

血小板增高与胃癌患者预后关系研究

刘 华^① 黄鼎智 李 想 李鸿立 钱碧云^② 邓 婷 周礼鲲 巴 一

摘要 目的:研究胃癌患者术前血小板计数与其手术后预后的关系。方法:回顾性分析天津医科大学附属肿瘤医院1995年1月至1999年12月间,经手术治疗的胃癌初治患者782例临床资料并进行随访,比较血小板增高情况对患者生存预后的影响,应用Kaplan-Meier法进行生存分析并行Log-rank检验,Cox多因素回归分析患者血小板增高及其他临床因素对预后的影响。结果:本组胃癌患者血小板增高发生率为11.4%(89/782),血小板增高发生率在不同性别、临床分期及组织分化之间差异无统计学意义($P>0.05$),仅在不同年龄之间差异存在统计学意义($P<0.05$)。无血小板升高与血小板升高的患者1、3、5年生存率分别为75.0% vs 52.8% ($P<0.01$)、40.1% vs 16.9% ($P<0.01$)、28.9% vs 13.5% ($P=0.002$)。单因素分析显示,临床组织分化类型、病理分期、手术方式显著影响患者生存,而年龄、性别对生存期无显著影响。进一步多因素分析显示,临床分期、手术方式及血小板计数是影响预后的独立因素,血小板升高的患者相对危险度($RR=1.454$, 95%CI: 1.135~1.861, $P=0.005$)表明血小板升高患者死亡危险为血小板无升高者的1.454倍。结论:血小板增高是影响胃癌初治患者生存的独立预后因素。

关键词 血小板增高 胃癌 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2010.06.008

The Association of Thrombocytosis with the Prognosis of Patients with Gastric Cancer

LIU Hua¹, HUANG Dingzhi¹, LI xiang¹, LI Hongli¹, QIAN Biyun², DENG Ting¹, ZHOU Likun¹, BA Yi¹

Corresponding author: BA Yi, E-mail: yiba99@yahoo.com

¹Department of Gastrointestinal Cancer, Cancer Institute and Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

²Department of Epidemiology, Cancer Institute and Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

Abstract **Objective:** To analyze the association of thrombocytosis with the prognosis of patients with gastric cancer. **Methods:** The clinical materials of 782 patients with gastric cancer who underwent initial surgery in our hospital between January 1995 and December 1999 were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier and Log-Rank test were used to analyze the data. Prognostic factors were analyzed by multivariate Cox proportional hazards model. **Results:** Thrombocytosis occurred in 11.4% (89/782) patients. The platelet level was not significantly different among patients of different gender, tumor stage, and histological differentiation ($P>0.05$). However, a significant difference was observed in the platelet level among patients with different age and surgical approach ($P<0.05$). The 1-, 3-, and 5-year survival rates were 75.0%, 40.1% and 28.9% in patients without thrombocytosis and 52.8%, 16.9%, and 13.5% in patients with thrombocytosis ($P=0.002$). Univariate analysis showed that histological differentiation, pathological stage, surgical approach and thrombocytosis significantly affected the survival of patients. While age and gender had no significant impact on patient survival. Multivariate analysis showed that pathological stage, surgical approach, and thrombocytosis were independent prognostic factors for gastric cancer. The relative risk of death of patients with thrombocytosis was elevated by 1.454 times ($RR=1.454$, 95% CI: 1.135~1.861, $P=0.005$). **Conclusion:** Thrombocytosis is an independent prognostic indicator for the survival of initially treated patients with gastric cancer.

Keywords Thrombocytosis; Gastric cancer; Prognosis

目前,血小板增高对恶性肿瘤患者预后的影响仍存在争议,但越来越多的研究证实,血小板增高是一些恶性实体肿瘤预后不良的独立危险因素,包括妇科恶性肿瘤、肾癌、肺癌等^[1-5]。国内研究血小板增高对实体肿瘤患者预后影响的文献不多。国外有研究报道,肿瘤继发的血小板增高在胃癌患者中的发生率为11.4%^[6],而且发现血小板增高是胃癌初治患者不良预后的独立因素^[6]。本研究选取我院1995年

1月至1999年12月间胃癌初治患者782例,回顾性分析血小板增高与患者预后情况,探讨血小板增高对于胃癌患者预后意义,进一步完善胃癌预后评价方式。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取1995年1月至1999年12月天津医科大学附属肿瘤医院经手术治疗的782例胃癌初治病例(剔除同

