

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.009

· 临床研究 ·

PNI在局部晚期食管鳞状细胞癌患者接受化疗联合免疫序贯放疗中疗效及预后的预测价值

王雨^{1,2}, 魏卓隽², 汪琳³, 王瑞琪⁴, 陈焕², 程琦², 林晓², 马红莲², 徐裕金² (1. 浙江中医药大学 第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省肿瘤医院 胸部放疗科, 中国科学院杭州医学研究所, 浙江 杭州 310022; 3. 杭州师范大学附属医院 超声医学科, 浙江 杭州 310015; 4. 广东省英德市人民医院 肿瘤科, 广东 英德 513000)

[摘要] **目的:** 探索预后营养指数(PNI)在接受诱导化疗联合免疫(化免)序贯放疗的局部晚期食管鳞状细胞癌(ESCC)中的疗效预测价值及预后影响。**方法:** 回顾性分析浙江省肿瘤医院2019年5月至2023年8月期间收治的126例行诱导化免序贯放疗的局部晚期ESCC患者的临床资料。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线), 确定患者诱导化免前1周内、放疗前1周内、放疗开始后 4 ± 1 周的PNI最佳临界值并对患者进行分组。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 并用Log-Rank法比较组间患者的总生存期(OS)及无进展生存期(PFS), 采用Cox回归分析探讨诱导化免序贯放疗的局部晚期ESCC患者的预后影响因素。**结果:** 共纳入126例局部晚期ESCC患者, 男性118例, 女性8例, 中位年龄65岁(44~78岁)。运用ROC曲线确认的患者诱导化免前、放疗前和放疗中PNI最佳临界值为46.2、48.3和37.9。放疗前PNI ≥ 48.3 组中位OS、PFS分别为47.3、28.2个月, 放疗前PNI < 48.3 组中位OS、PFS分别为18.7、15.2个月($P < 0.01$, $P < 0.05$)。放疗中PNI ≥ 37.9 组中位OS未达到, 中位PFS为25.7个月, 放疗中PNI < 37.9 组中位OS、PFS分别为17.0、12.5个月($P < 0.01$, $P < 0.05$)。诱导化免后PNI升高组中位OS未达到, 中位PFS为28.4个月; PNI降低组中位OS、PFS分别为20.4、16.0个月($P < 0.01$, $P < 0.05$)。多因素分析显示, 放疗中PNI[HR = 2.292, 95% CI(1.264, 4.159), $P < 0.05$]、诱导化免后PNI变化[HR = 2.120, 95% CI(1.007, 4.463), $P < 0.05$]为影响OS因素。**结论:** 放疗中PNI、诱导化免后PNI变化与患者治疗疗效及预后有一定相关性, 可作为预测ESCC化免序贯放疗获益的重要指标。

[关键词] 食管鳞状细胞癌; 预后营养指数; 化疗联合免疫序贯放疗; 预后

[中图分类号] R735.1; R730.58; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)04-0405-08

Predictive value of prognostic nutritional index for treatment efficacy and prognosis in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma patients treated with chemotherapy combined with immune sequential radiotherapy

WANG Yu^{1,2}, WEI Zhuojun², WANG Lin³, WANG Ruiqi⁴, CHEN Huan², CHENG Qi², LIN Xiao², MA Honglian², XU Yujin² (1. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China; 2. Department of Thoracic Radiotherapy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Institute of Medicine [HIM], Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, Zhejiang, China; 3. Department of Ultrasound, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang, China; 4. Department of Oncology, Yingde People's Hospital, Yingde 513000, Guangdong, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the predictive and prognostic value of prognostic nutritional index (PNI) for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) undergoing induction chemotherapy combined with immune sequential radiotherapy. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on clinical data from 126 locally advanced ESCC patients who had undergone induction chemotherapy combined with immune sequential radiotherapy at Zhejiang Cancer Hospital between May 2019 and August 2023. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine optimal PNI cutoff values within 1 week before induction chemioimmunotherapy, within 1 week before radiotherapy, and at 4 ± 1 weeks after radiotherapy initiation, with subsequent patient stratification. The Kaplan-Meier method was used to generate survival curves and the log-rank test was used to compare overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) between groups. Cox regression analysis was employed to identify

[基金项目] 浙江省医药卫生科技项目(No. 2022481960); 浙江省基础公益项目(No. LGF21H160005); 浙江省医药卫生科技计划项目(No. 2024KY049); 浙江省中医药科技计划项目(No. 2023ZL288)

