

doi: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.12.079

术前预后营养指数对贲门腺癌患者术后预后评价的价值

杨 洋^{1,2)}, 靳 艳^{2,3)}, 毛伟敏⁴⁾, 肖凡凯²⁾, 王盼盼²⁾, 尹艳春²⁾, 胡守佳²⁾, 王海玲²⁾, 范宗民²⁾, 宋 昕²⁾, 赵学科²⁾, 王建坡⁵⁾, 王立东²⁾

1) 郑州大学基础医学院病理学与病理生理学教研室 郑州 450001 2) 郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室; 省部共建食管癌防治国家重点实验室 郑州 450052 3) 新乡医学院基础医学院组织学与胚胎学教研室 河南新乡 453003 4) 浙江省肿瘤医院胸部肿瘤外科 杭州 310022 5) 安阳市肿瘤医院肿瘤防治办公室 河南安阳 455000

关键词 贲门腺癌; 预后营养指数; 术后预后

中图分类号 R735.2

摘要 目的: 研究术前预后营养指数(PNI)对贲门腺癌(GCA)术后预后的评价价值。方法: 回顾性分析河南省安阳市肿瘤医院接受根治术治疗的GCA患者627例的临床资料。根据术前1周内检查的血清白蛋白水平和淋巴细胞数计算PNI。结果: PNI判定术后5 a生存的ROC曲线下面积为0.650,最佳截断值为45.5; PNI $\geq$ 45.5者375例, <45.5者252例。Cox回归结果显示, PNI<45.5是GCA患者术后预后的独立危险因素, HR(95% CI)为2.645(2.183~3.205)。结论: 术前PNI可用于GCA患者术后预后的判定, PNI $\geq$ 45.5的患者预后相对较好。

Effects of prognostic nutritional index on postoperation prognosis of patients with gastric cardia adenocarcinoma

YANG Yang^{1,2)}, JIN Yan^{2,3)}, MAO Weimin⁴⁾, XIAO Fankai²⁾, WANG Panpan²⁾, YIN Yanchun²⁾, HU Shoujia²⁾, WANG Hailing²⁾, FAN Zongmin²⁾, SONG Xin²⁾, ZHAO Xueke²⁾, WANG Jianpo⁵⁾, WANG Li-dong²⁾

1) Department of Pathology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001 2) Henan Key Laboratory of Esophageal Cancer Research, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University; State Key Laboratory of Esophageal Cancer Prevention and Treatment, Zhengzhou 450052 3) Department of Histology and Embryology, Basic Medical College, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003 4) Department of Thoracic Oncology Surgery, Cancer Hospital of Zhejiang Prov-

【基金项目】河南省科技重大专项(161100311300); 河南省自然科学基金项目(162300410238); 国家自然科学基金项目(81872032)

【作者简介】王立东, 通信作者, 男, 1958年8月生, 博士, 教授, 研究方向: 食管、贲门癌变机制及防治, E-mail: ldwang2007@126.com

【3】 HE J, ZENG ZC, SHI SM, et al. Clinical features, outcomes and treatment-related pneumonitis in elderly patients with esophageal carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(36): 13185

【4】 刘海燕, 陈军贤, 赵秋枫, 等. 杭州地区食管癌发病危险因素分析 [J]. 中国公共卫生, 2014, 30(6): 842

【5】 杨煜, 张晓彬, 叶波, 等. 颈段食管癌的外科治疗效果分析 [J]. 中华胸部外科电子杂志, 2017, 4(2): 78

【6】 张颖博. 中上段食管癌手术治疗观察 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(24): 21

【7】 郭睿, 杨勇伟, 金澄宇, 等. 食管癌淋巴结转移的危险因

素分析 [J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2018, 5(1): 7

【8】 吕双, 宋昕, 赵学科, 等. 食管鳞癌肿瘤最大长径与浸润深度(T分期)的关系 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(5): 522

