

论 著

(临床研究)

不同营养评分系统对胃癌根治术预后的预测价值分析

胡雄辉, 杨 勇, 李 鑫, 蒲国士, 陈 渝, 喻 培

【摘要】 目的 比较预后营养指数(PNI)、营养控制状态评分(CONUT)、那不勒斯预后评分(NPS)在胃癌根治术后短期及长期预后中的预测价值。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月至 2014 年 6 月在达州市中西医结合医院行胃癌根治术的 218 例患者临床病理资料,分析 PNI、CONUT、NPS 与术后并发症的关系,Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,用 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析,计算受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积,比较每个评分系统的预测能力。**结果** 31 例(14.2%)患者发生术后并发症,高 CONUT 和高 NPS 与术后严重并发症相关($P<0.05$)。Cox 风险比例模型多因素分析发现,只有低 PNI 是总体生存的危险因素($P=0.031$)。计算 ROC 曲线下面积显示 PNI 评分系统在胃癌术后 5 年生存的预测效能方面优于 NPS 及 CONUT。**结论** CONUT、NPS 在胃癌根治术患者术后短期预后预测效能方面优于 PNI,对于高 NPS 和高 CONUT 患者需详细告知患者术后发生严重并发症风险。PNI 在长期预后的预测效能中优于 CONUT、NPS,可以在胃癌术后疗效的个体化预测与指导治疗中发挥重要作用。

【关键词】 预后营养指数;营养控制状态评分;那不勒斯预后评分;预后;胃癌

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)03-0282-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.03.013

Comparison of prognostic value of different nutritional scoring systems in patients with gastric cancer after radical gastrectomy

HU Xiong-hui, YANG Yong, LI Xin, PU Guo-shi, CHEN Yu, YU Pei

(Department of General Surgery, Dazhou Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Dazhou 635000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of three nutritional scoring systems (PNI, CONUT, NPS) on the short-or long-term prognosis of patients with gastric cancer who underwent radical gastrectomy. **Methods** The data of 218 gastric cancer patients who underwent radical gastrectomy at Dazhou integrated TCM&Western Medicine Hospital from January 2009 to June 2014 was retrospectively analyzed. Clinical pathological parameters, PNI, CONUT score, and NPS were collected and compared. We analysis the relationship of PNI, CONUT, NPS and postoperative complications. Survival curves were described by the Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate analyses were performed using the Cox proportional hazards model to identify risk factors. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was calculated to compare the predictive power of each scoring system. **Results** A total of 31 (14.2%) patients developed postoperative complications. High CONUT and high NPS were associated with severe postoperative complications($P<0.05$). Multivariate analysis showed that only PNI was an independent risk factor for OS($P=0.031$). The area under the ROC curve showed that the prognostic efficiency of PNI was better than NPS and CONUT in 5-year OS. **Conclusion** CONUT and NPS are risk factors for short-term severe complications after gastric cancer radical gastrectomy. PNI is an independent risk factor that affects long-term survival after surgery, and its predictive efficiency is higher than CONUT and NPS. CONUT and NPS are better than PNI in predicting the short-term prognosis of patients after gastric cancer radical gastrectomy. For patients with high NPS and high CONUT, it is necessary to inform them of the risk of serious complications. PNI is superior to CONUT and NPS in predicting long-term

prognosis, and can play an important role in individualized prediction and guiding treatment of postoperative efficacy of gastric cancer.

作者单位:635000 达州,达州市中西医结合医院普通外科(胡雄辉、杨 勇、李 鑫、蒲国士、陈 渝、喻 培)

[Key words] prognostic nutritional index; controlling nutritional status; Naples prognostic score; prognosis; gastric cancer

