

F-PLR 评分对局晚期宫颈癌预后的影响

毕 春 童方琴 关 萌 邹怡华 王 侠

摘 要 目的 探讨治疗前血清纤维蛋白原和血小板/淋巴细胞比值评分(plasma fibrinogen level and platelet-to-lymphocyte ratio, F-PLR)在局晚期宫颈癌(local advanced cervical cancer, LACC)患者预后中的价值。**方法** 回顾性分析2014年1月~2018年1月在徐州医科大学附属医院收治的137例LACC患者的临床及随访资料,使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)和血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)预测无进展生存期(progression-free survival, PFS)的最佳截断值。根据FIB $\geq$ 截断值和PLR $\geq$ 截断值两项预后因素将F-PLR分为3组,即FIB和PLR均低于最佳截断值为0分,有1项高于最佳截断值为1分,都高于最佳截断值为2分,比较3组临床特征,并分析F-PLR在预测LACC患者预后中的价值。**结果** FIB的最佳截断值是3.510, PLR的最佳截断值是146.760,对患者临床特征分析发现, F-PLR评分与临床分期和淋巴结转移显著相关($P < 0.05$)。F-PLR评分为0分组生存率明显高于1分和2分组,5年PFS分别为89.2%、70.2%和47.2% ($P < 0.05$)。5年总生存期(overall survival, OS)分别为94.6%、78.7%和69.8% ($P < 0.05$)。COX多因素分析表明,治疗前F-PLR评分是影响患者PFS和OS的独立预后因素($P < 0.05$)。**结论** F-PLR评分可以预测LACC患者的预后,对于判断患者预后具有一定价值。

关键词 局晚期宫颈癌 纤维蛋白原 血小板/淋巴细胞比值 预后

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.029

Effect of F - NLR Score on Prognosis of Local Advanced Cervical Cancer. BI Chun, TONG Fangqin, GUAN Meng, et al. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To explore the prognostic value of serum fibrinogen and platelet-to-lymphocyte ratio score (plasma fibrinogen level and platelet-to-lymphocyte ratio, F-PLR) in patients with locally advanced cervical cancer (local advanced cervical cancer, LACC). **Methods** The clinical and follow-up data of 137 patients with LACC diagnosed for the first time in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2014 to January 2018 were analyzed retrospectively. The optimal cutoff value of fibrinogen (fibrinogen, FIB) and platelet-to-lymphocyte ratio (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) for predicting progression-free survival (progression-free survival, PFS) was determined by receiver operating characteristic curve (ROC). According to the two prognostic factors of FIB $\geq$ truncation value and PLR $\geq$ truncation value, F-PLR was divided into three groups: FIB and PLR were all lower than the optimal cut off value (0 score), one item was higher than the optimal truncation value (1 score), and higher than the optimal truncation value (2 scores). The clinical features of the three groups were compared, and the value of F-PLR in predicting the prognosis of patients with LACC was analyzed. **Results** The best cut-off value of FIB was 3.510 and the best cut-off value of F-PLR was 146.760. According to the analysis of clinical characteristics, it was found that F-PLR score was significantly correlated with clinical stages and lymph node metastasis. According to F-PLR score, the survival rate of group 0 was significantly higher than that of group 1 and 2, and the 5-year PFS was 89.2%, 70.2% and 47.2%, respectively ($P < 0.05$). The 5-year overall survival time (overall survival, OS) was 94.6%, 78.7% and 69.8%, respectively ($P < 0.05$). COX multivariate analysis showed that F-PLR score before treatment was an independent prognostic factor for PFS and OS. **Conclusion** F-PLR score can predict the prognosis of patients with LACC and has a certain value in judging the prognosis of patients.

