

联合 CRP/ALB 比值和 NLR 对宫颈鳞状细胞癌预后的评估价值

黄培坚, 潘志锋, 苏鸿凯

[摘要] **目的** 探讨术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophils-to-lymphocytes ratio, NLR)、血清C反应蛋白(C reactive protein, CRP)/白蛋白(albumin, ALB)比值等临床常见的炎症指标与宫颈鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)临床预后的关系。**方法** 选取2008年9月—2010年12月中山大学肿瘤医院收治的SCC患者168例和2009年1月—2010年12月南方医科大学附属小榄医院收治的SCC患者30例。采集患者的临床资料和随访资料,使用均值作为最佳分界点,并以此将SCC患者分为高值组(NLR>1.60和CRP/ALB>0.022)和低值组(NLR≤1.60和CRP/ALB≤0.022),分析NLR和CRP/ALB比值与SCC患者临床病理特征之间的相关性。采用Kaplan-Meier生存分析、单因素及多因素Cox回归分析,评估术前外周血NLR和CRP/ALB比值对SCC患者术后生存的影响。**结果** 单因素分析显示肿瘤分期、淋巴结转移、治疗方式、CRP/ALB比值和NLR均为影响SCC患者预后的因素($P<0.05$);多因素分析显示血清淋巴结转移(HR=0.41; 95%CI:0.22~0.79; 95%CI:1.05~4.98; $P=0.008$)、治疗方式(HR=2.72; 95%CI:1.46~5.07; $P=0.002$)、CRP/ALB比值(HR=2.36; 95%CI:1.02~5.47; $P=0.045$)和NLR(HR=2.28; 95%CI:1.05~4.98; $P=0.038$)是SCC的独立预后指标,低值组和高值组SCC患者的7年生存率分别为97%和68%。**结论** 术前NLR和CRP/ALB比值是影响SCC患者预后的独立危险因素之一,联合两者可以更好的用于宫颈癌的预后评估分析。

[关键词] 宫颈癌;中性粒细胞和淋巴细胞比值;生存率

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] B

[文章编号] 2095-3097(2019)02-0085-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2019.02.005

Prognostic value of CRP/ALB ratio and NLR in cervical squamous cell carcinoma

HUANG Peijian¹, PAN Zhifeng¹, SU Hongkai²

(1. Department of Clinical Laboratory, Xiaolan Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan Guangdong 528415, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou Guangdong 510060, China)

[Abstract] **Objective** This work was aimed to explore the prognostic value of inflammatory prognostic factors in patients with cervical cancer. **Methods** This study was a retrospective analysis of the data related to patients with newly diagnosed cervical squamous cell carcinoma (SCC). One hundred and sixty-eight untreated patients with SCC in Sun Yat-sen University Cancer Center from September 2008 to December 2010, 30 cases of SCC patients in Xiaolan Hospital Affiliated to Southern Medical University from January 2009 to December 2010. The potential prognostic factors were evaluated by univariate and multivariate survival analysis. **Results** Univariate analysis showed that stage, lymph node metastasis, treatment, C reactive protein (CRP)/albumin (ALB) ratio and neutrophils-to-lymphocytes ratio (NLR) were prognostic factors for SCC patients ($P<0.05$); multivariate analysis showed that serum lymph node metastasis (HR=0.41; 95%CI: 0.22—0.79; $P=0.008$), treatment (HR=2.72; 95%CI: 1.46—5.07; $P=0.002$), CRP/ALB ratio (HR=2.36; 95%CI: 1.02—5.47; $P=0.045$) and NLR (HR=2.28; 95%CI: 1.05—4.98; $P=0.038$) were independent predictors of overall survival (OS) in SCC. The combined index of NLR and CRP/ALB ratio could enhance the prognostic value compared to NLR or CRP/ALB ratio alone. The 7 year survival rates of low and elevated NLR and CRP/ALB ratio groups were 97% and 68% respectively. **Conclusion** CRP/ALB ratio might be considered as a novel prognosis factor and combined with NLR could improve the accuracy of prediction in patients with cervical cancer.

