

CAR 与宫颈癌患者预后的关系

苏叶舟^{1,2,3,4}, 徐祖滢^{1,2,3,4}, 向卉芬^{1,2,3,4,5}, 魏兆莲^{1,2,3,4,5}, 曹云霞^{1,2,3,4,5}

(1.安徽医科大学第一附属医院妇产科,安徽 合肥 230032;

2.国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室,安徽 合肥 230032;

3.出生人口健康教育重点实验室,安徽 合肥 230032;

4.生殖健康与遗传安徽省重点实验室,安徽 合肥 230032;

5.安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心<安徽医科大学>,安徽 合肥 230032)

摘要:目的 探讨 C 反应蛋白与白蛋白之比(CAR)与宫颈癌患者淋巴结转移和预后的关系。方法 回顾性分析 2008 年 1 月~2013 年 1 月安徽医科大学第一附属医院收治的 407 例行宫颈癌根治术 I B~II A 期宫颈癌患者患者的临床病理资料,根据 CAR 临界值分为 CAR 高组及 CAR 低组,比较两组临床资料,并采用 Cox 单因素和多因素分析宫颈癌患者预后的相关因素,采用 Kaplan-Meier 法分析两组生存率。结果 ROC 曲线分析显示,CAR 截值为 0.15,ROC 曲线下的面积分别为 0.709,CAR 随访时间、敏感度、特异度分别为 5 年,0.756,0.894。两组年龄、肿瘤大小、病理类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组辅助治疗、肿瘤分期、淋巴结是否转移比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Cox 单因素分析显示,宫颈癌患者的预后与肿瘤分期、辅助治疗、淋巴结转移、NLR、PLR、PNI、CAR 相关($P<0.05$);Cox 多因素分析显示,肿瘤分期、辅助治疗和 CAR 是影响宫颈癌患者预后的独立因素($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,CAR 高组生存率低于 CAR 低组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 CAR 值是影响宫颈癌患者预后的独立因素,其预测价值较好。

关键词:C 反应蛋白与白蛋白之比;宫颈癌;预后因子

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.08.026

文章编号:1006-1959(2020)08-0080-04

Relationship Between CAR and Prognosis of Cervical Cancer Patients

SU Ye-zhou^{1,2,3,4}, XU Zu-ying^{1,2,3,4}, XIANG Hui-fen^{1,2,3,4,5}, WEI Zhao-lian^{1,2,3,4,5}, CAO Yun-xia^{1,2,3,4,5}

(1.Department of Obstetrics and Gynecology,the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University,Hefei 230032,Anhui,China;

2.Key Laboratory of Gamete and Reproductive Tract Abnormality Research,National Health Commission,Hefei 230032,Anhui,China;

3.Key Laboratory of Birth Population Health Ministry of Education,Hefei 230032,Anhui,China;

4.Anhui Provincial Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics,Hefei 230032,Anhui,China;

5.Anhui Provincial Research Center for Life Resources Conservation and Artificial Organ Engineering Technology <Anhui Medical University>,Hefei 230032,Anhui,China)

Abstract:Objective To explore the relationship between the ratio of C-reactive protein to albumin (CAR) and lymph node metastasis and prognosis in patients with cervical cancer.Methods A retrospective analysis of the clinicopathological data of 407 patients with cervical cancer stage I B ~ II A who were admitted to the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2008 to January 2013 was divided into CAR high groups according to the CAR threshold compared with the CAR low group, the clinical data of the two groups were compared. Cox univariate and multivariate were used to analyze the prognostic factors of cervical cancer patients. The Kaplan-Meier method was used to analyze the survival rates of the two groups.Results ROC curve analysis showed that the CAR cut-off value was 0.15, the area under the ROC curve was 0.709, and the CAR follow-up time, sensitivity, and specificity were 5 years, 0.756, and 0.894, respectively. There was no statistically significant difference in age, tumor size, and pathological type between the two groups ($P>0.05$); there were statistically significant differences in adjuvant therapy, tumor stage, and lymph node metastasis between the two groups ($P<0.05$). Cox single factor analysis showed that the prognosis of cervical cancer patients was related to tumor staging, adjuvant therapy, lymph node metastasis, NLR, PLR, PNI, CAR ($P<0.05$); Cox multivariate analysis showed that tumor staging, adjuvant therapy, and CAR independent factors for the prognosis of cervical cancer patients ($P<0.05$). The Kaplan-Meier survival curve showed that the survival rate of the high CAR group was lower than that of the low CAR group,the difference was statistically significant ($P<0.05$).Conclusion CAR value is an independent factor affecting the prognosis of cervical cancer patients, and its predictive value is good.

