

术前血小板计数和肿瘤最大径比对非转移性胃癌患者的预后作用

游俊浩¹, 崔美琦², 颜兵¹

1.解放军总医院海南医院肿瘤科,海南 三亚 572000;

2.解放军总医院海南医院门诊部,海南 三亚 572000

【摘要】 目的 探讨术前血小板计数和肿瘤最大径比 (platelet count and maximum tumor size ratio, PTR)对非转移性胃癌患者患者3年无疾病生存期(disease free survival, DFS)的预测价值。方法 收集我院自2012年12月-2018年6月经根治术后病理确诊的非转移性胃腺癌患者75例,收集患者术前血小板计数和性别、年龄等临床参数,结合肿瘤大小进一步统计分析。结果 PTR对判断患者3年DFS存在一定价值(AUC=0.35, 95%CI=0.21-0.48, $p=0.027$),当其取值为67.58时,其预测3年DFS的敏感性为70.20%,特异性为64.30%;以67.58为界,PTR高于界值的患者预后较好(Log Rank=8.98, $p=0.003$),总生存时间明显长于低于界值的患者(35.63 ± 17.61 月 vs 23.49 ± 17.54 月, $Z=-2.80$, $p=0.005$)。结论 PTR对非转移性胃癌患者3年DFS预测存在一定价值,其中PTR较高的患者预后相对较好。

【关键词】 胃癌; 血小板计数; 肿瘤大小; 比值; 预后

Prognostic role of pre-operative platelet count and maximum tumor size ratio for non-metastatic gastric cancer patients

YOU Jun-hao¹, CUI Mei-qi², YAN Bing¹

1.Department of Oncology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Wenchang 572000, China

2.Department of Out-patient, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Wenchang 572000, China

【Abstract】 **Objective** To explore the prognostic role of pre-operative platelet count and maximum tumor size ratio (PTR) in predicting the 3-year disease free survival (DFS) for gastric cancer patients. **Methods** Seventy-five patients who were pathological confirmed as adenocarcinoma underwent radical gastrectomy were collected from December 2012 to June 2018 in our hospital, pre-operative platelet count and other parameters including patients' gender, age were registered and further statistical analysis were conducted along with the tumor size. **Results** 1. PTR could have a predicting value for the patients (AUC=0.35, 95% CI=0.21-0.48, $p=0.027$), when the cut-off value set at 67.58, it has a sensitivity and specificity at 70.20% and 64.30% respectively; 2. Patients with higher PTR had a superior prognosis compared with the counterparts (Log Rank=8.98, $p=0.003$), their DFS was extended (35.63 ± 17.61 m vs 23.49 ± 17.54 m, $Z=-2.80$, $p=0.005$). **Conclusion** PTR could have some prognostic value for non-metastatic gastric cancer patients, an elevation of it can associated with better DFS.

【Key words】 Gastric cancer; Platelet count; Tumor size; Ratio; Prognosis

既往研究发现对恶性肿瘤患者而言,全身检查中术前血常规某些指标如淋巴细胞、单核细胞和血小板计数等单独或联合其他指标可在一定程度

上反应患者的免疫和炎症状态,对判断患者预后具有一定价值^[1-4]。胃癌在我国有很高的发病率和死亡率^[5],既往研究表明胃癌患者术前血小板计数偏高和更多的淋巴结转移数量、浆膜层侵犯^[6]、腹腔播散^[7]等临床表现正相关,是不良预后因素之一。

此外,对于局部肿瘤特例而言,肿瘤大小也被大量研究证实是患者预后的重要影响因素。值得

基金项目: 三亚市医疗卫生创新项目(2016YW08, 2018YW06); 国家自然科学基金(81503391); 海南省自然科学基金项目(817352)
作者简介: 游俊浩, 主治医师, E-mail: 24103936@qq.com
通讯作者: 颜兵, 主治医师, E-mail: y_bing41@163.com

注意的是对于胃癌而言,不同研究由于研究对象和样本量的不同,对最终判断决定患者预后的肿瘤最大径切割点也极为不一致,文献报道有诸如6 cm^[8]、7 cm^[9]、8 cm^[10]等争论,还有文献进一步分为更多不同大小亚组^[11]。这些不一致使得其临床运用受限。结合前期研究结果,笔者提出将术前血小板计数和肿瘤最大径之比(platelet count and maximum tumor size ratio, PTR)作为一个新的参数,通过患者自身比对有可能减少研究偏差,对临床准确判断患者预后可能存在一定意义,但目前尚未见相关文献报道。本研究旨在分析PTR对判断胃癌患者3年无疾病进展生存期(disease free survival, DFS)的价值。