0 引言

虽然近年来胃癌的发病率和死亡率呈下降趋势,但它仍然排在全球癌症致死率的第三位,临床预后仍然较差^[1]。目前,虽然 TNM 分期系统被认为是最好的生存预测方法,但在临床上经常看到具有相同 TNM 分期并接受相似治疗的患者,临床结局却差异很大^[2]。这也提示单靠 TNM 分期,并不能提供完整的临床信息。因此,需要新的更高效的方法来预测胃癌患者预后,并指导其个体化治疗。越来越多的证据表明,营养不良在胃癌及其他恶性肿瘤中很常见,且与肿瘤进展相关,会显著增加术后并发症的发生^[3-4]。此外,营养不良会降低患者生活质量,延长住院时间,加速肿瘤进展,缩短生存时间。因此,所有癌症患者术前都应接受营养筛查,评估营养不良风险,制定最合理的营养干预手段^[5-6]。预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)、营养控制状态评分(controlling nutritional status, CONUT)、那不勒斯预后评分(Naples prognostic score, NPS)是临床常用的三种营养不良评估系统,有研究表明,它们与胃癌根治术后短期及长期预后相关^[7-9]。但是,哪种营养评分系统在接受胃癌根治术的胃癌患者中有更好的预后预测价值,仍有待证实。因此,本研究旨在比较不同的营养评价系统对胃癌根治术后短期及长期预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2009 年 1 月至 2014 年 6 月在达州市中西医结合医院普外科行胃癌根治术的 218 例患者临床病理资料。纳入标准:①病理确诊为原发性胃癌;②术前影像学检查排除远处转移;③术后病理学确认为 R0 根治性切除。排除标准:①术中或术后确认有腹膜或远处转移;②残胃癌或已经内镜下治疗的胃早癌;③临床病理数据不完整。术后 2 年内,每 3 个月门诊随访 1 次,2 年以上,每 6 个月门诊或电话随访 1 次,直至死亡或脱访,最后一次随访时间为 2019 年 6 月。患者返院门诊复查时行体格检查、血液学检测、影像学和(或)内镜检查。总生存期定义为手术当天至死亡或脱访时间。所有患者均在同一治疗团队下施行腹腔

镜辅助或开腹标准 D2 根治术。根据美国肿瘤联合会(AJCC)第八版胃癌 TNM 分期系统对胃癌患者进行重新分期。进展期胃癌患者术后应用以 5-氟尿嘧啶(5-FU)为基础的辅助化疗(奥沙利铂+卡培他滨/替吉奥)。

1.2 方法 收集入组患者一般资料,包括:年龄、性别、TNM 分期、肿瘤大小、肿瘤位置、手术方式、术后并发症等临床病理数据。实验室检测数据包括术前 1 周内血清白蛋白(ALB)、总胆固醇水平、总外周淋巴细胞计数、单核细胞计数、中性粒细胞计数。根据患者术前 1 周内的化验结果计算 PNI 值,计算公式为:

$$PNI = \text{血清白蛋白值 (g/L)} + 5 \times \text{外周血淋巴细胞总数} (\times 10^9/\text{L})$$

采用受试者工作特征曲线(ROC)计算 Youden 指数,公式为 Youden 指数 = 敏感度 + 特异度 - 1。Youden 指数最大时对应 PNI 值为界值。应用 5 年生存作为终点绘制 ROC 曲线,所对应 PNI 值的界值为 45.25,因此分为高 PNI 组(≥ 46)及低 PNI 组(< 46)^[10-11]。CONUT 评分是根据血清白蛋白、血总胆固醇水平和总外周淋巴细胞计数计算得出,分为低 CONUT 组(≤ 2)及高 CONUT 组(> 2)^[8]。依据血清白蛋白水平、总胆固醇水平、淋巴细胞-单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)计算 NPS 得分,分为低 NPS 组(≤ 1)及高 NPS 组(> 1)^[9]。统计术后 30 d 内并发症及死亡事件,依据 Clavien-Dindo 分级分为 I ~ V 级, I ~ II 级定义为轻微并发症, III ~ V 级定义为严重并发症^[12]。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。连续变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用 t 检验;分类变量用例数(百分比)表示,采用 χ^2 检验。通过 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。用 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析。生成 ROC 曲线并计算曲线下面积(AUC)以评估不同评分系统的辨别能力。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 218 例患者的临床病理资料见表 1。

表 1 行胃癌根治术的 218 例患者的临床病理资料

项目	数值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.1 \pm 10.4
男性[n (%)]	164(75.2)
BMI(kg/m ²)	22.3 \pm 4.6
TNM 分期[n (%)]	
I	61(28.0)
II	57(26.1)
III	100(45.9)
肿瘤大小($\bar{x}\pm s$,mm)	45.7 \pm 21.6
肿瘤位置[n (%)]	
上部	52(23.8)
中部	46(21.1)
下部	93(42.6)
累及两个及以上部位[n (%)]	27(12.3)
手术方式[n (%)]	
全胃切除	98(44.9)
远端胃切除	110(50.5)
近端胃切除	10(4.6)
淋巴结转移阳性[n (%)]	127(58.3)
PNI[n (%)]	
高(≥ 46)	127(58.2)
低(< 46)	91(41.7)
CONUT[n (%)]	
低(≤ 2)	170(77.9)
高(> 2)	48(22.1)
NPS[n (%)]	
低(≤ 1)	124(56.9)
高(> 1)	94(43.1)