Key words:Ratio of C-reactive protein to albumin;Cervical cancer;Prognostic factor

宫颈癌(cervical cancer)是女性最常见的恶性肿瘤之一,致死率较高^[1],其中 80%的宫颈癌病理类型是鳞状细胞癌,对于 I B~II A 期的宫颈癌患者,根治性子宫切除术后辅助化疗或者放疗是目前较

基金项目:安徽省 2017 年公益性技术应用研究联动计划项目(编号:1704f0804022)

作者简介:苏叶舟(1994.5-),女,安徽合肥人,硕士研究生,主要从事妇产科基础与临床研究

通讯作者:曹云霞(1963.11-),女,安徽合肥人,博士,主任医师,主要从事妇产科基础与临床、生殖遗传与子代健康的研究

为有效的治疗措施,但一旦宫颈癌患者术后出现肿瘤复发,预后较差^[2]。宫颈癌淋巴转移是影响宫颈癌患者复发和转移的重要影响因素,临床上对于宫颈癌患者淋巴结转移的诊断主要是通过影像学手段和病理活检,其操作困难、有创,因此发现合适和较高敏感性的宫颈癌标志物对于判断淋巴结转移尤为重要,对于预测宫颈癌患者的预后具有一定的帮助并且可提供一定的临床理论指导。

不同的癌症相关介质可以促进肿瘤的生长、侵

犯、转移和血管生成,人乳头状瘤病毒 HPV 可以通过引发炎症反应促进宫颈癌的生长^[3]。相关研究表明^[4],提高患者的营养状况可以改善患者的炎症反应^[4]。临床实验证明,营养不良和低白蛋白血症是恶性肿瘤炎症过度反应的结局,其中白蛋白是早期宫颈癌患者预后的独立影响因素^[6],一些炎症标志物包括血小板淋巴细胞比 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR),中性淋巴细胞比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 和预后营养因子 (prognostic nutritional index, PNI) 在许多恶性肿瘤中已经被证明是较好的预后因子^[7-10]。血液当中能够反映炎症情况最直接的指标是 C 反应蛋白, C 反应蛋白与白蛋白之比 (the CRP/albumin ratio, CAR) 近年来被证实是肝癌、肺癌、结肠癌、食管癌和胰腺癌等^[11-15]多种恶性肿瘤的独立预后指标。目前关于 CAR 的预测价值与宫颈癌关系的研究很少,本研究旨在探讨 C 反应蛋白与 CAR 与宫颈癌患者淋巴结转移和预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 1 月~2013 年 4 月安徽医科大学大学第一附属医院收治的 407 位行宫颈癌根治术的 I B~II A 期宫颈癌患者的临床资料。纳入标准:①均经病理检查证实为宫颈癌;②均行根治术子宫切除加盆腔淋巴结清扫;③血液标本于手术前 1 周内获得。排除标准:①术前已行新辅助放化疗者;②有同时或异时的多原发性肿瘤者;③伴随其他较严重的疾病可能影响外周血细胞的数值疾病者;④出现恶病质、大出血等严重并发症者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的临床资料,包括性别、年龄、辅助治疗、肿瘤大小、肿瘤分期、淋巴结转移、病理类型及血常规和生化结果。NLR、PLR、PNI 及 CAR 比值计算方法:①NLR=中性粒细胞/淋巴细胞;②PLR=血小板/淋巴细胞;③PNI=血清白蛋白值(g/L)+5×外周血淋巴细胞总数($\times 10^9/L$);④CAR=C 反应蛋白/白蛋白。

