

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.017

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.017

血小板计数及纤维蛋白原水平与卵巢上皮性癌临床病理因素的相关性及其对预后的影响

罗苏亚¹, 蒋欣²

(1. 江苏省连云港中医药高等职业技术学校微生物与免疫病理教研室, 江苏 连云港 222007;
2. 江苏省连云港妇幼保健院病理科, 江苏 连云港 222000)

[摘要] 目的: 研究血小板计数及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平与卵巢上皮性癌临床病理因素之间的相关性及其对预后的影响。方法: 选取2012年6月至2016年6月在连云港妇幼保健院住院手术的卵巢上皮性肿瘤患者297例, 其中卵巢上皮性癌患者137例, 卵巢上皮性良性肿瘤患者160例作为对照。回顾性分析卵巢上皮性癌患者的临床病理资料以及良性肿瘤患者的年龄、术前血常规、凝血功能, 术后病理资料等。计算血小板及FIB增多在卵巢良恶性肿瘤中的发生率, 以及其与卵巢上皮性癌患者临床病理因素之间的相关性; 所有卵巢上皮性癌患者随访至2017年6月, 计算其总生存期(overall survival, OS)及无进展生存期(progress-free survival, PFS), 分析血小板及FIB增多与其预后的关系。结果: 卵巢上皮性癌患者血小板及FIB含量显著高于卵巢良性肿瘤患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。FIGO手术-病理分期越晚、分化程度越低、腹水量越多、术后残留肿瘤越大、术前CA125水平越高、术前肿瘤体积越小的患者合并血小板增多的发生率越高($P < 0.05$); FIB增多与FIGO手术-病理分期、腹水量、术后残留肿瘤大小及术前CA125水平有一定的相关性($P < 0.05$)。血小板增多是卵巢上皮性癌患者PFS的独立不良预后因子($P < 0.05$)。FIB增多与卵巢上皮性癌患者的预后无相关性。结论: 血小板及FIB增多是卵巢上皮性癌常见现象之一, 这可能与肿瘤的侵袭、转移相关; 血小板增多是卵巢上皮性癌不良预后的危险因子。

[关键词] 血小板增多; 纤维蛋白原; 卵巢上皮性癌; 预后

Prevalence and prognostic value of platelets and fibrinogen in preoperative patients with epithelial ovarian cancer

LUO Suya¹, JIANG Xin²

(1. Department of Microbiology and Immunopathology, Lianyungang Higher Vocational Technical College of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang Jiangsu 222007; 2. Department of Pathology, Lianyungang Women and Children Healthcare Hospital, Lianyungang Jiangsu 222000, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the prevalence and prognostic value of platelets and fibrinogen in preoperative patients with epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods:** This study enrolled 297 patients with epithelial

收稿日期 (Date of reception): 2017-06-12

通信作者 (Corresponding author): 罗苏亚, Email: jsluasuya@126.com

ovarian tumor admitted to our hospital from June 2012 to June 2016 who underwent operative therapy, among which 137 patients were malignance as the experimental group and 160 were benign as the control group. We retrospectively collected the basic information of EOC, including age, preoperative laboratory tests (blood routine, coagulation function and CA-125), the volume of ascites and tumor size measured during the surgery, postoperative pathologic records, and analyzed the correlation between thrombocytosis and high fibrinogen with clinical pathologic factors by evaluating the incidence of thrombocytosis and high fibrinogen. All patients diagnosed with EOC were followed to June 2017, the overall survival (OS) and progression free survival (PFS) were calculated, and the relationship between thrombocytosis and high fibrinogen and prognosis was analyzed. **Results:** The content of platelets and fibrinogen in patients with EOC was significantly higher than that in patients with benign ovarian tumors ($P<0.05$). International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) pathological stage is later, the lower the degree of differentiation, the amount of ascites, more postoperative residual tumor size, preoperative CA125 level, preoperative tumor volume smaller in patients with thrombocytosis rate was higher ($P<0.05$); fibrinogen increased with FIGO pathological stage, ascites the amount of postoperative residual correlated with tumor size and preoperative CA125 level ($P<0.05$). Thrombocytosis is an independent prognostic factor for progression free survival in patients with epithelial ovarian cancer ($P<0.05$). There is no correlation between fibrinogen and prognosis in patients with epithelial ovarian cancer. **Conclusion:** Thrombocytosis and high fibrinogen are prevalent in patients with EOC, which may owe to the invasion and metastasis of cancer. Thrombocytosis is an unfavorable prognostic factor of survival in patients with EOC.