Key words Local advanced cervical cancer; Fibrinogen; Platelet-to-lymphocyte ratio score; Prognosis

宫颈癌是女性生殖道最常见的恶性肿瘤,也是全球女性恶性肿瘤相关死亡的第4大原因^[1]。宫颈癌

严重威胁女性健康,尤其是局晚期宫颈癌(local advanced cervical cancer, LACC)。LACC患者的首选治疗方式为放疗联合以铂为基础的化疗^[2]。尽管在一定程度上改善宫颈癌患者的生存期,但约1/3的患者出现肿瘤复发或进展^[3,4]。复发性和转移性宫颈癌患者的全身治疗选择有限,预后较差,因此对于

作者单位:221000 徐州医科大学附属医院

通信作者:王侠,主任医师,副教授,电子邮箱:WangXia-66@

163.com

LACC 患者,寻找简单有效的预后预测因子尤为重要。研究显示,血清纤维蛋白原和血小板/淋巴细胞比值评分(plasma fibrinogen level and platelet-to-lymphocyte ratio, F-PLR)与多种恶性肿瘤的预后密切相关^[5-9]。然而,关于 F-PLR 评分与 LACC 预后的关系尚不清楚。因此本研究主要探讨治疗前 F-PLR 评分与 LACC 患者预后之间的关系,希望能为临床决策和治疗提供一定的参考。

资料与方法

1. 研究对象:回顾性分析 2014 年 1 月~2018 年 1 月徐州医科大学附属医院肿瘤放疗科收治的 LACC 患者 137 例。纳入标准:①2014 年~2018 年在笔者医院新诊断的组织学证实的鳞状细胞癌、腺癌或子宫颈腺鳞癌;②FIGO 分期为ⅡB~ⅣA 期,无其他远处转移证据;③治疗前未接受过任何其他抗肿瘤治疗;④接受完整放疗或放化疗的患者;⑤具有完整的血液学和影像学检查资料;⑥临床及随访资料完整。排除标准:①接受根治性子宫切除手术的患者;②有其他肿瘤患者;③合并血液疾病或感染性疾病者;④无完整随访资料或失访者。本研究经笔者医院医学伦理学委员会审批通过。

2. 治疗方式:治疗方式分为单纯放疗和放化联合治疗。单纯放疗由内照射和外照射两部分组成,外照射处方剂量为 45~50Gy/25 次,1.8~2.0Gy/次,5 次/周。对于有淋巴结转移的患者,局部淋巴结加量至 60~66Gy。内照射每次剂量为 5~7Gy,每周照射 1 次,共照射 5~6 次,照射总剂量为 30~40Gy。内照射在外照射后期进行或在外照射完成后开始。放化联合治疗指在单纯放疗的基础上行顺铂同步化疗,同步放化疗后行 4~6 个周期巩固化疗。

3. 资料收集:根据 FIGO 分期进行分期。收集患者的临床资料,包括年龄、临床分期、淋巴结转移情况、病理类型、治疗方式及治疗前 1 周内的外周血纤维蛋白原计数、血小板计数、淋巴细胞计数。

4. 随访:主要通过电话、信息和门诊复查等方式进行随访。患者在治疗后 2~3 个月行盆腔 CT 或磁共振、盆腔彩超、胸部 CT 等检查,以及血常规肿瘤标志物等血液学检查评估治疗效果。第 1、第 2 年每 3 个月复查 1 次,2 年后每 6 个月复查 1 次。随访截止时间为 2021 年 7 月。主要观察终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。PFS 定义为患者从初次开始治疗日期至疾病首次进展日期的时间。OS 定义为从患者首次接受治疗开始至任何原因导致死亡或失访患者的末

次随访日期的时间。

5. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定 FIB 和 PLR 的截断值,计数资料间比较采用 χ^2 检验,利用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,单因素分析使用 Kaplan-Meier 法,多因素分析使用 COX 比例风险模型分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. FIB 和 PLR 的最佳截断值及分组:以 LACC 患者的 PFS 为结局变量,绘制 ROC 曲线(图 1),FIB 的曲线下面积为 0.684 (95% CI: 0.591~0.777, $P < 0.001$)。FIB 最佳截断值为 3.510,对应的敏感度和特异性分别为 78.3% 和 53.8%。PLR 的曲线下面积为 0.702 (95% CI: 0.614~0.790, $P < 0.001$),PLR 最佳截断值为 146.760,对应的敏感度和特异性分别为 78.3% 和 53.8%。根据 PLR 和 FIB 截断值将 F-PLR 分为 3 组,即 FIB 和 PLR 均低于最佳截断值为 0 分,有 1 项高于最佳截断值的为 1 分,都高于最佳截断值为 2 分,最终 0 分组 37 例(27.0%),1 分组 47 例(34.3%),2 分组 53 例(38.7%)。