1.2.2 确定 CAR 界值 绘制 AAR 受试者工作特征

(ROC) 曲线,采用约登指数确定界值,约登指数=灵敏度-(1-特异度)。根据 CAR 临界值分为 CAR 高组及 CAR 低组。

1.2.3 随访方式 术后患者根据淋巴结转移情况和术后病理确定放化疗治疗,终点事件定义为因宫颈癌发生的死亡事件,总体生存期时间(OS)是从手术当天到随访截止日期或者终点事件发生时,所有的宫颈癌患者术后前两年内每 3 个月随访一次,随后每 6 个月随访一次,直到 2018 年 4 月或者死亡。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以(n)和(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;采用 ROC 曲线分析 CAR 界值,采用 Cox 回归模型进行单因素和多因素分析,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROC 曲线分析 CAR 界值 CAR 截值为 0.15, ROC 曲线下的面积分别为 0.709,见图 1;其中 CAR 随访时间、敏感度、特异度分别为 5 年,0.756,0.894。

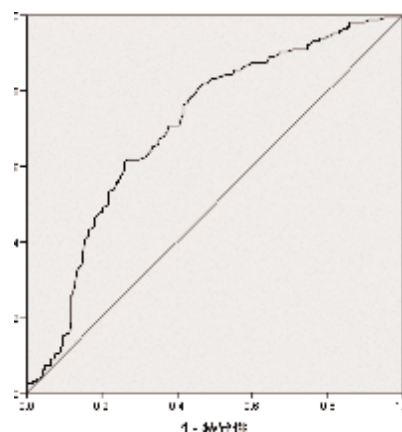


图 1 CAR 界值的 ROC 曲线分析

2.2 两组临床资料比较 根据 CAR 界值分为 CAR 高组(≥ 0.15)61 例及 CAR 低组(< 0.15)346 例。两组年龄、肿瘤大小、病理类型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组辅助治疗、肿瘤分期、淋巴结是否转移比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床资料比较

项目	CAR 高组 (n=61)	CAR 低组 (n=346)	χ^2	P	项目	CAR 高组 (n=61)	CAR 低组 (n=346)	χ^2	P
年龄(岁, n)			0.694	0.405	肿瘤分期(n)			0.752	0.035
<45	2	207			I B	57	142		
≥ 45	59	139			II A	4	204		
辅助治疗(n)			6.440	0.035	淋巴结转移(n)			1.573	0.010
无	11	86			否	15	307		
放疗	15	33			是	46	39		
放化疗	35	227			NLR($\bar{x} \pm s$)	2.76 \pm 1.68	2.01 \pm 0.82	1.030	0.332

表 1(续)

项目	CAR 高组 (n=61)	CAR 低组 (n=346)	χ^2	P	项目	CAR 高组 (n=61)	CAR 低组 (n=346)	χ^2	P
肿瘤大小(cm, n)			1.266	0.261	PNI($\bar{x} \pm s$)	49.43 \pm 5.81	51.35 \pm 16.72	1.360	0.171
<4	2	132			病理类型(n)			5.962	0.315
≥ 4	59	214			鳞癌	鳞癌	41		
PLR($\bar{x} \pm s$)	104.74 \pm 41.97	103.65 \pm 45.49	0.040	0.972	非鳞癌	非鳞癌	20		

2.3 宫颈癌患者预后的 Cox 单因素和多因素分析 单因素分析显示,宫颈癌患者的预后与肿瘤分期、辅助治疗、淋巴结转移、NLR、PLR、PNI、CAR 相关 ($P < 0.05$);多因素分析显示,肿瘤分期、辅助治疗和 CAR 是影响宫颈癌患者预后的独立因素 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 宫颈癌患者预后的 Cox 单因素和多因素分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	β	HR(95%CI)	P	β	HR(95%CI)	P
辅助治疗	0.758	2.133(1.574~2.892)	0.000	0.210	1.723(1.025~2.898)	0.040
肿瘤分期	0.968	2.634(1.907~3.679)	0.000	0.843	8.702(5.030~15.056)	0.000
淋巴结转移	0.373	1.453(1.067~1.977)	0.018	0.792	0.819(0.611~1.097)	0.181
NLR	0.897	2.452(1.770~3.398)	0.000	0.275	0.710(0.392~1.287)	0.259
PLR	0.449	1.567(1.462~2.143)	0.005	0.013	0.974(0.621~1.527)	0.909
PNI	0.404	0.668(0.490~0.910)	0.011	0.292	1.361(0.976~1.899)	0.070
CAR	1.032	0.356(0.266~0.477)	0.000	0.593	1.885(1.162~3.059)	0.010
病理类型	0.227	1.255(0.853~1.846)	0.257	/	/	/
肿瘤大小	0.088	1.092(0.748~1.594)	0.648	/	/	/
年龄	0.164	1.178(0.843~1.648)	0.337	/	/	/

