

预后营养指数对评估乳腺癌患者预后生存的研究进展

黄海林, 于森, 张远起* (广东医科大学附属第一医院乳腺外科, 广东湛江 524001)

摘要: 新辅助化疗(NACT)在乳腺癌治疗中有其独特的优势,但仍有部分患者化疗效果并不理想。预后营养指数(PNI)在临床上是一个简单易获得的指标,可用于评估恶性肿瘤的侵袭性、肿瘤患者的化疗效果、预后生存及术后并发症。该文对PNI评估乳腺癌预后生存的作用作一综述。

关键词: 乳腺癌; 预后营养指数; 新辅助化疗

中图分类号: R 730.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0355-04

Evaluation of prognostic nutrition index on prognosis and survival of patients with breast cancer

HUANG Hai-lin, YU Miao, ZHANG Yuan-qi* (Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is unique for breast cancer, but its efficacy is unsatisfactory in some patients. The prognostic nutritional index (PNI) is simple and accessible for assessing cancer aggressiveness, chemotherapy effectiveness, prognosis, survival, and postoperative complications. This article reviews the evaluation of PNI on the prognosis and survival of breast cancer patients.

Key words: breast cancer; prognostic nutrition index; neoadjuvant chemotherapy

预后营养指数(PNI)在评估恶性肿瘤的侵袭性、肿瘤患者的化疗效果及预后等方面具有重要的临床意义,本文就近几年对PNI应用于乳腺癌的研究进展进行综述,以期为进一步的临床研究提供指导。

1 乳腺癌相关背景

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其发病率占全身恶性肿瘤的7%~10%^[1]。根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的2020年全球最新癌症负担数据显示,乳腺癌正式取代肺癌,成为全球第一大癌症^[2]。近些年来,由于医学技术的发展和人们对自身健康的重视,越来越多的早期乳腺癌被诊断出来,且外科技术、化疗、分子靶向和内分泌治疗在诊治乳腺癌方面也取得了进展,预后得到改善,但乳腺癌仍是妇女癌症死亡的主要原因,故精准个体化治疗,提高乳腺癌患者生存率,在我国治疗乳腺癌发展道路上显得尤为重要。作为全身治疗模式,新辅助化疗(NACT)在乳腺癌的治疗中有独特优势^[3]。NACT可以观察到化疗前后病灶大小、生物学因子及病理学指标的变化情况,直观地了解到具体肿瘤对所给化疗方案的敏感性信息,为选

择更恰当的术后化疗方案提供参考依据。更重要的是它能缩小乳腺癌的原发病灶及转移淋巴结的大小、降低肿瘤临床分期、增加患者接受手术的可能,从而提高根治性手术的切除率^[4],且接受NACT乳腺癌患者的预后并不逊于接受术后辅助化疗的患者。但仍有部分乳腺癌患者对NACT不敏感,从中获益较少。因此,探寻NACT疗效的影响因素是当前研究的热点,找出潜在的生物标志物以准确预测预后并为选择合适的治疗策略提供全面的信息至关重要。

2 PNI定义及其临床意义

PNI是由Buzby最早提出并用于营养评估及胃肠道手术风险的预测^[5],其计算公式在后续的研究中不断简化及修订^[6],并将PNI按以下标准进行分类:PNI>50表示患者处于正常的营养状态;为45~50时提示轻度营养不良,但手术是安全的;为40~<45时提示明显的营养不良,行手术有风险;PNI<40时则提示严重的营养不良,无法耐受手术。但现在大部分研究者是通过ROC曲线分析而获取PNI临界值,从而提高研究的特异度及敏感度。

收稿日期: 2021-09-29

作者简介: 黄海林(1997-),女,在读硕士研究生, E-mail: 1203567091@qq.com

通信作者: 张远起,男,博士,主任医师, E-mail: 31428319@qq.com

起初PNI 只被用于胃肠道围手术期患者免疫状况评估和手术风险的预测,随着医学的不断进步与发展,PNI 的应用范围不断扩大,不仅用于胃肠道患者营养状态的评估,在胃肠道以外的疾病预后生存、患者术后生活质量及并发症等方面的评估都得到广泛应用。

