

## 위암 환자에 있어 혈소판 증가증의 예후적 중요성

한양대학교병원 일반외과

권 성 준

### Prognostic Significance of Thrombocytosis in Gastric Cancer Patients

Sung Joon Kwon, M.D.

**Purpose:** In patients with malignancies, thrombocytosis has been related to the disease stage and survival rate. In this study, special interest was directed to the possible prognostic significance of the platelet counts at diagnosis in patients with gastric cancer.

**Methods:** Three hundred and sixty-one patients with histologically confirmed gastric cancer who were underwent surgery at the Department of Surgery, Hanyang University Hospital, between January 1994 and December 1998 were reviewed. The relationship between the platelet count (PLT:  $10^9/L$ ), the total WBC count ( $10^9/L$ ), the hemoglobin concentration (Hb; g/mL), the serum albumin (g/liter), the disease progression, and the survival rate of the patients were investigated.

**Results:** Thrombocytosis (PLT greater than 400) was present in 29 patients (8.0%) and anemia (Hb less than 12) was present in 130 patients (36.0%). The mean value of the PLT count increased significantly according to the advancement of the disease stage (stage I; 242, stage II; 258, stage III; 277, stage IV; 288, P value=0.000). The hemoglobin concentrations were negatively correlated with the platelet counts ( $r=-0.257$ ,  $P=0.000$ ). The prevalence of thrombocytosis was 3.0% and 8.3% in patients with stages I and II, respectively, which increased to 10.8% and 12.9% in patients with stages III and IV, respectively. These differences in the prevalence of thrombocytosis reached statistical significance ( $P=0.022$ ). The five-year survival rate in patients with or without thrombocytosis was significantly different (42.6%, 65.9%, respectively;  $P=0.0123$ ).

**Conclusion:** Because patients with thrombocytosis have correlation with advancing stage and a poor prognosis, the

platelet count at diagnosis may give additional prognostic information for patients with gastric cancer. Elevated platelet counts are mainly associated with the presence of anemia. (J Korean Surg Soc 2002;62:314-318)

**Key Words:** Gastric cancer, Prognosis, Thrombocytosis  
중심 단어: 위암, 예후, 혈소판 증가증

Department of Surgery, Hanyang University Hospital, Seoul, Korea

### 서 론

예후 인자에 대한 지식은 암 환자의 치료를 계획하는 데 있어 중요하다. 즉 보조 치료에 의해 이득을 볼 수 있는 군을 선택한다거나 또는 어느 경우가 이의 적용에 부적합한 경우인가를 알아내어 이들에게서 보조 치료와 관련되어 발생할 수 있는 불필요한 합병증을 감소시킬 수도 있겠다. 혈소판 증가증은 출혈, 감염, 또는 악성종양의 진행에 대한 이차적인 현상으로 나타나는데 그 정확한 기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. 즉 종양증후군(neoplastic syndrome) 가운데 혈소판 증가증은 megakaryocytic mass의 일차적 증식이나 골수증식성 장애와 연관되거나 골수를 침윤하지 않은 종양의 이차적 증상으로 나타날 수 있다.(1,2) 또한 Ascensao 등(3)은 종양세포가 결과적으로 혈소판 증가증을 가져오는 체액 인자(humoral factor)를 분비한다는 증거가 있다 하였다. Warrell 등(4)은 종양세포와 내피세포, 및 혈소판 사이의 상호작용이 전이형성에 관여되고 이에 의해 불량한 예후를 보인다고 하였다. 이런 혈소판 증가증이 폐암, 신장암, 또는 자궁경부암의 예후와 관련이 있다는 보고는 여러 차례 있어 왔으나 이의 위암에서의 의미에 대하여는 아직 자세히 보고된 바 없다.(5-7)

이에 저자는 위암 환자에 있어 이들의 치료를 시작하기 전 일상적으로 시행하는 여러 종류의 검사실 검사 항목 중 혈소판의 증가 여부를 대상으로 이의 예후 인자로서의 가치를 알아보고자 하였다.

