

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG ĐIỀU TRỊ
CỦA CHỈ SỐ NLR, PLR TRONG UNG THƯ THỰC QUẢN BIỂU MÔ VÂY

Phạm Ngọc Điệp^{1*}, Đặng Quang Vinh¹, Phạm Khánh Hưng¹
Cao Hồng Phúc², Nghiêm Thị Minh Châu¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định giá trị tiên lượng của chỉ số NLR, PLR trong ung thư thực quản biểu mô vảy. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả trên 42 bệnh nhân (BN) ung thư thực quản biểu mô vảy. Các BN đều được hóa xạ trị đồng thời với phác đồ xạ trị liều 41,4Gy tiền phẫu và 50,4Gy triệt căn; hóa trị paclitaxel 50 mg/m² và carboplatin AUC 2. **Kết quả:** Điểm cắt tiên lượng điều trị của NLR, PLR lần lượt là 4,37; 240. BN có chỉ số NLR > 4,37 hoặc PLR > 240 có tiên lượng điều trị kém ($p < 0,0001$). **Kết luận:** Chỉ số NLR, PLR có thể có giá trị tiên lượng điều trị trong ung thư thực quản biểu mô vảy.

Từ khóa: NLR, PLR; Ung thư thực quản; Biểu mô vảy.

RESEARCH ON THE PROGNOSTIC VALUE OF NLR, PLR INDEX
IN ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Abstract

Objectives: To determine the prognostic treatment value of NLR and PLR indexes in esophageal squamous cell carcinoma. **Methods:** A retrospective descriptive study on 42 squamous cell esophageal cancer patients. All patients were treated with chemoradiation therapy. The dose radiation was 41,4Gy pre-operation, 50,4Gy (post operation), chemotherapy with paclitaxel 50 mg/m², and carboplatin AUC 2. **Results:** The cutoff values of NLR and PLR were 4.37; 240, alternatively. Patients whose NLR index was over 4.37 and PLR index was over 240 had poor prognosis ($p < 0.0001$). **Conclusion:** NLR and PLR index can be valued treatment prognostic indexes in esophageal squamous cell carcinoma.

Keywords: NLR; PLR; esophageal cancer; Squamous cell carcinoma.

¹Khoa Hóa trị, Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Khoa Y học quân binh chủng, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Phạm Ngọc Điệp (dieppham169@gmail.com)

Ngày nhận bài: 11/10/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 24/11/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.548>

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản là loại ung thư phổ biến thứ 7 và là nguyên nhân tử vong thứ 6 trong các loại ung thư trên thế giới [1]. Mặc dù đã có những tiến bộ trong phương pháp chẩn đoán, điều trị nhưng tỷ lệ BN sống thêm 5 năm chỉ đạt khoảng 10% và tỷ lệ sống sau thêm 5 năm sau phẫu thuật chỉ đạt < 40% [2]. Đây là những con số thấp trong điều trị ung thư. Điều trị ung thư thực quản là điều trị đa mô thức. Hiện tại, tiên lượng điều trị được thực hiện dựa trên nhiều yếu tố khác nhau, thường mang tính phức tạp. Xác định một yếu tố tiên lượng thực hiện nhanh, đơn giản, chi phí thấp, an toàn, có tính thực tiễn và cần thiết trong lâm sàng. Chỉ số tỷ lệ neutrophil/lymphocyte (chỉ số NLR) và tiểu cầu/bạch cầu đơn nhân (chỉ số PLR) là các chỉ số tiềm năng ứng dụng trong tiên lượng điều trị ung thư thực quản [4, 5, 6]. Tuy nhiên, giá trị tiên lượng của các chỉ số này trên nhóm BN ung thư thực quản được điều trị kết hợp đồng thời hóa trị và xạ trị chưa được xác định rõ. Thêm

