

术前血小板水平与可切除肢端黑色素瘤预后相关性

王 尧¹, 巴宏军², 文习之³, 张晓实³

(1. 广州医科大学附属肿瘤医院, 广东 广州 510095; 2. 中山大学附属第一医院, 广东 广州 510080; 3. 中山大学附属肿瘤医院, 广东 广州 510060)

摘要: [目的] 分析术前外周血中淋巴细胞、中性粒细胞、血小板等指标与可切除的肢端黑色素瘤患者预后的关系。[方法] 回顾性分析 2005 年 1 月至 2015 年 1 月在中山大学肿瘤医院接受根治性手术切除的 223 例 I~III 期肢端黑色素瘤患者的临床病理特征及术前血常规各项指标。应用 Cox 比例风险回归模型进行生存分析; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并对组间差异进行 Log-rank 检验。[结果] 单因素分析结果显示年龄、PS 评分、溃疡、肿瘤分期、术前 LDH 及血小板水平是肢端黑色素瘤患者生存的影响因素。多因素分析结果显示溃疡、肿瘤分期、术前 LDH 及血小板水平是影响患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。在 II 期 ($P = 0.006$) 和 III 期 ($P = 0.028$) 患者中, 不同术前血小板水平者生存率均具有统计学差异。[结论] 溃疡、肿瘤分期、术前 LDH 和血小板水平是可切除的肢端黑色素瘤患者的独立危险因素, 术前常规评估血小板水平有助于临床医师判断患者预后并进行个体化治疗。

关键词: 肢端黑色素瘤; 血小板; 预后; 炎症

中图分类号: R739.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)07-0646-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.07.B012

Relationship Between Preoperative Platelet Level and Prognosis in Patients with Resectable Acral Melanoma

WANG Yao¹, BA Hong-Jun², WEN Xi-zhi³, ZHANG Xiao-shi³

(1. Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China; 2. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 3. Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou 510060, China)

Abstract: [Objective] To investigate the relationship between preoperative blood indicators and prognosis of patients with resectable acral melanoma. [Methods] The clinicopathological characteristics and preoperative blood routine parameters of 223 patients with stage I~III acral melanoma who underwent radical resection at the Sun Yat-sen University Cancer Center from January 2005 to January 2015 were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier curves were plotted to estimate overall survival, univariate and multivariate Cox regression was performed to analyze the risk factors of prognosis, and Log-rank test was performed for differences between groups. [Results] Univariate analysis showed that age, PS score, ulcer, tumor stage, preoperative LDH and platelet level were associated with poor overall survival. Multivariate analysis showed that ulcer, tumor stage, preoperative LDH and platelet level were independent risk factors of poor survival in patients with acral melanoma ($P < 0.05$). Subgroup analysis showed that the survival rates were significantly different in stage II ($P = 0.006$) and stage III ($P = 0.028$) patients with different platelet levels. [Conclusion] Ulcer, tumor stage, preoperative LDH and platelet level are independent prognostic factors for patients with resectable acral melanoma. Preoperative assessment of platelet level may be helpful for clinicians to assess prognosis and to choose individualized treatment.

Subject words: acral melanoma; platelet; prognosis; inflammation

肢端黑色素瘤是我国黑色素瘤中最常见的病理亚型, 约占 41.8%^[1], 与其他类型相比, 预后较差^[2]。

目前关于黑色素瘤的预后因素仅限于临床和病理指标, 包括年龄、部位(肢端、头、颈部)、性别、肿瘤 Breslow 厚度和 Clark 分^[3]。但相关临床证据显示, 即使患者具有相似的临床病理特征, 其预后也不尽相同, 单纯应用这些特征评估黑色素瘤患者预后略显不足。因此寻找简便易行的特异性指标具有重要的

基金项目: 国家自然科学基金(81802723)

通信作者: 张晓实, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中山大学附属肿瘤医院生物治疗科副主任, 广东省广州市越秀区东风东路 651 号(510060), E-mail: zhangxsh@sysucc.org.cn

收稿日期: 2018-11-21; **修回日期:** 2019-01-15

临床意义。研究发现黑色素瘤患者外周血中性粒细胞、单核细胞、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte,NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio,LMR)及血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio,PLR)等与疾病预后密切相关^[4-6]。本研究旨在分析术前血常规指标与可切除的肢端黑色素瘤患者预后间的关系。