[Key words] Cervical cancer; Neutrophils-to-lymphocytes ratio (NLR); Overall survival

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一,是仅次于乳腺癌的女性第二大恶性肿瘤^[1]。宫颈癌的发病率约为1/1 000,死亡率为30.5/10万,5年总生存率为54%~90%^[2]。宫颈癌以鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)为主,约占全部病理分型的85%左右。因此,寻找可靠、简单经济的预后评估指标显得尤为重要。近年来有研究显示各种炎症指标可以用于肿瘤的预后分析^[3]。本研究回顾性分析SCC患者临床资料以及常见炎症指标对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2008年9月—2010年12月中山大学肿瘤医院收治的SCC患者168例和2009年1月—2010年12月南方医科大学附属小榄医院收治的SCC患者30例,中位年龄44(28~79)岁,所有病例均经病理诊断为SCC。

1.2 纳入标准 ①经病理诊断确诊为原发性宫颈癌,并按照国际妇产科协会标准确定临床分期^[4],具有完整的临床及随访资料;②排除合并其他恶性肿瘤或基础疾病、临床及随访资料不全的患者;③未合并其他肿瘤、感染性疾病、血液系统疾病、严重的肝、肾功能紊乱等;④术前1周内无进行血常规和生化常规检查结果。

1.3 治疗方案与随访 治疗方案根据宫颈癌患者的临床分期确定,分为3种:手术治疗、手术加放化疗、放疗和(或)化疗。术后对患者进行随访,采取门诊复诊和电话随访方式,第一年随访1次,第二年半年随访1次,随访截至2016年12月31日。失访患者按删失值处理,纳入生存分析。

1.4 临床资料收集 详细记录患者的年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤大小等临床病理参数,收集所有患者术前1周内的血常规和生化报告单,包括白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、血清C反应蛋白(reactive protein, CRP)和白蛋白(albumin, ALB)浓度,并计算得出中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophils-to-lymphocytes ratio, NLR)、CRP/ALB比值和血小板淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)。CRP和ALB采用日本日立公司生产的7600生化分析仪和上海罗氏诊断生产的Cobas702进行检测;NLR、WBC、PLR采用希森美康公司生产的XE5000和XE-2100血细胞计数仪及其配套试剂进行检测。

使用均值作为最佳分界点。NLR以1.60为界,分为低值组(NLR ≤ 1.60)和高值组(NLR > 1.60);CRP/ALB比值以0.022为界,分为低值组(CRP/ALB ≤ 0.022)和高值组(CRP/ALB > 0.022)。

1.5 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件;生存率采用Kaplan-Meier法,并用log-rank法分析;预测价值采用多因素Cox回归分析法;应用MedCalc软件比较ROC曲线下面积(area under curve, AUC)的差异;以 $P < 0.05$ 为差异比较有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床资料特征 共纳入198例患者。中位年龄44(28~79)岁,中位生存时间为83个月,3年、5年、7年生存率分别为82%、80%、78%;3年、5年、7年中位生存时间分别为35个月、59个月、83个月。患者的临床资料特征见表1。

表1 SCC患者的主要临床资料特征

项目	例数(<i>n</i>)	百分比(%)
年龄(岁)		
<44	80	40.4
≥44	118	59.6
FIGO分期		
I	121	61.1
II	66	33.3
III和IV	11	5.6
肿瘤大小(cm)		
<4	148	74.7
≥4	50	25.3
淋巴结转移		
阴性	159	80.3
阳性	40	19.7
治疗方式		
单纯手术	39	19.7
手术加放化疗	135	68.2
放疗和(或)化疗	24	12.1

2.2 术前NLR、CRP/ALB比值与临床各病理因素单因素和多因素分析 对可能影响SCC患者生存的因素,分别进行了单因素和多因素Cox回归分析。淋巴结转移(HR = 0.41; 95% CI: 0.22 ~ 0.79; $P = 0.008$)、治疗方式(HR = 2.72; 95% CI: 1.46 ~ 5.07; $P = 0.002$)、CRP/ALB比值(HR = 2.36; 95% CI: 1.02 ~ 5.47; $P = 0.045$)和NLR(HR = 2.28; 95% CI: 1.05 ~ 4.97; $P = 0.038$)与SCC的预后相关,表2。

2.3 术前NLR、CRP/ALB比值与SCC患者预后的关系 Kaplan-Meier生存分析显示SCC患者7年生存率在CRP/ALB比值高组和CRP/ALB比值低组分别为71%和91%(图1A),而在NLR高组和低组分别为74%和88%(图1B)。根据以上的结果,将患者分为4组,分别为NLR低组和CRP/ALB比值低组、NLR高组和CRP/ALB比值低组、NLR低组和CRP/ALB比值高组、NLR高组和CRP/ALB比值高组,7年生存率分别为97%、84%、82%和68%,图2。