책임저자 : 권성준, 서울시 성동구 행당동 17번지  
☎ 133-792, 한양대학교병원 일반외과  
Tel: 02-2290-8453, Fax: 02-2281-0224  
E-mail: sjkwon@hanyang.ac.kr

접수일 : 2002년 1월 31일, 게재승인일 : 2002년 3월 22일

**방 법**

1994년 1월부터 1998년 12월 사이에 위암으로 진단되어 한양대학교 병원 일반외과에서 위절제술을 시행 받은 환자 가운데 수술 전 시행한 혈액학적 검사 결과 및 생존 여부를 확인할 수 있었던 361명의 환자를 대상으로 하였다. 침윤성의 처치가 시험하려는 여러 가지 혈액학적 매개변수에 미칠지도 모르는 영향을 배제하기 위하여 어떤 처치도 하기 전에 채취한 혈액만을 이용하였다. 대상 환자들의 입원 기록지를 통해 혈색소(Hb; g/ml), 백혈구 수(WBC;  $\times 10^9$ /liter), 혈소판 수(PLT;  $\times 10^9$ /liter), plasma albumin (Alb; g/liter), 병기, 수술 후 생존 기간, 생존 여부 등을 조사하였다. 혈액 검사의 정상범위는 Hb의 경우 12 이상, WBC는 7,500 이하, Alb는 3.0 이상, PLT는 140~340였으며 혈소판 증가증은 PLT 400 이상인 경우로 정의하였다.

통계분석엔 SPSS 9.0 for Window program을 사용하였고 PLT와 병기 사이의 관계는 ANOVA test, PLT와 Hg 사이의 관계는 linear regression을 사용하였다. PLT에 따른 cumulative survival rate는 Kaplan-Meier 방법을 이용하였고 log-rank test로 생존율 간의 차이를 검증하였다. P value가 0.05 이하일 때 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

**결 과**

**1) 혈소판 증가증과 빈혈의 빈도**

혈소판 증가증은 전체 361명 환자의 8.0%인 29명에서 있었고 빈혈은 36.0%인 130명에서 나타났다.

**2) 혈액검사에 따른 생존율**

대상 환자에 있어 혈소판, 혈색소, 백혈구, 혈장 알부민

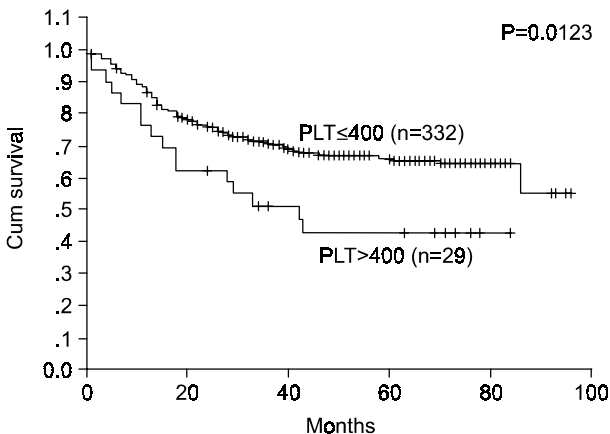


Fig. 1. Survival rate according to platelet count ( $\times 10^9$ /liter) at diagnosis.

치에 따른 5년 생존율을 비교 분석한 결과 혈소판 및 혈색소의 차이에 따른 차이가 통계적 유의성을 보였다. 즉 혈소판이  $400 \times 10^9$ /liter 이상인 경우의 5년 생존율은 42.6%로 그 이하인 경우의 65.9%보다 통계적으로 유의하게( $P=0.0123$ ) 불량하였고(Fig. 1), 혈색소 농도가 12 g/liter 이하인 경우의 5년 생존율은 그 이상인 경우보다 유의하게( $P=0.0003$ ) 불량하였다(53.0% vs. 70.3%)(Table 1).

**3) 병기에 따른 혈소판 수**

각 TNM 병기에 따른 혈소판 수를 분석한 결과 병기가 진행될수록 혈소판 수가 증가되었으며 그 차이는 통계적 유의성( $P=0.000$ )을 보였다(Table 2).

**4) 혈소판 수에 따른 재발 빈도 및 유형의 비교**

혈소판 수에 따른 재발 빈도는  $\leq 400$ 의 경우는 32.5% (108/332)였고,  $> 400$ 의 경우엔 55.2% (16/29)였다. 그러나 재발의 유형은 두 경우 모두에서 복막과종이 42~43%로 가장 많았으며 그 외에 혈행성 전이나 국소 재발의 빈도도

Table 1. Five-year survival rate according to laboratory parameters at diagnosis

Parameters	No.	*5-YSR (%)	P value
Platelet ( $10^9$ /liter)			
$\leq 400$	332	65.9	
$> 400$	29	42.6	0.0123
Hemoglobin (g/liter)			
$\leq 12$	130	53.0	
$> 12$	231	70.3	0.0003
Total WBC ( $10^9$ /liter)			
$\leq 7.5$	264	65.7	
$> 7.5$	97	60.0	NS
Plasma albumin (g/liter)			
$\leq 3.0$	38	63.3	
$> 3.0$	308	72.6	NS

\*5-YSR = 5-year survival rate.