PNI: 预后营养指数; CONUT: 营养控制状态评分; NPS: 那不勒斯预后评分

2.2 营养评分与胃癌术后并发症发生分析 在术后 30 d 内, 本组共有 31 例(14.2%)患者发生术后并发症, 其中 22 例(10.1%)发生轻微术后并发症(Clavien-Dindo I~ II 级), 9 例(4.1%)发生术后严重并发症(Clavien-Dindo III~ V), 其中死亡 2 例。经分析显示, 高 CONUT 和高 NPS 与术后严重并发症相关($P<0.05$), 而低 PNI 与术后严重并发症不相关($P=0.121$), 见表 2。

表 2 营养评分与胃癌术后并发症发生分析($n=218$)

项目	术后无或轻微并发症 (Clavien-Dindo I~ II 级)	术后严重并发症 (Clavien-Dindo III~ V)	P 值
CONUT			<0.05
低(≤ 2)	168	2	
高(> 2)	41	7	
NPS			<0.05
低(≤ 1)	123	1	
高(> 1)	86	8	
PNI			0.121
高(> 46)	124	3	
低(≤ 46)	85	6	

2.3 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析

本组患者 5 年生存率为 44.5%。Cox 风险比例模型单因素回归分析显示, 低 PNI、高 CONUT、高 NPS 与术后长期生存相关。其他相关因素包括年龄、肿瘤大小、T 分期、淋巴转移($P<0.05$)。进一步行多因素回归分析发现营养评分系统中只有低 PNI 是预测因素($P=0.031$), 低 PNI 是影响胃癌术后总体生存的危险因素。其他预测因素还包括年龄、肿瘤大小、T 分期、淋巴转移($P<0.05$), 见表 3。

表 3 影响胃癌术后患者总生存时间的单因素及多因素回归分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄			<0.001			0.040
<65 岁($n=143$)	Ref					
≥ 65 岁($n=75$)	1.575	1.090~2.273		1.473	1.017~2.133	
性别			0.624			
男性($n=164$)	Ref					
女性($n=54$)	0.942	0.801~1.117				
肿瘤大小			<0.001			0.536
≤ 45 mm($n=78$)	Ref					
> 45 mm($n=140$)	2.082	1.383~3.134				
手术方式			0.434			
远端胃切除($n=110$)	Ref					
近端胃切除($n=10$)	0.801	0.556~1.155				
全胃切除($n=98$)	1.109	0.479~2.571				
T 分期			<0.001			0.040
T1, T2($n=136$)	Ref					
T3, T4($n=82$)	2.687	1.768~4.084		1.686	1.023~2.760	
淋巴转移			<0.001			0.009
N-($n=91$)	Ref					
N+($n=127$)	2.623	1.756~3.919		1.858	1.165~2.960	
PNI			<0.001			0.031
高(> 46)	Ref			Ref		
低(≤ 46)	1.994	1.394~2.853		1.507	1.038~2.186	
CONUT			<0.001			0.653
低(≤ 2)	Ref					
高(> 2)	1.839	1.258~2.687				
NPS			<0.001			0.704
低(≤ 1)	Ref					
高(> 1)	2.035	1.422~2.912				

2.4 Kaplan-Meier 生存分析

结果显示, 低 PNI 者的 5 年生存率为 33.3%, 显著低于高 PNI 者的 52.8%($P<0.05$)。另外, 根据 TNM 分期进行分层分析, 在 TNM 分期 III 期患者中, 低 PNI 者 5 年生存率明显低于高 PNI 者, 提示 PNI 评分中营养状况越差, 远期预后越差, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而在 TNM 分期 I 和 II 患者, 能看到同样的趋势, 但差异无统计学意义($P=0.115$; $P=0.284$)。见图 1。