1 资料与方法

1.1 患者筛选 收集我院自2012年12月–2018年6月经手术后病理证实的非转移性胃腺癌患者,排除原位癌、弥漫癌、复发癌、双原发癌及术前接受新辅助治疗的患者;排除术前合并明显影响血小板计数的疾患,包括严重的心肺疾患、活动性感染、自身免疫性疾病等。患者是否存在转移通过术前影像学检查(包括B超、CT、MRI、PET-CT、ECT等)确定。

1.2 术前血常规、生化指标和临床病理资料收集采用清晨空腹采血的方法收集术前2–4周内血常规中血小板计数(参考范围:100–300×10⁹),根据住院病历收集患者性别、年龄、术前肿瘤标记物CEA、CA199等数据(肿瘤标记物检测方法如前所述)。根据患者术后病理报告记录TNM分期(根据AJCC第七版)和肿瘤最大径(测量方法如文献所述^[12]:术后标本平铺展开后记录肿瘤长径、宽径和大体厚度,取最大径[单位cm]),并据此计算PTR,方法:PTR=(血小板计数/肿瘤最大径)/10⁹。

1.3 患者随访及DFS 术后对患者采用电话或就诊记录随访,随访问期为术后2年内每3–6个月,3–5年每1年。DFS定义为患者术后至出现疾病复发或转移(经影像学资料证实)、死亡的时间,最终随访时间为2018年8月。

1.4 统计分析 所有数据均采用SPSS19.0进行分析,所有数据均由两位独立医师录入。PTR对患者预后价值采用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)分析;其在临床病理参数中的差异采用卡方检验(或Fisher'确切

概率法)和秩和检验。不同PTR对DFS影响采用Kaplan–Meier分析,组间不同采用Log Rank分析。双侧 $P<0.05$ 认为具有统计学意义,所有 p 值采用四舍五入法取小数点后三位。

2 结果

2.1 患者一般情况及缺失数据分析 经筛选后共收集患者75例,其中男性例54例,女性21例,男女比2.57:1.00。患者平均年龄56.56岁(范围28–82岁)。经统计分析,发现存在部分数据缺失,具体如下:CEA和CA199各缺失6例;CA724缺失9例。

2.2 PTR对患者3年DFS的预测分析 根据ROC曲线计算,PTR对患者3年DFS预测存在意义(AUC=0.35, 95%CI=0.21–0.48, $p=0.027$)(图1),当其取值为67.58时,其预测3年DFS的敏感性为70.20%,特异性为64.30%。

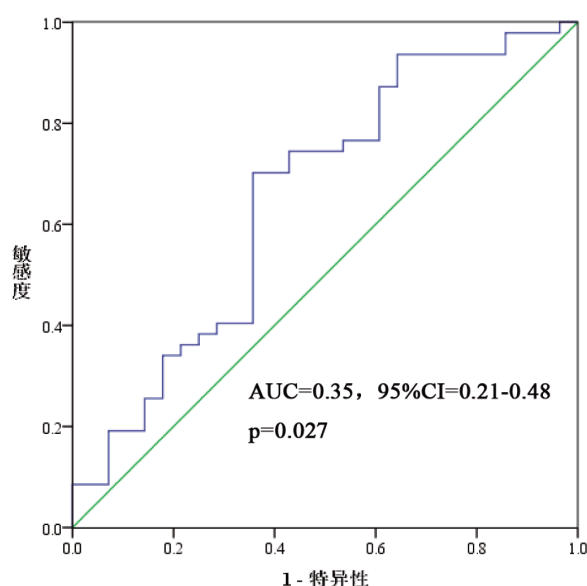


图1 ROC曲线显示PTR对患者预后判断价值

2.3 PTR在不同临床病理参数中的差异 根据ROC曲线约登指数,以67.58为界将PTR分为低于界值和高于界值两类,进一步分析其在不同临床病理参数中的差异,结果显示PTR在不同的T、N及TNM分期中分布存在差异,高PTR的患者阳性淋巴结数量较少(表1)。

