系统性炎症反应指数-预后营养指数评分对进展期胃癌患者新辅助化疗疗效及预后的预测作用

丁平安 田园张志栋 杨沛刚 林叶成 刘洋 郭洪海郑涛王冬 李勇 赵群

河北医科大学第四医院外三科，石家庄050011

通信作者：赵群，Email:zhaoqun@hebmu.edu.cn，电话：0311-86095604

**基金项目：**河北卫健委县级公立医院适宜卫生技术推广入库项目（2019024）；政府资助临床医学优秀人才培养项目（2019012）；河北省高等学校科学技术研究项目（ZD2019139）

【摘要】 **目的：**基于外周血中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数而来的系统性炎症反应指数（systemic immune-inflammation index，SII）以及根据血清白蛋白水平和外周血淋巴细胞计数确定的预后营养指数（prognostic nutritional index,

PNI），探讨SII-PNI评分对进展期胃癌患者新辅助化疗疗效和预后的预测作用。**方法：**回顾性分析河北医科大学第四医院外三科自2016年1月1日至2017年1月1日术前接受SOX（奥沙利铂+替吉奥）或XELOX（奥沙利铂+卡培他滨）方案新辅助化疗的进展期胃癌患者，分别计算SII及PNI值。利用ROC曲线确定SII、PNI的最佳cut-off值，分析SII-PNI评分与进展期胃癌患者临床病理特征的关系以及对新辅助化疗患者疗效与预后的预测作用。**结果：**128例进展期胃癌患者经新辅助化疗后均可评价疗效，其中客观缓解率（objective response rate，ORR）为57.81%，疾病控制率（disease control rate，DCR）为84.38%。所有患者经新辅助化疗后均行R0切除，术后组织学病理缓解率（pathologic respone rate，pRR）为73.44%。SII-PNI评分与进展期胃癌患者的肿瘤直径、肿瘤浸润深度（cT分期）以及血清肿瘤标志物CA72-4表达情况有关（均*P*＜0.05），同时还与新辅助化疗后ORR、DCR、pRR相关（均*P*＜0.05）。全组患者的3年总生存率（Overall Survival，OS）为83.05%，3年无病生存时间（Disease-Free Survival，DFS）为76.27%。COX多因素分析结果显示，SII-PNI评分（*P*=0.001、0.001）、肿瘤直径大小（*P*=0.021、0.008）、浸润深度cT分期（*P*=0.007、0.008）以及肿瘤TRG分级（*P*=0.005、0.002）均是患者的OS、DFS的独立危险因素。**结论：**SII-PNI评分可作为预测进展期胃癌患者化疗疗效、预后及复发的指标，SII-PNI评分越高患者新辅助化疗疗效越差，同时预后越差，越容易出现复发。

**【关键词】** 进展期胃癌；新辅助化疗；系统性炎症反应指数；预后营养指数；预测

**Predictive effect of systemic inflammatory response index-prognostic nutritional index score on the efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced gastric cancer**

*Ding Pingan Yang Peigang Tian Yuan Lin Yecheng Zhang Zhidong Liu Yang Guo Honghai Zheng Tao Wang Dong Li Yong Zhao Qun*

The Third Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

**Corresponding author:** Zhao Qun, Email: zhaoqun@hebmu.edu.cn

**Fund Projects:** Hebei Health Commission County-level Public Hospital Appropriate Health Technology Promotion and Storage Project (2019024); Government-funded clinical medicine outstanding talent training project (2019012); Hebei Provincial Higher Education Science and Technology Research Project (ZD2019139)