[作者简介] 王雨(1998—), 女, 硕士生, 主要从事胸部恶性肿瘤的放射治疗

[通信作者] 徐裕金(扫码获取作者联系方式)



factors affecting the prognosis of locally advanced ESCC patients undergoing induction chemoimmunotherapy combined with sequential radiotherapy. **Results:** A total of 126 locally advanced ESCC patients, 118 males and 8 females, with a median age of 65 years (44-78 years) were included. The optimal critical values of PNI before induction chemoimmunotherapy, before radiotherapy and during radiotherapy identified using ROC curves were 46.2, 48.3 and 37.9. The median OS and PFS were 47.3 and 28.2 months in the group with $PNI \geq 48.3$ before radiotherapy, and 18.7 and 15.2 months in the group with $PNI < 48.3$ before radiotherapy, respectively ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The median OS was not reached and the median PFS was 25.7 months in the group with $PNI \geq 37.9$ in radiotherapy, and the median OS and PFS were 17.0 and 12.5 months in the group with $PNI < 37.9$ in radiotherapy, respectively ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The median OS was not reached and the median PFS was 28.4 months in the group with elevated PNI after induction chemoimmunization; the median OS and PFS were 20.4 and 16.0 months in the group with reduced PNI ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Multifactorial analysis showed that PNI in radiotherapy [$HR = 2.292$, 95% CI (1.264, 4.159), $P < 0.05$], and change in PNI after induction of chemoimmunization [$HR = 2.120$, 95% CI (1.007, 4.463), $P < 0.05$] were factors affecting OS. **Conclusion:** PNI during radiotherapy and changes in PNI after induction chemoimmunity correlate with patients' treatment efficacy and prognosis, and can be used as important indicators to predict the benefits of induction chemoimmunization combined with sequential radiotherapy for ESCC.

[Key words] esophageal squamous cell carcinoma (ESCC); prognostic nutritional index (PNI); chemotherapy combined with immune sequential radiotherapy; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(4): 405-412. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.009]

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是中国常见的消化系统恶性肿瘤。由于该病早期症状不明显,因此大部分患者确诊时已属于局部晚期。局部晚期不可切除ESCC通常侵犯邻近器官或有多站、体积巨大的淋巴结转移。目前,国内外指南推荐的标准治疗是根治性同步放化疗,但其5年总生存(OS)率仅20%~30%^[1]。近年来,免疫检查点抑制剂联合化疗的转化治疗策略受到关注,可使部分患者获得手术机会,但未达手术标准者仍需序贯根治性放疗。研究^[2]显示,经免疫检查点抑制剂预激活的抗原提呈细胞和效应T细胞对放疗诱导的肿瘤抗原释放表现出更强的响应能力。ESCC患者因进食梗阻普遍存在营养不良,预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)可同时反映营养和免疫状态。研究^[3-4]证明,治疗前PNI能预测肿瘤患者的预后。目前针对PNI预测食管癌诱导化疗联合免疫(化免)序贯放疗疗效以及分析治疗全过程PNI动态变化的研究较少。因此,本研究旨在探讨PNI与局部晚期ESCC患者接受诱导化免序贯放疗的疗效及预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2019年5月至2023年8月在浙江省肿瘤医院就诊的126例局部晚期食管癌患者。病例纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁;(2)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)活动状态(performance status, PS)评分为0~1分;(3)经病理学确诊为ESCC;(4)根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版TNM分期标准,临床分期为T1~4N0~3M0~1(M1仅

为锁骨上淋巴结转移);(5)初诊时外科医生评估无法切除,行诱导化免治疗2~4周期后再次评估仍无法切除或拒绝手术;(6)治疗前1周内完整的血常规、肝功能报告。病例排除标准:(1)诱导化免治疗后疗效评估为疾病进展(PD)者;(2)治疗前存在感染;(3)治疗前出现食管瘘;(4)既往有血液系统疾病。本研究方案经浙江省肿瘤医院伦理委员会批准(伦理批件号:IRB-2024-588)。

1.2 诱导化免治疗

诱导化免治疗的化疗方案包括紫杉醇类联合铂类、5-氟尿嘧啶联合铂类及单药白蛋白紫杉醇。免疫药物采用PD-1、PD-L1抑制剂,包括卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗等。

1.3 序贯放(化)疗

诱导化免后序贯单纯放疗或同步放化疗,放疗技术采用固定野调强放疗或容积调强放疗,42例患者照射范围采用累及野照射,原发灶大体肿瘤靶体积(gross tumor volume-tumor, GTV-T)包括CT、食管钡餐、内镜和PET-CT检查发现的食管肿瘤。区域淋巴结大体肿瘤靶体积(gross tumor volume-nodal, GTV-N)定义为:短径大于1.0 cm的淋巴结,PET-CT显示为¹⁸FDG高摄取者及多发淋巴结融合成簇。原发灶临床靶体积(clinical target volume-tumor, CTV-T)包括GTV-T上下外放3 cm,前后、左右外放0.6 cm;区域淋巴结临床靶体积(clinical target volume-nodal, CTV-N)为GTV-N均匀外放0.6 cm。在CTV(CTV-T + CTV-N)基础上外放0.5 cm生成计划靶体积(planning target volume, PTV)。84例患者照射范围采用预防野照射,原发灶及转移淋巴结GTV和CTV-T勾画与累及野采取相同方式。CTV-N采用高危淋巴引流区预防照射。同步化疗方案包括紫杉醇类联合

