

# 外周血粒淋比及血小板水平测定对进展期胃癌新辅助化疗疗效的预测价值

胡朝洲

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。手术切除是胃癌治疗的最主要手段,但我国胃癌患者由于缺乏早期筛查意识,多数患者确诊时胃癌已是局部进展期,单纯手术治疗复发率常高达30%,5年生存率仅为10%~30%<sup>[2]</sup>。随着医疗水平的发展,胃癌的治疗模式已从单纯的手术切除转变为多学科协作治疗模式,其中新辅助化疗已是进展期胃癌治疗的重要部分。本次研究通过回顾性分析90例新辅助化疗的进展期胃癌患者的临床资料,并探讨新辅助化疗前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)及血小板水平(platelet, PLA)与化疗疗效的相关性及对病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的预测价值,旨在为进展期胃癌患者新辅助化疗的选择提供一定的临床依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年12月至2017年12月

就诊于浙江省人民医院收治的进展期胃癌患者90例,其中男性63例、女性27例,平均年龄(58.36±9.27)岁。纳入标准:①经胃镜、病理及腹部CT检查确诊为进展期胃癌;②行2~4个周期奥沙利铂联合替吉奥方案(SOX)新辅助化疗;③以美国癌症联合委员会胃癌TNM分期<sup>[3]</sup>为标准,均属于II期、IIIA期或IIIB期;④无远处转移,新辅助化疗前未行其他治疗,无手术和化疗禁忌。排除有影响血液化验结果因素(如血液系统疾病、其他恶性肿瘤、急慢性感染等疾病服用药物等)的患者。根据进展期胃癌患者新辅助化疗前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值高低分高NLR组(NLR>2.17)和低NLR组(NLR≤2.17);根据外周血血小板水平不同分为高PLA组(>300×10<sup>9</sup>/L)和正常PLA组(≤300×10<sup>9</sup>/L)。各组患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、TNM分期及化疗周期见表1,两组比较,差异均无统计学意义(P均>0.05)。

表1 各组间患者一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	平均年龄/岁	BMI/kg/m <sup>2</sup>	TNM分期 (II/III)	化疗周期/例		
						2个	3个	4个
高NLR组	42	30/12	57.12±11.26	22.16±3.31	1/41	4	6	32
低NLR组	48	33/15	59.74±7.07	25.36±5.27	2/46	5	7	36
高PLA组	14	10/4	60.53±9.31	23.79±6.15	1/13	2	2	10
正常PLA组	76	53/23	55.70±9.85	24.43±3.36	1/75	4	9	63

1.2 治疗方案 所有患者先行SOX方案新辅助化疗:奥沙利铂(由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,50 mg/瓶)130 mg/m<sup>2</sup>,第1天,静脉滴注;替吉奥胶囊(由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,20 mg/粒)

80 mg/m<sup>2</sup>,第1~14天,口服;每21天为一周期。新辅助化疗2~4个周期后严格按照日本胃癌协会《胃癌治疗指南》<sup>[4]</sup>行胃癌根治加D<sub>2</sub>淋巴结清扫术。

## 1.3 疗效评估

1.3.1 根据患者新辅助化疗开始前一周及疗程结束后一周的胃镜、CT检查及术后病理检查结果作为疗效判断的证据,以实体瘤疗效评价标准<sup>[5]</sup>为依据,

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.01.018

作者单位:310014 浙江杭州,浙江省人民医院急诊医学科

评估肿瘤对化疗的反应,疗效评估为:完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展。完全缓解+部分缓解判定为新辅助化疗有效;疾病稳定+疾病进展判定为新辅助化疗无效。

1.3.2 参照肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)标准<sup>[7]</sup>判定病理分级:完全缓解(TRG0)、部分缓解(TRG1)、疗效小(TRG2)、疗效差(TRG3)。TRG0判定为pCR;TRG1、TRG2、TRG3判定为非pCR。

1.4 统计学方法 采用SPASS 18.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;采用ROC曲线评估外周血NLR及PLA对胃癌患者新辅助化疗达pCR的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 总体新辅助化疗疗效情况 90例胃癌患者中,新辅助化疗有效63例,有效率为70.00%,新辅助化疗无效27例,无效率为30.00%。其中完全缓解13例(14.44%)、部分缓解50例(55.56%)、疾病稳定23例(25.56%)、疾病进展4例(4.44%)。所有患者均接受手术治疗,均达R<sub>0</sub>切除。

2.2 外周血NLR及PLA水平与化疗疗效的相关性见表2

表2 NLR及PLA水平与新辅助化疗疗效的关系

组别	<i>n</i>	新辅助化疗有效/例	新辅助化疗无效/例	有效率/%
高NLR组	42	21	21	50.00
低NLR组	48	42	6	87.50*
高PLA组	14	5	9	35.71
正常PLA组	76	58	18	76.31#

注:\*,与高NLR组比较, $P<0.05$ ;#,与高PLA组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,低NLR组新辅助化疗有效率高于高NLR组;正常PLA组患者的新辅助化疗有效率高于高PLA组,差异均有统计学意义( $\chi^2$ 分别=15.00、9.28, $P$ 均 $<0.05$ )。

2.3 pCR组和非pCR组NLR和PLA水平比较见表3

由表3可见,达pCR的进展期胃癌患者较非pCR患者血清中NLR及PLA水平明显偏低,差异有统计学意义( $t$ 分别=-7.54、-6.29, $P$ 均 $<0.05$ )。

表3 pCR组和非pCR组NLR和PLA水平比较

组别	<i>n</i>	NLR	PLA
pCR组	17	1.76 ± 0.36*	223.06 ± 30.96*
非pCR组	73	2.42 ± 0.33	272.64 ± 20.71