Keywords thrombocytosis; fibrinogen; epithelial ovarian cancer; prognosis

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是女性生殖器官三大恶性肿瘤之一,虽发病率不是最高,但却是致死率最高的妇科恶性肿瘤。卵巢上皮性癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是最常见的卵巢恶性肿瘤,占卵巢恶性肿瘤的85%~90%。由于发病隐匿,进展迅速,加之缺乏特异性的早期诊断方法,70%的患者发现时多已为晚期(III/IV期),5年生存率仅为25%~40%^[1-2]。既往研究^[3]结果提示血小板增多及血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)的升高可能与OC的不良生物学行为有关。在妇科恶性肿瘤中,OC、外阴癌、宫颈癌和子宫内膜癌也曾被报道与血小板增多有相关性。本研究分析整理国内外相关文献,结合对连云港妇幼保健院妇科住院初次手术治疗的EOC及卵巢上皮性良性肿瘤患者临床资料,探讨血小板及FIB增多在上皮性卵巢良、恶性肿瘤间的发生率;研究术前血小板及FIB增多与EOC患者各临床病理因素之间的相关性及其对预后的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2012年6月至2016年6月在连云港妇幼保健院妇科住院手术治疗的EOC患者共137例。

排除部分合并症患者,如:合并有其他器官恶性肿瘤、近期内全身感染性疾病、血液系统疾病、风湿免疫疾病、近半年心脑血管疾病、近期口服抗凝药物或抗血小板药物、产后半年、长期口服避孕药等影响血小板水平和FIB含量的因素;排除EOC患者术前行新辅助化疗的患者;排除与OC无关的其他疾病导致死亡的患者。选取同期入院手术的160例卵巢上皮性良性肿瘤患者作为对照,上皮性良性肿瘤患者按照肿瘤大小、年龄(卵巢功能)、发病前状态(是否有肿瘤扭转卵巢坏死)分别行卵巢囊肿剥除术(育龄期女性,单发囊肿、易于剥除,术前未发生扭转等)或患侧附件切除术(绝经期女性,多发囊肿、不易剥除,囊肿发生扭转)。术后病理证实均为卵巢上皮性良性肿瘤。同样排除合并有内科重大疾病影响血小板及FIB含量的情况。137例EOC患者年龄18~82(55.26±9.24)岁;卵巢上皮性良性肿瘤患者年龄17~75(52.630±11.42)岁。两组年龄构成差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经连云港妇幼保健院伦理委员会批准,患者签署知情通知书。

1.2 方法

1.2.1 临床分期分级标准

按照2009年国际妇产科联盟(International

Federation of Gynecologic and Obstetrics, FIGO) 标准分为早期病例(I期和II期), 晚期病例(III期和IV期); 组织学类型: 浆液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、子宫内膜样腺癌、透明细胞癌及其他(混合型上皮癌、癌肉瘤、Brenner瘤及未分化癌)。良性肿瘤病理类型: 浆液性囊腺瘤、黏液性囊腺瘤。按照世界卫生组织WHO分级系统分为高分化(I级), 中-低分化(II+III级)。

1.2.2 定义

本研究将血小板增多定义为 $PLT \geq 300 \times 10^9/L$; FIB增多定义为 $FIB \geq 4 g/L$; 腹水量 $\geq 500 mL$ 作为大量腹水的标准; 术前肿瘤平均直径 $\geq 8 cm$ 为巨块型肿瘤; 术后残留肿瘤直径 $\leq 1 cm$ 作为满意减瘤术的标准; 连云港妇幼保健院CA125正常值为 $<35 IU/mL$, 统计显示在137例患者中仅4名患者术前CA125水平在正常范围, 且均为透明细胞癌早期患者, 故本研究中将CA125界限划分为 $<200 IU/mL$, $200\sim 499 IU/mL$, $500\sim 999 IU/mL$ 以及 $\geq 1000 IU/mL$ 4段进行研究。