铂类、单药替吉奥或替加氟。

1.4 观察指标和评价标准

在诱导化免前1周内、放疗前1周内、放疗开始后4±1周等时间节点,根据患者的血常规及血液生化指标计算PNI值,PNI计算公式为PNI=血清白蛋白值(g/L)+5×外周血淋巴细胞总数(×10⁹/L)。以OS为终点进行受试者工作特征曲线(ROC曲线)及曲线下面积(area under curve, AUC)计算约登指数(敏感度+特异度-1),以PNI的最佳临界值(约登指数最大点)为界,将每个时间节点的患者分为≥PNI临界值组和<PNI临界值组。根据每个时间节点前后PNI变化趋势,将患者分为PNI升高组(时间节点后PNI较前升高)和PNI降低组(时间节点后PNI较前降低)。分析各时间节点两组生存差异,以及接受诱导化免序贯放疗的ESCC患者的疗效及预后分析。OS定义为从确诊为局部晚期ESCC开始至患者因任何原因死亡的时间间隔,无进展生存期(PFS)定义为从确诊为局部晚期ESCC开始至肿瘤进展或患者因任何原因死亡的时间间隔。复发或转移部位根据患者定期随访复查的影像学表现(如超声、食管造影、CT、MRI或

PET-CT等)或病理和细胞学结果证实。原发灶及区域淋巴结疗效综合评价按照实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST1.1)进行,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及PD。

1.5 统计学处理

应用SPSS 26.0统计学软件处理数据。计量资料用中位数(范围)表示,计数资料用百分率(%)表示,以OS为终点进行ROC曲线及AUC计算约登指数,确定PNI的最佳临界值;采用Kaplan-Meier法计算OS、PFS并Log-Rank法检验生存率差异,采用GraphPad Prism 8绘制生存曲线图;采用Cox风险模型进行单因素及多因素预后分析。以P<0.05或P<0.01表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ESCC患者的临床特征

共纳入126例ESCC患者,全组中位年龄65岁(44~78岁),原发灶长度中位数6 cm(2~17 cm)。所有患者在诱导化免治疗后均行放疗,其中56例行同步放化疗,70例行单纯放疗。见表1。

表1 126例局部晚期ESCC患者的临床特征

临床特征	n(%)	临床特征	n(%)	临床特征	n(%)
性别		M分期		信迪利单抗	20(15.9)
男	118(93.7)	M0	103(81.7)	替雷利珠单抗	13(10.3)
女	8(6.3)	M1	23(18.3)	特瑞普利单抗	7(5.5)
原发灶长度/cm		TNM分期		度伐利尤单抗	5(4.0)
中位长度	6.0	2	10(7.9)	斯鲁利单抗	4(3.2)
范围	2.0~17.0	3	70(55.6)	纳武利尤单抗	4(3.2)
原发部位		4	46(36.5)	派安普利单抗	1(0.8)
颈段	5(4.0)	ECOG PS评分		治疗方式	
胸上段	23(18.3)	0	73(57.9)	PTV剂量/Gy	
胸中段	56(44.4)	1	53(42.1)	> 50	101(80.2)
胸下段	42(33.3)	诱导化疗药物		≤ 50	25(19.8)
T分期		紫杉醇类 + 铂类	124(98.4)	是否免疫维持	
T1-2	25(19.8)	白蛋白紫杉醇	1(0.8)	是	39(31.0)
T3-4	101(80.2)	氟尿嘧啶 + 铂类	1(0.8)	否	87(69.0)
N分期		诱导免疫药物		基线PNI	
N0~1	59(46.8)	卡瑞利珠单抗	47(37.3)	中位PNI	49.6
N2~3	67(53.2)	帕博利珠单抗	25(19.8)	范围	38.5~61.2

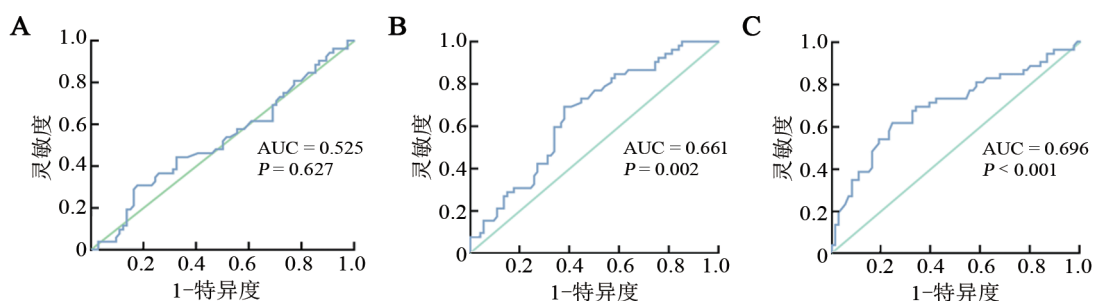
2.2 PNI分组

截至2024年8月31日,全组中位随访时间为

28.5个月。采用OS率绘制诱导化免前、放疗前、放疗中PNI值的ROC曲线,结果(图1)显示,诱导化免前

PNI临界值为46.2(敏感度为0.308,特异度为0.824,AUC为0.525)、放疗前PNI临界值为48.3(敏感度为0.692,特异度为0.622,AUC为0.661)、放疗中PNI临界值为37.9(敏感度为0.615,特异度为0.757,AUC为0.696)时约登指数最大。以46.2、