vào đó, các BN ung thư thực quản tại Việt Nam vẫn chưa được áp dụng các chỉ số này để tiên lượng điều trị. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Xác định giá trị tiên lượng điều trị của chỉ số NLR, PLR trong ung thư thực quản biểu mô vảy.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 42 BN được chẩn đoán ung thư thực quản biểu mô vảy bằng mô bệnh học, được điều trị theo phác đồ hóa - xạ trị đồng thời bằng paclitaxel - carboplatin, chu kỳ mỗi tuần tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2019 - 3/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Chẩn đoán lần đầu; điều trị lần đầu ung thư thực quản biểu mô vảy; đang điều trị tại Trung tâm Ung bướu (Bệnh viện Quân y 103); được điều trị hóa xạ trị đồng thời; đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Mắc các bệnh lý viêm mạn tính khác; mắc các bệnh cấp tính trong vòng 7 ngày; mắc bệnh

máu, hoặc truyền máu, dùng thuốc liên quan đến hệ máu - tủy xương trong vòng 30 ngày; mắc đồng thời các bệnh ung thư khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu, mô tả.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:* 42 BN; chọn mẫu toàn bộ.

* *Phác đồ điều trị:* Xạ trị liều 41,4Gy tiền phẫu, 50,4Gy triệt căn; hóa trị paclitaxel liều 50 mg/m² tiền phẫu, carboplatin liều AUC 2 triệt căn, chu kỳ mỗi tuần.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp thu thập:*

Chỉ tiêu chung: Tuổi (chia thành 4 nhóm < 50, 50 - < 60, 60 - < 70 và ≥ 70); giới tính (nam/nữ); thể trạng (PS) tính theo thang điểm ECOG được chia thành 0, 1 và 2, hút thuốc lá (hút ≥ 3 điếu/ngày), uống rượu (≥ 300mL rượu 40°/ngày).

Chỉ tiêu khối u: Vị trí, kích thước khối u; giai đoạn T, N, giai đoạn bệnh theo phân loại AJCC lần thứ 8 năm 2017. Vị trí u dựa trên kết quả chụp CT ngực: U đoạn trên (từ cán xương ức đến tĩnh mạch Azygos), đoạn giữa (từ tĩnh mạch Azygos đến tĩnh mạch phổi dưới), đoạn dưới (từ tĩnh mạch

phổi dưới đến dạ dày). Kích thước u chia thành ≤ 5cm và > 5cm.

Xét nghiệm cận lâm sàng (xét nghiệm huyết học): Tính chỉ số tỷ lệ NLR, PLR trước điều trị. Trong đó, N, L, P lần lượt là số lượng bạch cầu đa nhân trung tính, lympho và tiểu cầu (G/L); chụp CT ngực: Đo đường kính lớn nhất khối u (cm) và sự di căn hạch.

Đáp ứng điều trị: Được phân loại theo tiêu chuẩn RECIS 1.1: Không đáp ứng nếu bệnh giữ nguyên và/hoặc nặng lên và/hoặc tử vong; đáp ứng điều trị là các trường hợp còn lại.

* *Xử lý số liệu:* Số liệu được trình bày dưới dạng số lượng (n), tỷ lệ phần trăm (%), tỷ số, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn. Phân tích tìm điểm cắt của chỉ số NLR và PLR sử dụng đường cong ROC. Giá trị p < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài tuân thủ các quy định về đạo đức nghiên cứu trên người do Học viên Quân y ban hành. Các đối tượng được thông báo rõ ràng về mục tiêu và nội dung nghiên cứu, được bảo mật thông tin và được giữ nguyên chế độ điều trị như các BN khác. Đối tượng nghiên cứu có thể rời bỏ nghiên cứu bất cứ lúc nào. Nhóm nghiên cứu đảm bảo an toàn trong điều trị và quá trình thực hiện nghiên cứu trên các đối tượng.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu và khối u

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm		Số lượng BN (n = 42)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	< 50	5	11,9
	50 - < 60	24	57,1
	60 - < 70	9	21,4
	≥ 70	4	9,6
	Trung bình	56,45 ± 9,13	
Giới tính	Nam	42	100
	Nữ	0	0
Yếu tố nguy cơ	Hút thuốc lá	5	11,9
	Lạm dụng rượu	8	19,0
	Hút thuốc lá và lạm dụng rượu	25	59,5
	Không	4	9,6
PS	0	26	61,9
	1	12	28,6
	2	4	9,5

Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 56,45 ± 9,13. Tất cả BN đều là nam, 90,5% BN đạt PS từ 0 - 1.