【Abstract】 **Objective:** Based on the systemic immune-inflammation index (SII) derived from the counts of neutrophils, lymphocytes and platelets in the peripheral blood, and based on the serum albumin levels and peripheral blood lymphocyte counts. Prognostic nutritional index (prognostic nutritional index,PNI), to explore the predictive effect of SII-PNI score on the efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. **Methods:** A retrospective analysis was performed in the third department of the Fourth Hospital of Hebei Medical University who received SOX (oxaliplatin + ticgio) or XELOX (oxaliplatin +) before surgery from January 1, 2016 to January 1, 2017. For patients with advanced gastric cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy with capecitabine, the SII and PNI values were calculated. The ROC curve was used to determine the best cut-off values of SII and PNI, and the relationship between SII-PNI score and clinicopathological characteristics of advanced gastric cancer patients and its influence on the prognosis of neoadjuvant chemotherapy patients were analyzed. **Results:** 128 patients with advanced gastric cancer can be evaluated for efficacy after neoadjuvant chemotherapy. The objective response rate (ORR) is 57.81% and the disease control rate (DCR) is 84.38%. All patients underwent R0 resection, and the pathologic respone rate (pRR) was 73.44%. SII-PNI score is related to tumor diameter, tumor invasion (cT staging), lymph node metastasis (cN staging) and expression of tumor marker CA72-4 (all *P*＜0.05) in patients with advanced gastric cancer, and also with neoadjuvant ORR, DCR, and pRR were correlated after chemotherapy (all *P*＜0.05). The 3-year overall survival rate (Overall Survival, OS) of the whole group of patients was 83.05%, and the 3-year disease-free survival time (Disease-Free Survival, DFS) was 76.27%. Cox multivariate analysis showed that the results of COX multivariate analysis showed that SII-PNI score (*P*=0.001, 0.001), tumor diameter (*P*=0.021, 0.008), depth of invasion cT staging (*P*=0.007, 0.008), and tumor TRG Grading (*P*=0.005, 0.002) are independent risk factors for OS and DFS. **Conclusion:** The SII-PNI score can be used as an indicator to predict the chemotherapy efficacy, prognosis and recurrence of patients with advanced gastric cancer. The higher the SII-PNI score, the worse the efficacy of neoadjuvant chemotherapy, and the worse the prognosis, the more likely to relapse.

**[Keywords]** advanced gastric cancer; neoadjuvant chemotherapy; systemic inflammatory response index; prognostic nutritional index; prediction

胃癌作为一种常见消化道恶性肿瘤，目前我国新发病例在40万/年左右，其中大部分患者就诊时已处于进展期，据统计进展期胃癌5年生存率仅约为30%~40%[1-2]。近年来，围绕进展期胃癌开展的新辅助化疗已被广泛接受并应用于临床，其不仅可以使肿瘤原发灶降期，提高R0切除率，同时还可以改善患者预后，但并非所有胃癌患者均能从中获益[3-4]。目前多项研究结果显示，胃癌的发生、发展与所处的肿瘤炎性微环境密切相关，而一些炎症指标也可能与围手术期化疗的有效性有关[5-8]。SII能够反应机体炎症反应状态，同时PNI是反应患者营养状况的检测指标，相关研究证实二者均与多种恶性肿瘤患者预后以及化疗的有效性密切相关[9-10]。但目前有关两者联合组成的SII-PNI评分用于预测新辅助化疗的治疗疗效及预后的研究报道较为罕见。为此，本研究探讨了外周血SII-PNI评分在进展期胃癌患者新辅助化疗中的治疗疗效与预后的预测价值，以期为进展期胃癌的诊治提供参考。

**1资料与方法**

**1.1一般材料**

病例纳入标准：（1）治疗前经胃镜咬检病理确诊为腺癌，且符合中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南：新辅助化疗适应证的患者；（2）可获得完整的临床病理资料以及随访治疗；（3）新辅助化疗前未接受过任何抗肿瘤治疗；（4）ECOG评分为≤2分，心、肺、肾各脏器功能未存在化疗禁忌；（5）术前未出现相关感染及急慢性炎症反应；（6）所有血液标本均应在新辅助化疗开始前一周内采集。排除标准：（1）同时存在远处脏器转移；（2）同时合并其他肿瘤病史或血液系统疾病者；（3）术前合并感染者，血常规结果异常。按照上述纳入标准共收集128例进展期胃癌患者，其中男77例（60.16%），女51例（39.84%）；年龄31～72岁，中位年龄56岁。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则及相关伦理要求，所有患者及患者家属均签署知情同意书。

**1.2方法**

**1.2.1 SII及PNI计算方法**

所有患者在新辅助化疗前1周内空腹采集外周静脉血，使用自动血液分析仪（Beckman Coulter LH750）测量分析外周血中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数，使用自动血液分析仪（Beckman Coulter AU5800）测量分析外周血白蛋白水平。SII计算公式为SII=中性粒细胞×血小板计数/淋巴细胞计数[11]，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）[12]。