1 资料与方法

1.1 病例选择

2005年1月至2015年1月在中山大学肿瘤医院就诊223例患者,所有病例均为初治,经病理组织学确诊为肢端黑色素瘤并行根治性手术切除,术后分期Ⅰ~Ⅲ期,临床分期采用2009版AJCC(American Joint Committee on Cancer,美国肿瘤联合会)分期^[7]。排除术前存在肝肾功能异常、心肌梗死、结缔组织病和血液系统疾病的患者,排除治疗前4周内使用过糖皮质激素、性激素、粒细胞集落刺激因子、白介素等药物或治疗前1周输血治疗的患者。本研究经中山大学肿瘤医院伦理委员会批准,入组患者均已签署知情同意书。

1.2 数据提取

患者临床病理特征包括年龄、性别、PS(performance status)评分、术前乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase,LDH)水平、肿瘤厚度、溃疡情况、术后分期以及是否进行大剂量干扰素辅助治疗,以及术前白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞及血小板的绝对值。

以病理诊断时间作为观察起点,通过门诊随访、电话询问获得患者的生存数据。随访期间,223例患者中34例失访,失访率为15.2%,随访终止时间为2018年5月。总生存期(overall survival,OS)是从病理确诊开始至因任何原因死亡或末次随访日的时间间隔。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行数据分析,通过ROC曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)分析确定血常规各项血液学诊断界点指标的。采用 χ^2 检验分析术前血小板水平与临床病理因素相关性。采用Cox比例风险模型进行单因素及多因素生存分析,单因素分析中 $P<0.05$ 变量均纳入多因素分析。

采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间差异采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究病例特征

本研究共纳入肢端黑色素瘤患者223例,男性136例(61%),女性87例(39%),年龄18~85岁,中位年龄55.6岁;Ⅰ期14例,Ⅱ期105例,Ⅲ期104例。以肿瘤相关死亡为终点,利用ROC曲线计算出各项指标的诊断界点。通过ROC曲线获取PLT的曲线下面积(area under curve,AUC)为0.618,95%可信区间(confidence interval,95%CI)为0.538~0.697。取PLT界值为 $210\times 10^9/L$,以此将223例患者分为术前低PLT组($PLT<210\times 10^9/L$)和高PLT组($PLR\geq 210\times 10^9/L$)(Table 1)。

2.2 影响肢端黑色素瘤预后因素分析

单因素分析显示,年龄、PS评分、溃疡、肿瘤分期、术前LDH及血小板水平为预后影响因素($P<0.05$)(Table 2)。Cox风险比例模型多因素分析结果

Table 1 Baseline characteristics of acral melanoma patients

Characteristic	N	PLT<210 $\times 10^9/L$	PLT ≥ 210 $\times 10^9/L$	χ^2	P
Age (years old)				4.949	0.028
<60	135	68	67		
≥ 60	88	31	57		
Gender				2.397	0.138
Male	120	59	61		
Female	103	40	63		
PS				1.907	0.211
0	168	79	89		
≥ 1	55	20	35		
LDH				1.974	0.222
<ULN	195	90	105		
$\geq ULN$	28	9	19		
Adjuvant therapy				0.295	0.673
Yes	79	37	42		
No	144	62	82		
Ulceration positivity				3.073	0.105
No	107	54	53		
Yes	116	45	71		
Tumor thickness(mm)				2.448	0.156
<4	169	80	89		
≥ 4	54	19	35		
Stage				1.289	0.523
Ⅰ	14	7	7		
Ⅱ	105	50	55		
Ⅲ	104	42	62		

显示溃疡、肿瘤分期、术前 LDH 及血小板水平是影响预后的独立危险因素 (Table 3)。

2.3 术前血小板水平对肢端黑色素瘤患者生存影响

术前 PLT<210×10⁹/L 组与术前 PLT≥210×10⁹/L 组患者的中位生存时间分别为 53.7 月和 37.7 月,术后总生存率分别为 81.8%和 59.7%,Log-rank 检验显示两组患者的术后生存曲线有统计学差异 (Figure 1)。我们进一步按肿瘤分期进行亚组分析,在Ⅱ期 (P=0.006)和Ⅲ期 (P=0.028)患者中,不同术前血小板水平者生存率均具有统计学差异 (Figure 2)。

Table 2 Univariate Cox regression analysis of parameters associated with overall survival