表2 各项参数的单因素和多因素分析结果

参数	单因素分析		多因素分析	
	Hazard ratio (95%CI)	P	Hazard ratio (95%CI)	P
年龄(岁)	1.646(0.856~3.167)	0.135	-	-
FIGO分期	2.810(1.842~4.288)	<0.001	1.584(0.985~2.549)	0.058
肿瘤大小(cm)	1.796(0.955~3.377)	0.069	-	-
淋巴结转移	0.296(0.160~0.545)	<0.001	0.413(0.216~0.790)	0.008
治疗方式	3.803(2.179~6.638)	<0.001	2.722(1.463~5.065)	0.002
NLR	2.507(1.160~5.418)	0.019	2.280(1.045~4.971)	0.038
PLR	1.635(0.887~3.013)	0.115	-	-
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	2.361(0.994~5.608)	0.052	-	-
CRP(mg/L)	3.026(1.343~6.821)	0.008	-	-
CRP/ALB	3.487(1.549~7.853)	0.003	2.360(1.019~5.465)	0.045

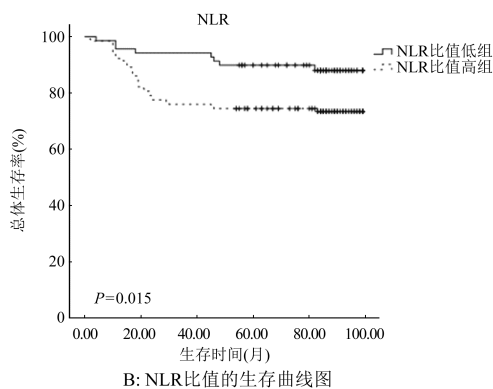
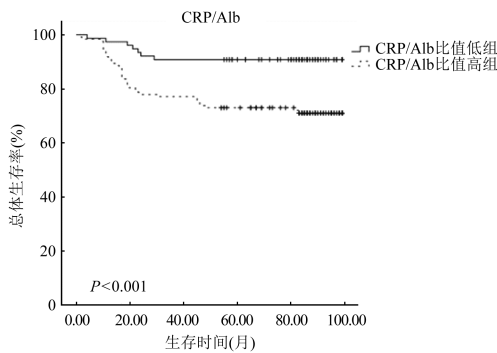


图1 CRP/ALB比值和NLR独立分组的生存曲线

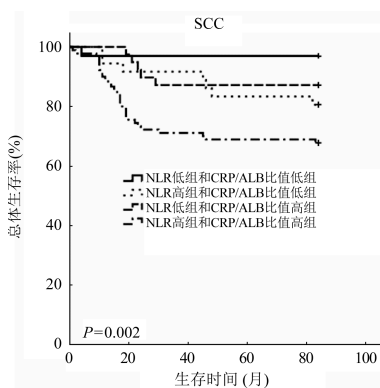


图2 NLR和CRP/ALB比值分组的生存曲线

2.4 CRP/ALB比值、NLR、分期和治疗方式的预后价值比较 在预测患者7年生存率方面,CRP/ALB比值联合NLR、分期和治疗方式的AUC分别为0.678、0.702、0.679(图3);3项指标预测生存率的能力无明显差别($P>0.05$)。

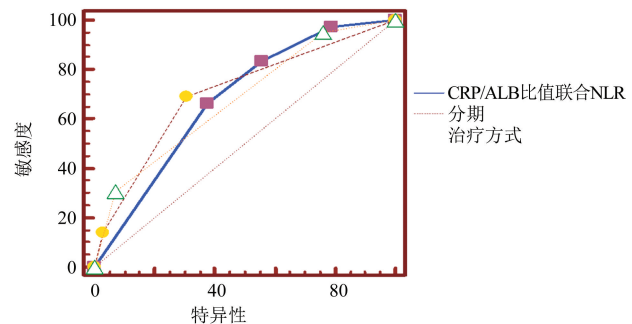


图3 CRP/ALB比值联合NLR与分期和治疗方式预测SCC患者生存率的ROC曲线

3 讨论

机体的炎症反应与癌变、肿瘤进展和转移密切相关。炎症因子能够对人体造成损伤,促进了肿瘤的恶性进展。因此,系统性炎症反应与肿瘤的预后有明显的联系,有大量研究表明,宿主全身炎症反应是癌症患者的重要独立预后预测因子,并且治疗前全身炎症参数可用于预测癌症生存期^[5-6]。

本研究探讨了临床指标(分期、年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、治疗方式)以及临床常用的炎症指标及其比值(CRP、CRP/ALB比值、NLR、PLR、中性粒细胞数)与SCC预后的关系。本研究为双中心研究,患者分别来自中山大学肿瘤医院和南方医科大学附属小榄医院,单因素和多因素分析显示是否淋巴结转移、不同的治疗方式、CRP/ALB比值和NLR与SCC的预后相关。