时合并有其他影响生存的严重疾病病例)进行回顾性分析。其中男 601 例,女 181 例,男女比例为 7.42:1;年龄 23~84 岁,最小为 23 岁,平均年龄(58.03±11.52)岁;所有患者中病理为高中分化者 189 例(24.2%),低未分化者 593 例(75.8%);经 R0 切除术患者 662 例,非 R0 切除患者 120 例。

1.2 病例收集

获取研究所需资料:一般情况包括性别、年龄等;临床资料包括发病时间、死亡时间、生存状况和胃癌临床分期;手术方式和病理资料包括病理类型和肿瘤分化程度;收集 1995 年 1 月至 1999 年 12 月间住院手术患者术前检查血小板计数值。

1.3 血小板升高定义

根据人民卫生出版社出版第六版《诊断学》定义血小板计数参考值为(100~300)×10⁹/L,本研究将血小板计数>300×10⁹/L 定义为血小板增高。血小板检测方法为取患者外周血,采用多用自动化血细胞分析仪器检测。

1.4 随访

随访截止时间为 2009 年 1 月 1 日,平均随访时间为 42.4 个月。生存时间定义为从患者最初治疗时间至死亡时间或随访截止的时间,获随访者 704 例,其中 630 例死亡,74 例生存,失访 78 例,随访率为 90.1%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,血小板和临床资料特征分析采用卡方检验,生存预后分析采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析并行 Log-rank 检验, Cox 比例风险模型分析影响生存率的因素。

2 结果

2.1 血小板增高发生率

本组 782 例胃癌患者术前血小板计数正常者(100×10⁹/L<PLT≤300×10⁹/L)共 674 例(86.2%),血小板增高患者(PLT>300×10⁹/L)共 89 例(11.4%),血小板低于正常值患者(PLT≤100×10⁹/L)共 19 例(2.4%)。高、中分化和低、未分化血小板增高患者发生率分别为 9.5% vs 12.0%(*P*>0.05);年龄>60 岁较之≤60 岁以下患者发生率分别为 7.2% vs 15.5%(*P*<0.05);I、II、III 和 IV 期患者血小板增高发生率分别是 4.4%、12.2%、11.9%和 12.2%(*P*>0.05)。

2.2 血小板计数与临床资料的关系

血小板计数增高与不增高在不同年龄、不同手术方式患者间差异有统计学意义(*P*<0.01),而在不同性别、组织分化、TNM 分期中差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.3 胃癌患者生存率分析

本组 782 例胃癌术后患者血小板未升高患者(PLT≤300×10⁹/L)与血小板增高(PLT>300×10⁹/L)患者 1、3、5 年生存率分别为 75.0% vs 52.8%(*P*<0.01)、40.1% vs 16.9%(*P*<0.01)、28.9% vs 13.5%(*P*=0.002),血小板增高患者生存率差于血小板不高患者,差异有统计学意义($\chi^2=25.253, P<0.01$),见图 1。

表 1 782 例胃癌术前患者血小板计数(PLT)与临床特征分析
Table 1 The clinical data of 782 preoperative patients with gastric cancer

临床因素	≤300×10 ⁹ /L 组	>300×10 ⁹ /L 组	χ^2	<i>P</i> 值
性别				
男	534	67	0.140	0.709
女	159	22		
年龄(岁)				
≤60	361	28	13.429	0.000
>60	332	61		
组织分化				
高、中分化	171	18	0.852	0.356
低、未分化	522	71		
临床分期				
I	65	3	4.480	0.214
II	172	24		
III	326	44		
IV	130	18		
手术方式				
R0 切除	614	48	72.969	0.000
非 R0 切除	79	41		

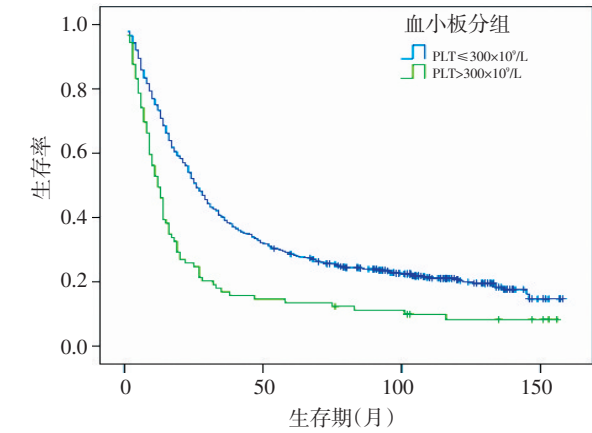


图 1 血小板升高患者与血小板正常患者生存曲线
Figure 1 Survival curves of gastric cancer patients with or without thrombocytosis

