

# 术前血小板/淋巴细胞比值判断上尿路 尿路上皮癌临床分期及预后的价值

李健 叶定伟 姚旭东 张世林 戴波 张海梁 沈益君

朱耀 施国海 朱一平 马春光 秦晓健 林国文 肖文军

复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** **背景与目的:** 血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)被认为是反映机体内炎症反应的重要指标, PLR在上尿路尿路上皮癌中的临床价值国内外尚没有相关研究。本研究旨在探讨术前PLR在判断上尿路尿路上皮癌临床分期及预后的价值。**方法:** 收集2007年1月至2012年3月单中心手术治疗的无远处转移的上尿路尿路上皮癌病例, 术前、术后无瘤期及复发或转移期PLR。随访采用门诊与电话相结合。采用PLR=150:1为分界值将病例分为低PLR组和高PLR组, 分析其与肿瘤分期、是否合并膀胱肿瘤、复发或转移、生存、肿瘤部位、术前血尿、术前肾积水、性别及年龄的关系。进一步分析不同PLR分组的无病生存时间、总生存时间。**结果:** 共收集上尿路尿路上皮癌51例, 术后中位随访时间21(9~51)个月, 出现复发或转移20例(39.2%), 中位无病生存时间15(2~51)个月, 死亡9例(17.6%), 中位生存时间21(9~51)个月。单因素分析显示术前PLR与肿瘤分期、生存率、血尿及性别具有相关性,  $P$ 值分别为0.028、0.008、0.045、0.036。高PLR组更易发生器官非局限性肿瘤, 术前PLR判断非器官局限性肿瘤的敏感性为57%、特异性为74%。Kaplan-Meier法生存分析显示, 两组无病生存时间差异无统计学意义( $P=0.155$ )、高PLR组总生存时间明显短于低PLR组( $P=0.006$ )。Cox多因素生存分析显示仅肿瘤分期是总生存时间的独立影响因素( $P=0.029$ )。**结论:** 在上尿路尿路上皮癌中, 术前PLR是判断非器官局限性肿瘤的潜在因素, 高PLR组更易发生器官非局限性肿瘤。肿瘤分期是总生存时间的独立影响因素。

**[关键词]** 上尿路尿路上皮癌; 血小板/淋巴细胞比值; 肿瘤分期; 预后因素

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.06.010

中图分类号: R737.13 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)06-0457-05

## The value of preoperative platelet to lymphocyte ratio in predicting of clinical stage and prognosis in upper tract urothelial carcinoma

LI Jian, YE Ding-wei, YAO Xu-dong, ZHANG Shi-lin, DAI Bo, ZHANG Hai-liang, SHEN Yi-jun, ZHU Yao, SHI Guo-hai, ZHU Yi-ping, MA Chun-guang, QIN Xiao-jian, LIN Guo-wen, XIAO Wen-jun (Department of Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Departments of Urology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YE Ding-wei E-mail: dwye@shca.org.cn

**[Abstract]** **Background and purpose:** Platelet to lymphocyte ratio (PLR) is an important factor reflected systematic inflammation. The clinical value of PLR has not been confirmed. The present study was to explore the value of preoperative PLR in predicting clinical stage and prognosis in upper tract urothelial carcinoma. **Methods:** Patients who underwent surgical therapy with postoperative pathology upper tract urothelial carcinoma without metastasis from Jan. 2007 to Mar. 2012, were collected. Following up was done by telephone and clinic work, 150 vs 1 was taken as the threshold value of PLR, and the association of PLR with tumor stage, whether suffered bladder cancer as comorbidity, recurrent or metastasis, overall survival, tumor lesion, preoperative hematuria, gender and age was analyzed. We further analyzed the association difference of disease free survival (DFS) time and overall survival (OS) time between different PLR groups. **Results:** Fifty-one cases of UTUC were collected, and the postoperative mean following up time is 21 (9–51) months. Twenty cases recurred or metastasis and 9 cases died. The mean DFS time was 15 (2–51) months,