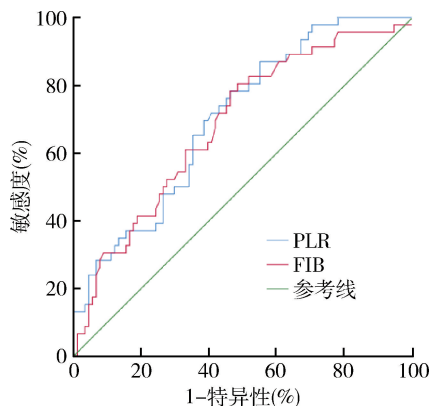


图 1 治疗前 FIB 和 PLR 水平对预测 LACC 预后的 ROC 曲线

2. 不同 F-PLR 分组患者临床病理特征比较:最终符合纳入标准的局晚期宫颈癌患者共 137 例,其中年龄 < 53 岁 70 例, ≥ 53 岁 67 例;临床分期为ⅡB 期 85 例,ⅢA~ⅣA 期 52 例;淋巴结转移患者 47 例,淋巴结无转移患者 90 例;病理类型为鳞癌患者 126 例,非鳞癌患者 11 例;接受放化疗综合治疗患者 122 例,接受单纯放疗 15 例。F-PLR 评分与患者临床分期和淋巴结是否转移显著相关($P < 0.05$),而与年龄、病理类型及治疗方式无关($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 不同 F-PLR 与 LACC 患者临床病理特征的关系 [n(%)]

项目	n(%)	F-PLR 0 分组	F-PLR 1 分组	F-PLR 2 分组	χ^2	P
年龄(岁)					1.690	0.715
<53	70(52.0)	17(46.0)	24(51.1)	29(55.0)		
≥53	67(48.0)	20(54.0)	23(48.9)	24(45.0)		
淋巴结转移					6.448	0.040
有	47(34.3)	9(33.3)	13(28.1)	25(47.2)		
无	90(66.7)	28(66.7)	34(71.9)	28(52.8)		
病理类型					5.592	0.061
鳞癌	126(91.9)	31(83.8)	46(98.0)	49(92.5)		
非鳞癌	11(8.9)	6(16.2)	1(2.0)	4(6.5)		
临床分期					6.191	0.045
ⅡB 期	85(35.8)	26(56.4)	33(22.2)	26(25.8)		
ⅢA~ⅣA 期	52(64.2)	11(43.6)	14(77.8)	27(74.2)		
治疗方式					3.540	0.170
单纯放疗	15(25.5)	7(15.4)	3(22.2)	5(41.9)		
放化疗	122(74.5)	30(69.2)	44(77.8)	48(77.4)		

3. F-PLR 与 LACC 患者生存分析:Kapian - Merier 法分析结果显示,F-PLR 评分为 0 分组生存率明显高于 1 分和 2 分组,5 年 PFS 分别为 89.2%、70.2% 和 47.2%($P<0.05$,图 2A)。5 年 OS 分别为 94.6%、78.7% 和 69.8%($P<0.05$,图 2B)。