Parameter	HR(95% CI)	P
Age(years old)		
<60	1.000	
≥60	1.708(1.061~2.749)	0.028
Gender		
Male	1.000	
Female	1.226(0.761~1.976)	0.403
PS		
0	1.000	
≥1	1.660(1.007~2.736)	0.047
LDH		
≤ULN	1.000	
>ULN	2.897(1.491~5.629)	0.002
Adjuvant therapy		
Yes	1.000	
No	0.967(0.579~1.614)	0.897
Ulceration positivity		
No	1.000	
Yes	1.648(1.006~2.700)	0.047
Tumor thickness(mm)		
≤4	1.000	
>4	1.412(0.828~2.409)	0.205
Stage		
I	1.000	
II	3.777(2.295~6.215)	0.000
III		
Neutrophil		
<3.7×10 ⁹ /L	1.000	
≥3.7×10 ⁹ /L	1.463(0.906~2.363)	0.119
Lymphocyte		
<1.9×10 ⁹ /L	1.000	
≥1.9×10 ⁹ /L	1.631(0.989~2.689)	0.055
PLT		
<210×10 ⁹ /L	1.000	
≥210×10 ⁹ /L	3.048(1.759~5.284)	0.000
NLR		
<1.85	1.000	
≥1.85	1.175(0.729~1.895)	0.508
PLR		
<113.6	1.000	
≥113.6	1.371(0.849~2.215)	0.197

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of parameters associated with overall survival

Parameter	HR(95% CI)	P
LDH		
≤ULN	1.000	0.002
>ULN	2.914(1.467~5.787)	
Ulceration positivity		
No	1.000	0.025
Yes	1.782(1.075~2.954)	
Stage		
I	1.000	0.000
II	3.369(2.044~5.553)	
III		
PLT		
<210×10 ⁹ /L	1.000	0.002
≥210×10 ⁹ /L	2.349(1.352~4.082)	

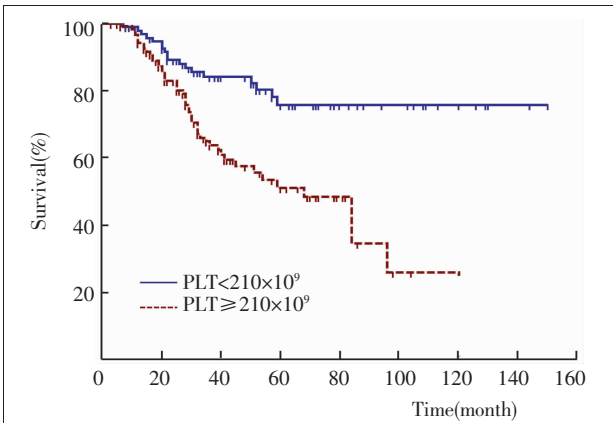


Figure 1 The prognostic value of PLT level on OS in acral melanoma patients

3 讨论

关于亚洲人群黑色素瘤预后因素的报道中,分期、溃疡、肿瘤厚度、性别和解剖部位等是重要的预后因素^[1,8]。我们的研究发现肿瘤分期、溃疡和术前 LDH 水平是可切除的肢端黑色素瘤患者的独立预后因素。

既往研究表明外周血中细胞成分对黑色素瘤患者的生存率有影响。Gandini S 等^[4]研究发现,与Ⅰ~Ⅲ期患者相比,Ⅳ期患者具有更高的白细胞、中性粒细胞和单核细胞,以及更低的淋巴细胞;Ⅳ期患者白细胞、中性粒细胞、单核细胞、NLR 和 LMR 都与生存期相关。对于接受免疫治疗的晚期黑色素瘤患者,Zaragoza J 等^[6]研究发现采用 Ipilimumab 治疗前 NLR 是预测疗效的独立因素。我们发现术前血小板水平是可切除的肢端黑色素瘤患者的独立危险因素,而

