

术前血小板计数对喉鳞状细胞癌患者预后评估的意义

胡艳红 赵国锋 王东海

河北省唐山市协和医院耳鼻咽喉头颈外科 063000

通信作者:王东海,Email: wdhai988@sina.com

【摘要】 目的 探讨术前血小板计数对喉鳞状细胞癌患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 286 例喉鳞状细胞癌患者的临床资料,确定血小板计数以复发及死亡为终点的最佳临界值,分析术前血小板计数对喉鳞状细胞癌患者术后复发及 5 年生存率的影响。**结果** 以复发为终点的血小板计数的最佳临界值为 $242.5 \times 10^9/L$,将患者分为血小板计数 $\geq 242.5 \times 10^9/L$ 组 ($n = 115$) 与血小板计数 $< 242.5 \times 10^9/L$ 组 ($n = 171$),经单因素分析发现,喉癌患者术后复发与年龄 ($\chi^2 = 0.005, P = 0.942$)、性别 ($\chi^2 = 0.309, P = 0.579$)、病理分化程度 ($Z = 2.858, P = 0.240$) 无关,与 T 分期 ($\chi^2 = 10.509, P = 0.001$)、淋巴结转移 ($\chi^2 = 7.297, P = 0.007$)、肿瘤原发部位 ($\chi^2 = 16.797, P < 0.001$)、术前血小板计数 ($\chi^2 = 12.081, P = 0.001$) 相关。进一步经多因素分析发现,T 分期 ($OR = 0.518, 95\% CI$ 为 $0.281 \sim 0.954, P = 0.035$)、肿瘤原发部位 ($OR = 2.371, 95\% CI$ 为 $1.283 \sim 4.382, P = 0.006$)、血小板计数 ($OR = 2.885, 95\% CI$ 为 $1.607 \sim 5.179, P < 0.001$) 是影响喉鳞状细胞癌患者术后复发的独立因素。以死亡为终点的血小板计数的最佳临界值为 $251.5 \times 10^9/L$,将患者分为血小板计数 $\geq 251.5 \times 10^9/L$ 组 ($n = 94$) 与血小板计数 $< 251.5 \times 10^9/L$ 组 ($n = 192$),经单因素分析发现,喉癌患者术后生存率与年龄 ($\chi^2 = 0.030, P = 0.863$)、性别 ($\chi^2 = 0.000, P = 0.945$)、病理分化程度 ($\chi^2 = 4.050, P = 0.133$) 无关,与 T 分期 ($\chi^2 = 41.630, P < 0.001$)、淋巴结转移 ($\chi^2 = 58.110, P < 0.001$)、肿瘤原发部位 ($\chi^2 = 36.250, P < 0.001$)、术前血小板计数 ($\chi^2 = 4.790, P = 0.029$) 相关。经多因素分析发现,T 分期 ($HR = 0.353, 95\% CI$ 为 $0.193 \sim 0.645, P = 0.001$)、肿瘤原发部位 ($HR = 2.151, 95\% CI$ 为 $1.312 \sim 3.526, P = 0.002$)、淋巴结转移 ($HR = 2.819, 95\% CI$ 为 $1.633 \sim 4.867, P < 0.001$)、血小板计数 ($HR = 1.853, 95\% CI$ 为 $1.160 \sim 2.960, P = 0.010$) 是影响喉鳞状细胞癌患者术后 5 年生存率的独立因素。Kaplan-Meier 生存分析显示血小板计数 $\geq 251.5 \times 10^9/L$ 组与血小板计数 $< 251.5 \times 10^9/L$ 组喉鳞状细胞癌患者 5 年生存率分别为 58.23% 、 67.87% ,组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.79, P = 0.029$)。**结论** 术前血小板计数水平是喉鳞状细胞癌患者术后复发和 5 年生存率的影响因素,对喉鳞状细胞癌患者预后的评估具有重要意义。

【关键词】 血小板计数; 喉肿瘤; 复发率; 生存率

基金项目:河北省科技计划(162777188)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.02.004

Clinical significance of preoperative platelet count in laryngeal squamous cell carcinoma prognosis