近年来营养不良和免疫状况作为癌症患者存活率预测因子的作用已受到相当多关注;乳腺癌可能是与肥胖有关的疾病,肥胖是绝经后女性发生乳腺癌的重要危险因素^[7]。对于乳腺癌患者来说,较高的身体质量指数(BMI)与预后差以及对治疗的抵抗力有关^[8-9]。但从免疫学角度来看,营养不良与弱免疫反应有关^[10],好的免疫状况可以改善癌症存活率,且肿瘤进展和治疗耐受性已被认为与营养和免疫状态密切相关^[11]。PNI 是一种基于血清白蛋白和外周血淋巴细胞,可以反映营养不良和全身炎症状态。

研究表明,PNI 除了可以用于评估恶性肿瘤的侵袭性,在评估肿瘤患者的化疗效果、预后生存及术后并发症方面也具有重要的临床意义,与胃癌^[12]、食管癌^[13-14]、肺癌^[15-16]、胃癌^[17-18]、结直肠癌^[19-20]、卵巢癌^[21]等各种实体恶性肿瘤预后显著的相关性。近年来,PNI 也逐渐被应用于乳腺癌预后及化疗效果的预测中。

3 PNI 在乳腺癌中的研究进展

Yang 等^[22]对 382 例行乳房切除术的三阴性乳腺癌(TNBC)患者进行回顾性分析,并进行平均 74 个月的随访,通过ROC 曲线分析获得最佳临界值为 48.7。研究结果表明术前PNI 是TNBC 患者预后的独立预测因子,且低PNI 组比高PNI 组更易发生淋巴结转移。按TNM 分期进行分层分析后,发现在I、II 期乳腺癌亚组中,高PNI 组的无病生存期(DFS)和总生存(OS)优于低PNI 组。

Mohri 等^[23]对在日本Toyama 医院乳腺外科 219 名行手术治疗的乳腺癌患者进行回顾性分析,他们利用ROC 曲线分析确定PNI 的最佳临界值为 52.8,最后得出结果是PNI 不受激素受体状态、TNM 分期的影响,可以独立预测乳腺癌患者的OS,且术前低PNI 与乳腺癌术后复发风险较高有关,即PNI 是预测乳腺癌预后的有效标志物。

Hua 等^[24]研究中,以 52 为临界值,将患者按照低PNI (≤ 52.0)和高PNI (> 52.0)进行亚组分析表明,高PNI 患者的OS 明显优于低PNI 的患者。基于PNI 对有无进行放射疗法的患者进行亚组分析,在接受放射治疗的患者中,PNI 高的患者OS 明显优于PNI 低的患

者。在PNI 高的患者中,接受放射治疗的患者OS 优于未接受的患者。但是,在PNI 较低的患者中,接受放射治疗的患者OS 比未接受放射的患者差。通过Kaplan-Meier 生存曲线及接受放射治疗的T₁₋₂N₁ 期乳腺癌患者的多因素分析,表明PNI 是乳腺癌OS 的独立预测因子。

Wang 等^[25]通过大数据分析,将 PNI ≥ 55 定义为PNI 过高,45 \leq PNI < 55 为高PNI,并在NACT 临床试验中使用局部晚期乳腺癌(LABC)患者的前瞻性随访数据库检验假设,结果表明PNI 过高的患者更难实现病理完全缓解(pCR)且DFS 更短,即过高的PNI 是患者治疗效果和预后不佳的危险因素。这是首次发现在接受NACT 的乳腺癌患者中,PNI 过高的更难以实现pCR,且DFS 持续时间短。

Oba 等^[26]评估了NACT 前后PNI、血清白蛋白水平、中性粒细胞/淋巴细胞比(NLR)和BMI 的变化,通过ROC 曲线分别得到各个营养指标的最佳临界值,通过对比这 4 种营养指标在NACT 前后的变化表明NACT 会影响乳腺癌患者自身的营养状况,而且在这 4 种营养指标中,PNI 是评估乳腺癌患者营养状况的最敏感营养参数。研究结果表明:(1) PNI 对乳腺癌预后的预测作用,不受临床分期、肿瘤特征的影响,即PNI 是乳腺癌预后的独立预测因子,特别是晚期乳腺癌;(2) 在NACT 期间,PNI 的明显下降可以作为预测乳腺癌患者预后不良的标志。此次研究结果表明在NACT 期间监测患者营养状况的重要性。Oba 等^[27]进一步研究这项研究,目的是评估PNI、NLR 这些营养指标对艾瑞巴林治疗的转移性乳腺癌(MBC) 预后的预测作用,通过ROC 曲线得出PNI、NLR 最佳临界值分别为 48.3 和 2.32,研究结果表明:(1) 由于化疗药物对中性粒细胞的影响,所以与NLR 相比,PNI 是MBC 患者接受艾日巴林治疗时更可靠的预后指标。(2) 高PNI、低NLR 与无进展生存期(PFS)和OS 呈正相关,但多变量因素分析表明PNI 作为预后指标比NLR 更可靠,故PNI 是MBC 患者PFS 和OS 的独立预测因子。(3) 改善MBC 患者的营养和免疫状态,有助于改善患者的预后。