1.2.3 随访

通过电话和门诊随访获取患者总生存期(overall survival, OS)及无进展生存期(progression free survival, PFS)。生存期以月为计算单位, OS定义为手术日起至患者因疾病死亡的日期或随访截止日期(患者未死亡)。PFS定义为手术日起至疾病出现进展(复发)的日期或随访截至日期(截至随访日期疾病未出现进展或复发)。

1.3 统计学处理

统计分析采用SPSS19.0统计软件, 计量资料比较采用 t 检验, 计数资料分析采用 χ^2 检验或

Fisher's精确检验, 多因素分析采用logistic回归分析; 用Kaplan-Meier方法计算生存率并绘制生存曲线, 采用log-rank检验进行生存率的比较; 用Cox风险比例模型进行预后多因素分析, 以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板及 FIB 含量与卵巢良恶性肿瘤间的关系

在137例EOC中, PLT增多54例(39.40%); 160例卵巢上皮性良性肿瘤中, PLT增多14例(8.75%), 两组差异有统计学意义($\chi^2=22.46$, $P<0.01$; 表1)。EOC中FIB增多49例(35.8%), 卵巢上皮性良性肿瘤FIB增多11例(6.88%), 两组差异有统计学意义($\chi^2=24.18$, $P<0.01$)。

2.2 PLT 与 EOC 临床病理因素的关系

本研究中年龄不是影响血小板增多的相关因素(表2)。血小板增多与肿瘤FIGO分期有相关性, 分期越晚, 血小板增多的发生概率越大。中-低分化程度的EOC合并PLT增多的比例明显升高。有大量腹水的EOC患者合并血小板增多的现象更为常见。肿瘤体积越小的患者, 血小板增多发生概率越高。术前肿瘤大小与血小板水平呈负相关。术前合并血小板增多的患者, 手术可能较为困难, 术后残留肿瘤面积更大。术前血小板增多可作为是否可进行满意减瘤术的评估指标。合并PLT增多的EOC患者CA125水平越高, 两者呈正相关性。EOC病理类型与血小板计数水平没有相关性。仅有手术-病理分期、残留肿瘤大小、术前CA125水平与血小板增多具有独立相关性(表3)。

表1 卵巢良恶性肿瘤中血小板与纤维蛋白原发生率的对比

Table 1 Comparison of the incidence of platelets and fibrinogen in benign and malignant ovarian tumors

| 指标 | 卵巢上皮性癌 | 卵巢良性肿瘤 | χ^2 | P |
|--------------------------|-----------|-------------|----------|-------|
| PLT | | | 22.46 | <0.01 |
| $\geq 300 \times 10^9/L$ | 54 (39.4) | 14 (8.75) | | |
| $<300 \times 10^9/L$ | 83 (60.6) | 146 (91.25) | | |
| FIB/(g·L ⁻¹) | | | 24.18 | <0.01 |
| ≥ 4 | 49 (35.8) | 11 (6.88) | | |
| <4 | 88 (64.2) | 149 (93.12) | | |

表2 PLT与卵巢上皮性癌临床病理因素的关系

Table 2 Relationship between PLT and clinicopathological factors in epithelial ovarian cancer

