

Application of Preoperative Prognostic Nutrition Index in Prognostic Value of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma

Ayiding·Bolatibieke Sakendeke·Jumatai Linhai-Li*

Yili friendship hospital, yili, xinjiang, 835000, China

Abstract

Objective: To analyze the prognosis of 120 oral squamous cell carcinoma patients and the correlation of postoperative nutritional index. **Methods:** 120 patients with OSCC in the maxillofacial surgery ward of Yili friendship hospital from January 2006 to August 2017 were collected. **Results:** PNI was significantly correlated with gender, differentiation, tumor size, smoking and drinking, PNI has significant correlation with LMR and PLR, Single factor analysis of Cox proportional risk regression model showed that treatment and fasting blood glucose were positive predictors of prognosis of oral cancer. Tumor size, recurrence, PLR and PNI were important negative predictors of poor prognosis of oral cancer. Multivariate analysis of Cox proportional risk regression model showed that treatment, fasting blood glucose, tumor size and PNI were independent predictors of prognosis of oral cancer factor. **Conclusion:** PNI can be used as a simple and valuable prognostic index to predict the prognosis of patients with OSCC.

Keywords

oral squamous cell carcinoma; prognostic nutrition index; prognosis

术前预后营养指数在口腔鳞状细胞癌患者预后价值中的应用

阿依丁·波拉提别克 萨肯德克·居马太 李林海*

伊犁州友谊医院, 中国·新疆, 伊犁, 835000

摘要

目的: 回顾性分析 120 例口腔鳞癌患者临床资料及预后、探讨与预后营养指数 (PNI) 之间的相关性。**方法:** 收集 2006 年 1 月至 2017 年 8 月就诊于伊犁州友谊医院颌面外科病房的 120 例口腔鳞状细胞癌患者相关病例资料和血清学资料。**结果:** PNI 和性别、分化程度、大肿瘤大小、和吸烟、饮酒相关性显著, PNI 与 LMR 和 PLR 有相关性显著, CoX 比例风险回归模型单因素分析显示治疗方式、空腹血糖是口腔癌预后较好的正的预测因子, 肿物大小、复发、PLR、PNI 为口腔癌预后不佳重要的负预测因子, CoX 比例风险回归模型多因素分析结果显示治疗方式、空腹血糖、肿物大小、PNI 认为是口腔癌预后的独立预测因子。**结论:** PNI 可作为一个简单而有价值的预后预测指标, 用于预测口腔鳞状细胞癌患者预后评估的指标之一。

关键词

口腔鳞状细胞癌; 预后营养指数; 预后

1 引言

口腔鳞状细胞癌患者的生存及预后主要是与肿瘤相关的因素来预测的, 如 TNM 分期、肿瘤分级分化、肿瘤大小和临床分期等。预后营养指数 (postoperative nutritional index、PNI) 是一种预后指数, 它反映了营养和免疫状态, 由血清白蛋白水平和周围血液中的淋巴细胞计数决定, 已广泛应用于各种恶性肿瘤患者的预后评价^[1,2]。机体的免疫状态和炎症反应与肿瘤的发生发展有关, 因此需要免疫营养生物标记物来进一步完善已被迅速应用到临床治疗的肿瘤相关因子的分期系统。

近年来, 利用炎症反应生物标志物判断肿瘤患者预后或指导治疗方案是目前不断寻求探索的方向之一, 不同类型癌症患者的全身炎症反应标记物 (SIR) 通常反映在淋巴细胞与单核细胞比 (lym-phocyte-to-monocyte ratio、LMR)、中性白细胞与淋巴细胞比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio、NLR)、血小板与淋巴细胞比 (platelet-to-lymphocyte ratio、PLR) 水平上, 也被称为全身炎症反应标记物, 较高的全身炎症反应往往是预后不良的标志^[3], 也已经被证实与多种癌症的预后有关^[4]。生存也取决于与寄主有关的因素, 特别是术前营养状况和全身炎