Chen 等^[28]通过ROC 曲线确定PNI 的最佳临界值为 51,此研究从多方面(TNM 分期、分子分型、淋巴结转移、有无行NACT) 进行分析,结果提示高PNI 比低PNI 的乳腺癌患者具有更长的DFS 和OS;通过单变量和多变量Cox 回归生存分析,术前PNI 是乳腺癌DFS 和OS 的独立预后因素。研究结果表明PNI 是乳

腺癌患者预后的重要指标,可有效预测乳腺癌患者的预后。

4 结论与展望

以上研究表明, PNI 作为一种反映全身营养状态的指数,对乳腺癌患者的预后、化疗疗效的预测作用不断得到证实,显示出极大的临床应用潜力。关于PNI的临界值,从以上研究中总结出, PNI 的最佳临界值在 45~55 之间, 尚未有明确的临界值数据, 还需加以探索。PNI 值在预测乳腺癌预后、化疗疗效的相关作用机制尚不清楚, 有待进一步研究证实。随着肿瘤细胞不断复制, 其产生和释放的促炎性细胞因子和体内白蛋白含量等也会发生变化, 因此, PNI 应该是动态、规律、结合临床的值。

NACT 疗效评估主要以临床医生经验评估、彩超、CT 与核磁共振等检查为主。不可否认, 目前关于 PNI 应用于乳腺癌的研究较少且有很多不足, 但较以上方法来说, 抽取外周血检验计算PNI 值来预测乳腺癌患者NACT 疗效更简单、方便、实用, 但PNI 对于评估乳腺癌患者的化疗效果、预后生存以及术后并发症的评估价值还需要更多动态的、大样本、多中心、前瞻性的研究来证实。

参考文献:

- [1]MLIHER K D, NOGUERIRA L, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5): 363.
- [2]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [3]TRUDEAU M, SINCLAIR S E, CLEMONS M, et al. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: A systematic review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2005, 31(4) : 283-302.
- [4]沈镇宙, 柳光宇, 苏逢锡, 等. 多西紫杉醇加表柔比星治疗局部晚期乳腺癌的多中心II 期临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(2):126-128.
- [5]MEAKINS J L, PIETSCH J B, BUBENICK O, et al. Delayed hypersensitivity: Indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma[J]. *Ann Surg*, 1977, 186(3):241-249.
- [6]MULLEN J L, GERTNER M H, BUZBY G P, et al. Implications of malnutrition in the surgical patient[J]. *Arch Surg*, 1979, 114(2):121-125.
- [7]MORIMOTO L M, WHITE E, CHEN Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: The Women's Health Initiative (United States)[J]. *Cancer Causes Control*, 2002, 13(8):741-751.
- [8]KROENKE C H, CHEN W Y, ROSNER B, et al. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(7):1370-1378.
- [9]MINICOZZI P, BERRINO F, SEBASTIANI F, et al. High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor positive disease[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(18):3881-3888.
- [10]ZITVOGEL L, PIETROCOLA F, KROEMER G. Nutrition, inflammation and cancer[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8):843-850.
- [11]GUPTA D, LIS C G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature[J]. *Nutr J*, 2010, 9:69.
- [12]MIGITA K, MATSUMOTO S, WAKATSUKI K, et al. A decrease in the prognostic nutritional index is associated with a worse long-term outcome in gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. *Surg Today*, 2017, 47(8):1018-1026.
- [13]HIRAHARA N, TAJIMA Y, FUJII Y, et al. Preoperative prognostic nutritional index predicts long-term surgical outcomes in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *World J Surg*, 2018, 42(7):2199-2208.
- [14]NAKATANI M, MIGITA K, MATSUMOTO S, et al. Prognostic significance of the prognostic nutritional index in esophageal cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(8):1-7.
- [15]王勃, 姚元虎, 王建设, 等. 早期非小细胞肺癌患者术前炎症性指标的临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26 (8):1198-1202.
- [16]彭小东, 宋来. 中国非小细胞肺癌患者化疗疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(3):364-370.
- [17]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):1176-1182.
- [18]SAITO H, KONO Y, MURAKAMI Y, et al. Influence of prognostic nutritional index and tumor markers on survival in gastric cancer surgery patients[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2017, 402(3):501-507.
- [19]CAO X, ZHAO G, YU T, et al. Preoperative prognostic nutritional index correlates with severe complications and poor survival in patients with colorectal cancer undergoing curative laparoscopic surgery: A retrospective study in a single Chinese institution[J]. *Nutr Cancer*, 2017, 69(3):454-463.
- [20]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):1048-1057.
- [21] 刘云, 杜成, 刘文超. 卵巢癌治疗新进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(4):553-556.
- [22] YANG Z J, ZHANG B, HOU L K, et al. Pre-operative prognostic nutritional index predicts the outcomes for triple-negative breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12):12165-12171.
- [23] MOHRI T, MOHR Y, SHIGEMORI T, et al. Impact of prognostic nutritional index on long-term outcomes in patients with breast cancer[J]. *Bio Med Central*, 2016, 14(1):170.
- [24] HUA X, LONG Z Q, HUANG X, et al. The value of Prognostic Nutritional Index (PNI) in predicting survival and guiding radiotherapy of patients with T1-2N1 breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 9:1562.
- [25] WANG Y, BATTSEREN B, YIN W, et al. Predictive and prognostic value of prognostic nutritional index for locally advanced breast cancer[J]. *Gland Surg*, 2019, 8(6):618-626.
- [26] OBA T, MAENO K, TAKEKOSHI D, et al. Neoadjuvant chemotherapy induced decrease of prognostic nutrition index predicts poor prognosis in patients with breast cancer[J]. *BMC cancer*, 2020, 20(1):160.
- [27] OBA T, MAENO K, TAKEKOSHI D, et al. Prognostic Nutritional Index is superior to neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in metastatic breast cancer patients treated with eribulin[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(1):445-452.
- [28] CHEN L, BAI P, KONG X, et al. Prognostic Nutritional Index (PNI) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy as a useful prognostic indicator[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:656741.