48.3和37.9为界,将患者分为两组。PNI ≥ 46.2 组共97例,PNI < 46.2 组共29例;PNI ≥ 48.3 组共62例,PNI < 48.3 组共64例;PNI ≥ 37.9 组共76例,PNI < 37.9 组共50例。



A: 诱导化免前PNI预测126例局部晚期ESCC患者预后的ROC曲线;B: 放疗前PNI预测126例局部晚期ESCC患者预后的ROC曲线;C: 放疗中PNI预测126例局部晚期ESCC患者预后的ROC曲线。

图1 PNI预测126例局部晚期ESCC患者预后的ROC曲线

2.3 诱导化免前PNI、放疗前PNI及放疗中PNI与ESCC患者生存的关系

2.3.1 诱导化免前PNI与生存的关系

运用Kaplan-Meier方法绘制生存曲线分析诱导化免前PNI两组患者的OS、PFS,结果(图2A、B)显示,PNI ≥ 46.2 组中位OS、PFS分别为47.3、17.4个月,1、2年OS率和PFS率分别为79.6%、59.5%和65.5%、47.8%;PNI < 46.2 组中位OS、PFS分别为19.1、12.5个月,1、2年OS率和PFS率分别为78.6%、45.2%和57.1%、32.4%。两组OS及PFS均无明显差异(均 $P > 0.05$)。

2.3.2 放疗前PNI与生存的关系

运用Kaplan-Meier方法绘制生存曲线分析放疗前PNI两组患者的OS、PFS,结果(图2C、D)显示,PNI ≥ 48.3 组中位OS、PFS分别为47.3、28.2个月,1、2年OS率和PFS率分别为88.5%、71.4%和68.5%、55.2%;PNI < 48.3 组中位OS、PFS分别为18.7、15.2个月,1、2年OS率和PFS率分别为70.2%、40.7%和59.0%、32.5%。PNI ≥ 48.3 组1、2年OS、PFS明显高于PNI < 48.3 组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

2.3.3 放疗中PNI与生存的关系

运用Kaplan-Meier方法绘制生存曲线分析放疗中PNI两组患者的OS、PFS,结果(图2E、F)显示,PNI ≥ 37.9 组中位OS未达到,中位PFS为25.7个月,1、2年OS率和PFS率分别为87.8%、65.7%和69.9%、50.5%;PNI < 37.9 组中位OS、PFS分别为17.0、12.5个月,1、2年OS率和PFS率分别为66.5%、41.4%和54.0%、33.8%。PNI ≥ 37.9 组OS和PFS明显高于

PNI < 37.9 组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

2.4 PNI变化与ESCC患者生存的关系

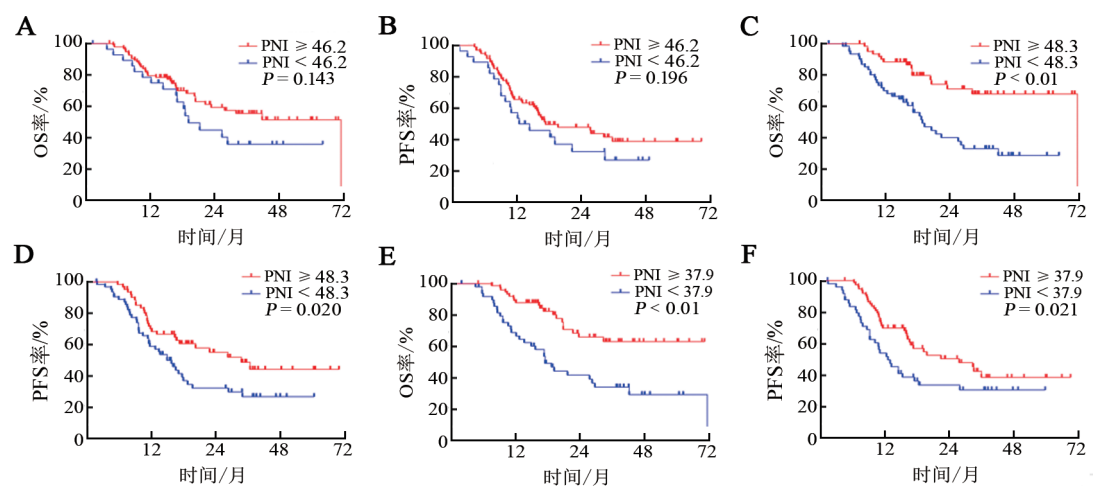
运用Kaplan-Meier方法绘制生存曲线分析PNI变化两组患者的OS、PFS,结果(图3)显示,诱导化免治疗后,PNI升高组(45例)中位OS未达到,中位PFS为28.4个月,1、2年OS率和PFS率分别为90.7%、73.7%和69.9%、55.9%;PNI降低组(81例)中位OS、PFS分别为20.4、16.0个月,1、2年OS率和PFS率分别为73.2%、46.2%和60.2%、37.2%。PNI升高组OS高于PNI降低组($P < 0.01$),但两组PFS无明显差异($P > 0.05$)。多数患者放疗前后PNI对比后PNI呈下降趋势,分两组后样本量分别为12例和114例,两组样本量差异较大,使用Kaplan-Meier分析后两组OS及PFS均无差异(均 $P > 0.05$)。