| 临床病理因素 | n | PLT/[例(%)] | | χ^2 | P |
|--------------------------------|-----|---------------------------|---------------------------|----------|-------|
| | | <300 × 10 ⁹ /L | ≥300 × 10 ⁹ /L | | |
| 年龄/岁 | | | | 0.81 | 0.381 |
| ≥55 | 80 | 51 (63.7) | 29 (36.3) | | |
| <55 | 57 | 32 (56.1) | 25 (43.9) | | |
| 手术-病理分期 | | | | 10.69 | 0.001 |
| 早期(I+II) | 48 | 38 (79.2) | 10 (20.8) | | |
| 晚期(III+IV) | 89 | 45 (50.6) | 44 (49.4) | | |
| 组织分化 | | | | 3.92 | 0.035 |
| 高分化 | 52 | 37 (71.2) | 15 (28.8) | | |
| 中-低分化 | 85 | 46 (54.1) | 39 (45.9) | | |
| 腹水量/mL | | | | 21.14 | <0.01 |
| ≥500 | 56 | 21 (37.5) | 35 (62.5) | | |
| <500 | 81 | 62 (76.5) | 19 (23.5) | | |
| 肿瘤大小/cm | | | | 8.22 | 0.016 |
| ≥8 | 69 | 50 (72.5) | 19 (27.5) | | |
| <8 | 66 | 32 (48.5) | 34 (51.5) | | |
| 残留肿瘤直径/cm | | | | 12.41 | <0.01 |
| ≤1 | 86 | 62 (72.1) | 24 (27.9) | | |
| >1 | 51 | 21 (41.2) | 30 (58.8) | | |
| CA125水平/(IU·mL ⁻¹) | | | | 23.37 | <0.01 |
| <200 | 41 | 35 (85.4) | 6 (14.6) | | |
| 200~499 | 27 | 19 (70.4) | 8 (29.6) | | |
| 500~999 | 27 | 14 (51.9) | 13 (48.1) | | |
| ≥1 000 | 42 | 15 (35.7) | 27 (64.3) | | |
| 组织类型 | | | | — | 0.508 |
| 浆液性癌 | 103 | 60 (58.3) | 43 (41.7) | | |
| 黏液性癌 | 5 | 4 (80.0) | 1 (20.0) | | |
| 子宫内膜样癌 | 7 | 4 (57.1) | 3 (42.9) | | |
| 透明细胞癌 | 11 | 9 (81.8) | 2 (18.2) | | |
| 其他 | 11 | 6 (54.5) | 5 (45.5) | | |

表3 卵巢上皮性癌各相关因素与血小板增多的logistic回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of related factors and thrombocytosis in epithelial ovarian cancer

| 变量 | B | S.E | Wals | df | Sig | Exp(B) | Exp(B) 95.0%CI | |
|-----------------------------|--------|-------|-------|----|-------|--------|----------------|-------|
| | | | | | | | 下限 | 上限 |
| FIGO分期 | 1.158 | 0.418 | 7.664 | 1 | 0.006 | 3.183 | 1.402 | 7.225 |
| 组织分化 | 1.140 | 0.479 | 3.086 | 1 | 0.069 | 1.869 | 0.340 | 2.222 |
| 肿瘤大小 | -0.824 | 0.422 | 3.811 | 1 | 0.051 | 0.439 | 0.192 | 1.003 |
| 残留肿瘤 | 0.935 | 0.403 | 5.379 | 1 | 0.020 | 2.547 | 1.156 | 5.613 |
| 腹水量 | 0.262 | 0.608 | 0.183 | 1 | 0.667 | 1.770 | 0.234 | 2.536 |
| CA125水平 (1 000 IU/mL为界值) | 1.100 | 0.538 | 4.173 | 1 | 0.041 | 3.003 | 1.046 | 8.625 |

2.3 FIB与EOC临床病理因素的关系

本研究中年龄不是影响FIB含量的相关因素(表4)。FIGO分期越晚合并FIB增多的发生率越高。FIB增多与肿瘤组织分化程度没有明显相关性。腹水量越多的EOC患者合并FIB升高现象更常见。肿瘤大小与FIB含量无明显相关性。术前FIB含量与是否能达到满意减瘤术之间存在相关性,术前FIB升高预示满意减瘤术较困难。合并FIB增多的EOC患者CA125水平越高,两者呈正相关性。EOC病理类型与FIB含量没有相关性。腹水量及术后残留肿瘤大小与FIB增多有独立相关性(表5)。