2.3.1 患者生存率单因素分析 影响该组胃癌术后患者生存的单因素分析结果示临床组织分化类型、病理分期、手术方式显著影响患者生存预后,而年龄、性别对生存期无显著影响(表 2)。

2.3.2 患者生存率多因素分析 结果显示,组织病理分化以及年龄并非胃癌患者的独立预后因素,而临床分期、手术方式及血小板计数是影响预后的独立危险因素,见表 3。

表2 782例不同临床特征胃癌患者生存率比较

Table 2 The survival rate of 782 patients with gastric cancer

临床资料		例数	生存率(%)			Log-rank	P值
			1年	3年	5年		
性别	男	601	72.00	37.90	26.80	0.000	0.995
	女	181	74.00	35.90	28.20		
年龄(岁)	≤60	389	71.20	37.50	26.70	0.017	0.897
	>60	393	73.80	37.40	27.50		
组织分化	高、中分化	189	84.10	48.70	34.40	11.403	0.001
	低、未分化	593	68.80	33.90	24.80		
临床分期	I	68	95.60	89.70	80.90	208.565	0.000
	II	196	84.20	55.10	43.40		
	III	370	73.20	29.70	17.60		
	IV	148	44.60	9.50	4.70		
手术方式	R0切除	662	77.30	41.80	30.70	87.602	0.000
	非R0切除	120	45.80	13.30	7.50		
血小板计数(×10 ⁹ /L)	≤300	693	75.00	40.10	28.90	25.253	0.000
	>300	89	52.80	16.90	13.50		

表3 782例胃癌患者生存率COX回归模型多因素分析

Table 3 The results of multivariate Cox analysis of 782 patients with gastric cancer

项目	B	SE	Wald(χ ²)	df	P	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
临床分期	0.704	0.054	170.898	1	0	2.023	1.82	2.248
组织分化	0.051	0.048	1.093	1	0.296	1.052	0.957	1.157
手术方式	0.624	0.111	31.452	1	0	1.867	1.501	2.322
血小板计数	0.374	0.126	8.804	1	0.005	1.454	1.135	1.861

3 讨论

目前越来越多的研究发现,肿瘤继发血小板增高在恶性实体肿瘤患者中有着较高的发生率,而且是不良预后的独立危险因素。国外报道,恶性肿瘤继发血小板增高在妇科恶性肿瘤中的发生率为9.5%~35%^[1];在肺癌中为6%~16%^[2,3]在肾癌中为14%~57%^[4,5]。Levin和Conley第一次报道胃癌继发血小板增高症现象,但其未对血小板增高对预后影响进一步深入分析。Ikeda等^[6]第一次分析了血小板增高与胃癌患者预后的关系,认为血小板增高是胃癌不良预后的独立因素。国内有研究报道血小板增高在胃癌患者中的发生率为10.3%~24.6%^[7,8]。在本研究782例经手术治疗的胃癌初治患者中,血小板增高发生率为11.1%,基本与国内外报道一致。血小板增高在不同组织分化、不同分期及不同性别之间均无明显差异,而在不同年龄与手术方式中血小板增高发生率存在显著性差异。虽然,血小板增高发生率与年龄存在相关性,但是在单因素及多因素分析中显示,年龄并不是影响生存的显著性因素,而选择不同手术方式患者血小板增高发生率明显具有差

异,即选择R0切除患者血小板增高发生率明显要低于非R0切除患者,这也许提示血小板增高与患者淋巴结转移情况存在一定关系。虽然,Ikeda等^[6]发现血小板增高在晚期胃癌患者中发生率要显著高于早期患者,但是在本组研究中并未得到类似结果,再进一步分析I和II期较之III和IV期之间血小板增多发生率亦无显著性差异($P>0.05$)。

本研究的单因素分析结果显示,血小板未升高的患者1、3、5年生存率高于血小板增高患者,两者有着非常显著的差异($P<0.01$)。单因素分析显示年龄与性别不是胃癌患者生存的影响因素。将单因素分析有统计学意义的因素纳入多因素分析显示,患者临床分期、手术方式以及血小板增高与否是影响胃癌患者预后的独立因素,其中血小板升高患者死亡风险增加约1.5倍(RR: 1.454, 95.0% CI: 1.135~1.861),而肿瘤病理组织分化程度在本组病例中显示其对胃癌患者生存的影响低于临床分期、手术方式以及血小板增高等因素,差异无统计学意义($\chi^2=1.093, P=0.296$)。由此可知,血小板增高是胃癌患者不良预后的独立因素,而且血小板增高可能比胃癌