and the mean OS time was 21 (9–51) months. One-factor analysis of variance showed that preoperative PLR was associated with tumor stage, overall survival rate, hematuria and gender, and the  $P$  value were 0.028, 0.008, 0.045, 0.036 respectively. High PLR group was intended to be non-organ confined disease, the sensitivity was 57% and the specificity was 74%. Survival analysis by Kaplan-Meier method showed there is no statistical difference in DFS between high and low PLR groups ( $P=0.155$ ). But OS time in high PLR group was significantly less than that in low PLR group ( $P=0.006$ ). Cox regression confirmed that only tumor stage is an independent prognostic factor of OS ( $P=0.029$ ). **Conclusion:** PLR has potential clinical value in predicting advanced stage disease and Cox regression confirmed that only tumor stage is an independent prognostic factor of OS.

[**Key words**] Upper tract urothelial carcinoma; Platelet to lymphocyte ratio; Tumor stage; Prognostic factor

上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)的发病率较低, 仅占有尿路上皮细胞肿瘤的5%, 预后较原发于膀胱的尿路上皮癌差<sup>[1]</sup>。UTUC的治疗主要采用根治性肾输尿管切除加输尿管膀胱开口袖套状切除手术。血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)被认为是反映机体内炎性反应的重要指标, 目前在卵巢癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、乳腺癌等多种肿瘤中被认为是一种重要的预后因素<sup>[2]</sup>, PLR在UTUC中的临床价值国内外尚没有相关研究。本研究探讨术前PLR判断UTUC临床分期及预后的价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析2007年1月—2012年3月复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科单中心手术治疗的非转移性UTUC病例, 均接受根治性手术并没有其他临床可检测的转移病灶。病理诊断由3名高年资病理科医师联合诊断, 收集临床资料包括: 性别、年龄、术前PLR、术前血尿程度、术前肾积水程度、肿瘤部位、肿瘤分期、是否合并膀胱肿瘤、无病生存(disease free survival, DFS)率及时间、总生存(overall survival, OS)率及生存时间。术前PLR分界值采用150:1, 以此分界值将病例分为低PLR组和高PLR组。

### 1.2 随访

随访采用门诊随访与电话随访相结合, 终点为死亡, 截止日期为2012年11月。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析, 其中计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法检验; 对服从正态分布的计量资料采用两独立样本 $t$ 检验。对不服从正态分布的计量资料采用Wilcoxon秩和检验。生存率的计算采用Kaplan-Meier法, Log rank检验比较生存率。通过变量进入的方法进行Cox比例风险回归模型分析, 选取 $P=0.05$ 作为进入标准, 以确立影响预后的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

共收集UTUC患者51例, 其中男性32例(62.7%), 女性19例(37.3%), 年龄36~80岁, 平均61.6岁, 肿瘤位于肾盂35例(68.6%), 位于输尿管16例(31.4%)。将器官局限性肿瘤与其他包括淋巴结阳性的病例分开统计, 其中 $T_{a-2}N_0M_0$ 期30例(58.8%),  $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ 期21(41.2%)例。术前即有血尿48例(94.1%), 其中以肉眼血尿为首发症状的41例(80.4%)、镜下血尿7例(13.7%)。术前即有不同程度肾积水33例(66%), 其中轻度14例(27.5%)、中度9例(17.6%)、重度10例(19.6%)。诊断时即合并膀胱肿瘤者9例(17.6%)。术后中位随访时间21个月(9~51个月), 出现复发或转移2例(39.2%), 中位无病生存时间15(2~51)个月, 死亡9例(17.6%), 中位生存时间21个月(9~51个月)(表1)。