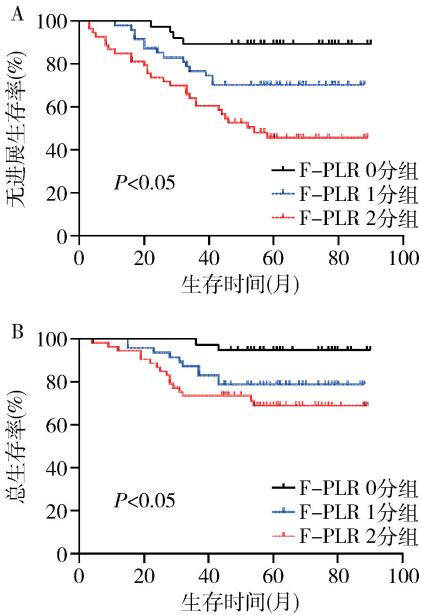


图 2 不同 F-PLR 分组的生存曲线

A. 无进展生存期生存曲线;B. 总生存期生存曲线

4. 影响 LACC 患者 PFS 和 OS 的单因素和多因素分析:单因素 Kapian - Merier 分析结果显示,临床分期、F-PLR、有无淋巴结转移均与 LACC 患者 PFS 有关(P 均 <0.05 ,表 2);临床分期、F-PLR 评分、有无淋巴结转移均与 LACC 患者 OS 相关(P 均 <0.05 ,表 2)。多因素 COX 回归分析结果显示,F-PLR 评分是

LACC 患者 PFS 的独立因素(P 均 <0.05 ,表 3);F-PLR 2 分是影响患者 OS 的独立因素(P 均 <0.05 ,表 4)。

讨 论

目前,以铂为基础的联合放化疗是 LACC 的主要治疗方式,虽然取得了不错的治疗效果,但仍有较高的复发率,且复发后治疗手段有限,预后情况较差^[3,4]。与宫颈癌预后相关的因素主要包括 FIGO 分期、淋巴结有无转移、肿瘤直径和浸润深度等,但是除了分期,其他因素都只能在手术之后进行评估,对于未行手术治疗的 LACC 患者并不适用。因此寻找能够预测 LACC 患者预后的生物学标志物,筛选获益人群显得非常重要。本研究对 137 例 LACC 患者进行回顾性研究,探索治疗前 F-PLR 评分对 LACC 患者的预测作用,结果表明,F-PLR 评分为 0 分组的 5 年 PFS 和 OS 明显高于 1 分和 2 分组,COX 多因素分析表明 F-PLR 评分可作为 LACC 患者 PFS 的独立预后因素,F-PLR 评分为 2 分是 LACC 患者 OS 的独立预后因素。

研究表明,癌症相关炎症反应在肿瘤发生和增殖、促进血管生成和转移、抑制抗癌免疫甚至影响抗癌治疗的敏感度中发挥重要作用^[10]。作为癌症相关炎症反应的重要组成部分,外周血中血小板计数升高在恶性肿瘤患者中很常见^[11]。目前主要有以下几种假说来解释血小板与肿瘤演变、进展和免疫逃避之间的关系:①血小板作为细胞因子的关键储存库,可以分泌许多生长因子,包括血小板源性生长因子、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子等,促进肿瘤细胞的生长和肿瘤血管生成^[12];②血小板可以释放各

表 2 137 例 LACC 患者生存预后单因素分析

项目	单因素分析(PFS)			单因素分析(OS)		
	χ^2	<i>P</i>	95% CI	χ^2	<i>P</i>	95% CI
年龄(岁)	0.266	0.606		0.070	0.792	
<53			62.563~77.005			70.885~82.913
≥53			58.594~73.220			70.372~82.076
淋巴结转移	8.754	0.003		4.735	0.030	
有			67.983~79.693			76.287~85.281
无			47.163~65.684			60.014~76.752
病理类型	2.505	0.113		0.009	0.923	
鳞癌			64.241~75.005			72.912~81.770
非鳞癌			34.330~65.670			54.557~80.716
临床分期	6.448	0.011		5.268	0.022	
ⅡB期			67.275~78.986			75.461~84.845
ⅢA~ⅣA期			50.668~69.142			63.563~79.204
治疗方式	0.985	0.321		0.334	0.564	
单纯放疗			45.522~69.545			55.037~77.097
放化疗			63.638~74.756			73.064~82.117
F-PLR(0分vs1分)	4.348	0.037		4.319	0.030	
			61.498~77.864			68.885~82.605
F-PLR(0分vs2分)	16.236	<0.001		8.547	0.003	
			46.255~64.347			61.556~77.710