注:\*,与非pCR组比较, $P<0.05$ 。

2.4 外周血NLR、PLA对pCR的预测价值分析见表4

表4 外周血NLR、PLA单独及联合检测对pCR预测价值

指标	灵敏度/%	特异度/%	曲线下面积	<i>P</i>
NLR	76.52	49.27	0.74	$<0.05$
PLA	58.81	60.34	0.70	$<0.05$
NLR联合PLA	82.43	69.86	0.81	$<0.05$

由表4可见,单项检测预测进展期胃癌患者新辅助化疗后pCR时,NLR灵敏度最高,而PLA特异度最高。两项联合检测灵敏度和特异度均有提高,均高于单项检测。

## 3 讨论

随着对胃癌研究的深入,当前对胃癌的治疗措施已从单一手术治疗模式发展为包括放射治疗、辅助化疗及靶向治疗等综合治疗模式。2006年英国的MAGIC实验及2011年法国的FNLCC/FFCD研究,进一步证实了术前新辅助化疗的有效性<sup>[6,7]</sup>。进展期胃癌患者术前行新辅助化疗已被广泛接受,然而部分患者对新辅助化疗效果不佳,甚至发生疾病进展。因此,寻找有效标志物,预测并判断进展期胃癌患者新辅助化疗是否有效,进而选择针对性的个体化治疗方案显得尤为重要。

研究证实外周血参数,如白细胞、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、血小板计数水平,是全身炎症反应的指标,与多种肿瘤的预后密切相关<sup>[8]</sup>。NLR升高是胃癌发生发展的危险因素<sup>[9]</sup>。NLR在一定程度上反应了促肿瘤的炎症反应和抗肿瘤的免疫反应的相对平衡状态<sup>[10]</sup>。本次研究结果亦显示低NLR组新辅助化疗有效率高于高NLR组,达pCR的进展期胃癌患者较非pCR患者血清中NLR明显偏低( $P$ 均 $<0.05$ )。淋巴细胞可通过诱导细胞毒性细胞死亡和抑制肿瘤细胞增殖和迁移,在肿瘤防御中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。外周血NLR升高引起胃癌患者预后较差的原因可能为:①中性粒细胞升高可引起生长因子和血管内皮生长因子等一系列促肿瘤血管形成的物质增加,从而促进肿瘤的生长和增殖<sup>[12]</sup>;②NLR的升高提示淋巴细胞计数相对或绝对减少,从

而降低机体对肿瘤的免疫应答<sup>[13]</sup>。

血小板是肿瘤相关炎症反应的指标,血小板可通过分泌血小板衍生生长因子、转化生长因子和血管内皮生长因子等细胞因子直接促进肿瘤的增殖和转移<sup>[14]</sup>。Hu等<sup>[15]</sup>研究发现部分胃癌患者外周血小板计数水平明显升高,与肿瘤大小分期具有相关性。本次研究结果显示,正常PLT组新辅助化疗有效率高于高PLT组,达pCR的进展期胃癌患者较非pCR患者血清中PLT明显偏低( $P$ 均 $<0.05$ )。血小板水平影响化疗效果的主要原因包括:①血小板升高可通过释放转化生长因子促进癌细胞的增殖和扩散;②血小板具有黏附分子,可促进癌细胞和血管内皮细胞的黏附;③血小板升高可促进内皮细胞生长因子大量释放,在胃癌组织中大量表达,从而促进新生血管形成,为癌细胞的生长和浸润提供充足的营养,不利于癌灶的彻底消除;④血小板大量聚集、黏附,可在癌细胞表面形成瘤栓,帮助癌细胞躲避免疫系统的识别等<sup>[16]</sup>。

NLR和PLA对胃癌预后均有一定的预测价值,本次研究ROC曲线分析证实NLR和PLA均可作为NAC疗效的独立预测因素。虽然预测的灵敏度和特异度有限,但NLR和PLA监测具有简便易行、价格低廉、实用性强等特点,可为临床进展期胃癌新辅助化疗疗效预测提供一定的参考。

#### 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- 2 Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis[J]. J Am Coll Surg, 2014, 219(4): 664-675.
- 3 Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 7 edition. New York: Springer-Verlag, 2010.
- 4 胡祥. 日本《胃癌治疗指南》(第3版)解读[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(1): 25-30.
- 5 Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Cancer, 2003, 98(7): 1521-1530.
- 6 Chua YJ, Cunningham D. The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(10): 2687-2690.
- 7 Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1715-1721.
- 8 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. Nature, 2002, 420(6917): 860-867.
- 9 Wang SC, Chou JF, Strong VE, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease-specific survival in resectable gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2016, 263(2): 292-297.
- 10 Michaud DS, Houseman EA, Marsit CJ, et al. Understanding the role of the immune system in the development of cancer: new opportunities for population-based research[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015, 24(12): 1811-1819.
- 11 Jin H, Sun J, Zhu K, et al. The prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio is superior to derived neutrophil-lymphocyte ratio in advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy and sequential R0 resection: a 5-year follow-up[J]. Onco Targets Ther, 2017(10): 2655-2664.
- 12 Jung MR, Park YK, Jeong O, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2011, 104(5): 504-510.
- 13 Ding PR, An X, Zhang RX, et al. An Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage II A colon cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 25(12): 1427-1433.
- 14 Cho MS, Bottsford-Miller J, Vasquez HG, et al. Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells[J]. Blood, 2012, 120(24): 4869-4872.
- 15 Hu C, Chen R, Chen W, et al. Thrombocytosis is a significant indicator of hypercoagulability, prognosis and recurrence in gastric cancer[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(1): 125-132.
- 16 郭月昆, 布贺, 李雪松, 等. 血小板对胃癌患者化疗效果的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(25): 84-87.

(收稿日期 2018-07-08)

(本文编辑 蔡华波)