【9】 张唐娟, 李印, 韩渭丽, 等. 食管鳞癌肿瘤最大长径与淋巴结转移的关系 [J]. 河南医学研究, 2016, 25(5): 773

【10】 崔纪丽, 侯志超, 刘玉, 等. 食管癌患者肿瘤最长径与浸润深度和淋巴结转移的关系及其对生存期的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(3): 214

(2018-12-17 收稿 责任编辑王 曼)

ince, Hangzhou 310022 5) Oncology Prevention Office, Anyang Tumor Hospital, Anyang, Henan 455000

Keywords gastric cardia adenocarcinoma; prognostic nutritional index; postoperation prognosis

Abstract **Aim:** To explore the value of prognostic nutritional index (PNI) for assessing postoperation prognosis of the patients with gastric cardia adenocarcinoma (GCA). **Methods:** The data of 627 patients with GCA treated by radical resection from Anyang tumor hospital in Henan Province, were retrospectively analyzed. PNI was calculated based on the level of albumin and the number of lymphocytes during the first week before surgery. **Results:** The area under the curve of the ROC of PNI for diagnosis of GCA postoperation prognosis was 0.650, the optimal cut-off value was 45.5, and there were 375 patients with $PNI \geq 45.5$ and 252 patients with $PNI < 45.5$. The results of Cox regression showed that $PNI < 45.5$ were independent factor affecting the prognosis of GCA patients, and HR (95% CI) was 2.645 (2.183 - 3.205). **Conclusion:** Preoperative PNI is associated with postoperative prognosis of patients with GCA, and the prognosis of patients with $PNI \geq 45.5$ may be relatively good.

贲门癌是我国北部最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率逐年升高^[1]。目前对贲门腺癌(gastric cardia adenocarcinoma, GCA)尚无独立的病理分期标准,一般采用食管癌的TNM分期标准。TNM分期仍然是消化系统恶性肿瘤术后预后评估的金指标^[2],但其用于评估最佳手术时机或术前预测生存率的意义很有限,因此需要寻找一个补充性预后指标。近年来有研究^[3-4]结果提示肿瘤患者术前营养免疫状况与恶性肿瘤患者的术后住院时间、并发症发生情况、生存状况、生活质量有明显的相关性。预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是Buzby等^[5]于1980年提出的反映营养免疫状况的指标,1984年Onodera等^[6]进一步完善并提出其计算公式。近年来,大量的研究^[7-11]证实术前PNI对包括食管癌和胃癌等消化系统在内的不同系统恶性肿瘤的预后具有重要价值。本研究旨在研究术前PNI与GCA患者临床特征之间的关系及其对术后预后评估的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析了2003年2月到2008年1月于河南省安阳市肿瘤医院接受根治性切除术并经病理确诊为GCA的627例患者的资料。患者均来源于贲门癌高发区,资料来自河南省食管癌重点开放实验室50万例食管癌和贲门癌临床信息数据库。病例纳入标准:①病理确诊为GCA并接受根治性手术治疗。②术前未进行放化疗及其他抗感染治疗。③术前血常规及肝功能的检测结果完整。④随访资料完整。排除标准:①合并其他类型恶性肿瘤。②术前1个月内有影响外周血细胞计数的疾病,如肝硬化、感染等。本研究收集的临床指标有:确诊年龄、性别、治疗方式、病理特征(肿瘤类型、肿瘤长径、分化程度、切缘状况、TNM分期),术前1周

内血常规及肝功能检查(淋巴细胞计数、血清白蛋白水平),随访结果。参照根据第6版美国癌症联合委员会(AJCC)食管癌TNM分期标准,结合术后病理组织学报告确定本组GCA患者的TNM分期。

1.2 随访 从确诊日开始,采用电话或入户方式进行随访。患者出院后第一年每3个月随访一次,以后每年随访一次,末次随访时间为2018年11月11日。以死亡为终点事件。