症反应。以预后营养指数和全身炎症反应为研究切入点对 120 例口腔鳞状细胞癌患者进行回顾性分析。

2 材料与方法

2.1 病例资料

本次研究收集 2006 年 1 月至 2017 年 8 月就诊于伊犁州友谊医院颌面外科病房住院患者,经病理组织学检查明确诊断为口腔鳞状细胞癌的患者。患者信息完整,共计 120 例,男性患者 61 例,占 50.8%,女性患者 59 例,占 49.2%,年龄在 36~87 岁之间,平均年龄为 (61.5±1.0) 岁。

2.2 纳入排除标准

2.2.1 纳入标准

(1) 住院患者并行手术治疗或活体组织检查,病理组织学检查结果诊断为口腔鳞状细胞癌;

(2) 电话跟踪随访信息完整的患者(一般基线资料、肿瘤分级分化、原发肿瘤大小、治疗方式及治疗效果等明确;

(3) 患者术前行血清学检测的(血生化、血常规、术前凝血检测等)。

2.2.2 排除标准

(1) 排除了未行组织病理学检查诊断为依据的患者;

(2) 无法取得联系的及失访的、信息不完整的患者;

(3) 全身别处癌症的或者癌症相关治疗史,初诊时有远处转移的患者;

(4) 术前未行血清学检测的患者被排除本次研究。

所有患者在手术前抽血查血常规和生化检查,根据其结果,计算 PNI 值,其计算公式为 $PNI = \text{血清白蛋白值 (g/L)} + 5 \times \text{外周血淋巴细胞总数} (\times 10^9 / L)$; LMR 的计算方法是将总淋巴细胞计数除以总单核细胞计数。同样, NLR 和 PLR 的计算方法是将总中性粒细胞计数和血小板计数分别除以总淋巴细胞计数。

2.2.3 随访

通过电话跟踪及门诊定期复诊随访患者出院后的病情变化。随访至患者死亡为止,对于生存患者随访截止至 2017 年 12 月。120 例口腔鳞状细胞癌患者随访 2 至 209 个月,中位随访时间 36 个月,随访期间肿瘤特异性死亡人数 22 人。

2.3 统计学方法

使用 IBM SPSS Statistics 21.0 统计软件进行统计学分析。

采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线的 Youden 指数 (Youden's index) 确定截断值并计算敏感性和特异性,其公式为 Youden 指数 = 敏感度 - (1 - 特异度)。X² 检验分析各组间的差异,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。Kaplan-Meier 法可以对生存期进行对比并绘出生存曲线,Log-rank 检验则用来验证生存曲线;Cox 比例风险回归模型可对影响预后的独立因素进行生存风险评估,利用 Spearman 的相关分析,评估了 PNI 与 SIR 标记之间的相关性。检验水准为 $\alpha=0.05$,取双侧。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2.4 PNI 和 SIR 标记物的截断值

ROC 曲线分析表明,最优 PNI 截止值为 49.13,最高的 Youden 指数 0.194,灵敏度为 63.6%,特异度为 67.8%;95% 可信区间为 {0.635-0.762}, 曲线下面积为: 0.569, $P=0.015$ 。患者被分为高 PNI 组, $PNI \geq 49.13$; $n=58$ (48.3%) 和低 PNI 组, $PNI < 49.13$; $n=62$ (51.7%)。同样方法计算 LMR、NLR 和 PLR 的截断值,其截断值分别为 5.35、1.58 和 121.53^[5]。

4 结果

4.1 PNI 与临床病理特征和 SIR 标记的关系

表 2 显示了 PNI 与临床病理特征之间的关系, PNI 和性别 ($P=0.041$)、分化程度 ($P=0.036$) 肿瘤大小 ($P=0.011$)、和吸烟 ($P=0.017$)、饮酒 ($P=0.026$) 相关性显著。在 PNI 和其他临床病理特征之间没有明显的相关性;在所有患者中, PNI 和 SIR 标记之间的关系如表 2 所示。PNI 与 LMR ($P<0.001$) 和 PLR ($P<0.001$) 有相关性显著,与 NLR ($P=0.208$) 相关性不显著。PNI 与 LMR ($r=0.345$, $P<0.001$) 呈正相关,但与 NLR ($r=0.115$, $P=0.211$)、PLR ($r=0.315$, $P<0.001$) 水平呈负相关。