表1 临床病理及预后资料

Item	Case	Percent
Gender		
Male	32	62.7
Female	19	37.3
Location		
Pelvis	35	68.6
Ureter	16	31.4
TNM stage		
Organ confined	30	58.4
Locally advanced or lymph node metastasis	21	41.6
Hematuria	48	94.1
Microscopic	7	13.7
Gross	41	80.4
Uronephrosis	33	66
Slight	14	27.5
Moderate	9	17.6
Severe	10	19.6
Bladder cancer	9	17.6
Prognosis		
Recurrence or metastasis	20	39.2
Die	9	17.6

## 2.2 术前PLR与各临床资料的关系

根据分界值150:1将病例分为低PLR组(31例)和高PLR组(20例)。分别对各临床资料进行单因素分析,临床资料包括肿瘤分期、是否合并膀胱肿瘤、复发或转移、生存率、肿瘤部位、术前血尿、术前肾积水、性别及年龄。单因素分析显示,术前PLR与肿瘤分期、生存率、血尿及性别具有相关性, $P$ 值分别为0.028、0.008、0.045、0.036。高PLR组的肿瘤分期晚、生存率低、血尿比例高且程度重、女性为多(表2、图1)进一步分析显示,PLR与肿瘤分期相关。

## 2.3 生存分析

Kaplan-Meier法生存分析显示,高NLR组复发或转移率为50%(10/20),中位复发或转移时间为13.60个月;低NLR组复发或转移率为32.26%(10/31),中位复发或转移时间为18.54个

月,差异无统计学意义( $P=0.155$ )。高NLR组病死率为35%(7/20),中位生存时间为19.35个月;低NLR组病死率为6.5%(2/31),中位生存时间为22.39个月,差异有统计学意义( $P=0.006$ ,图2、图3)

表2 不同PLR与临床资料的单因素分析

	PLR		$P$
	Low PLR	High PLR	
Tumor stage			
Organ confined	22	8	0.028
Non-organ confined	9	12	
Bladder cancer			
No	24	18	0.259
Yes	7	2	
Recurrence or metastasis			
No	21	10	0.213
Yes	10	10	
Survival			
Yes	29	13	0.008
No	2	7	
Location			
Pelvis	21	14	0.869
Ureter	10	6	
Hematuria			
No	1	2	0.045
Microscopic	2	5	
Gross	28	13	
Uronephrosis			
No	11	7	0.358
Slight	10	4	
Moderate	6	3	
Severe	4	6	
Gender			
Male	23	9	0.036
Female	8	11	
Age	61.81	61.25	0.860