Bodner-Adler等^[7]研究发现CRP水平可作为宫

颈少见组织学亚型腺癌患者的独立预后参数。血清 ALB 浓度降低与营养不良、体重减轻及肿瘤密切相关^[8]。CRP 是一种急性时相反应蛋白,是全身性炎症反应的标志物。ALB 不仅反映机体的营养水平,也能反映机体的炎症状态。近年来,越来越多的研究关注 CRP/ALB 比值与肿瘤预后的联系,研究结果证实,CRP/ALB 比值能独立判断肝癌、食管鳞状细胞癌、肺癌、胃癌、肠癌的预后生存^[9-11]。本研究也证实 CRP/ALB 比值可以预测 SCC 患者的生存率,是 SCC 的独立预后因素。

中性粒细胞和淋巴细胞是机体免疫系统和肿瘤微环境的重要组成成分,NLR 是机体炎症和免疫状态的一个重要指标。中性粒细胞数量升高或淋巴细胞数量减少均可引起 NLR 升高。中性粒细胞浸润可增加肿瘤细胞的增殖和迁移能力,而淋巴细胞总数减少或者亚群的变化则会引起机体细胞免疫功能下降,减弱其对肿瘤细胞的杀伤效果。因此,高 NLR 往往提示肿瘤患者预后不良^[12-13]。黄金兰等^[14]研究表明:患者治疗前 NLR 水平可作为独立预后因子,在胶质母细胞瘤的临床预后判别中具有重要应用价值。本研究也发现 NLR 升高是 SCC 一个独立的预后因素,NLR 低组与高组相比较,生存期均有明显的统计学差异($P=0.015$),而 PLR 则与 SCC 的预后不相关。Lee 等^[15]对 1 061 例宫颈癌患者的研究结果也显示 NLR 是宫颈癌的一个独立预后因素,与本研究结果相似。

术前检测 CRP/ALB 比值和 NLR 是经济、简便的临床预后评估指标,在各级医院中,血常规和生化常规是术前常规检查项目,只需在患者治疗前常规的检查中调取数据,不需要额外的检查,大大减轻患者的经济负担和优化临床资源的使用。

本研究还发现联合 CRP/ALB 比值和 NLR 可以提高 SCC 的预后价值。CRP/ALB 比值和 NLR 均升高组和均下降组,7 年生存率分别为 68%和 97%,两组生存时间差异明显($P<0.001$)。但是,CRP/ALB 比值和 NLR 与临床分期和治疗方式相比,在预测 SCC 患者 7 年生存率的能力无明显差别。CRP/ALB 比值和 NLR 是一个连续性的变量,而分期、治疗方式都是分段变量,连续性变量对预后判断有明显的优势。

综上所述,NLR 和 CRP/ALB 比值是简便、低廉的 SCC 预后评估指标,联合两者可以更好的预测患者的生存期。

【参考文献】

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.

- [2] Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (3): CD005342.
- [3] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545.
- [4] Zhu M, Feng M, He F, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio predict clinical outcome and prognosis for cervical cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 483: 296-302.
- [5] Memillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12(3): 223-226.
- [6] Hu H, Yao X, Xie X, et al. Prognostic value of preoperative NLR, dNLR, PLR and CRP in surgical renal cell carcinoma patients [J]. *World J Urol*, 2017, 35(2): 261-270.
- [7] Bodner-Adler B, Kimberger O, Schneidinger C, et al. Prognostic significance of pre-treatment serum C-reactive protein level in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(9): 4691-4696.
- [8] Polterauer S, Grimm C, Zeillinger R, et al. Association of C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, serum CRP levels and cervical cancer prognosis [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(6): 2259-2264.
- [9] Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3): 803-810.
- [10] Wei XL, Wang FH, Zhang DS, et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 350.
- [11] Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, et al. Clinical significance of the C-reactive protein to albumin ratio for survival after surgery for colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(3): 900-907.
- [12] Wang L, Jia J, Lin L, et al. Predictive value of hematological markers of systemic inflammation for managing cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44824-44832.
- [13] Hirahara N, Tajima Y, Fujii Y, et al. A novel prognostic scoring system using inflammatory response biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World J Surg*, 2018, 42(1): 172-184.
- [14] 黄金兰, 郑诗豪, 欧启水. 术前外周血 NLR, dNLR 及 LMR 在胶质母细胞瘤患者预后评估中的价值分析 [J]. *福建医科大学学报*, 2017, 51(6): 404-409.
- [15] Lee YY, Choi CH, Kim HJ, et al. Pretreatment neutrophil: lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(4): 1555-1561.