对子宫内膜癌鉴别诊断价值最大。因此, 我们认为, NLR 和 CA125 有较高的一致性, 同 CA125 一样可以用于子宫内膜癌的诊断和病情评估。

综上所述, 子宫内膜癌患者 CA125 水平及 NLR 明显高于子

宫内膜良性肿瘤组, 将二者联合检测有助于提高诊断特异性, 减少漏诊率和误诊率, CA125 及 NLR 联合检测在子宫内膜癌诊断中具有重要的应用价值。然而, 本研究具有一定的局限性。首先, 这项研究是一个单中心小样本的回顾性研究, 另一方面, NLR 截断值仍然没有统一的标准, 因此本研究的结果仍需要多中心前瞻性研究加以证实。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] Duk J M, Alders J G, Fleuren G J, et al. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma [J]. American journal of obstetrics and gynecology, 1986, 155(5): 1097-1102.
- [3] Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genotoxicity [J]. Carcinogenesis, 2009, 30(7): 1073-1081.
- [4] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation [J]. Nature, 2008, 454(7203): 436-444.
- [5] 郭煦, 谢洪哲, 柯尊富. 治疗前 NLR 和 PLR 对宫颈鳞癌患者预后的影响 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2015, 7(6): 372-382.
- [6] Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patient with gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2010, 13(3): 170-176.
- [7] Azab B, Bhatt VR, Phookan J, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(1): 217-224.
- [8] 王心悦, 李凯. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值预测术后复发非小细胞肺癌患者的生存情况 [J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(4): 298-302.
- [9] Kwon HC, Kim SH, Oh SY. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer [J]. Biomarkers, 2012, 17(3): 216-222.
- [10] Grigoriadis T, Valla A, Zacharakis D, et al. Vaginal hysterectomy for uterovaginal prolapse: What is the incidence of concurrent gynecological malignancy? [J]. Int Urogynecol J, 2015, 26(3): 421-425.
- [11] Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in gynecological malignancies: A study level meta-analysis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 99: 123-128.
- [12] Meikle CK, Kelly CA, Garg P, et al. Cancer and thrombosis: The platelet perspective [J]. Front Cell Dev Biol, 2016, 4: 147