组织分化更有预示作用。

血小板对恶性肿瘤预后的影响机制,目前存在两种假说,一种是恶性肿瘤实体瘤中,血小板增高的发生可能与肿瘤组织或肿瘤周围组织过度分泌细胞因子有关,是肿瘤进展所继发的表现之一,如IL-6、IL-1、血管内皮生长因子(VEGF)、巨噬细胞集落刺激因子及粒细胞巨噬细胞-集落刺激因子(GM-CSF)等细胞因子均与肿瘤患者的血小板增高有关。IL-6是一个强大的巨噬细胞生成刺激因子^[9];有研究发现,IL-6和IL-1水平在胃癌患者体内显著升高^[10];并且巨噬细胞集落刺激因子在某些肿瘤患者体内也显著增加^[11]。这些细胞因子可能是导致患者血小板增高的因素之一。另一种可能是血小板的增加加快了肿瘤细胞的生长和转移,并且对肿瘤血管生长也有促进作用。Verheul等^[12]在研究中推论并证实,活化的血小板分泌的生长因子在肿瘤的血管生成过程中起着关键的作用。血小板的活化或血小板功能的降低可导致肿瘤转移大幅减少,血小板活化有助于肿瘤的转移播散,而且能提高循环中肿瘤细胞的生存能力^[13]。血小板表面配体与瘤栓发生作用,而有利于肿瘤细胞粘附于血管内皮,进而发生转移。不仅肿瘤细胞可以分泌VEGF,激活的血小板也可以释放,研究证明肿瘤患者血中VEGF的浓聚与血小板计数高度相关^[14]。

综上所述,肿瘤患者血小板增高现象是肿瘤扩散病情进展的直接原因,还是肿瘤细胞分泌或免疫反应所致结果之一,仍需要我们对其机制进一步深入研究。但是,从本研究结果看,肿瘤继发血小板增高确实是胃癌患者不良预后的一个独立因子,其至少可以作为胃癌患者病情评估的参考之一。

参考文献

- 1 Soonthornthum T, Suraseraneeuwong V, Kengsakol K, et al. Thrombocytosis in advanced epithelial ovarian cancer[J]. J Med Assoc Thai, 2007, 90(8): 1495-1500.
- 2 Tomita M, Shimizu T, Hara M, et al. Prognostic impact of thrombocytosis in resectable non-small cell lung cancer[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008, 7(4): 613-615.
- 3 Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer[J]. Respiration, 2004, 71(2): 170-173.
- 4 Gogus C, Baltaci S, Filiz E, et al. Significance of thrombocytosis for determining prognosis in patients with localized renal cell carcinoma[J]. Urology, 2004, 63(3): 447-450.
- 5 Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2006, 175(3 Pt 1): 859-863.
- 6 Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(3): 287-291.
- 7 吕新厅,李英杰.血小板计数与胃癌分期及预后的关系[J].中国肿瘤临床,2008,35(24):1393-1394.
- 8 蒋晓婷,刘建栋,陶厚权.胃癌患者高血小板血症与预后关系的研究[J].中华普通外科杂志,2005,20(7):411-413.
- 9 van Rossum AP, Vlasveld LT, Vlasveld IN, et al. Granulocytosis and thrombocytosis in renal cell carcinoma: a pro-inflammatory cytokine response originating in the tumour[J]. Neth J Med, 2009, 67(5): 191-194.
- 10 Liu Y, Jia Z, Dong L, et al. A randomized pilot study of atractylenolide I on gastric cancer cachexia patients[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2008, 5(3): 337-344.
- 11 Ławicki S, Czygier M, Wojtukiewicz M, et al. The plasma levels and diagnostic utility of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) in patients with I and II stage of breast cancer[J]. Przegl Lek, 2009, 66(7): 365-369.
- 12 Verheul HM, Jorna AS, Hoekman K, et al. Vascular endothelial growth factor-stimulated endothelial cells promote adhesion and activation of platelets[J]. Blood, 2000, 96(13): 4216-21.
- 13 Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells[J]. Blood, 2005, 105(1): 178-185.
- 14 Kirwan CC, Byrne GJ, Kumar S, et al. Platelet release of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in patients undergoing chemotherapy for breast cancer[J]. J Angiogenesis Res, 2009, 1: 7.

(2009-06-26收稿)

(2009-10-12修回)

(邢颖校对)