2.4 血小板及纤维蛋白增多对EOC患者预后的影响

对137例EOC患者进行门诊及电话随访至2017年6月,随访时间6~96个月。截至随访日期,137例患者中有56例(40.9%)死亡,最短生存期为术后6个月。PLT正常组与PLT增多组进行log-rank检验,血小板增多组患者比血小板正常组患者的OS及PFS均明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.05$,表6)。术前FIB正常组与术前FIB增多组进行log-rank检验,FIB增多组与正常组相比,患者的OS及PFS差异均无统计学意义($P > 0.05$)。FIB增多不是EOC不良预后的危险因素($P > 0.05$)。

表4 FIB与卵巢上皮性癌临床病理因素的关系

Table 4 Relationship between FIB and clinicopathological factors in epithelial ovarian cancer

| 临床病理参数 | 病例 | FIB <4 g | FIB ≥4 g | χ^2 | P |
|--------------------------------|-----|-----------|-----------|----------|-------|
| 年龄/岁 | | | | 3.79 | 0.70 |
| ≥55 | 80 | 46 (57.5) | 34 (42.5) | | |
| <55 | 57 | 42 (73.7) | 15 (26.3) | | |
| 手术-病理分期 | | | | | |
| 早期(I+II) | 48 | 41 (85.4) | 7 (14.6) | | |
| 晚期(III+IV) | 89 | 47 (52.8) | 47 (52.8) | | |
| 组织分化 | | | | 2.85 | 0.07 |
| 高分化 | 52 | 47 (52.8) | 47 (52.8) | | |
| 中-低分化 | 85 | 47 (52.8) | 47 (52.8) | | |
| 腹水量/mL | | | | 25.66 | <0.01 |
| ≥500 | 56 | 22 (39.3) | 34 (60.7) | | |
| <500 | 81 | 66 (81.5) | 15 (18.5) | | |
| 肿瘤大小/cm | | | | 5.73 | 0.57 |
| ≥8 | 69 | 49 (71.0) | 20 (29.0) | | |
| <8 | 66 | 39 (59.1) | 27 (40.9) | | |
| 残留肿瘤直径/cm | | | | 18.80 | <0.01 |
| ≤1 | 86 | 67 (77.9) | 19 (22.1) | | |
| >1 | 51 | 21 (41.2) | 30 (58.8) | | |
| CA125水平/(IU·mL ⁻¹) | | | | 20.94 | <0.01 |
| <200 | 41 | 34 (82.9) | 7 (17.1) | | |
| 200~499 | 27 | 22 (81.5) | 5 (18.5) | | |
| 500~999 | 27 | 15 (55.6) | 12 (44.4) | | |
| ≥1 000 | 42 | 17 (40.5) | 25 (59.5) | | |
| 组织类型 | | | | — | 0.49 |
| 浆液性癌 | 103 | 67 (65.0) | 36 (35.0) | | |
| 黏液性癌 | 5 | 3 (60.0) | 2 (40.0) | | |
| 子宫内膜样癌 | 7 | 4 (57.1) | 3 (42.9) | | |
| 透明细胞癌 | 11 | 9 (81.8) | 2 (18.2) | | |
| 其他 | 11 | 5 (45.5) | 6 (54.5) | | |

表5 卵巢上皮性癌各相关因素与纤维蛋白原增多的logistic回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of related factors and fibrinogen in epithelial ovarian cancer

| 因素 | B | S.E | Wals | df | Sig | Exp(B) | Exp(B) 95.0%CI | |
|-----------------------------|-------|-------|--------|----|-------|--------|----------------|--------|
| | | | | | | | 下限 | 上限 |
| FIGO分期 | 0.669 | 0.646 | 1.073 | 1 | 0.300 | 1.953 | 0.550 | 6.930 |
| 组织分化 | 1.227 | 0.482 | 6.467 | 1 | 0.011 | 3.410 | 1.325 | 8.777 |
| 腹水量 | 1.600 | 0.467 | 11.753 | 1 | 0.001 | 4.953 | 1.984 | 12.363 |
| CA125水平 (1 000 IU/mL为界值) | 0.230 | 0.591 | 0.152 | 1 | 0.697 | 1.259 | 0.395 | 4.011 |