Hu Yanhong, Zhao Guofeng, Wang Donghai

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Tangshan Xiehe Hospital, Hebei Province, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Wang Donghai, Email: wdhai988@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of preoperative platelet (PLT) count on the prognosis of patients with laryngeal squamous cell carcinoma. **Methods** The clinical data of 286 patients with laryngeal squamous cell carcinoma were retrospectively analyzed to determine the optimal critical value of PLT count for end point of recurrence and death. The effects of preoperative PLT count on the recurrence and 5-year survival rates of patients with laryngeal squamous cell carcinoma after surgery were analyzed. **Results** The optimal critical value of PLT count for end point of recurrence was $242.5 \times 10^9/L$. The patients were divided into PLT $\geq 242.5 \times 10^9/L$ group ($n = 115$) and PLT $< 242.5 \times 10^9/L$ group ($n = 171$). Single factor analysis indicated that the recurrence was not related to age ($\chi^2 = 0.005, P = 0.942$), gender ($\chi^2 = 0.309, P = 0.579$) and pathological differentiation ($Z = 2.858, P = 0.240$), and was related to T staging ($\chi^2 = 10.509, P = 0.001$),

lymph node metastasis ($\chi^2 = 7.297, P = 0.007$), primary tumor site ($\chi^2 = 16.797, P < 0.001$) and preoperative PLT count ($\chi^2 = 12.081, P = 0.001$). Multivariate analysis indicated that T staging ($OR = 0.518, 95\% CI: 0.281-0.954, P = 0.035$), primary tumor site ($OR = 2.371, 95\% CI: 1.283-4.382, P = 0.006$), and PLT count ($OR = 2.885, 95\% CI: 1.607-5.179, P < 0.001$) were the independent factors affecting the recurrence of laryngeal squamous cell carcinoma. The optimal critical value of PLT count for end point of death was $251.5 \times 10^9/L$. The patients were divided into $PLT \geq 251.5 \times 10^9/L$ group ($n = 94$) and $PLT < 251.5 \times 10^9/L$ group ($n = 192$). Single factor analysis indicated that the 5-year survival rate was not related to age ($\chi^2 = 0.030, P = 0.863$), gender ($\chi^2 = 0.000, P = 0.945$) and pathological differentiation ($\chi^2 = 4.050, P = 0.133$), and was related to T staging ($\chi^2 = 41.630, P < 0.001$), lymph node metastasis ($\chi^2 = 58.110, P < 0.001$), primary tumor site ($\chi^2 = 36.250, P < 0.001$) and preoperative PLT count ($\chi^2 = 4.790, P = 0.029$). Multivariate analysis indicated that T staging ($HR = 0.353, 95\% CI: 0.193-0.645, P = 0.001$), primary tumor site ($HR = 2.151, 95\% CI: 1.312-3.526, P = 0.002$), lymph node metastasis ($HR = 2.819, 95\% CI: 1.633-4.867, P < 0.001$), and PLT count ($HR = 1.853, 95\% CI: 1.160-2.960, P = 0.010$) were the independent factors affecting 5-year survival rates of laryngeal squamous cell carcinoma. Kaplan-Meier survival analysis indicated that the 5-year survival rate of $PLT \geq 251.5 \times 10^9/L$ group and $PLT < 251.5 \times 10^9/L$ group were 58.23%, 67.87%, with significant difference ($\chi^2 = 4.79, P = 0.029$). **Conclusion** Preoperative PLT count is the influence factor of recurrence and 5-year survival rate of laryngeal squamous cell carcinoma patients, which has important significance to the prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma patients.

【Key words】 Platelet count; Laryngeal neoplasms; Recurrence rate; Survival rate

Fund program: Science and Technology Planning Project of Hebei Province of China (162777188)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.02.004