Table 2. Mean value of platelet counts according to TNM stages

TNM stage	No.	Platelet count $\times 10^9 L^{-1}$ (mean value $\pm$ SE)	*P value
I	137	241.7 $\pm$ 64.4	
II	48	258.1 $\pm$ 76.7	
III	83	276.8 $\pm$ 87.3	
IV	93	287.5 $\pm$ 88.9	0.000

\*P value = oneway ANOVA test.

**Table 3.** Mode of recurrences according to platelet counts

Mode of recurrence	Platelet count ( $10^9$ /liter)	
	$\leq 400$ (n=108) (%)	$> 400$ (n=16) (%)
Peritoneal seeding	45 (42)	7 (43)
Hematogenous	20 (18)	2 (13)
Local	15 (14)	3 (19)
Other disease/accident	18 (17)	3 (19)
Unknown	10 (9)	1 (6)

양 군 간에 큰 차이가 없는 분포를 보였다(Table 3).

**5) 병기별 혈소판 증가증의 빈도**

TNM 병기에 따라 thrombocytosis의 발생 빈도를 분석한 결과 1기 3.0% (4/137), 2기 8.3% (4/48), 3기 10.8% (9/83), 4기 12.9% (12/93)로 병기가 진행될수록 그 빈도가 증가되었으며 그 차이는 통계적 유의성(P=0.022, by likelihood ratio test)을 나타냈다.

**6) 혈소판 수와 혈색소 관계**

혈소판과 혈색소는 역상관관계를 보였다. 즉 Spearman rank correlation coefficient는 -0.257이고 P=0.000의 결과를 보였다.

**7) 예후관련 인자들의 다변량 분석**

여러 종류의 혈액검사 소견 중 단변량 생존을 분석에서 통계적 의미를 보였던 혈소판 증가증 및 빈혈증을 위암 환자의 예후에 가장 강력히 영향을 미치는 인자인 TNM staging과 함께 다변량 분석을 시행하였으나 이들은 통계적 의미를 나타내지 못하였다.

**고 찰**

의료비 증액이 문제되는 요즘, 혈액 분석 등 값이 비싸지 않은 방법을 이용하여 어떤 질환의 위험도 등을 평가할 수 있다면 이는 여러 사람의 관심을 불러일으킬 수 있다고 본다. 악성 질환에 있어 반응성 혈소판 증가증은 자주 관찰되는 소견이다.(7,8) 본 연구의 목적은 위암 환자에 있어 혈소판 증가증의 빈도와 이것이 예후에 미치는 영향을 알아보는 데 있다. 혈소판 증가증 여부는 단변량 생존을 분석에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보였으며 이를 위암 환자에 있어 가장 강력한 예후 관련인자인 TNM 병기와 함께 다변량 분석을 시행하였으나 이들은 통계적으로 유의한 의미를 나타내지 못하였다. 즉 독립된 변수의 예후 인자로서의 가치는 보이지 못하였다. 그러나 혈소판의 평균 수치