表6 血小板及纤维蛋白增多对卵巢上皮性癌患者预后的影响

Table 6 Prognostic significance of platelet and fibrin in patients with epithelial ovarian cancer

| 组别 | 死亡数/[例(%)] | OS/月 | PFS/月 | 不详例数 |
|----------|------------|----------------------|----------------------|------|
| PLT正常组 | 26 (31.3) | 71.3 (62.168~77.488) | 67.7 (60.092~75.403) | 13 |
| PLT增多组 | 30 (55.6) | 49.5 (41.726~57.308) | 35.8 (28.497~43.131) | 3 |
| 术前FIB正常组 | 34 (38.6) | 67.7 (58.122~73.363) | 62.8 (54.268~71.314) | 13 |
| 术前FIB增多组 | 22 (44.9) | 58.1 (49.220~67.070) | 41.9 (34.176~49.592) | 3 |

3 讨论

卵巢恶性肿瘤(ovarian cancer, OC)是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一, 尽管发病率低于宫颈癌和宫体癌, 但病死率位居第一。根据组织学分类卵巢恶性肿瘤主要分为EOC、卵巢恶性生殖细胞肿瘤和卵巢恶性性索间质肿瘤。EOC起源于卵巢表面上皮及其下间质, 占卵巢原发性恶性肿瘤的85%~90%。由于卵巢位于盆腔深部, 发病早期缺乏特异性症状和体征, 而且缺乏有效的筛查手段, 难以早期发现和诊断, 确诊时70%患者已为晚期, 多发生远处播散转移, 预后较差。因此, 国内外学者一方面致力于研究更具有灵敏度及特异性的筛查手段, 另一方面再积极寻找新的治疗方案。在临床工作中人们注意到OC患者特别是晚期患者常常伴有血小板计数升高及凝血功能的异常。徐锋等^[4]对OC与凝血功能的四项指标, 即PT, TT, APTT, FIB, 以及PLT之间关系的研究发现OC患者的PLT, FIB水平明显高于卵巢良性肿瘤患者, 差异有统计学意义; 而PT, APTT, TT与卵巢良性肿瘤相比差异无统计学意义。也有学者^[5]对PLT, FIB及D-二聚体与EOC的关系进行研究, 结果显示3个因素均与EOC的分期、残留肿瘤大小及预后相关, 3个指标中有2个以上指标升高者其预后更差。国内外^[6-7]近年来对OC与血小板增多之间的关系逐渐重视, 血小板增多被认为是

一种副瘤综合征。有关FIB与OC关系的报道相对较少, 且观点尚不统一, 大部分观点认为FIB升高与OC的临床病理及预后具有相关性^[8], 也有持不同意见者^[9]。故本研究选取PLT及FIB与EOC的关系进行研究。由于本研究为回顾性临床分析, 我院既往OC患者术前检查中较少进行D-二聚体的检测, 病例不足, 本次暂未统计。

本研究将血小板增多定义为 $\geq 300 \times 10^9/L$; FIB正常人体含量为2~4 g/L, 本研究将FIB增多定义为 ≥ 4 g/L。本研究显示EOC伴血小板增多的发生率为39.40%, 卵巢上皮性良性肿瘤合并血小板增多发生率为8.75%, 差异有统计学意义。卵巢上皮性良、恶性肿瘤合并FIB增多的发生率分别为6.88%和35.8%, 差异亦有统计学意义。至于恶性肿瘤引起血小板及FIB增多的机制, 目前尚不明确。血浆FIB是一种大分子球蛋白, 是人体中含量最多的凝血因子, 又被称为凝血因子I。正常人血浆中FIB含量2~4 g/L, 半衰期72~96 h, 由肝合成和分泌, 随血液循环进入人体各脏器。生理功能主要是直接参与人体内的凝血过程, 其次还参与细胞的黏附、增殖和分化。恶性肿瘤引起FIB增多的可能机制: 肿瘤细胞在血循环中与内皮细胞、血小板发生相互作用, 释放活性物质使血小板被激活, 血小板激活时其 α 颗粒含有的FIB被释放入血, 参与肿瘤的转移; 恶性肿瘤细胞释放血管生成因子, 促进肿瘤血供丰富, 易形成栓子, 诱发