血小板计数的升高与多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关,在不同肿瘤类型中升高的程度有所不同^[1-6]。由于血小板计数的检测简单便捷,标准化程度高,因此通过观察该指标的变化可以反应恶性肿瘤的进展,有助于对患者病情的发展及预后进行判断。本研究通过回顾唐山市协和医院往年喉鳞状细胞癌患者的临床资料,分析血小板计数与喉鳞状细胞癌患者术后复发与死亡的关系,为临床治疗和预后评估提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2008 年 1 月 1 日到 2012 年 12 月 31 日唐山市协和医院耳鼻咽喉头颈外科收治进行手术的 286 例喉鳞状细胞癌患者资料,其中,男性 266 例,女性 20 例,年龄 < 60 岁 134 例, ≥ 60 岁 152 例。其中声门上型喉鳞状细胞癌 66 例,声门型喉鳞状细胞癌 207 例,声门下型喉鳞状细胞癌 13 例; T_1 期 107 例, T_2 期 58 例, T_3 期 82 例, T_4 期 39 例。高分化鳞状细胞癌 95 例,中分化鳞状细胞癌 145 例,低分化鳞状细胞癌 46 例。病理组织学检查证实颈部淋巴结转移 81 例,无转移者 205 例。本研究经医院伦理委员会批准,并得到所有患者及家属的知情同意。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①所有患者均在唐山市协和医院行喉鳞状细胞癌规范化手术治疗,且术后病理组织学检查

明确诊断为喉鳞状细胞癌;②所有患者均为初次手术治疗,术前未经放化疗治疗;③所有患者临床资料完整。排除标准:①合并有其他肿瘤、血液系统疾病、急慢性感染性疾病及自身免疫性疾病等;②近期使用能够引起血小板功能改变的药物。

1.3 检测方法

取患者晨起空腹静脉血约 2 ml,置于血常规检测仪上进行测定,收集血小板计数。

1.4 观察指标

记录患者的年龄、性别、T 分期、病理分化程度、颈部淋巴结转移情况、肿瘤原发部位及术前血小板计数等指标。

1.5 随访

随访采用门诊复查及电话联系的方式,记录患者术后 3 年复发情况及 5 年生存情况,随访截止时间为 2018 年 6 月 11 日,平均随访时间 70.1 个月(4 ~ 125 个月),复发时间为自手术日到复发日的时间,总生存期为从手术日到死亡日或随访截止日。失访 16 例,失访率 5.59%。

1.6 统计学分析

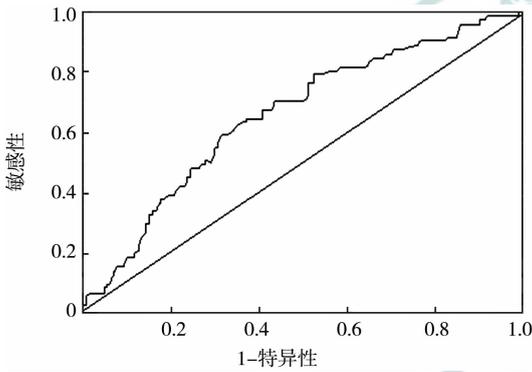
应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算最大约登指数,确定血小板的最佳临界值。计数资料采用例数表示,采用 χ^2 检验及秩和检验对肿瘤复发情况进行单因素分析,应用 logistic 回归对

肿瘤复发情况进行多因素分析。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 log-rank 检验对肿瘤患者生存情况进行单因素分析,应用 COX 风险比例模型对肿瘤患者生存情况进行多因素分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血小板计数临界值的确定

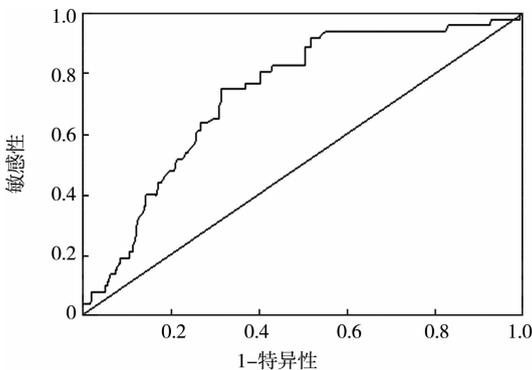
使用 ROC 曲线进行分析,约登指数 = 敏感性 + 特异性 - 1,该指数的最大值即为最佳临界值。以肿瘤复发为终点,曲线下面积值为 0.657, $P < 0.001$,具有一定的准确性,约登指数最大值为 0.276,敏感性为 64.8%,特异性为 62.8%,复发患者血小板计数的最佳临界值为 $242.5 \times 10^9/L$ 。以复发患者血小板计数最佳临界值为界,将患者分为血小板计数 $\geq 242.5 \times 10^9/L$ 组与血小板计数 $< 242.5 \times 10^9/L$ 组。见图 1。



注:ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 286 例喉鳞状细胞癌患者术后复发的 ROC 曲线图

以患者死亡为终点,曲线下面积值为 0.736, $P < 0.001$,具有一定的准确性,约登指数最大值为 0.434,敏感性为 75.0%,特异性为 68.4%,死亡最佳临界值为 $251.5 \times 10^9/L$ 。以死亡患者血小板计数最佳临界值为界,分为血小板计数 $\geq 251.5 \times 10^9/L$ 组与血小板计数 $< 251.5 \times 10^9/L$ 组。见图 2。



注:ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 2 286 例喉鳞状细胞癌患者术后总体生存率的 ROC 曲线图

2.2 286 例喉鳞状细胞癌患者术后复发相关因素的单因素分析

单因素分析显示,年龄、性别、分化程度与患者术后复发无关(均 $P > 0.05$),T 分期、淋巴结转移、肿瘤原发部位、血小板计数与喉鳞状细胞癌患者术后复发相关(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 286 例喉鳞状细胞癌患者术后复发相关因素的单因素分析

变量	复发例数 (n=71)	未复发例数 (n=215)	复发比例 (%)	χ^2/Z 值	P 值
年龄(岁)					
<60	33	101	24.62	0.005	0.942
≥ 60	38	114	25.00		
性别				0.309	0.579
男	65	201	24.44		
女	6	14	30.00		
T 分期				10.509	0.001
T ₁ + T ₂	29	135	17.68		
T ₃ + T ₄	42	80	34.43		
分化程度				2.858	0.240
高分化	18	77	18.95		
中分化	39	106	26.90		
低分化	14	32	30.43		
淋巴结转移				7.297	0.007
有	29	52	35.80		
无	42	163	20.49		
原发部位				16.797	<0.001
声门上 + 声门下	33	46	41.77		
声门	38	169	18.36		
血小板计数				12.081	0.001
$\geq 242.5 \times 10^9/L$	41	74	35.65		
$< 242.5 \times 10^9/L$	30	141	17.54		

2.3 286 例喉鳞状细胞癌患者术后 5 年生存率相关因素的单因素分析

除去失访 16 例,患者共死亡 55 例,其中死于局部复发及淋巴结转移 33 例(60.00%),远处转移 14 例(25.45%),非本病原因死亡者 8 例(14.55%)。采用 log-rank 检验比较不同组间的 5 年生存率,结果显示年龄、性别、分化程度与患者术后 5 年生存率无关(均 $P > 0.05$),T 分期、淋巴结转移、肿瘤原发部

位、血小板计数与喉鳞状细胞癌患者术后 5 年生存率相关(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 286 例喉鳞状细胞癌患者术后 5 年生存率相关因素的单因素分析

变量	总例数	生存例数	χ^2 值	P 值
年龄(岁)				
<60	134	102	0.030	0.863
≥ 60	152	113		
性别				
男	266	200	0.000	0.945
女	20	15		
T 分期				
T ₁ + T ₂	164	147	41.630	<0.001
T ₃ + T ₄	122	68		
分化程度				
高分化	95	78	4.050	0.133
中分化	145	110		
低分化	46	27		
淋巴结转移				
有	81	36	58.110	<0.001
无	205	179		
原发部位				
声门上 + 声门下	79	40	36.250	<0.001
声门	207	175		
血小板计数				
$\geq 251.5 \times 10^9/L$	94	59	4.790	0.029
$< 251.5 \times 10^9/L$	192	156		

2.4 286 例喉鳞状细胞癌患者术后复发相关因素的多因素分析
 将经单因素分析有意义的变量(T 分期、淋巴结

转移情况、肿瘤原发部位、血小板计数)采用 logistic 回归分析进行多因素分析,结果显示 T 分期、肿瘤原发部位、血小板计数均为影响喉鳞状细胞癌患者术后复发的独立因素(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.5 286 例喉鳞状细胞癌患者术后 5 年生存率相关因素的多因素分析