表 3 COX 多因素分析 LACC 患者 PFS 的影响因素

项目	β	SE	Wald χ^2	HR(95% CI)	<i>P</i>
临床分期(ⅢA~ⅣA期)	0.476	0.306	2.292	1.588(0.873~2.891)	0.130
淋巴结转移(有)	0.543	0.309	3.083	1.721(0.939~3.154)	0.079
F-PLR 1分	1.122	0.567	3.916	3.070(1.010~9.329)	0.048
F-PLR 2分	1.642	0.543	9.218	5.164(1.780~14.982)	0.003

表 4 COX 多因素分析 LACC 患者 OS 的影响因素

项目	β	SE	Wald χ^2	HR(95% CI)	<i>P</i>
临床分期(ⅢA~ⅣA期)	0.656	0.393	2.784	1.927(0.892~4.163)	0.095
淋巴结转移(有)	0.545	0.390	1.948	1.724(0.802~3.704)	0.163
F-PLR 1分	1.453	0.775	3.516	4.275(0.936~19.522)	0.061
F-PLR 2分	1.681	0.758	4.923	5.371(1.217~23.709)	0.027

种基质金属蛋白酶,促进细胞外基质的降解,从而促进癌细胞的侵袭^[13];③血小板可能通过形成“斗篷”包围肿瘤细胞,甚至激活 Smad 和 NF- κ B 通路下调自然杀伤细胞的细胞毒作用,介导免疫逃避^[14]。同样作为慢性炎性细胞的淋巴细胞则通过增强细胞毒性细胞死亡和抑制肿瘤增殖、进展和转移,在 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤反应中发挥关键作用^[15]。此外有研究表明,凝血系统激活与各种癌症的进展和转移有关^[16,17]。纤维蛋白原是介导凝血途径的重要蛋白,主要由肝细胞产生,也可由上皮细胞和肿瘤细胞产生。它在生理学上与血小板聚集、凝血和伤口愈合相关。有研究表明纤维蛋白原是急相蛋白之一,对恶性肿瘤的生长和全身系统炎性反应有重要的调节作

用^[18]。纤维蛋白原可通过与成纤维细胞生长因子 2、血小板源性生长因子和血管内皮细胞生长因子的结合来调节癌细胞的生长^[19]。

此外,纤维蛋白原可通过诱导肿瘤细胞的黏附和成纤维细胞生长因子 β 促进肿瘤新血管的形成,从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[20]。基于血小板、纤维蛋白原和淋巴细胞在肿瘤微环境中的抗肿瘤和促肿瘤生长作用,一些研究将纤维蛋白原和 PLR 联合应用于各种癌症,研究其在癌症预后中的作用。He 等^[9]报道了基于 FIB 和 PLR 的 F-PLR 评分在晚期肺腺癌患者中的研究,结果显示在接受 EGFR-TKI 治疗的患者中,F-PLR 评分高、中、低组的中位 OS 和 PFS 差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.05),COX

回归分析结果显示, F - PLR 评分是 PFS 和 OS 的独立预后因素。

Hao 等^[5] 回顾性研究了 187 例多形性胶质母细胞瘤患者数据, 证实了 F - PLR 评分 2 分是多形性胶质母细胞瘤患者的独立预后因素。亦有研究表明, 在肝癌、尿路上皮癌等实体瘤中, 较高的 F - PLR 评分均与较差的预后相关。这与本研究的结果相一致。本研究还发现, 在符合纳入标准的 137 例 LACC 患者中, F - PLR 评分较高的患者比低 F - PLR 评分的患者更容易发生淋巴结转移且分期更晚。不同 F - PLR 评分的患者在临床特征方面的差异可能解释了 F - PLR 评分较高的患者预后更差的原因。

综上所述, 本研究结果显示, 较高的 F - PLR 评分是影响 LACC 患者预后的独立危险因素, 这与其他的研究结果一致。因此, F - PLR 评分可能是 LACC 患者的独立预后因素。此外, F - PLR 评分与患者临床分期和淋巴结是否转移有关而与年龄、病理类型及治疗方式无关。本研究尚存在一定的局限性, 首先, 由于本研究为回顾性研究, 患者选择偏倚和随访偏倚无法避免; 其次, 由于样本量有限, 尽管组间存在显著差异, 但应谨慎解释结果, 需要进一步的前瞻性研究来证实 F - PLR 在预测 LACC 患者预后中的作用。