2.4 PTR对患者预后的影响 通过Kaplan–Meier生存分析可以看出,PTR较高的患者预后优于较低的患者(Log Rank=8.98, $p=0.003$),此部分患者DFS时间明显长于较低的患者(35.63 ± 17.61 vs 23.49 ± 17.54 , $Z=-2.80$, $p=0.005$)(图2)。

表1 PTR在部分临床病理参数中的差异

参数	例数	PTR		χ^2/t	<i>p</i>
		低于界值	高于界值		
性别				0.00	1.000
男	53	31	23		
女	21	12	9		
年龄				0.34	0.639
≥60岁	31	19	12		
<60岁	44	24	20		
肿瘤位置				0.92	0.683
胃底	9	6	3		
胃体	33	20	13		
胃窦	33	17	16		
CEA状态				2.52	0.174
正常	59	32	27		
升高	10	8	2		
CA199状态				1.78	0.285
正常	60	33	27		
升高	9	7	2		
CA724状态				0.69	0.446
正常	59	35	24		
升高	7	3	4		
T分期				13.40	0.000*
I	21	5	16		
II+III	54	38	16		
N分期				15.54	0.000*
0	20	4	16		
1+2	55	39	16		
阳性淋巴结数	75	9.00±7.94	4.50±9.04	2.42	0.018*
TNM分期				9.93	0.003*
I	27	9	18		
II+III	48	34	14		

*差异具有统计学意义

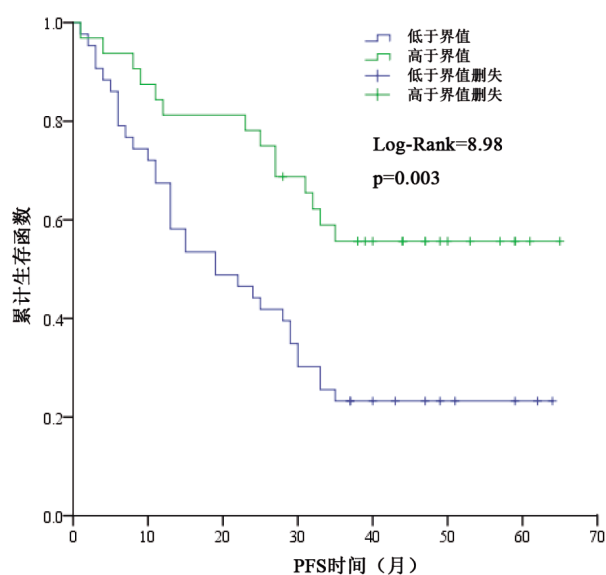


图2 Kaplan-Meier生存分析PTR对DFS的影响

3 讨论

本研究发现对于胃癌患者而言,综合分析术前血小板计数和肿瘤最大径可能对判断患者预后具有一定价值,总体上PTR较高的患者预后优于较低的患者,研究结果对临床进一步判断患者预后具有一定意义。

既往研究表明血小板是人体免疫-炎症系统的重要组成部分,其具体数值可用于判断恶性肿瘤患者预后,目前已在诸如肺癌^[13]、宫颈癌^[14]、膀胱癌^[15]、胰腺癌^[16]、结直肠癌^[17,18]等实体肿瘤中得到证实。在胃癌研究中,Zhang等通过一项Meta分析发现血小板计数升高和更多的淋巴结转移数目、浆膜层侵犯等正相关^[6],似乎提示不良预后,然而也有研究发现在局限期胃癌患者中,术前血小板计数升高和较好的预后相关^[19]。除此之外,由于单独血小板计数作为预后判断因子存在诸如敏感性、特异性较低等局限,更多的研究均将其联合其他参数进行分析,其中最为常见的是血小板/淋巴细胞比(PLR),如Lian等通过对162例可切除的胃癌患者研究发现术前PLR升高的患者预后较差^[20];Jiang等通过一项包含377例行根治术患者的而研究发现,PLR和术后并发症正相关^[21];不仅如此,对于晚期转移性胃癌患者而言,治疗前PLR同样提示不良预后^[22];此外也有将血小板计数和C-反应蛋白联合对胃癌患者进行预后判断的报道^[23]。值得注意的是,血小板作为系统炎症反应的重要指标之一,在肿瘤患者中不可避免的和局部肿瘤存在联系,这使得结合局部肿瘤本身某些参数来对患者预后进行判断可能显得更为合理。