## 2.4 预后因素的Cox回归分析

将肿瘤分期、PLR分组、性别、血尿、肾积水、是否合并膀胱内肿瘤引入Cox回归分析,结果显示仅有肿瘤分期是总生存时间的独立预后因素( $P=0.029$ )。

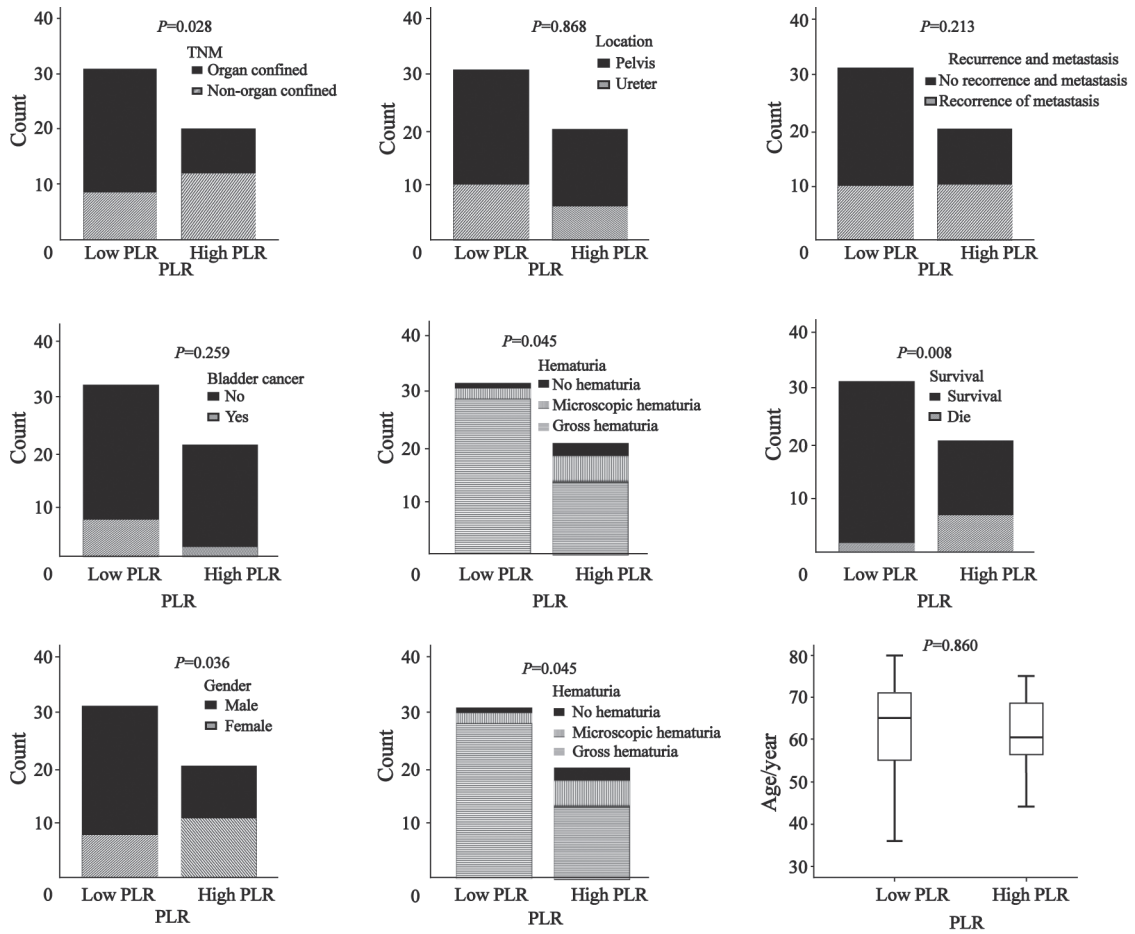


图 1 PLR分组与临床资料单因素分析

Fig. 1 Univariable analysis of PLR groups and clinical features

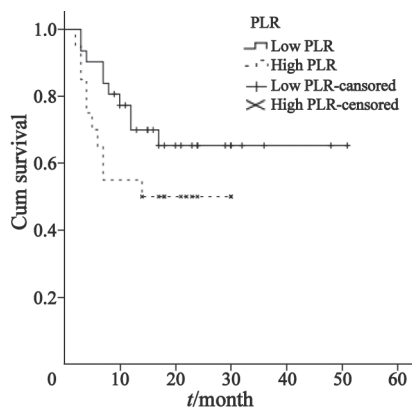


图 2 PLR分组与肿瘤疾病无进展时间的生存曲线

Fig. 2 Correlation of PLR groups with PFS time

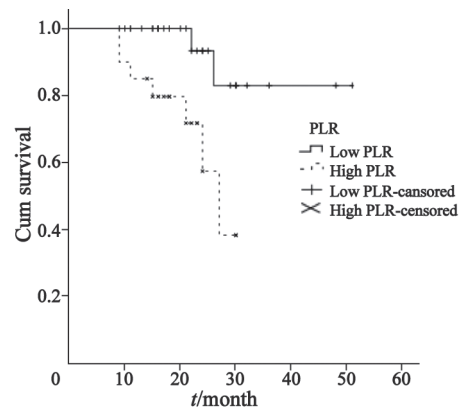


图 3 PLR分组与总生存时间的生存曲线

Fig. 3 Correlation of PLR groups and overall survival time

### 3 讨 论

PLR是反应机体系统性炎症反应的重要指标之一, 目前的研究也越来越清楚地证实, 肿瘤的进展实际上是一种肿瘤自身特性与机体系统性炎症反应相互作用的结果<sup>[3]</sup>。系统性炎症反应包括神经内分泌代谢、血液学、蛋白与能量代谢的改变以及C反应蛋白。这些改变仅次于缺氧、坏死, 已成为一种重要的肿瘤非特异性反应<sup>[4]</sup>。