2.5 PNI变化对ESCC患者近期疗效的影响

诱导化免后PNI升高组ESCC患者CR+PR明显高于PNI降低组患者,分别为53.3%、34.6%($P < 0.05$)。

2.6 单因素及多因素生存分析

运用Cox回归分析影响ESCC患者预后的因素,单因素分析结果(表2)显示,M分期、放疗前PNI和放疗中PNI与PFS相关;放疗前PNI、放疗中PNI和诱导化免后PNI变化与OS相关(均 $P < 0.05$)。纳入M分期、放疗前PNI、放疗中PNI和诱导化免后PNI变化,构建Cox比例风险模型进行多因素分析,结果(表3)显示,放疗中PNI、诱导化免后PNI变化是ESCC诱导化免序贯放疗患者OS的独立影响因素[$HR = 2.292$, 95% $CI(1.264, 4.159)$, $P < 0.01$; $HR = 2.120$, 95% $CI(1.007, 4.463)$, $P < 0.05$]。



A: 诱导化免前PNI两组局部晚期ESCC患者的OS曲线; B: 诱导化免前PNI两组局部晚期ESCC患者的PFS曲线; C: 放疗前PNI两组局部晚期ESCC患者的OS曲线; D: 放疗前PNI两组局部晚期ESCC患者的PFS曲线; E: 放疗中PNI两组局部晚期ESCC患者的OS曲线; F: 放疗中PNI两组局部晚期ESCC患者的PFS曲线。

图2 不同分组局部晚期ESCC患者的生存曲线

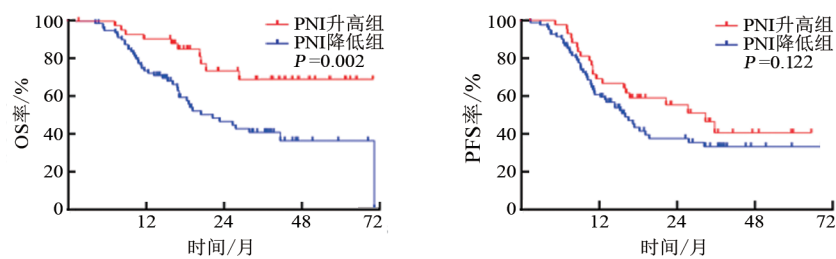


图3 诱导化免前后PNI升高组和降低组局部晚期ESCC患者的生存曲线

表2 影响局部晚期ESCC患者诱导化免序贯放疗生存情况的单因素分析

项目	PFS			OS		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
性别(男 vs 女)	1.692	0.531, 5.397	0.374	1.173	0.364, 3.775	0.789
年龄(< 65 vs ≥ 65)	1.510	0.935, 2.439	0.092	1.288	0.742, 2.237	0.368
ECOG/PS(0 vs 1)	1.323	0.808, 2.166	0.267	1.574	0.879, 2.819	0.127
T分期(T1-2 vs T3-4)	0.850	0.464, 1.557	0.598	0.838	0.419, 1.677	0.617
N分期(N0-1 vs N3-4)	1.101	0.683, 1.777	0.692	1.097	0.631, 1.906	0.743
M分期(M0 vs M1)	0.556	0.321, 0.965	0.037	0.604	0.316, -1.157	0.129
TNM分期(II+III vs IV)	0.662	0.409, 1.072	0.093	0.808	0.462, 1.413	0.456
诱导化免前PNI(< 46.2 vs ≥ 46.2)	1.416	0.833, 2.405	0.199	1.550	0.858, 2.801	0.147
放疗前PNI(< 48.3 vs ≥ 48.3)	1.764	1.087, 2.863	0.021	3.034	1.660, 5.544	< 0.001
放疗中PNI(< 37.9 vs ≥ 37.9)	1.744	1.082, 2.810	0.022	2.840	1.618, -4.986	< 0.001
诱导化免后PNI变化(PNI ↑ vs PNI ↓)	1.497	0.894, 2.506	0.125	2.794	1.398, -5.584	0.004
治疗方式(单纯放疗 vs 同步放化疗)	1.414	0.869, 2.302	0.163	1.185	0.681, 2.060	0.549

3 讨论

近年来,免疫治疗联合放疗展现出较好的协同

效应和较佳的临床疗效,目前已开展多个免疫联合放疗治疗不可切除局部晚期ESCC患者的小样本单臂临床研究。ZHANG等^[5]采用卡瑞利珠单抗联合同

步放化疗治疗局部晚期ESCC患者,1、2年OS和PFS率分别为85.0%、69.6%和80.0%、65.0%,≥3级治疗相关不良反应发生率为45%,≥3级放射性食管炎为20%,未出现≥3级放射性肺炎。EC-CRT-001研究^[6]采用特瑞普利单抗联合根治性放化疗治疗局部晚期不可切除的ESCC患者,结果表明中位OS时间未达到,中位PFS时间为12.2个月,1年OS率和PFS率分别为78.4%和54.5%。这些研究提示,免疫联合放化疗相比于传统放化疗治疗局部晚期不可切除ESCC