1.3 PNI计算方法 根据术前1周内血常规及肝脏功能指标检测结果计算PNI。 $PNI = 10 \times \text{血清白蛋白}(\text{g/dL}) + 0.005 \times \text{淋巴细胞计数}(\text{个/mL})$ ^[12]。 $1 \text{ g/dL} = 10 \text{ g/L}$ 。

1.4 统计学处理 采用SPSS 21.0进行分析。绘制术前PNI判定术后5a生存的ROC曲线,选取最佳截断值。不同术前PNI水平患者确诊年龄、性别、肿瘤长径、分化程度、切缘状况和TNM分期的比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法绘制不同临床病理特征患者的生存曲线并进行log-rank检验;采用Cox回归模型筛选GCA术后预后的独立影响因素。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床资料 627例患者确诊年龄23~84岁,中位数(P_{25}, P_{75})为63(57, 69)岁;其中男461例,女166例;肿瘤长径 $< 5 \text{ cm}$ 者256例, $\geq 5 \text{ cm}$ 者371例;中高分化145例,低分化482例;切缘净565例,不净62例;TNM分期0+I期41例,II期104例,III期305例,IV期177例。

2.2 PNI界值的确定 PNI判定术后5a生存的ROC曲线见图1,曲线下面积为0.650;最佳截断值为45.5,此时敏感度为74.5%,特异度为53.8%。依此值将627例患者分为 $PNI \geq 45.5$ 组(375例)和 $PNI < 45.5$ 组(252例)。

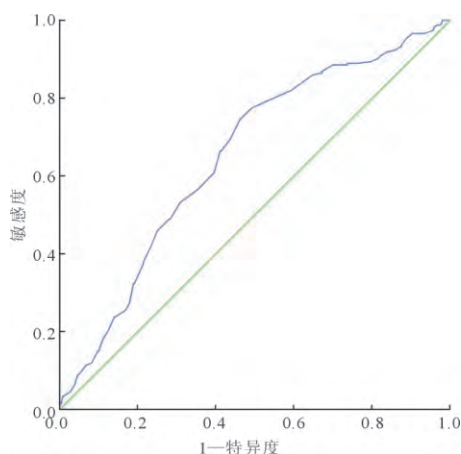


图1 PNI判定术后5 a生存的 ROC 曲线

2.3 术前 PNI ≥ 45.5 和 < 45.5 组患者临床病理特征比较 见表 1。结果显示,术前 PNI ≥ 45.5 组肿瘤长径小于 < 45.5 组, TNM 分期晚于 < 45.5 组。

表1 不同术前 PNI 患者临床病理特征比较

临床病理特征	n	术前 PNI/例(%)		χ^2	P
		≥ 45.5	< 45.5		
确诊年龄					
<60 岁	220	140(37.3)	80(31.7)	2.066	0.151
≥ 60 岁	407	235(62.7)	172(68.3)		
性别					
男	461	274(73.1)	187(74.2)	0.101	0.751
女	166	101(26.9)	65(25.8)		
肿瘤长径					
<5 cm	256	172(45.9)	84(33.3)	9.800	0.002
≥ 5 cm	371	203(54.1)	168(66.7)		
分化程度					
中高分化	145	84(22.4)	61(24.2)	0.277	0.599
低分化	482	291(77.6)	191(75.8)		
切缘状况					
净	565	338(90.1)	227(90.1)	<0.001	0.982
不净	62	37(9.9)	25(9.9)		
TNM 分期					
0 + I 期	41	31(8.3)	10(4.0)	9.998	0.019
II 期	104	69(18.4)	35(13.9)		
III 期	305	182(48.5)	123(48.8)		
IV 期	177	93(24.8)	84(33.3)		

2.4 GCA 患者术后总体生存影响因素分析 不同临床病理特征患者 Kaplan-Meier 生存曲线的比较 见表 2。结果显示,确诊年龄、肿瘤长径、分化程度、切缘状况、TNM 分期及术前 PNI 影响患者术后预后。采用 Cox 回归筛选 GCA 术后预后的独立影响因素。根据表 1 结果,对 PNI、肿瘤长径及 TNM 分期进行共线性诊断,容差分别为 0.909、0.909, VIF