纤溶亢进产生过多的FIB降解产物(FDP), 反馈性刺激FIB的产生; 纤溶亢进导致机体代偿性合成增多; 肿瘤细胞可直接刺激肝细胞合成FIB^[10]。恶性肿瘤细胞可引起血小板及FIB增多, 反过来, 血小板及FIB的升高也应该与肿瘤的增殖、转移有关。

有关血小板对肿瘤细胞的增殖、转移的可能机制如下: 血液循环中的肿瘤细胞与血小板形成血小板-肿瘤细胞复合体, 可免受体内免疫系统的攻击; 血小板促进肿瘤细胞与血管内皮细胞的粘附聚集, 利于肿瘤细胞游走至血管外; 血小板释放多种生物活性物质促进肿瘤新生血管的生成。同时肿瘤患者体内FIB及FIB降解产物的增多促进血小板与肿瘤细胞的黏附作用。可见在肿瘤增殖、转移方面, 血小板及FIB具有相互促进的作用。Holmes等^[11]及Cho等^[12]的动物研究证明血小板有促进肿瘤细胞增殖及转移的作用。Gungor等^[13]对292例EOC患者进行研究, 结果显示292例患者伴有血小板增多($\geq 400 \times 10^9/L$)124例(42.5%), 合并血小板增多的患者术前CA125水平越高、手术病理分期越晚、组织分级越高, PFS及OS越短。本研究中血小板与EOC临床病理因素的相关性分析, 结果与相关报道相似。血小板及FIB增多与EOC的FIGO手术-病理分期、组织分化程度、术前CA125水平、腹水量及术后残留肿瘤大小相关, 差异有统计学意义。FIGO分期越晚、术前CA125水平越高、腹水量越多、术后残留肿瘤直径越大的患者出现血小板及FIB增多的概率越大。术前肿瘤体积大小与血小板增多呈负相关, 与FIB含量没有相关性, 即肿瘤体积越小的患者血小板增多现象越常见, 这可能与EOC的起源相关, 目前认为卵巢肿瘤根据其来源不同分为两类, 一类发病类似于结肠癌由腺瘤-腺癌的发病过程, 具有明确的癌前病变, 在前期肿瘤体积已较大, 但病情发展缓慢, 在诊断及手术时虽然肿瘤体积较大, 但发病部位较局限, 大多没有远处转移, 若手术能完整切除, 预后较好; 另一类则由卵巢上皮、包涵囊肿或输卵管上皮发展而来, 病情发展迅速, 病程早期多发生远处转移, 虽然诊断及手术时肿瘤体积较小, 但病灶分散, 手术完整切除较为困难。CA125是肿瘤细胞释放的一种糖蛋白, 可反映EOC的病情变化, 其作为OC的重要监测指标, 与肿瘤负荷及疾病进展相关^[14-15]。本研究中多因素logistic回归分析显示: FIGO分期、残留肿瘤直径、术前CA125水平与血小板增多具有独立相关性。这一结果也提示血小板增多可辅助CA125作为OC诊断、病情监测和评估复发及预后的重要参考指标。

FIGO分期越晚、术前CA125水平越高的EOC患者常合并血小板增多, 这类患者在初步诊断时多已发生多脏器远处转移, 导致初次手术不能达到满意减瘤, 残留肿瘤直径大, 预后不佳。FIB增多与残留肿瘤大小及腹水量具有独立相关性, 而与FIGO分期、组织分化程度等不具有独立相关性。这说明FIB增高可能是恶性肿瘤其他因素引起的继发性改变, 而非原发性升高。至于其中的机制, 尚需进一步研究证实。

综上所述, EOC患者血小板及FIB含量显著高于卵巢良性肿瘤患者。FIGO手术-病理分期越晚、分化程度越低、腹水量越多、术后残留肿瘤越大、术前CA125水平越高、术前肿瘤体积越小的患者合并血小板增多的发生率越高; FIB增多与FIGO手术-病理分期、腹水量、术后残留肿瘤大小及术前CA125水平有一定的相关性。血小板增多是EOC患者PFS的独立不良预后因子。FIB增多与EOC患者的预后没有相关性。