的疗效进一步提高,且不良反应可控。本研究126例入组的ESCC患者1、2年OS率和PFS率分别为79.4%、55.8%和63.6%、44.0%,中位OS和PFS分别为32.7个月、17.4个月,这与上述研究的结果相似。目前,越来越多的免疫联合放疗用于局部晚期ESCC的III期临床试验正在开展中,但并非所有的患者都能从中获益。因此,找到ESCC患者疗效及预后的预测因素将有助于为患者提供更为精准的个体化治疗。

表3 影响局部晚期ESCC患者诱导化免序贯放疗生存情况的多因素分析

项目	PFS			OS		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
M分期(M0 vs M1)	0.581	0.334, 1.009	0.054	-	-	-
放疗前PNI(< 48.9 vs ≥ 48.9)	1.515	0.908, 2.527	0.112	1.767	0.893, -3.496	0.102
放疗中PNI(< 37.9 vs ≥ 37.9)	1.517	0.917, 2.507	0.104	2.292	1.264, 4.159	0.006
诱导化免前后PNI(PNI ↑ vs PNI ↓)	-	-	-	2.120	1.007, 4.463	0.048

局部晚期ESCC常伴有管腔狭窄、吞咽困难等症状,严重影响营养的摄取,营养不良的发生率较高。既往研究^[7-8]表明,全身炎症反应和营养不良状态与肿瘤预后相关。PNI是由血清白蛋白和外周血淋巴细胞数计算得出,用于对胃肠道肿瘤患者围手术期情况进行评估和手术风险的预测。与其他营养评估工具相比,它是一个不受患者及评估人员的主观影响,依据检验数据的客观性指标。目前,大多数回顾性研究发现ESCC治疗前低PNI与较差的预后相关。李媛媛等^[9]分析接受诱导化序贯放化疗口咽鳞癌患者PNI与预后的关系,结果表明放疗后PNI较治疗前PNI对患者的生存有更好的预测价值。日本的一项探索营养指数与ESCC预后关系的研究结果^[10]显示,治疗前PNI并不能作为患者PFS独立预后因素。这些研究结果与本研究结果相似。本研究发现,放疗中PNI较诱导化免前PNI作为评估患者预后的指标更为重要。原因可能是患者在治疗过程中因接受药物和放射治疗后,营养状况及免疫状况较诱导化免前下降。本研究中,患者PNI呈下降的趋势,以放疗中的PNI下降最为明显。研究^[11]显示,经新辅助化疗的乳腺癌患者PNI下降显著。这说明放化疗对恶性肿瘤患者的营养状态有负面影响,可能是放疗引起的放射性食管炎及化疗导致食欲下降、胃肠道不良反应及骨髓抑制等原因导致的。对于PNI持续下降的患者,建议进行早期的营养干预,包括摄取高热量、高蛋白的饮食,必要时可考虑肠内或静脉营养支持,以改善患者的营养状态。临床上应定期监测PNI变化,并根据PNI的变化调整治疗方案。例如,若

PNI持续下降,临床上可考虑降低放疗剂量或调整化疗方案,以减少对患者营养状态的影响。

目前,大多数研究多探讨基线PNI与患者治疗疗效和预后的关系,研究治疗过程中PNI变化与其关系的相关报道较少。本研究将PNI在各个治疗节点前后的变化对本组ESCC患者进行分析,结果显示,与诱导化免前PNI相比,诱导化免治疗后PNI升高组较PNI降低组的OS显著升高($P < 0.01$)。多因素分析显示,诱导化免前后PNI变化是OS的独立性预后因素。这提示部分ESCC患者在接受免疫治疗后,营养或免疫状况有所提升,从而可能从免疫治疗中获益。YAN等^[12]发现,在经免疫治疗后的晚期ESCC患者中,疗效有效组CD4⁺T细胞比例、CD4⁺/CD8⁺T细胞比值较基线显著升高,疗效无效组患者CD4⁺T细胞变化无统计学意义。WANG等^[13]同样发现,经免疫治疗后疗效评估为有效的晚期胃癌患者淋巴细胞数量增多。这说明有效的免疫治疗可以在一定程度上缓解机体的免疫抑制状态,促进免疫细胞的激活,增强机体的抗肿瘤作用。

PNI预测患者治疗疗效和预后可能与白蛋白水平相关。白蛋白被认为与炎症状态相关,间接影响人体营养状态。主要原因有:炎症导致分解代谢引起的净蛋白质损失增加;炎症还会引起厌食症,从而降低患者摄入足够营养以满足正常代谢需求的可能性^[14]。此外,血清白蛋白可以预测发病率和病死率^[15-16]。从肿瘤免疫代谢的角度分析,氨基酸作为白蛋白的原料,在肿瘤细胞中被重新编程,这是肿瘤重要的代谢特征。谷氨酰胺是非必需氨基酸,但大多