는 병기의 진행과 함께 통계적 의미를 가지면서 증가하여 간단한 혈액검사를 통해 예후에 대한 예측에 보조적으로 이용할 수 있음을 보여 주었다. 혈소판 수에 따른 재발 빈도는  $\leq 400$ 의 경우는 32.5%였고,  $> 400$ 의 경우엔 55.2%였다. 그러나 재발의 유형은 두 경우 모두에서 복막과종이 42~43%로 가장 많았으며 그 외에 혈행성 전이나 국소 재발의 빈도도 양 군 간에 큰 차이가 없는 분포를 보였다. 악성 종양에 있어 혈소판 수의 이상에 대하여 해석이 어려운 이유는 여러 가지 상황에 의해 혈소판 수준이 결정되기 때문이다. 즉 악성 종양의 경우 종종 파종성 혈관내 응고 (DIC)나 골수 침범이 일어나고 이는 말초 혈액 내 혈소판 수를 감소시키며, 항암 화학요법이나 방사선 치료도 같은 결과를 가져온다. 반면 증가된 혈소판 수는 전이성 암과 광범위한 폐암 등에서 나타난다고 보고되었다.(9-11) 또한 Pedersen 등(5)은 암의 실제적 분량을 의미하는 병기에 따라 혈소판 증가증이 많아진다고 하였다. 즉 혈소판 증가증은 병의 진행을 나타내는 지표이며 이는 많은 분량의 종양세포로부터 생산되는 물질의 결과라 하였다. 또한 이들은 종양을 외과적으로 절제하게 되면 혈소판 수는 상당히 줄어든다고도 하였다. Levin과 Conley (12)가 Johns Hopkins Hospital에 입원한 14,000명의 혈액 표본을 대상으로 조사한 바에 의하면  $400,000/mm^3$  이상의 혈소판 수는 82명(0.6%)에서 관찰되었고 이들의 38%인 31명은 종양환자였다고 보고하였다. 이 중 빈도가 높았던 종양은 위(7명), 대장(6명), 폐(5명), 유방(2명) 및 난소(2명)와 같은 장기에서 발생하였다 한다. 최근 들어 Blay 등(13)은 전이성 신장암 환자에서 혈소판 증가증을 발견하였다. 이런 혈액학적 변화의 기전은 megakaryocyte와 그 전구 물질에 작용하는 thrombocytopenic hormone의 과잉생산이다. 또한 여러 가지 hemopoietic growth factor가 megakaryocytopoiesis를 촉진하는 능력을 가진 것으로 알려져 있다. 혈소판 증가증은 혈소판과 암세포 간의 상호작용에 의해 예후적 가치가 있다는 보고가 있다. 즉 Honn 등(14)은 종양세포와 혈소판 사이의 상호작용은 혈행성 전이를 일으키며 그 기전은 종양세포가 혈관 내에 정지됨을 안정화시켜 주고, 종양세포의 증식을 자극하고, 종양세포에 의해 야기되는 내피세포 위축에 힘을 주어 종양세포 혈액 외 유출을 증진시키고, 또한 종양세포의 세포 외 간질과의 상호작용 향상 등이라 하였다. Tuszyński 등(15)은 혈소판에서 분비된 단백질은 종양세포의 전이를 더욱 활발히 한다 하였다. 반응성 혈소판 증가증의 생리학적 기전은 종양에서 분비되는 체액 인자에 의한 megakaryocytopoiesis의 직접적인 촉진작용에 의해 매개된 순환되는 혈소판의 증가에 의한 것이다. 즉 Interleukin-6 (IL-6)와 macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)가 암 관련 혈소판 증가증 발생의 원인이 된다 하였다.(16,17) 또한 IL-6는 megakaryocytopoiesis의 강력한 자극제이며 종양세포는 시험관 내(in vitro)와 생체 내(in vivo) 모두에서 IL-6를 분비하는 것으로 알려졌다.(18,19) 위

와 같은 사실들은 종양관련 혈소판 증가증에 있어 IL-6의 역할을 강력히 제시한다 할 수 있다. 또한 시험관 내 시험에서 IL-6, IL-1 및 leukemia inhibitory factor를 포함하는 세 가지 성장인자가 혈소판 증가증을 일으킬 수 있다고 보고되었다.(20-23) 혈소판 유래의 단백질인 thrombopietin은 전이성 질환에서 증가되는데 이 단백질은 정상적인 응고체계에서는 종양세포가 혈관내피세포에 부착되는 것을 증진시키며 실험적 종양세포 전이를 촉진한다 하였다.(15,23) 또한 혈소판은 종양세포의 혈관 내피세포벽을 통한 격리, 부착, 및 침투에서 역할을 수행하여 종양세포의 순환계로부터의 제거를 방해하며 실험실적 연구 결과에 의하면 혈소판 수를 줄이면 전이를 예방할 수 있다 하였다.(24,25) Check 등(26)은 백혈구 증가증이 절제 불가능한 폐암에 있어 불량 예후와 관계가 있다 하였으나 본 연구에서는 위암과 백혈구 증가증의 예후 관련의미를 얻지 못하였다. 이런 백혈구 증가증이나 혈소판 증가증은 종양에 의해 야기된 조직 손상에 대한 염증반응이거나 직접적인 골수 침범에 의한 효과일 수 있다 하였다.(27,28)

## 결 론

혈소판 증가증에 대한 인식은 임상 의사에게 가치 있는 일이고, 원인 모를 혈소판 증가증이 발생할 경우엔 악성 종양을 배제할 수 있어야 한다. 여러 실험적 및 임상적 연구결과들의 보고를 종합 분석하면 혈소판 증가증은 종양세포의 생존을 증가나 배가된 전이 능력과 관련된다. 이러한 강력한 예후 관련인자인 혈소판 수는 특히 보조요법의 적응증 환자 선택 시 유용될 수 있겠으며 새로운 기술의 치료법에 대한 분석 및 평가 시엔 혈소판 수의 변화를 반드시 고려해야 할 것이라 암시를 하고 있다.