将经单因素分析有意义的变量(T 分期、淋巴结转移情况、肿瘤原发部位、血小板计数)进行 COX 多因素分析,结果显示 T 分期、肿瘤原发部位、淋巴结转移情况、血小板计数均为影响喉鳞状细胞癌患者术后 5 年生存率的独立因素(均 $P < 0.05$),见表 4。

2.6 高血小板计数组与低血小板计数组喉鳞状细胞癌患者 5 年生存率的比较

血小板计数 $\geq 251.5 \times 10^9/L$ 组喉鳞状细胞癌患者 94 例,5 年生存率为 58.23%;血小板计数 $< 251.5 \times 10^9/L$ 组喉鳞状细胞癌患者 192 例,5 年生存率为 67.87%,经 log-rank 检验显示,组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.79, P = 0.029$)。见图 3。

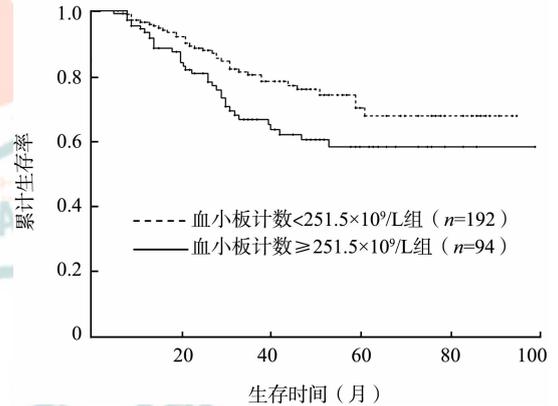


图 3 血小板计数 $\geq 251.5 \times 10^9/L$ 组与 $< 251.5 \times 10^9/L$ 组喉鳞状细胞癌患者生存曲线比较

表 3 286 例喉鳞状细胞癌患者术后复发相关因素的多因素分析

变量	回归系数	标准误	χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
T 分期	-0.658	0.312	4.449	0.518	0.281 ~ 0.954	0.035
淋巴结转移	0.531	0.323	2.696	1.700	0.902 ~ 3.202	0.101
肿瘤原发部位	0.863	0.313	7.598	2.371	1.283 ~ 4.382	0.006
血小板计数	1.059	0.299	12.589	2.885	1.607 ~ 5.179	<0.001

表 4 286 例喉鳞状细胞癌患者术后 5 年生存率相关因素的多因素分析

变量	回归系数	标准误	χ^2 值	HR 值	95% CI	P 值
T 分期	-1.041	0.307	11.461	0.353	0.193 ~ 0.645	0.001
肿瘤原发部位	0.766	0.252	9.225	2.151	1.312 ~ 3.526	0.002
淋巴结转移	1.037	0.279	13.851	2.819	1.633 ~ 4.867	<0.001
血小板计数	0.617	0.239	6.669	1.853	1.160 ~ 2.960	0.010

3 讨论

血小板是一种免疫相关性细胞,其被激活后可以参与肿瘤的局部浸润和转移。多种肿瘤患者外周血小板的升高与较差的总生存期和预后相关^[7-8]。肿瘤细胞诱导的血小板活化和血小板诱导的肿瘤生长两者形成恶性扩增循环,血小板在肿瘤细胞的增殖、转移、血管生成中发挥着重要的作用^[9]。抗血小板的治疗策略可能会打破血小板-肿瘤细胞扩增循环,并在肿瘤的发生、转移方面发挥着关键作用。有研究表明肿瘤患者外周血中血小板升高者占 16% ~ 60%^[10]。血小板影响肿瘤发生发展的机制主要有两个方面,一方面,血浆中存在整合素家族、免疫球蛋白等黏附分子的特异性配体,有利于血小板表面受体的表达;另一方面,肿瘤患者外周血血小板计数的升高可能与下列机制相关:①肿瘤细胞刺激骨髓使多功能干细胞活化,产生多种细胞生物活性物质,来促进巨核细胞集落形成,从而促使血小板生成增多^[11]。②机体免疫系统发生异常后发生血小板黏附、释放和聚集,使得免疫功能亢进,可促进血小板的损害,造成血小板出现代偿性增多。有研究表明在小鼠膀胱癌 MBT-2 细胞株和人类膀胱癌 SCaBER 细胞株表面发现了内源性血小板凝集诱导因子 Aggrus(又称为 Podoplanin)的表达,血小板表面存在的 C 型凝集素受体-2 与 Aggrus 结合,能促进血小板活化、聚集以及肿瘤进展^[12]。③恶性肿瘤细胞能够促进血小板生成素的产生,从而促进血小板的生成^[1]。④肿瘤细胞激活凝血系统产生凝血酶。⑤肿瘤细胞可以产生并释放二磷酸腺苷^[13]。