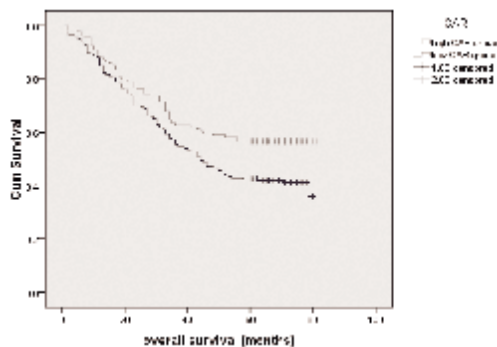


图 2 CAR 值高组和低组患者的生存曲线

3 讨论

在恶性肿瘤微环境中,癌症的发生发展与炎症反应密切相关。基因的改变可以引发炎症,同时炎症可以促进癌症的进展,血清标志物中的 CRP、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、白蛋白及其衍生的很多炎症和营养相关标志物等在机体的免疫系统中扮演着重要的作用,这些标志物被称为预测因子,对判断肿瘤的进展可能有重要的价值。其中 CAR 是通过 C 反应蛋白和白蛋白计算得出,大量研究表明 CAR 对于判断肿瘤进展和患者预后有较大价值,但关于 CAR 与 I B~II A 期宫颈癌患者的预后报道较少。本

2.4 两组预后比较 随访至 2018 年 4 月,CAR 高组发生 56 例(91.80%)终点事件,CAR 低组发生 25 例(7.23%)终点事件;Kaplan-Meier 生存曲线显示,CAR 高组生存率为 0.41%,低于 CAR 低组的 0.64%,差异有统计学意义($\chi^2=6.724, P=0.001$),见图 2。

研究主要探讨 CAR 指标对于判断宫颈癌患者淋巴结转移和患者预后的价值。

作为构成 CAR 的两个重要指标,其中 CRP 被报道是影响宫颈癌患者预后的独立影响因素^[16,17]。有研究表明,CAR 升高与肝癌^[18]、肺癌^[19,20]、胰腺癌^[21]、卵巢癌^[22]等多种不同类型癌症患者预后差相关。肿瘤产生的炎症微环境可以产生白介素 6(IL-6),而 IL-6 可以引起 CRP 的升高^[18]。研究表明^[17],CRP 升高与癌症患者的肿瘤坏死、组织损伤、炎症反应相关,CRP 基因的多态性可以降低肿瘤患者的免疫防御功能。本研究根据 CAR 临界值分为 CAR 高组及 CAR 低组,ROC 曲线分析 CAR 截值为 0.15,ROC 曲线下的面积分别为 0.709,CAR 随访时间、敏感度、特异度分别为 5 年,0.756,0.894。两组年龄、肿瘤大小、病理类型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组辅助治疗、肿瘤分期、淋巴结是否转移比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cox 单因素分析显示,宫颈癌患者的预后与肿瘤分期、辅助治疗、淋巴结转移、NLR、PLR、PNI、CAR 相关 ($P < 0.05$);Cox 多因素分析显示,肿瘤分期、辅助治疗和 CAR 是影响宫颈癌患者预后的独立因素 ($P < 0.05$),表明 CAR 与其它炎症标志物相比,其预测价值和敏感性更高。CRP 和

白蛋白是临床上简便易得的指标,本研究将 CAR 应用扩展到评价宫颈癌患者预后,结果表明 CAR 具有良好的预测价值。Kaplan-Meier 生存曲线显示,CAR 高组生存率低于 CAR 低组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 CAR 值较高的患者其预后较差,临床应针对 CAR 值较高的患者提前进行营养和免疫炎症等方面的治疗,以提高患者的生存质量和预后。