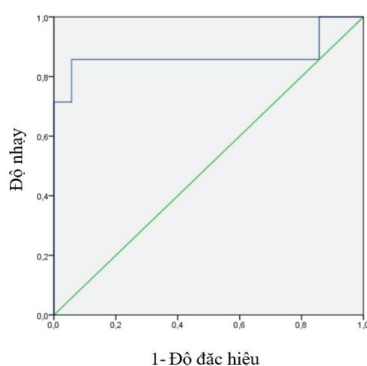
Bảng 2. Đặc điểm khối u.

Chỉ tiêu		Số lượng BN (n = 42)	Tỷ lệ (%)
Kích thước u (cm)	≤ 5	23	54,8
	> 5	19	45,2
Vị trí u	Trên	4	9,5
	Giữa	17	40,5
	Dưới	21	50
Giai đoạn T	T1	0	0
	T2	8	19
	T3	32	76,2
	T4	2	4,8
Giai đoạn N	N0	5	11,9
	N1	17	40,5
	N2	19	45,2
	N3	1	2,4

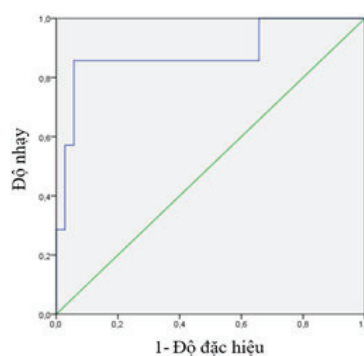
Vị trí khối u chủ yếu ở đoạn giữa và dưới (90,5%); giai đoạn u thường là T3 (76,2%) và N1, 2 (40,5% và 45,2%).

2. Giá trị tiên lượng điều trị của chỉ số NLR và PLR

* *Xác định điểm cắt của hai chỉ số nghiên cứu:*



A



B

Biểu đồ 1. Điểm cắt của hai chỉ số NLR và PLR.

Điểm cắt NLR là 4,37, diện tích AUC = 0,87 (87%), p = 0,002. Điểm cắt PLR là 240, diện tích AUC = 0,88 (88%), p = 0,02.

* Giá trị tiên lượng của chỉ số NLR và PLR được đánh giá dựa trên sự liên quan giữa hai chỉ số với tình trạng khối u và mức độ đáp ứng điều trị (Bảng 2 và 3):

Bảng 3. Mối liên quan giữa tỷ lệ NLR, PLR với vị trí u và điểm PS.

Giá trị		NLR (%)		p	PLR (%)		p
		≤ 4,37	> 4,37		≤ 240	> 240	
Vị trí u	Trên	7,1	2,4	0,611	9,5	0,0	0,251
	Giữa	35,7	4,8		35,7	4,8	
	Dưới	38,1	11,9		35,7	14,3	
PS	0	57,1	4,8	0,0001	54,8	7,1	0,01
	1	23,8	4,8		23,8	4,8	
	2	0,0	9,5		2,4	7,1	

Nhóm BN có NLR trước điều trị > 4,37 có điểm PS cao hơn nhóm NLR ≤ 4,37 (p = 0,0001). Nhóm BN có PLR trước điều trị > 240 có điểm PS cao hơn nhóm PLR ≤ 240 (p = 0,01).

Bảng 4. Mối liên quan giữa tỷ lệ NLR, PLR với giai đoạn T và N.