本研究喉鳞状细胞癌患者术后复发相关因素的单因素分析结果显示,T 分期、淋巴结转移、肿瘤原发部位、血小板计数均与喉鳞状细胞癌患者术后的复发相关。多因素分析结果显示 T 分期、肿瘤原发部位、血小板计数是喉鳞状细胞癌患者术后复发的独立影响因素。喉鳞状细胞癌患者术后 5 年生存率相关因素的单因素分析发现,T 分期、淋巴结转移、肿瘤原发部位、血小板计数均与喉鳞状细胞癌患者术后 5 年生存率相关。多因素分析发现,T 分期、淋巴结转移情况、肿瘤原发部位、血小板计数是喉鳞状细胞癌患者术后 5 年生存率的独立影响因素。生存曲线分析发现,血小板计数 $\geq 251.5 \times 10^9/L$ 组与血小板计数 $< 242.5 \times 10^9/L$ 组患者的 5 年生存率差异有统计学意义,因此血小板计数是影响喉鳞状细胞癌患者术后生存率的重要因素。

综上所述,术前血小板计数是影响喉鳞状细胞癌患者预后的重要因素。因此,术前血小板计数的检测

对喉鳞状细胞癌患者预后的评估具有重要的临床意义。本研究样本例数尚且有限,需要设计严谨、大样本、多中心、随机对照的实验进行深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(7): 610-618. DOI: 10.1056/NEJMoa1110352.
- [2] 洪进,毛艳,陈小松,等. 血小板和淋巴细胞计数对乳腺癌患者预后的预测价值[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2016, 36(3): 369-374. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2016.03.011.
- [3] 陈鹏程,毛伟敏. 初治非小细胞肺癌患者血小板增高与临床病理及预后的关系[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(12): 999-1005. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.12.B007.
- [4] 张翔,庄瑞. 血小板分布宽度对鼻咽癌患者预后的影响[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2018, 45(5): 257-261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2018.05.001.
- [5] Zhu X, Cao Y, Lu P, et al. Evaluation of platelet indices as diagnostic biomarkers for colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11814. DOI: 10.1038/s41598-018-29293-x.
- [6] 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. DOI: 10.1007/s00268-018-4527-8.
- [7] Kim HJ, Choi GS, Park JS, et al. Clinical significance of thrombocytosis before preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: predicting pathologic tumor response and oncologic outcome[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(2): 513-519. DOI: 10.1245/s10434-014-3988-8.
- [8] Voutsadakis IA. Thrombocytosis as a prognostic marker in gastrointestinal cancers[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2014, 6(2): 34-40. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i2.34.
- [9] 陈罗军,田景媛,李娜,等. 血小板在促进肿瘤进展中的作用[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2018, 45(2): 103-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2018.02.010.
- [10] Kandemir EG, Mayadagli A, Karagoz B, et al. Prognostic significance of thrombocytosis in node-negative colon cancer[J]. *J Int Med Res*, 2005, 33(2): 228-235. DOI: 10.1177/147323000503300211.
- [11] 潘峰,任建国,周传文,等. 胃癌组织血小板衍化内皮细胞生长因子、环氧化酶 2 的表达与血管生成和细胞凋亡的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2004(6): 14-18. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2004.06.003.
- [12] Takagi S, Oh-hara T, Sato S, et al. Expression of Aggrus/podoplanin in bladder cancer and its role in pulmonary metastasis[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(11): 2605-2614. DOI: 10.1002/ijc.28602.
- [13] Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 157: 112-119. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.005.

(收稿日期:2018-06-21 修回日期:2018-08-19)

(本文编辑:颜建华)