综上所述,CAR 能反映宫颈癌的疾病状态和炎症反应,是影响宫颈癌患者预后的独立因素,具有较好的预测价值。

参考文献:

- [1]Siegel RL,Miller KD,Jemal A.Cancer statistics,2018 [J].Ca A Cancer Journal for Clinicians,2018,68(1):7.
- [2]Niu C,Sun X,Zhang W,et al.NR2F6 Expression Correlates with Pelvic Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis in Early-Stage Cervical Cancer [J].International Journal of Molecular Sciences,2016,17(10):1694.
- [3]Deivendran S,Marzook KH,Radhakrishna Pillai M.The role of inflammation in cervical cancer [J].Adv Exp Med Biol,2014 (816):377-399.
- [4]Zhang L,Su Y,Chen Z,et al.The prognostic value of preoperative inflammation-based prognostic scores and nutritional status for overall survival in resected patients with nonmetastatic Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction [J].Medicine(Baltimore),2017,96(30):e7647.
- [5]Nazha B,Moussaly E,Zaarour M,et al.Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis:Nutritional marker or inflammatory surrogate[J].World J Gastrointest Surg,2015,7(12):370-377.
- [6]Zheng RR,Huang M,Jin C,et al.Cervical cancer systemic inflammation score:a novel predictor of prognosis [J].Oncotarget,2016,7(12):15230-15242.
- [7]Templeton AJ,Ace O,McNamara MG,et al.Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors:a systematic review and meta-analysis[J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2014,23 (7):1204-1212.
- [8]Dolan RD,McSorley ST,Horgan PG,et al.The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer:Systematic review and meta-analysis[J].Crit Rev Oncol Hematol,2017(116):134-146.
- [9]Haraga J,Nakamura K,Omichi C,et al.Pretreatment prognostic nutritional index is a significant predictor of prognosis in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy [J].Molecular and Clinical Oncology,2016(5):567-574.
- [10]Sun K,Chen S,Xu J,et al.The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer:a systematic review and meta-analysis [J].Journal of Cancer Research and Clinical Oncology,2014,140(9):1537-1549.
- [11]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].Annals of Surgical Oncology,2015,22(3):803-810.
- [12]Zhou T,Zhan J,Hong S,et al.Ratio of C-Reactive Protein/Albumin is An Inflammatory Prognostic Score for Predicting Overall Survival of Patients with Small-cell Lung Cancer [J].Scientific Reports,2015(5):10481.
- [13]Shibutani M,Maeda K,Nagahara H,et al.Prognostic Significance of the Preoperative Ratio of C-Reactive Protein to Albumin in Patients with Colorectal Cancer [J].Anticancer Research,2016,36(3):995-1002.
- [14]Otowa Y,Nakamura T,Yamamoto M,et al.C-reactive protein to albumin ratio is a prognostic factor for patients with Stage /III esophageal squamous cell cancer [J].Dis Esophagus,2017,30(12):1-5.
- [15]Stevens L,Pathak S,Nunes QM,et al.Prognostic significance of pre-operative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer:a systematic review [J].HPB(Oxford),2015,17(4):285-291.
- [16]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 Research,2016,36(9):4691-4696.
- [17]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 Research,2011,31 (6):2259-2264.
- [18]Kumar A,Jain M,Yadav A,et al.Pattern of mismatch repair protein loss and its clinicopathological correlation in colorectal cancer in North India[J].S Afr J Surg,2018,56(1):25-29.
- [19]Zimmerman MA,Selzman CH,Cothren C,et al.Diagnostic implications of C-reactive protein [J].Arch Surg,2003,138 (2):220-224.
- [20]Friel G,Liu CS,Kolomeyevskaya NV,et al.Aspirin and Acetaminophen Use and the Risk of Cervical Cancer [J].Journal of Lower Genital Tract Disease,2015,19(3):189-193.
- [21]Hindler K,Cleeland CS,Rivera E,et al.The role of statins in cancer therapy[J].Oncologist,2006,11(3):306-315.
- [22]Trikha M,Corringham R,Klein B,et al.Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer:a review of the rationale and clinical evidence [J].Clin Cancer Res,2003,9 (13):4653-4665.

收稿日期:2020-01-18;修回日期:2020-02-17

编辑/杜帆