4.2 临床病理因素的预后分析

分析了所有随访的患者数据。中位随访时间为 36 个月 (范围为 2~208 个月)。在随访中, 16 例 (13.3%) 患者出现肿瘤复发, 最后 22 例 (18.3%) 死于肿瘤。中位生存时间为 48 月, 3 年的总生存率为 59.3%; CoX 比例风险回归模型单因素分析显示: 治疗方式 ($P=0.013$)、空腹血糖 ($P=0.004$) 是口腔癌预后较好的正预测因子; 肿瘤大小 ($P=0.011$)、复发 ($P=0.041$)、PLR ($P=0.026$) 为口腔癌预后不佳的重要的

负预测因子; CoX 比例风险回归模型多因素分析结果显示治疗方式 ($P=0.042$)、空腹血糖 ($P=0.010$)、肿物大小 ($P=0.049$) 认为是口腔癌预后的独立预测因子。

5 讨论

营养状态是由机体摄入、吸收并利用营养素而产生的一种结果,受多种因素影响,尤其是生理状态及病理状态的影响,慢性消耗性疾病是引起营养不良的一种原因。预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI) 是由 Buzby 等通过测量血清白蛋白、三角肌皮皱厚度、血清运铁蛋白和迟发性超敏皮试反应来计算 PNI 值 (运用公式 $PNI=158-16.6 \times \text{血清白蛋白} -0.78 \times \text{三角肌皮皱厚度} -0.20 \times \text{血清运铁蛋白} -5.80 \times \text{迟发性超敏皮试反应}$), 主要评估患者手术治疗后的复发率及死亡率风险。由于计算公式复杂及相关资料的收集影响因素较多,并没有得到广泛接受和推广。1984 年经日本学者小野寺修改并得到验证后^[6], 根据血清白蛋白和淋巴细胞计数来计算, 评价患者营养状况和手术风险的预测指标。从临床意义上分析, 血清白蛋白是人体总蛋白的主要蛋白质成分, 维持血浆胶体渗透压, 长期的营养摄入不足或者慢性消耗性疾病可导致血清白蛋白的下降。淋巴细胞既可以反映营养状况又是机体免疫功能的重要参数, PNI 指数能反映出机体的营养状态和免疫功能状况。本次研究当中, 低 PNI 组里吸烟人数和高 PNI 组饮酒人数占比较多, 两组间对比差异明显 ($P < 0.05$)。据相关研究报道烟草和酒精是口腔癌致癌因子, 也是促进口腔癌发生发展的危险因素之一^[7]。本次研究也显示吸烟和饮酒跟 PNI 指数之间有相关性, 但多数研究认为, 吸烟史和饮酒史跟口腔癌患者的远期预后无关, 主要原因为有吸烟和饮酒史的患者肿瘤分期较无烟酒史更晚所致^[8]。本研究同时发现, 吸烟史、饮酒史在 PNI 相关性析中与患者预后相关, 但 CoX 比例风险回归模型分析差异并无统计学意义。

越来越多流行病学与分子生物学研究证实肿瘤的产生和发展与机体的炎症反应密切相关^[9,10]。慢性炎症会增加个体对肿瘤的易感性, 而感染和炎症反应与癌症严重程度和患者的死亡相关。中性粒细胞是外周血中比例最多的白细胞, 占外周血白细胞总数的 50%~60%, 具有强大的吞噬杀菌功能。淋巴细胞是抗肿瘤细胞的重要组成部分, 能够特异性识别肿瘤细胞, 并且分泌一系列的免疫因子, 限制肿瘤的发生与发