在既往的研究中,肿瘤大小最为恶性肿瘤患者预后判断的重要因子,在胃癌中同样得到证实,如Saito等通过对1473例行根治性手术的胃癌患者进行分析发现,大肿瘤(以8cm为界)和未分化的病理类型、脉管侵犯、侵犯深度和淋巴结转移等密切相关,是患者预后的独立预测因子^[24]。然而值得注意的是,在不同的研究中对于肿瘤大小对患者的预后价值不尽相同,例如Bilici等通过收集232例分期为pT3的患者研究发现肿瘤大小(以8cm为界)提示患者不良预后^[25];但Liu等通过对273例同样分期的患者进行研究发现,肿瘤大小(以6cm为界)仅在IIIb期以上的患者中提示不良预后,对II期和IIIa期的患者预后判断无明显价值^[8]。此

外,对于无淋巴结转移和远处转移的患者而言研究结论也各异,如 Xu 等通过收集 492 例分期为 pT1-4N0M0 的患者进行研究发现,肿瘤大小在这些患者中均提示不良预后^[26];Huang 等通过收集 115 例分期为 pT2-3N0M0 的患者发现,肿瘤大小(以 3.7 cm 为界)是患者不良预后的独立预测因子^[12],两者结论基本一致;但 Chen 等通过对 269 例分期为 pT3-4 aN0M0 的患者进行分析发现,肿瘤大小(以 5 cm 为界)尽管和某些不良预后因素相关,但并非独立的预测因子^[27]。尽管在这些研究中对于肿瘤大小的界定以及对患者的预后价值结论不尽相同,但大样本研究结论趋于一致,肿瘤大小作为不同分期胃癌患者的预后判断因子较为可靠。

目前,局部肿瘤大小已被证实和系统炎症反应密切相关^[28,29],这间接提示其和血小板计数可能存在潜在联系(在本研究中,两者相关系数为 0.25, $p=0.034$),因此联合这两者有可能消除部分干扰因子,进而提高其对患者预后判断的价值。本研究结果发现 PTR 较高的患者预后较好,笔者认为可从两方面进行理解,一方面对于肿瘤大小基本相同的患者而言,术前血小板计数升高提示预后较好,这和前述 Aldemir 等研究基本一致^[19];另一方面对于术前血小板计数基本一致的患者,肿瘤越小提示预后较好,这和前述肿瘤大小对胃癌患者的预后价值研究基本一致。尽管如此,本研究尚存在以下不足,首先单独 PTR 对患者预后判断还存在敏感性和特异性较低的问题,这可能与本研究纳入样本量较少有关;此外应术后随访时间仍欠充分,目前总生存(overall survival, OS)数据尚不成熟, PTR 对术后患者 OS 预测是否同样存在预测价值仍需未来进一步研究。