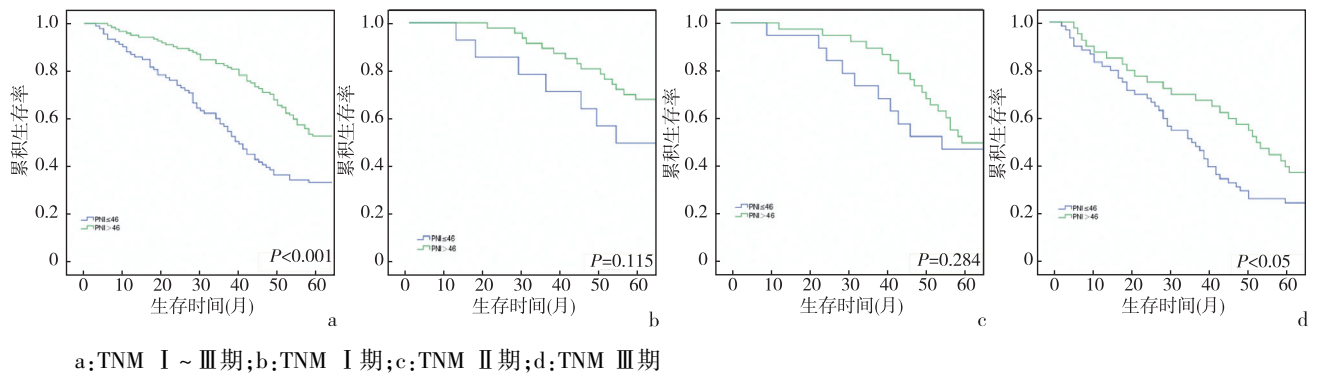


图 1 PNI 分组与胃癌预后的 Kaplan-Meier 曲线及基于不同 TNM 分期的分层分析

2.5 不同评分系统的预测效能评估 计算不同营养状况评分预测总体生存的 ROC 曲线下面积 (AUC), 得到 PNI、NPS、CONUT 的 AUC 分别为 0.630 (95% CI: 0.564 ~ 0.714, $P < 0.001$)、0.596 (95% CI: 0.521 ~ 0.672, $P = 0.014$)、0.573 (95% CI: 0.497 ~ 0.648, $P = 0.046$), 且 PNI 与 NPS、PNI 与 CONUT 之间 AUC 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示, PNI 评分系统在胃癌术后 5 年生存的预测效能方面优于 NPS 及 CONUT。见图 2。

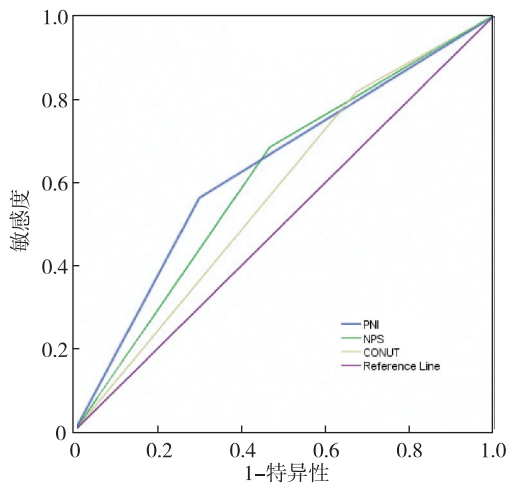


图 2 PNI、NPS、CONUT 评分系统预测胃癌根治术后患者总体生存的 ROC 曲线

3 讨 论

肿瘤患者的短期和长期预后受许多因素影响, 越来越多的研究表明肿瘤预后与营养相关^[13-14]。既往的研究表明, 营养不良与术后并发症的发生、肿瘤进展密切相关, 会降低术后生活质量, 影响长期生存。因此, 各种不同的营养评价系统层出不穷, 需要寻找更优的评价手段。近几十年, 有研究

发现某些血液学检查结果, 比如低淋巴细胞计数、低血清白蛋白水平与很多肿瘤预后不良相关, 同时, 将多个血液学指标整合后形成一个评价模型可以显著提高预测价值。PNI、NPS、CONUT 营养评分系统都建立在白蛋白水平、淋巴细胞计数、血清胆固醇、外周血淋巴细胞-单核细胞比值 (LMR)、中性粒细胞-淋巴细胞比值 (NLR) 等基础之上, 是目前常用的三种营养评分系统, 而且它们已经成功应用于多种肿瘤的预后预测中, 包括胃癌^[15-16]。因此, 本研究分析了这三种营养评分系统在胃癌根治术后短期和长期预后预测中的优缺点。

Yang 等^[16]指出低 PNI 是胃癌术后发生并发症的危险因素。Ryo 等^[17]指出高 CONUT 评分与术后肺炎发生及住院时间延长相关。Galizia 等^[9]发现低 NPS 患者术后发生并发症概率更大。Clavien-Dindo 并发症分级系统是目前最常用的并发症分级统计方法, 因此, 本研究采用此分级系统使数据分析更准确^[12]。本研究发现, 高 CONUT 及高 NPS 的胃癌患者严重并发症 (Clavien-Dindo grades III ~ V) 的发生率更高, 说明在术后短期预后预测效能方面, CONUT、NPS 优于 PNI。因此, 在临床中对于高 CONUT 和高 NPS 患者, 医师需详细知情告知术后发生严重并发症风险。同时, 医师需要更加关注术前营养状况改善, 术后早期患者需要更仔细的护理及治疗, 以预防术后早期可能出现的并发症风险。