展。若淋巴细胞减少, 说明机体免疫功能异常或降低, 癌细胞的增殖速度也会随之加速^[11]。炎症与恶性肿瘤的关系涉及多种机制。首先, 肿瘤的生长或侵袭可引起炎症。其次, 肿瘤细胞缺氧坏死或局部组织损伤可引起炎症反应。最后, 肿瘤细胞或肿瘤相关淋巴细胞可产生炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白细胞介素 (IL-1, IL-6, IL-8) 和血管内皮生长因子, 这些炎症介质诱导肿瘤生长、侵袭和转移, 抑制免疫反应, 具体表现为中性粒细胞计数升高或淋巴细胞计数降低^[12]。因子可直接或间接作用于肿瘤细胞, 引起肿瘤血管生成、细胞外基质重塑和肿瘤转移, 从而促进肿瘤的发生发展。在前期研究基础上, 一些以全身炎症为基础的指标受到越来越多的研究者的关注, 其中包括中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值、淋巴细胞和单核细胞值和格拉斯哥预后评分等^[13,14]。肿瘤发生发展的过程中, 肿瘤组织破坏可导致机体发生一系列炎症反应。当免疫细胞浸润肿瘤组织时, 炎症反应影响肿瘤进展。细胞微环境在肿瘤的发生、发展以及转移过程中扮演着重要的角色, 炎症能通过淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞等对肿瘤微环境的浸润, 促进血管的生成, 破坏免疫反应, 影响肿瘤细胞的生长、生殖及迁移, 当这些细胞相互作用时, 它们会导致肿瘤发展加速或倒退^[15,16]。

综上所述, 对术前 PNI 水平低的口腔鳞癌患者术后或治疗后应给予更为密切的观察, 以预防术后或治疗后近期并发症的发生。同时, 应给予更为密切的远期随访和复诊, 争取获得早期复发或转移时干预的机会。因本研究为小样本回顾性分析, 存在一定程度的病例选择性偏倚。本研究所涉及病例并非同一外科医生团队、肿瘤医生团队和病理医生完成手术、治疗和诊断, 在一定程度上存在治疗和结果上的差异。因此, 其结果有待于更大样本量和研究学者们的进一步探讨研究和验证。

6 结语

PNI 可作为一个简单而有价值的预后预测指标, 用于预测口腔鳞状细胞癌患者常规的预后评估项目之一, 以提高预后判断的准确性, 指导其术后随访及治疗。

参考文献

- [1] PENG J, ZHANG R, ZHAO Y, et al. Prognostic value of

- preoperative prognostic nutritional index and its associations with systemic inflammatory response markers in patients with stage III colon cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 96.
- [2] MIGITA, KAZUHIRO, TAKAYAMA, et al. The Prognostic Nutritional Index Predicts Long-term Outcomes of Gastric Cancer Patients Independent of Tumor Stage [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2013, 20(8): 2647–54.
- [3] CHARLES K A, HARRIS B D, HADDAD C R, et al. Systemic inflammation is an independent predictive marker of clinical outcomes in mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck in oropharyngeal and non-oropharyngeal patients [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(124–130).
- [4] FARHAN-ALANIE O M, MCMAHON J, MCMILLAN D C. Systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection of oral squamous cell carcinoma [J]. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2015, 53(2): 126–131.
- [5] BUDCZIES J, KLAUSCHEN F, SINN B V, et al. Cutoff Finder: A Comprehensive and Straightforward Web Application Enabling Rapid Biomarker Cutoff Optimization [J]. *Plos One*, 2012, 7(12): e51862.
- [6] BUZBY G P, MULLEN J L, MATTHEWS D C, et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery [J]. *American Journal of Surgery*, 1980, 139(1): 160–7.
- [7] 郑家伟, 李金忠, 钟来平, 等. 口腔鳞状细胞癌临床流行病学研究现状 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2007, 5(2): 83–90.
- [8] 何升腾, 焦晓辉, 刘欧胜, 等. 1171 例舌癌的治疗与预后分析 [J]. *重庆医学*, 2014, 6: 671–3.
- [9] PARK H C, KIM M Y, KIM C H. C-reactive protein/albumin ratio as prognostic score in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 2016, 42(5): 243–50.
- [10] XU X L, YU H Q, HU W, et al. A Novel Inflammation-Based Prognostic Score, the C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts the Prognosis of Patients with Operable Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): 657–663
- [11] HONG H, YAO X, XIE X, et al. Prognostic value of preoperative NLR, dNLR, PLR and CRP in surgical renal cell carcinoma patients [J]. *World Journal of Urology*, 2016, 35(2): 1–10.
- [12] LIU Z, JIN K, GUO M, et al. Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Inflammation-Based Score in Pancreatic Cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(2): 561–8.
- [13] NAKASHIMA H, MATSUOKA Y, YOSHIDA R, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio predicts the chemoradiotherapy outcome and survival in patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(41).
- [14] 杨柳, 卢高峰, 刘宗文等. NLR、LMR 和 PLR 与食管鳞癌患者预后的关系 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018.
- [15] LIU S A, TSAI W C, WONG Y K, et al. Nutritional factors and survival of patients with oral cancer [J]. *Head Neck*, 2006, 28(11): 998–1007.
- [16] CHANG J H, WU C C, YUAN S P, et al. Locoregionally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: incidence, survival, prognostic factors, and treatment outcomes [J]. *Oncotarget*, 2017, 72(33): 55600–12.