Giá trị		NLR (%)		p	PLR (%)		p
		≤ 4,37	> 4,37		≤ 240	> 240	
Giai đoạn T	T2	19,0	0,0	0,006	19,0	0,0	0,214
	T3	61,9	14,3		57,1	19,0	
	T4	0,0	4,8		4,8	0,0	
Giai đoạn N	N0	9,5	2,4	0,688	9,5	2,4	0,253
	N1	35,7	4,8		38,1	2,4	
	N2	33,3	11,9		31	14,3	
	N3	2,4	0,0		2,4	0,0	

Nhóm BN có giá trị NLR trước điều trị > 4,37 có giai đoạn T cao hơn nhóm NLR ≤ 4,37 (p = 0,006). Ở ngưỡng PLR trước điều trị 240 không tìm thấy sự liên quan giữa chỉ số PLR và giai đoạn T, N.

Bảng 5. Mối liên quan giữa tỷ lệ NLR, PLR và đáp ứng điều trị.

Chỉ số		Đáp ứng điều trị (%)		p
		Có	Không	
NLR	≤ 4,37	78,6	2,4	0,0001
	> 4,37	4,8	14,3	
PLR	≤ 240	76,8	2,4	0,0001
	> 240	4,8	14,3	

Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị ở nhóm NLR ≤ 4,37 cao hơn nhóm NLR > 4,37; tỷ lệ đáp ứng điều trị ở nhóm PLR ≤ 240 cao hơn nhóm PLR > 240 (p < 0,0001).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu và khối u

Kết quả bảng 2 cho thấy tuổi trung bình của BN nghiên cứu là 56,45 ± 9,13. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hà với tuổi trung bình là 55 ± 8,0 [7]. Trong nghiên cứu này, tất cả BN (100%) là nam giới. Đa số BN trong nhóm nghiên cứu có thể trạng tốt (PS đạt từ 0 - 1), đủ điều kiện để điều trị hóa xạ trị đồng thời.

Khảo sát đặc điểm khối u, chúng tôi nhận thấy kích thước u ≤ 5cm chiếm 54,8%; khối u chủ yếu ở đoạn giữa và dưới. Kết quả này có sự tương đồng với với kết quả trong nghiên cứu của Yusuke Ishibashi (2018) là 39% BN có u ở vị trí đoạn giữa và 46% ở đoạn dưới [8]. Trong số các BN nghiên cứu,

đa phần là các BN đang ở giai đoạn T3 (76,2%), N1, N2 (40,5% và 45,2%). Các kết quả này cao hơn so với kết quả trong nghiên cứu của Yusuke Ishibashi, giai đoạn T3 chiếm 50%; N1, N2 lần lượt là 30 và 20% [8]. Điều này có thể do các BN trong nghiên cứu này được phát hiện bệnh muộn hơn so nghiên cứu của Yusuke Ishibashi.

2. Giá trị tiên lượng điều trị của chỉ số NLR, PLR

Để xác định giá trị tiên lượng điều trị của chỉ số NLR, PLR, chúng tôi thực hiện hai bước: Phân tích để xác định điểm cắt có nghĩa; xác định mối liên quan giữa giá trị điểm cắt và mức độ đáp ứng điều trị.

Kết quả đường cong ROC (Hình 1) đã chỉ ra diện tích dưới đường cong ROC đối với NLR là 0,87 (95%CI:

647 - 1; $p < 0,002$), giá trị điểm cắt là 4,37; đối với PLR là 0,88 (95%CI: 0,71 - 1; $p = 0,02$), giá trị điểm cắt là 240. Chúng tôi xác định điểm cắt với chỉ số NLR là 4,37 và điểm cắt với PLR là 240. Kết quả các điểm cắt này tương tự như kết quả của một nghiên cứu phân tích dữ liệu tổng hợp meta trước đó cho thấy 13 nghiên cứu có giá trị điểm cắt $NLR \geq 3$; 10 nghiên cứu có giá trị điểm cắt $NLR < 3$; giá trị điểm cắt PLR thay đổi từ 103 - 244 [9]. Tuy nhiên, giá trị điểm cắt này đạt độ tin cậy mức chấp nhận được, chưa đủ mạnh để đưa ra khuyến nghị lâm sàng bởi số lượng cỡ mẫu chưa lớn, cần tiếp tục nghiên cứu trên nhiều BN hơn. Đó là điểm hạn chế trong khuôn khổ thời gian của nghiên cứu này.