目前国外对PLR分界值研究较多, PLR也是组成格拉斯哥预后评分(The Glasgow Prognostic Score, GPS)指标之一<sup>[5]</sup>。不同的研究、不同的肿瘤选择的PLR分界值不尽相同。在GPS中, PLR的分界值被定义为150:1, 目前被广泛公认, 本研究即采用这一分界值。另外, 也有报道选择200:1、160:1等为分界值<sup>[6-7]</sup>。国外文献对PLR在肿瘤中的作用报道较多, 一项包含了27 031例患者的大规模的研究显示, 高PLR组肿瘤患者较低PLR组的预后差, 但遗憾的是, 这项研究中并没有包括UTUC<sup>[8]</sup>。本研究揭示了术前PLR判断UTUC临床分期及预后的价值。最近, 越来越多小规模研究也得出了相似的结论, Asher等<sup>[7]</sup>的研究认为, 术前PLR是卵巢癌的独立预后因素; 而Raungkaewmanee等<sup>[6]</sup>报道, 仅有肿瘤分期是卵巢癌独立预后因素, 这一结论则与本研究结果相同。

另外, 术前PLR在判断肿瘤分期方面的价值也应引起重视, 本研究结果证实肿瘤分期是仅有的独立预后因素, 而PLR又是唯一与肿瘤分期相关的指标, 则有理由认为, PLR的预后相关性是通过肿瘤分期实现的, 这对于临床医师判断患者预后具有指导意义, 当患者表现为高PLR时则需要提高警惕。另有研究认为, 中性粒细胞/淋巴细胞比值在乳腺癌中优于PLR, 其在尿路上皮癌中的价值值得进一步研究<sup>[8]</sup>。

外周血小板与血细胞计数是我们常用的一种简便易行的检验方法。简单快速、成本低廉, 因此, 选择PLR作为UTUC患者分期及预后的一项潜在指标, 既提高了对分期、预后判断的准确性, 又不必增加患者的躯体痛苦和经济负担, 值得推广应用<sup>[9]</sup>。

由于UTUC发病率较低, 故期待今后大规模的前瞻性研究结果进一步揭示PLR的临床价值。

### [参 考 文 献]

- [1] GODFREY M S, BADALATO G M, HRUBY G W, et al. Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion [J]. *Bju International*, 2012, 110: 798-803.
- [2] ROXBURGH C, MCMILLAN D. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer [J]. *Future Oncol*, 2010, 6: 149-163.
- [3] DENARDO D, JOHANSSON M, COUSSENS L. Immune cells as mediators of solid tumor metastasis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27: 11-18.
- [4] THOMPSON C. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease [J]. *Science*, 1995, 267: 1456-1462.
- [5] PROCTOR M, MCMILLAN D, MORRISON D, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer [J]. *Brit J Cancer*, 2012, 107: 695-699.
- [6] RAUNGKAEWMANEE S, TANGJITGAMOL S, MANUSIRIVITHAYA S, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2012, 23: 265-273.
- [7] ASHER V, LEE J, INNAMAA A, et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13: 499-503.
- [8] PROCTOR M J, MORRISON D S, TALWAR D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47: 2633-2641.
- [9] AZAB B, SHAH N, RADBEL J, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients [J]. *Med Oncol*, 2013, 30: 432-433.

(收稿日期: 2012-12-28 修回日期: 2013-04-17)