附表

表 1 120 例口腔鳞状细胞癌患者术前预后营养指数与临床资料的相关性分析表

变量		总数	高 PNI 组	低 PNI 组	P 值
总数		120 (100)	58	62	
年龄					0.757
	< 60	70	33	17	
	≥ 60	50	25	10	
性别					0.041*
	男	61	24	37	
	女	59	34	25	
BMI 指数					0.712
	≥ 25	45	20	24	
	18–24.9	70	36	34	
	< 18	5	2	3	
吸烟					0.017*
	无	85	47	38	
	有	35	11	24	
饮酒					0.026*
	无	98	72	26	
	有	22	21	1	
基础疾病					0.479
	有	56	29	27	
	无	64	29	35	
原发肿瘤大小					0.011*
	< 2.9cm	62	28	34	
	≥ 2.9cm	58	30	45	

分化程度					0.036*
	高分化	96	51	45	
	中低分化	24	7	14	
T 分期					0.800
	T1-T2	71	35	36	
	T3-T4	49	23	26	
N 分期					0.840
	N0	92	44	48	
	N1-N3	28	14	14	
NLR					0.001*
	高 NLR 组	89	40	49	
	低 NLR 组	31	18	13	
LMR					0.000*
	高 LMR 组	21	18	3	
	低 LMR 组	99	40	59	
PLR					
0.001*	高 PLR 组	67	23	44	
	高 PLR 组	53	35	18	
临床分期					0.749
	I-II 期	52	36	26	
	III-IV 期	68	32	36	

备注：★在 0.05 水平（双侧）上显著相关。

表 2 120 例口腔鳞状细胞癌患者影响总生存期的单因素及多因素分析的的比较

变量		N=120 HR	单因素分析			多因素分析		
			95% CI	p 值	HR	95% CI	p 值	
性别			0.015	0.439- 2.345	0.972			
	男	61						
	女	59						
年龄			1.606	0.843- 3.058	0.150			
	65 ≤	24						

	> 65	63						
临床分期			1.795	0.731- 4.406				
	I-II 期	52						
	III-IV 期	68						
治疗方式			0.534	0.326- 0.876	0.013*	0.570	0.322- 0.980	0.042*
	放化疗	5						
	手术治疗	59						
	综合治疗	50						
分化程度			1.292	0.693- 1.411	0.420			
	高分化	79						
	中分化	30						
	低分化	11						
肿瘤大小			1.561	1.109- 2.196	0.011*	2.464	1.002- 6.060	0.049*
	> 2.9cm	58						
	≤ 2.9cm	62						
复发			2.679	1.041- 6.895	0.041	2.550	0.981- 6.623	0.05*
	有	16						
	无	104						
T 分期			1.946	0.840- 4.509	0.120			
	T1-T2	72						
	T3-T4	48						
N 分期			0.625	0.309- 2.042	0.791			
	N0	80						
	N+	40						
PNI 指数			0.540	0.230- 1.216	0.015*	0.432	0.210- 1.012	0.045*
	≥ 49.5	58						
	< 49.5	62						

注：X²=22.685, p < 0.05, Hazard ratio (95% CI): 危险相关系数（95% 可信区间），★说明 p<0.05。