参考文献

1. 苏节, 李力. 卵巢上皮性癌干细胞及其靶向治疗的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(5): 394-396.
SU Jie, LI Li. Research progress of ovarian epithelial stem cells and its targeted therapy[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016, 51(5): 394-396.
2. 张琛, 李艺, 崔恒. 卵巢上皮性癌2013年FIGO新分期变化的分析[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 957-960.
ZHANG Chen, LI Yi, CUI Heng. Analysis of the new stage changes of ovarian epithelial carcinoma in 2013 FIGO[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 50(12): 957-960.
3. Stravodimou A, Voutsadakis IA. Pretreatment thrombocytosis as a prognostic factor in metastatic breast cancer[J]. Int J Breast Cancer, 2013, 2013: 289563.
4. 徐锋, 陈德东, 陈艳. 卵巢癌与凝血功能变化的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(10): 1215-1216.
XU Feng, CHEN Dedong, CHEN Yan. Correlation analysis of ovarian cancer and changes of blood coagulation function[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2012, 9(10): 1215-1216.
5. Man YN, Wang YN, Hao J, et al. Pretreatment plasma D-dimer, fibrinogen, and platelet levels significantly impact prognosis in patients with epithelial ovarian cancer independently of venous thromboembolism[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(1): 24-32.
6. Atacag T. Diagnostic value of thrombocytosis and high CA 125 level in women with adnexal masses[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2012, 33(5):

- 517-520.
7. 陶洁, 陈慧慧, 吴悦茜, 等. 血小板增多与上皮性卵巢癌临床病理及生存预后的相关性研究[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(6): 463-467.
TAO Jie, CHEN Huihui, WU Yueqian, et al. The association of thrombocytosis and clinicopathologic factors and overall survival among epithelial ovarian cancer[J]. Current Advances In Obstetrics and Gynecology, 2014, 23(6): 463-467.
 8. Qiu J, Yu Y, Fu Y, et al. Preoperative plasma fibrinogen, platelet count and prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2012, 38(4): 651-657.
 9. 乔志伟, 张静, 王纯雁. 外周血血小板计数及纤维蛋白原含量在上皮性卵巢癌诊治中的意义[J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(3): 208-212.
QIAO Zhiwei, ZHANG Jing, WANG Chunyan. Significance of peripheral blood platelet count and the content of plasma fibrinogen (FIB) in the diagnosis and treatment of epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Oncology, 2014, 20(3): 208-212.
 10. 刘春花, 巩平, 杨杰. 肺癌患者外周血中循环肿瘤细胞与D-二聚体纤维蛋白原及血小板的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(5): 368-371.
LIU Chunhua, GONG Ping, YANG Jie. Relationship between circulating tumor cells and coagulation factors in primary lung cancer patients[J]. Chinese Journal of Oncology, 2016, 38(5): 368-371.
 11. Holmes CE, Levis JE, Ornstein DL. Activated platelets enhance ovarian cancer cell invasion in a cellular model of metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(7): 653-661.
 12. Cho MS, Bottsford-Miller J, Vasquez HG, et al. Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells[J]. Blood, 2012, 120(24): 4869-4872.
 13. Gungor T, Kanat-Pektas M, Sucak A, et al. The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors[J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 279(1): 53-56.
 14. Karam AK, Karlan BY. Ovarian cancer: the duplicity of CA125 measurement[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(6): 335-339.
 15. Lokshin AE. The quest for ovarian cancer screening biomarkers: are we on the right road?[J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(Suppl 1): S35-S40.

本文引用: 罗苏亚, 蒋欣. 血小板计数及纤维蛋白原水平与卵巢上皮性癌临床病理因素的相关性及其对预后的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1866-1873. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.017

Cite this article as: LUO Suya, JIANG Xin. Prevalence and prognostic value of platelets and fibrinogen in preoperative patients with epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(9): 1866-1873. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.017