参考文献

- 1 An Q, Liu W, Yang Y, *et al.* Preoperative fibrinogen - to - albumin ratio, a potential prognostic factor for patients with stage I B - II A cervical cancer[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 691
- 2 Smith M, Canfell K. Impact of the Australian National Cervical Screening Program in women of different ages[J]. Med J Aust, 2016, 205(8): 359 - 364
- 3 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7 - 30
- 4 Klopp AH, Eifel PJ. Chemoradiotherapy for cervical cancer in 2010[J]. Curr Oncol Rep, 2011, 13(1): 77 - 85
- 5 Hao Y, Li X, Chen H, *et al.* A cumulative score based on preoperative neutrophil - lymphocyte ratio and fibrinogen in predicting overall survival of patients with glioblastoma multiforme[J]. World Neurosurg, 2019, 128: e427 - e433
- 6 Huang J, Yuan Y, Wang Y, *et al.* Prognostic value of preoperative plasma fibrinogen level and platelet - to - lymphocyte ratio (F - PLR) in patients with localized upper tract urothelial carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(22): 36761 - 36771
- 7 程亚, 王兴宇, 陈新, 等. 纤维蛋白原与血小板/淋巴细胞计数比值评分系统在肝癌根治性肝切除术后生存评估中的应用价值

- [J]. 肝胆外科杂志, 2021, 29(2): 110 - 114
- 8 邓建忠, 金建华, 陆文斌, 等. 术前外周血纤维蛋白原水平联合血小板与淋巴细胞比值的评分对结直肠癌中预后的评估价值[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(3): 274 - 279
- 9 He Q, Li YM, Zhou XH, *et al.* The combination of fibrinogen concentrations and the platelet - to - lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with EGFR - TKIs[J]. Journal of International Medical Research, 2021, 49(4): 3000605211004021
- 10 Diakos CI, Charles KA, Mcmillan DC, *et al.* Cancer - related inflammation and treatment effectiveness[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): e493 - 503
- 11 Zhuo Y, Lin L, Zhang M. Pretreatment thrombocytosis as a significant prognostic factor in malignant mesothelioma: a Meta - analysis[J]. Platelets, 2017, 28(6): 560 - 566
- 12 Li N. Platelets in cancer metastasis: to help the "villain" to do evil[J]. Int J Cancer, 2016, 138(9): 2078 - 2087
- 13 Rolli M, Fransvea E, Pilch J, *et al.* Activated integrin alphavbeta3 cooperates with metalloproteinase MMP - 9 in regulating migration of metastatic breast cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(16): 9482 - 9487
- 14 Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(2): 237 - 249
- 15 Gao C, Zhou C, Zhuang J, *et al.* MicroRNA expression in cervical cancer: novel diagnostic and prognostic biomarkers[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(8): 7080 - 7090
- 16 Yang S, Guan H, Wang S, *et al.* Plasma fibrinogen predicts the prognosis of bladder cancer patients after radical cystectomy[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 9303 - 9314
- 17 Chung KH, Lee JC, Lee J, *et al.* Serum fibrinogen as a diagnostic and prognostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Pancreatol, 2020, 20(7): 1465 - 1471
- 18 Xu Q, Yan Y, Gu S, *et al.* A novel inflammation - based prognostic score: the fibrinogen/albumin ratio predicts prognoses of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 4925498
- 19 Guan Y, Xiong H, Feng Y, *et al.* Revealing the prognostic landscape of neutrophil - to - lymphocyte ratio and platelet - to - lymphocyte ratio in metastatic castration - resistant prostate cancer patients treated with abiraterone or enzalutamide: a Meta - analysis[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2020, 23(2): 220 - 231
- 20 Bekos C, Grimm C, Brodowicz T, *et al.* Prognostic role of plasma fibrinogen in patients with uterine leiomyosarcoma - a multicenter study[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14474

(收稿日期: 2022 - 01 - 12)

(修回日期: 2022 - 03 - 21)