分别为 1.100、1.100,提示其之间不存在共线性。变量赋值见表 3,结果见表 4。结果显示,确诊年龄、肿瘤长径、切缘状况、分化程度、TNM 分期、术前 PNI 是 GCA 患者术后预后的独立影响因素。

表2 不同临床病理特征
GCA 患者 Kaplan-Meier 生存曲线的比较

临床病理特征	n	中位生存期 (T_{75}, T_{25}) / a	χ^2	P
确诊年龄				
<60 岁	220	4.7(3.1, 7.3)	18.065	<0.001
≥ 60 岁	407	4.1(1.7, 5.6)		
性别				
男	461	4.3(2.4, 6.2)	0.567	0.452
女	166	4.1(1.3, 6.0)		
肿瘤长径				
<5 cm	256	5.1(4.0, 7.8)	39.978	<0.001
≥ 5 cm	371	3.8(1.4, 5.1)		
分化程度				
中高分化	145	5.6(4.0, 8.6)	31.481	<0.001
低分化	482	4.1(1.7, 5.6)		
切缘状况				
净	565	4.4(2.4, 6.7)	12.599	<0.001
不净	62	2.5(0.8, 4.7)		
TNM 分期				
0 + I 期	41	7.8(6.7, 9.6)	299.054	<0.001
II 期	104	6.0(5.3, 8.8)		
III 期	305	4.2(3.0, 5.2)		
IV 期	177	1.0(0.7, 3.0)		
术前 PNI				
≥ 45.5	375	4.8(2.9, 11.9)	59.646	<0.001
< 45.5	252	4.0(0.9, 4.8)		

表3 变量赋值表

变量	赋值
诊断年龄	0 = “<60 岁”; 1 = “ ≥ 60 岁”
肿瘤长径	0 = “<5 cm”; 1 = “ ≥ 5 cm”
分化程度	0 = 中高分化; 1 = 低分化
切缘状况	0 = 净; 1 = 不净
TNM 分期	0 = 0 + I 期; 1 = II 期; 2 = III 期; 3 = IV 期
术前 PNI	0 = “ ≥ 45.5 ”; 1 = “<45.5”

表4 Cox 回归分析结果

变量	β	SE	P	HR(95% CI)
确诊年龄	0.541	0.098	<0.001	1.718(1.419 ~ 2.079)
肿瘤长径	0.351	0.095	<0.001	1.421(1.180 ~ 1.711)
分化程度	0.369	0.116	0.001	1.446(1.153 ~ 1.814)
切缘状况	0.436	0.146	0.003	1.547(1.162 ~ 2.059)
TNM 分期	1.085	0.074	<0.001	2.960(2.562 ~ 3.420)
术前 PNI	0.973	0.098	<0.001	2.645(2.183 ~ 3.205)

3 讨论

本研究发现术前 PNI 水平低的 GCA 患者术后生存状况更差。Wen 等^[12]发现术前 PNI 与食管癌和胃癌预后显著相关,在肝癌、膀胱癌、宫颈癌等各种类型的癌症研究中也发现类似结果^[8-11]。PNI 是基于血清白蛋白水平与淋巴细胞计数计算的。研究^[13-17]证明低白蛋白和低淋巴细胞计数与恶性肿瘤炎症反应的发展密切相关;低蛋白血症与低淋巴细胞计数反映了营养不良与免疫抑制状况,其与恶性肿瘤的浸润及转移密切相关,影响患者的预后。这可能是低 PNI 患者预后较差的原因之一。Yang 等^[18]发现,术前 PNI 与胃癌患者 TNM 分期、脉管入侵密切相关,低 PNI 组 TNM 分期更晚,脉管入侵更多。本研究发现,与高 PNI 组比较,低 PNI 组肿瘤长径更大、TNM 分期更晚,与 Yang 等的发现类似。而 Tokunaga 等^[19]则对此持相反的观点。目前关于术前 PNI 与肿瘤侵袭性、肿瘤分期的关系尚存在争议。