在最近几十年, 研究者们逐渐把焦点从肿瘤本身转移到肿瘤之外, 特别是患者的营养状况和疾病状态。5 年生存率是评价胃癌患者长期预后最重要的指标。之前的研究表明, 低 PNI、高 CONUT、高 NPS 患者可能存在营养不良、免疫力低下状况, 这些因素都会导致术后疗效变差^[8, 18-19]。在本研究

中,虽然在单因素分析中,PNI、CONUT、NPS 均与 5 年生存相关,但多因素生存分析中,只有低 PNI 是影响胃癌术后总体生存的危险因素。低 PNI 患者 5 年生存率明显低于高 PNI 者,特别是在 TNM 分期Ⅲ期的患者中,差异更显著。进一步分析表明,PNI 的 AUC 值较 NPS 和 CONUT 更大,与多因素分析的结果一致。因此,基于以上结果,我们认为,PNI 在胃癌患者长期预后的预测效能中优于 CONUT 和 NPS,可以在胃癌术后疗效的个体化预测与指导治疗中发挥重要作用。

本研究旨在比较三种不同营养评分系统在胃癌根治术预后中预测的效能。但本研究也存在一些局限:第一,数据是来自单中心的回顾性研究,因此结果需要前瞻性研究进一步证实;第二,仅包括了 PNI、CONUT、NPS 三种常见的评分系统,其他预测参数,例如 SMI、改良 GPS 等并没有纳入研究分析;第三,部分临床资料不完善的患者被排除在外,可能造成偏倚。总之,本研究结果表明,CONUT、NPS 是胃癌根治术后短期严重并发症的危险因素,PNI 是影响术后长期生存的危险因素,临床上可将其作为判断预后的因素之一,进而指导治疗。

【参考文献】

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Sasako M, Inoue M, Lin JT, *et al.* Gastric Cancer Working Group report[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40 (Suppl 1): i28-37.
- [3] Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients[J]. *Curr Opin Oncol*, 2011, 23(4): 322-330.
- [4] 王晨光,傅芬兰,张鹏程,等. 全胃切除术后早期肠内营养的临床研究[J]. *东南国防医药*, 2013, 15(1): 30-32.
- [5] Borre M, Dam GA, Knudsen AW, *et al.* Nutritional status and nutritional risk in patients with neuroendocrine tumors[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(3): 284-292.
- [6] Fujiya K, Kawamura T, Omae K, *et al.* Impact of Malnutrition After Gastrectomy for Gastric Cancer on Long-Term Survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(4): 974-983.
- [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): 86573-86583.
- [8] Kuroda D, Sawayama H, Kurashige J, *et al.* Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for gastric cancer patients after curative resection [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(2): 204-212.
- [9] Galizia G, Lieto E, Auricchio A, *et al.* Naples Prognostic Score, Based on Nutritional and Inflammatory Status, is an Independent Predictor of Long-term Outcome in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(12): 1273-1284.
- [10] Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients [J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 1984, 85(9): 1001-1005.
- [11] Jiang N, Deng JY, Ding XW, *et al.* Prognostic nutritional index predicts postoperative complications and long-term outcomes of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(30): 10537-10544.
- [12] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2): 205-213.
- [13] Schwegler I, Von Holzen A, Gutzwiller JP, *et al.* Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(1): 92-97.
- [14] 叶春,张忻平,王希泽,等. 老年胃癌患者围手术期营养评估及术后早期肠内营养的临床研究[J]. *东南国防医药*, 2015, 17(6): 579-582.
- [15] Hu WH, Cajas-Monson LC, Eisenstein S, *et al.* Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP [J]. *Nutr J*, 2015, 14: 91.
- [16] 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]. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2016, 42(8): 1176-1182.
- [17] Ryo S, Kanda M, Ito S, *et al.* The Controlling Nutritional Status Score Serves as a Predictor of Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Stage 2 or 3 Gastric Cancer: Analysis of a Multi-institutional Data Set [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(2): 456-464.
- [18] Sun KY, Xu JB, Chen SL, *et al.* Novel immunological and nutritional-based prognostic index for gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19): 5961-5971.
- [19] Miyamoto Y, Hiyoshi Y, Daitoku N, *et al.* Naples Prognostic Score Is a Useful Prognostic Marker in Patients With Metastatic Colorectal Cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2019, 62(12): 1485-1493.

(收稿日期:2020-07-23; 修回日期:2020-08-06)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)