## REFERENCES

- 1) Davis WM, Mendez-Ross AO. Thrombocytosis and thrombocythemia: The laboratory and clinical significance of an elevated platelet count. *Am J Clin Pathol* 1973;59:243-7.
- 2) Gilbert HS. The spectrum of the myeloproliferative disorders. *Med Clin North Am* 1973;57:355-93.
- 3) Ascensao JL, Oken MM, Ewing SL, Goldberg RJ, Kaplan ME. Leukocytosis and large cell lung cancer. *Cancer* 1987;60:903-5.
- 4) Warrell RP Jr, Bockman RS, Staszewski H, Maiese K. Clinical study of a new antimetastatic compound, nafazatrom (Bay g 6575): effects on platelet consumption and monocyte prostaglandin production in patients with advanced cancer. *Cancer* 1986;57:1455-60.
- 5) Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9:1826-30.
- 6) Symbas NP, Townsend MF, El GR. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *Bju Int* 2000;86:203-7.
- 7) Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer* 1992;69:2975-7.
- 8) Zeimet AG, Marth C, Muller-Holzner E, Daxenbichler G, Dapunt O. Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:549-54.
- 9) Silvis SE, Turkbash N, Doscherholmen A. Thrombocytosis in patients with lung cancer. *JAMA* 1979;211:1852-3.
- 10) Diehl WL, Mandelbaum I. The significance of thrombocytosis in patients with carcinoma of the lung. *Surg Gynecol Obstet* 1983;156:187-8.
- 11) Wajima T, Mukhopadhyay P. Serial coagulation profiles in patients with small cell carcinoma of the lung. *Thromb Haemost* 1989;62:136-8.
- 12) Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 1964;114:497-500.
- 13) Blay JY, Favrot M, Rossi JF, Wijdenes J. Role of interleukin-6 in paraneoplastic thrombocytosis. *Blood* 1993;82:2261-2.
- 14) Honn KV, Tang DG, Crissman JD. Platelets and cancer metastasis: a causal relationship? *Cancer Metastasis Rev* 1992;11:325-51.
- 15) Tuszynski GP, Gasic TB, Rothman VL, Knudsen KA, Gasic GJ. Thrombospondin: a potentiator of tumor cell metastasis. *Cancer Res* 1978;47:4130-3.
- 16) Imai T, Koike K, Kubo T. Interleukin-6 supports human megakaryocyte proliferation and differentiation in vitro. *Blood* 1991;78:1969-74.
- 17) Ramakrishnan S, Xu FJ, Brandt SJ, Nield JE, Bast RC Jr, Brown EL. Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor by human ovarian and breast cancer cell lines. *J Clin Invest* 1989;83:921-6.
- 18) Gastl G, Plante M, Finstad CL. High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Br J Haematol* 1993;83:433-41.
- 19) Hollen CW, Henthorn J, Koziol JA, Burstein SA. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with reactive thrombocytosis. *Br J Haematol* 1991;79:286-90.
- 20) Metcalf D, Nicola NA, Gearing DP. Effects of injected leukemia inhibitory factor on hematopoietic and other tissues in mice. *Blood* 1990;76:50-6.
- 21) Asano S, Okano A, Ozawa K. In vivo effects of recombinant human interleukin-6 in primates: simulated production of platelets. *Blood* 1990;75:1602-5.
- 22) Kimura H, Ishbashi T, Shikama Y. Interleukin 1 induces thrombocytosis in mice: possible implication of IL-6. *Blood* 1990;76:2493-500.
- 23) Smith M, Switalska H, Rothman V. Thrombospondin (TSP)

- levels in patients with malignancy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990;9:6.
- 24) Karpatkin S, Pearlstein E. Role of platelets in tumor cell metastases. *Ann Intern Med* 1981;95:636-41.
- 25) Gasic CJ, Gasic T, Stewart C. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci* 1968;612:46-52.
- 26) Check IJ, Demeester T, Vardiman J, Hunter RL. Differential counts and survival in lung cancer. *Lancet* 1978;2:317-8.
- 27) Finch SC. Granulocytosis. In: *Hematology*. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Rundles R, eds. New York: McGraw-Hill Book Company 1977:746-55.
- 28) Henson PM, Gordon JL. Cellular components of inflammation: platelets. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Scientific bases of rheumatology*. Philadelphia: Saunders 1985: 169-82.
-