以难治性腹水为主要症状的戈谢病 1 例

马梅, 曹贤*, 钟伟志, 张健成 (广东医科大学附属第三医院消化内科, 广东佛山 528318)

提 要: 戈谢病是一种罕见的溶酶体贮积病, 出现顽固性腹水者则更为罕见。该文报道了 1 例因肝脾大、腹水被误诊为自身免疫性肝硬化 20 余年自幼行脾切除的戈谢病。

关键词: 戈谢病; 腹水; 肝硬化

中图分类号: R 589; R 596.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2022) 03-0358-03

A case of Gaucher disease with refractory ascites

MA Mei, CAO Xian*, ZHONG Wei-zhi, ZHANG Jian-cheng (Department of Gastroenterology, Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Foshan 528318, China)

Abstract: Gaucher disease is an uncommon lysosomal storage disease that rarely presents as refractory ascites. We report a case of Gaucher disease with hepatosplenomegaly and ascites who has been misdiagnosed as autoimmune cirrhosis for more than 20 years and underwent splenectomy in infancy.

Key words: Gaucher disease; ascites; liver cirrhosis

1 病例资料

患者男性, 35 岁, 因腹胀 10 余天于 2020 年 11 月 30 日入院。患者入院前 10 余天无明显诱因出现腹胀, 逐渐加重, 以“自身免疫性肝炎后肝硬化”收入院。患者 20 余年前在佛山某三甲医院诊断为“自身免疫性肝炎后肝硬化并脾功能亢进”, 于 14 岁行脾切除术。近年来多次于佛山市某三甲医院及我院住院治疗, 诊

断为: (1) 自身免疫性肝炎后肝硬化失代偿期, 大量腹水, 低蛋白血症, 脾切除术后; (2) 肾病综合征; (3) 高尿酸血症。体格检查: 体形消瘦, 全身皮肤无黄染, 未见肝掌及蜘蛛痣, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 结膜无明显苍白, 腹膨隆, 腹壁静脉无曲张, 腹软, 无明显压痛, 肝脏扪及不满意, 脾未触及, 移动性浊音(+). 双下肢轻度水肿。辅助检查: 血白细胞计数 $17.65 \times 10^9/L$,

收稿日期: 2021-08-04

作者简介: 马梅 (1987-), 女, 本科, 主治医师, E-mail: 460200454@qq.com

通信作者: 曹贤, 男, 本科, 副主任医师, E-mail: 104857538@qq.com