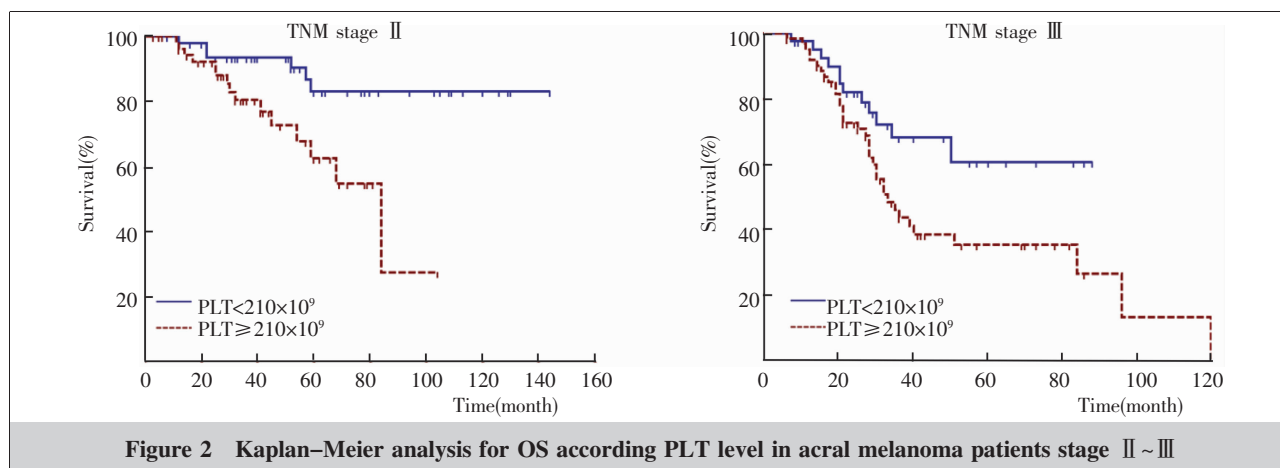


Figure 2 Kaplan-Meier analysis for OS according PLT level in acral melanoma patients stage II ~ III

术前淋巴细胞水平或 NLR, PLR 等指标与患者的预后无相关性,产生此种差异的原因可能与入组患者的黑色素瘤类型不同有关。先前研究以皮肤黑色素瘤为主,而本研究入组的患者均为肢端型黑色素瘤。

目前黑色素瘤的 TNM 分期主要是基于西方常见的黑色素瘤类型^[9],然而肢端黑色素瘤的生长模式和预后与前者有所不同^[10],在实际临床工作中,同一分期的患者预后也有所不同。我们按肿瘤分期进行亚组分析发现,在 II 期和 III 期的患者中,术前血小板水平平均能够有效地将患者按照不同的预后加以区分,进一步印证该指标的临床应用价值。

对于肢端黑色素瘤的发病机制,研究表明炎症微环境有助于黑色素瘤恶性表型的形成,活化的血小板通过释放血小板源性生长因子、转化生长因子 β 和血管内皮生长因子抑制细胞毒性免疫反应,促进黑色素瘤血管生成和细胞增殖,重塑细胞外基质,促进癌细胞通过血液播散;血小板通过释放溶血磷脂酸和 1-磷酸鞘氨醇加重血管和组织内皮细胞损伤,促进肿瘤细胞与内皮细胞之间的相互作用,引起内皮细胞退缩,并且通过分泌白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 促进肿瘤转移^[11-12];另外,血小板可与肿瘤细胞形成血小板-肿瘤细胞栓子复合体,从而保护肿瘤细胞免受机体免疫系统的清除^[13]。

综上所述,溃疡、肿瘤分期、术前 LDH 和血小板水平是肢端黑色素瘤患者独立危险因素。术前常规评估患者血小板水平可以辅助临床医师早期判断预后。

参考文献:

[1] Chi Z, Li S, Sheng X, et al. Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chi-

nese: a study of 522 consecutive cases [J]. BMC Cancer, 2011, 11: 85.

- [2] Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, et al. Acral-lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986–2005 [J]. Arch Dermatol, 2009, 145: 427–434.
- [3] Payette MJ, Katz M, Grant-Kels JM, et al. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report [J]. Clin Dermatol, 2009, 27(1): 53–74.
- [4] Gandini S, Ferrucci PF, Botteri E, et al. Prognostic significance of hematological profiles in melanoma patients [J]. Int J Cancer, 2016, 139(7): 1618–1625.
- [5] Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab [J]. Ann Oncol, 2016, 27(4): 732–738.
- [6] Zaragoza J, Caille A, Beneton N, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma [J]. Br J Dermatol, 2016, 174(1): 146–151.
- [7] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(36): 6199–6206.
- [8] Uehara S, Kamo R, Harada T, et al. Survival analysis of malignant melanoma in Japan—multivariate analysis of prognostic factors [J]. Osaka City Med J, 2009, 55(1): 35–52.
- [9] Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(16): 3635–3648.
- [10] Hifliger EM, Ramelyte E, Mangana J, et al. Metastatic acral lentiginous melanoma in a tertiary referral center in Switzerland: a systematic analysis [J]. Melanoma Res, 2018, 28(5): 442–450.
- [11] Stegner D, Dutting S, Nieswandt B. Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis [J]. Thromb Res, 2014, 133 (Suppl 2): S149–S157.
- [12] Buegry D, Wenz F, Groden C, et al. Tumor-platelet interaction in solid tumors [J]. Int J Cancer, 2012, 130(12): 2747–2760.
- [13] Eming SA, Wynn TA, Martin P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration [J]. Science, 2017, 356 (6342): 1026–1030.