Xác định mối liên quan giữa giá trị điểm cắt và mức độ đáp ứng điều trị, kết quả tại bảng 3 cho thấy, những BN có giá trị $NLR > 4,37$ thì có giai đoạn T lớn hơn so với nhóm có $NLR \leq 4,37$ ($p = 0,0006$). Nghĩa là, khi khối u càng to thì chỉ số viêm NLR càng tăng. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Yusuke Ishibashi, các BN có giai đoạn T cao hơn thì giá trị NLR cao hơn điểm cắt ($p < 0,006$) [8]. Ngoài ra, nhóm có $NLR > 4,37$ và $PLR > 240$ có chỉ số PS kém hơn so với nhóm có $NLR \leq 4,37$ và $PLR \leq 240$ (p lần lượt là 0,0001 và 0,01). Tuy nhiên, chúng

tôi không tìm thấy mối liên quan giữa chỉ số NLR, PLR và giai đoạn N, vị trí u (Bảng 3, 4)

Theo kết quả nghiên cứu tại bảng 5 có thể thấy có sự liên quan nhất định giữa chỉ số viêm NLR, PLR và đáp ứng điều trị. Cụ thể, nhóm có chỉ số $NLR > 4,37$ và $PLR > 240$ có tỷ lệ đáp ứng điều trị thấp hơn so với nhóm có chỉ số $NLR \leq 4,37$ và $PLR \leq 240$ ($p < 0,0001$). Kết quả của chúng tôi có sự tương đồng với kết quả nghiên cứu của Shan Zhu, chỉ số NLR có liên quan tới độ nhạy với hóa xạ trị [10]. Tương tự, nghiên cứu của Zhiwei Zheng, Cui Yang, Chun Cai (2021) chỉ ra chỉ số NLR, PLR cao liên quan với tình trạng đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm và bệnh không tiến triển.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu, chúng tôi rút ra kết luận sau: Ngưỡng giá trị tối ưu của NLR, PLR để tiên lượng điều trị theo phác đồ hóa xạ trị kết hợp ở BN ung thư thực quản biểu mô vảy lần lượt là: $NLR = 4,37$ và $PLR = 240$. Các BN có chỉ số $NLR \leq 4,37$ có PS thấp và tỷ lệ đáp ứng điều trị cao hơn; các BN có chỉ số $PLR \leq 240$ có PS thấp và tỷ lệ đáp ứng điều trị cao hơn ($p < 0,0001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71:209-249.
2. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018; 41:210-215.
3. Vincent Y, Rosenberg SA Devita, Hellman and Rosenberg's cancer principles and practise of oncology 11 edition. *Walters Kluwer.* 2019; 4361.
4. Ethier JL, Desautels D, Templeton A et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2017; 19:2.
5. Tong YS, Tan J, Zhou XL et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med.* 2017; 15:221.
6. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017; 23:6261-6272.
7. Nguyễn Thị Hà. Kết quả hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn II, III tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Luận văn thạc sỹ y học.* 2021.
8. Ishibashi Y, Tsujimoto H, Hiraki S et al. Prognostic value of preoperative systemic immunoinflammatory measures in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25:3288-3299.
9. Sun Y, Zhang L. The clinical use of pretreatment NLR, PLR, and LMR in patients with esophageal squamous cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018; 10:6167-6179.
10. Zhu S, Miao CW, Wang ZT et al. Sensitivity value of hematological markers in patients receiving chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2016; 9:6187-6193.
11. Zheng Z, Yang C, Cai C et al. The preoperative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio predicts disease-free survival in resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2021; 13:7511-7516.