总之,本研究发现 PTR 对非转移性胃癌患者预后判断存在一定价值,术前 PTR 较高的患者预后相对较好,未来需进一步扩大样本量进行深入研究。

参考文献

- [1] Pine JK, Morris E, Hutchins GG, et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour[J]. Br J Cancer, 2015, 113(2): 204-211.
- [2] Gu ML, Yuan CJ, Liu XM, et al. Pre-treatment elevated platelet count associates with her2 overexpression and prognosis in patients with breast cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(13): 5537-5540.
- [3] Machida H, De Zoysa MY, Takiuchi T, et al. Significance of monocyte counts at recurrence on survival outcome of women with endometrial cancer [J]. Int J gynecol Cancer, 2017, 27(2): 302-310.
- [4] Zhou Q, Huang F, He Z, et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet count in patients with ovarian cancer[J]. Climacteric, 2018, 21(1): 60-68.
- [5] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [6] Xin-Ji Z, Yong-Gang L, Xiao-Jun S, et al. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis[J]. Int J Surg, 2015, 21: 84-91.
- [7] Chen XD, Mao CC, Wu RS, et al. Use of the combination of the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and tumor characteristics to predict peritoneal metastasis in patients with gastric cancer[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175074.
- [8] Liu X, Xu Y, Long Z, et al. Prognostic significance of tumor size in T3 gastric cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(7): 1875-1882.
- [9] Aoyama T, Yoshikawa T, Watanabe T, et al. Macroscopic tumor size as an independent prognostic factor for stage II/III gastric cancer patients who underwent D2 gastrectomy followed by adjuvant chemotherapy with S-1 [J]. Gastric Cancer, 2011, 14(3): 274-278.
- [10] Quan J, Zhang R, Liang H, et al. The impact of tumor size on survival of patients with pT4 aN0M0 gastric cancer [J]. Am Surg, 2013, 79(3): 328-331.
- [11] Deng J, Zhang R, Pan Y, et al. Tumor size as a recommendable variable for accuracy of the prognostic prediction of gastric cancer: a retrospective analysis of 1,521 patients[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(2): 565-572.
- [12] Huang CM, Wang HM, Zheng CH, et al. Tumor size as a prognostic factor in patients with node-negative gastric cancer invading the muscularis propria and subserosa (pT2-3N0M0 stage)[J]. Hepato-gastroenterol, 2013, 60(124): 699-703.
- [13] Zhang X, Ran Y. Prognostic role of elevated platelet count in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5379-5387.
- [14] Kozasa K, Mabuchi S, Komura N, et al. Comparison of clinical utilities of the platelet count and platelet-lymphocyte ratio for predicting survival in patients with cervical cancer: a single institutional study and literature review[J]. Oncotarget, 2017, 8(33): 55394-55404.
- [15] Wang RT, Zhang LQ, Mu YP, et al. Prognostic significance of preoperative platelet count in patients with gallbladder cancer [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(17): 5303-5310.
- [16] Chen S, Na N, Jian Z. Pretreatment platelet count as a prognostic factor in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 59-65.

- [17] Wan S, Lai Y, Myers RE, et al. Preoperative platelet count associates with survival and distant metastasis in surgically resected colorectal cancer patients [J]. *J Gastrointestinal Cancer*, 2013, 44(3): 293-304.
- [18] Toiyama Y, Inoue Y, Kawamura M, et al. Elevated platelet count as predictor of recurrence in rectal cancer patients undergoing preoperative chemoradiotherapy followed by surgery [J]. *Int Surg*, 2015, 100(2): 199-207.
- [19] Aldemir MN, Turkeli M, Simsek M, et al. Prognostic value of baseline neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in local and advanced gastric cancer patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(14): 5933-5937.
- [20] 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(6): 899-907.
- [21] Jiang N, Deng JY, Liu Y, et al. The role of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer [J]. *Biomarkers*, 2014, 19(6): 444-451.
- [22] Wang J, Qu J, Li Z, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio is associated with the response to first-line chemotherapy and survival in patients with metastatic gastric cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(1). Epub 2017 Feb 26.
- [23] Saito H, Kono Y, Murakami Y, et al. Prognostic significance of platelet-based inflammatory indicators in patients with gastric cancer[J]. *World J Surg*, 2018, 42(8): 2542-2550.
- [24] Saito H, Osaki T, Murakami D, et al. Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer[J]. *Am J Surg*, 2006, 192(3): 296-300.
- [25] Bilici A, Uygun K, Seker M, et al. The effect of tumor size on overall survival in patients with pT3 gastric cancer: experiences from 3 centers[J]. *Onkologie*, 2010, 33(12): 676-682.
- [26] Xu M, Huang CM, Zheng CH, et al. Does tumor size improve the accuracy of prognostic predictions in node-negative gastric cancer (pT1-4 aN0M0 stage) ? [J] *PLoS One*, 2014, 9(7): e101061.
- [27] Chen S, Ou-Yang LY, Nie RC, et al. Tumor size is a critical factor in adjuvant chemotherapy for t3-4 an0 m0 gastric cancer patients after D2 gastrectomy [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 4928736.
- [28] Crozier JE, McMillan DC, McArdle CS, et al. Tumor size is associated with the systemic inflammatory response but not survival in patients with primary operable colorectal cancer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(12): 2288-2291.
- [29] Rasic I, Radovic S, Aksamija G. Relationship between chronic inflammation and the stage and histopathological size of colorectal carcinoma[J]. *Med Arch*, 2016, 70(2): 104-107.