综上所述,术前 PNI 具有很高的临床应用价值,其计算简单方便,可作为 GCA 患者术后预后判断的重要指标。GCA 患者可在治疗前常规计算 PNI,帮助临床医师制定有效的措施,通过早期干预改善患者的营养状态,提高生存质量。

参考文献

- [1] 王立东,郑树.河南食管癌高发区人群食管和贲门癌变机制[J].郑州大学学报(医学版),2002,37(6):717
- [2] LAGERGREN J,SMYTH E,CUNNINGHAM D,et al. Oesophageal cancer[J]. Lancet,2017,390(10110):2383
- [3] SUN P,ZHANG F,CHEN C,et al. Comparison of the prognostic values of various nutritional parameters in patients with esophageal squamous cell carcinoma from Southern China[J]. J Thorac Dis,2013,5(4):484
- [4] POZIOMYCK AK,WESTON AC,LAMEU EB,et al. Preoperative nutritional assessment and prognosis in patients with foregut tumors[J]. Nutr Cancer,2012,64(8):1174
- [5] BUZBY GP,MULLEN JL,MATTHEWS DC,et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery[J]. Am J Surg,1980,139(1):160
- [6] ONODERA T,GOSEKI N,KOSAKI G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients[J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi,1984,85(9):1001
- [7] ZHAO Y,XU P,KANG H,et al. Prognostic nutritional index as a prognostic biomarker for survival in digestive system carcinomas[J]. Oncotarget,2016,7(52):86573
- [8] PINATO DJ,NORTH BV,SHARMA R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI)[J]. Br J Cancer,2012,106(8):1439
- [9] CUI J,CHEN S,BO Q,et al. Preoperative prognostic nutritional index and nomogram predicting recurrence-free survival in patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer without carcinoma in situ[J]. Onco Targets Ther,2017,10:5541
- [10] 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]. Mol Clin Oncol,2016,5(5):567
- [11] ZHOU XW,DONG H,YANG Y,et al. Significance of the prognostic nutritional index in patients with glioblastoma: a retrospective study[J]. Clin Neurol Neurosurg,2016,151:86
- [12] WEN J,BEDFORD M,BEGUM R,et al. The value of inflammation based prognostic scores in patients undergoing surgical resection for oesophageal and gastric carcinoma[J]. J Surg Oncol,2018,117(8):1697
- [13] CRUMLEY ABC,STUART RC,MCKERNAN M,et al. Is hypoalbuminemia an independent prognostic factor in patients with gastric cancer?[J]. World J Surg,2010,34(10):2393
- [14] ERDMAN SE,POUTAHIDIS T. Roles for inflammation and regulatory T cells in colon cancer[J]. Toxicol Pathol,2010,38(1):76
- [15] LAKY B,JANDA M,BAUER J,et al. Malnutrition among gynaecological cancer patients[J]. Eur J Clin Nutr,2007,61(5):642
- [16] GAO YH,ZHOU SF,JIANG WQ,et al. Effects of ganopoly (a Ganoderma lucidum polysaccharide extract) on the immune functions in advanced-stage cancer patients[J]. Immunol Invest,2003,32(3):201
- [17] RAY-COQUARD I,CROPET C,VAN GLABBEKE M,et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas[J]. Cancer Res,2009,69(13):5383
- [18] YANG Y,GAO P,SONG Y,et al. The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: a meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol,2016,42(8):1176
- [19] TOKUNAGA R,SAKAMOTO Y,NAKAGAWA S,et al. Prognostic nutritional index predicts severe complications, recurrence, and poor prognosis in patients with colorectal cancer undergoing primary tumor resection[J]. Dis Colon Rectum,2015,58(11):1048

(2018-12-17 收稿 责任编辑王 曼)