数肿瘤细胞不能在缺乏谷氨酰胺的培养基中生存,这种现象被称为“谷氨酰胺成瘾”^[17]。谷氨酰胺可通过ADP-核糖基化因子、转运蛋白SLC7A5激活mTORC1信号通路,从而调控葡萄糖、氨基酸和脂质的代谢,促进肿瘤细胞的增殖^[17-18]。肿瘤细胞通过上调转运蛋白和代谢相关酶表达竞争性摄取谷氨酰胺,导致淋巴细胞对谷氨酰胺的利用受限,从而影响其抗肿瘤免疫应答^[19]。此外,精氨酸在免疫反应中也发挥着重要作用。精氨酸被一氧化氮合酶和精氨酸酶1分解,通过这些酶的差异调节,髓系细胞发挥对肿瘤细胞的免疫反应^[20]。因此,PNI的变化可以客观地反映白蛋白、淋巴细胞及肿瘤微环境的变化。未来还需进一步探索如何将一些新的免疫代谢指标整合到PNI中,以提高其预测的准确性和临床应用价值。

PNI预测患者治疗疗效和预后可能与淋巴细胞相关。淋巴细胞是白细胞的一种,主要参与机体的细胞免疫功能。它能分泌多种细胞因子如IFN- γ 、IL-2等,这些细胞因子具有抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡的作用,因而淋巴细胞数量减少、功能降低,损害机体的抗肿瘤能力,进而影响患者预后。LIU等^[21]认为,较高水平的CD4⁺和CD8⁺T细胞绝对计数可能有助于延长患者的PFS和反映良好的预后。淋巴细胞主要包括T淋巴细胞、B淋巴细胞和自然杀伤细胞。随着检测技术的发展,淋巴细胞的分群越来越细化,例如:T淋巴细胞可以进一步分为CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞。CD4⁺T细胞的减少可能与免疫缺陷有关^[22-23],而CD8⁺T细胞的增加可能与某些自身免疫疾病相关^[24-25]。这样细化更有利于评估机体的免疫状态。此外,特定的淋巴细胞亚群与多种恶性肿瘤的疗效和预后密切相关。YAN等^[12]认为,基线CD4⁺T细胞和自然杀伤细胞是免疫治疗疗效和PFS的独立预测因子。TULYTE等^[26]认为,基线CD8⁺T、CD57⁺T细胞是晚期胰腺癌PFS和OS的独立预后因子。因此,随着免疫学研究的不断深入及淋巴细胞分群技术的持续发展,PNI有望与更精细的淋巴细胞分群相结合,从而显著提升其在临床应用中的可靠性与精准性。

本研究存在一些局限性。首先,本研究作为单中心、回顾性研究,样本量相对较小,可能存在混杂因素的干扰以及病例选择偏倚。其次,由于本研究是非手术治疗患者,应用CT、造影等影像学检查对于患者分期的准确性有一定的影响。最后,不同治疗节点所使用的PNI临界值不同,如何更科学、更准确地设定PNI临界值以获得最佳的敏感度及特异度也需进一步研究。

综上所述,放疗中PNI以及诱导化免后PNI变化可作为评估局部晚期ESCC诱导化免序贯放疗的疗效及预后的有效指标。目前,仍需多中心、大样本的数据证实,以便及时判断患者治疗获益,指导临床实践。

[参考文献]

- [1] 王诗嘉,肖泽芬.局部晚期食管癌根治性同步放化疗研究进展[J].中华放射肿瘤杂志,2022,31(11):1065-1069. DOI:10.3760/cma.j.cn113030-20210427-00178.
- [2] XIE G Z, GU D, ZHANG L F, *et al*. A rapid and systemic complete response to stereotactic body radiation therapy and pembrolizumab in a patient with metastatic renal cell carcinoma[J]. Cancer Biol Ther, 2017, 18(8): 547-551. DOI:10.1080/15384047.2017.1345389.
- [3] MATSUURA S, SERIZAWA S, YAMASHITA R, *et al*. The prognostic nutritional index before durvalumab after chemoradiation predict the overall survival in patients with stage III non-small cell lung cancer [J/OL]. Ann Med, 2023, 55(1): 2196089[2024-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37043179/>. DOI:10.1080/07853890.2023.2196089.
- [4] XIAO L, LYU J H, LIU X, *et al*. Clinical application value of the prognostic nutritional index for predicting survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing chemoradiotherapy or radiotherapy[J]. Nutr Cancer, 2021, 73(10): 1933-1940. DOI: 10.1080/01635581.2020.1817511.
- [5] ZHANG W C, YAN C H, ZHANG T, *et al*. Addition of camrelizumab to docetaxel, cisplatin, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase I b study [J/OL]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): 1971418[2024-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34616588/>. DOI:10.1080/2162402X.2021.1971418.
- [6] ZHU Y J, WEN J, LI Q Q, *et al*. Toripalimab combined with definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma (EC-CRT-001): a single-arm, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(4): 371-382. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00060-8.
- [7] JOMRICH G, PAIREDER M, KRISTO I, *et al*. High systemic immune-inflammation index is an adverse prognostic factor for patients with gastroesophageal adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2021, 273(3): 532-541. DOI:10.1097/SLA.0000000000003370.
- [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. DOI:10.1007/s10120-017-0744-3.
- [9] 李媛媛,王苗,金凤,等.局部晚期口咽鳞癌诱导化放疗序贯放疗后小野寺预后营养指数对预后的影响[J].中华放射医学与防护杂志,2023,43(4): 256-262. DOI:10.3760/cma.j.cn112271-20221009-00404.
- [10] NISHIHARA-KATO F, IMAI H, TSUDA T, *et al*. Prognostic potential of the prognostic nutritional index in non-small cell lung cancer patients receiving pembrolizumab combination therapy with carboplatin and paclitaxel/nab-paclitaxel[J]. Oncology, 2024, 102(1): 30-42. DOI:10.1159/000533604.
- [11] 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/OL]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 160[2024-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106833/>. DOI:

- 10.1186/s12885-020-6647-4.
- [12] YAN Y, WANG X Y, LIU C N, *et al.* Association of lymphocyte subsets with efficacy and prognosis of immune checkpoint inhibitor therapy in advanced non-small cell lung carcinoma: a retrospective study[J/OL]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 166[2024-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35484541/>. DOI: 10.1186/s12890-022-01951-x.
- [13] WANG X Y, LIU X L, DAI H W, *et al.* Association of lymphocyte subsets with the efficacy and prognosis of PD-1 inhibitor therapy in advanced gastric cancer: results from a monocentric retrospective study[J/OL]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1): 113[2024-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38491354/>. DOI: 10.1186/s12876-024-03168-0.
- [14] FUHRMAN M P, CHARNEY P, MUELLER C M. Hepatic proteins and nutrition assessment[J]. *J Am Diet Assoc*, 2004, 104(8): 1258-1264. DOI:10.1016/j.jada.2004.05.213.
- [15] VINCENT J L, DUBOIS M J, NAVICKIS R J, *et al.* Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials[J]. *Ann Surg*, 2003, 237(3): 319-334. DOI:10.1097/01.SLA.0000055547.93484.87.
- [16] GIBBS J, CULL W, HENDERSON W, *et al.* Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study[J]. *Arch Surg*, 1999, 134(1): 36-42. DOI:10.1001/archsurg.134.1.36.
- [17] LI X, PENG X Q, LI Y, *et al.* Glutamine addiction in tumor cell: oncogene regulation and clinical treatment[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 12[2024-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38172980/>. DOI:10.1186/s12964-023-01449-x.
- [18] MENG D L, YANG Q M, WANG H Y, *et al.* Glutamine and asparagine activate mTORC1 independently of Rag GTPases[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(10): 2890-2899. DOI:10.1074/jbc.AC119.011578.
- [19] WANG B L, PEI J L, XU S N, *et al.* A glutamine tug-of-war between cancer and immune cells: recent advances in unraveling the ongoing battle[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 74 [2024-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38459595/>. DOI: 10.1186/s13046-024-02994-0.
- [20] GROHMANN U, MONDANELLI G, BELLADONNA M L, *et al.* Amino-acid sensing and degrading pathways in immune regulation [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 35: 37-45. DOI:10.1016/j.cytogfr.2017.05.004.
- [21] LIU A Q, XIA Y, LI W T, *et al.* The predictive value of changes in the absolute counts of peripheral lymphocyte subsets for progression and prognosis in breast cancer patients[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 3444360[2024-10-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36051923/> DOI:10.1155/2022/3444360.
- [22] SORTINO O, DIAS J, ANDERSON M, *et al.* Preserved mucosal-associated invariant T-cell numbers and function in idiopathic CD4 lymphocytopenia[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(4): 715-725. DOI: 10.1093/infdis/jiaa782.
- [23] VISSEAU B, LE HINGRAT Q, DAMOND F, *et al.* Physiopathology of HIV-2 infection[J]. *Virologie*, 2019, 23(5): 277-291. DOI:10.1684/vir.2019.0789.
- [24] SALIGRAMA N, ZHAO F, SIKORA M J, *et al.* Opposing T cell responses in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Nature*, 2019, 572(7770): 481-487. DOI:10.1038/s41586-019-1467-x.
- [25] LIU J, PENG H, YU T F, *et al.* Increased SLAMF7⁺CD8⁺ T cells are associated with the pathogenesis of experimental autoimmune pancreatitis in mice[J]. *Pancreatol*, 2023, 23(7): 767-776. DOI: 10.1016/j.pan.2023.08.005.
- [26] TULYTE S, CHARACIEJUS D, MATUZEVICIENE R, *et al.* Prognostic value of circulating T-lymphocyte subsets in advanced pancreatic cancer patients treated with mFOLFIRINOX or gemcitabine [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109722[2024-10-23]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109722>. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109722.

[收稿日期] 2024-10-24

[修回日期] 2025-03-29

[本文编辑] 党瑞山