**1.2.2治疗方法**

128例进展期胃癌患者中，59例（46.09%）采用XELOX方案，69例（53.91%）采用SOX方案。XELOX方案：奥沙利铂130 mg/m2静脉滴注，第1天；卡培他滨片1250mg/m2，口服，2次/天，连续口服14天，休息7天进入下一周期，每3周为1周期。SOX方案：奥沙利铂130 mg/m2静脉滴注，第1天；替吉奥80mg/m2，口服，2次/天，连续口服14天，休息7天进入下一周期，每3周为1周期。所有患者均根据治疗期间的化疗反应进行调整药物剂量。SOX或XELOX方案化疗2个周期后复查全腹增强CT扫描，进行病情评估。所有患者化疗结束3~4周后按照日本胃癌协会《胃癌治疗指南》（第3版）[13]规定行手术治疗，所有患者均进行了R0切除。

**1.2.3疗效的评估**

疗效评估采用RECIST1.1标准[14]，分为完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）和疾病进展（PD）。客观缓解率（ORR）为CR+PR病例占可评价病例的百分数；疾病控制率（DCR）为CR+PR+SD病例占可评价病例的百分数。新辅助化疗后组织病理学反应参照AICC/CAP标准即肿瘤退缩分级（tumor regression grading，TRG）[15]：TRG 0级为无残余肿瘤细胞；TRG 1级为稀少残余肿瘤细胞；TRG 2级为纤维化多于残余肿瘤细胞；TRG 3级为残余肿瘤细胞多于纤维化或无退缩改变。病理缓解率（pRR）为TREG 0级+TREG 1级+TREG 2级所占比例。

**1.2.4随访**

所有患者治疗后均给予随访，随访时间截至2020年1月1日。随访工作主要通过电话、门诊复查、住院检查等方式进行。医院检查包括全腹与胸部CT、胃镜及肿瘤标志物检查等。全组随访时间为6~47个月，中位随访时间为35.0个月。

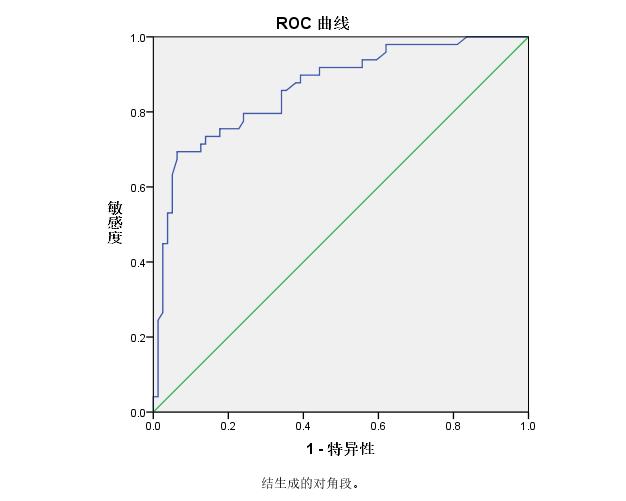
**1.3统计学处理**

数据利用SPSS21.0统计软件进行分析，计数资料采用X*2*检验，计量资料采用*t*检验，通过ROC曲线来确定SII、PNI最佳cut-off值。采用Spearman’s相关系数进行相关分析。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，单因素生存分析采用Log-rank检验，多因素生存分析采用Cox回归模型。以*P*＜0.05为差异具有统计学意义。

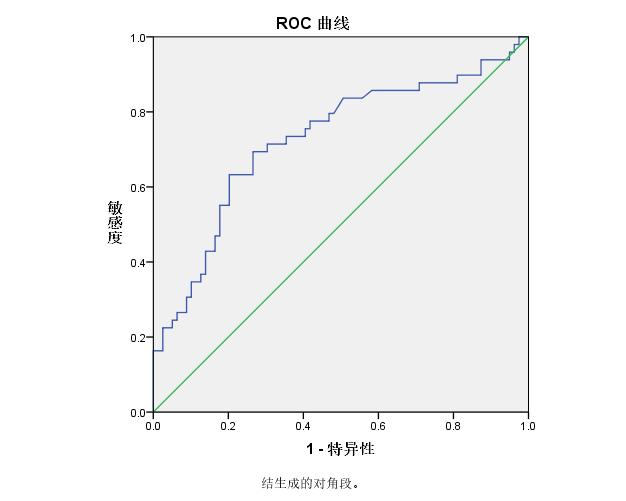
**2 结果**

**2.1新辅助化疗前SII、PNI的最佳分界值**

利用ROC曲线分析SII最佳cut-off值为531.5[曲线下面积（AUC）＝0.863，95%*CI*：0.797～0.930，*P*＜0.001]，其对应的敏感度为0.857，特异度为0.658；PNI最佳cut-off值为44.9[曲线下面积（AUC）＝0.726，95%*CI*：0.632～0.821，*P*＜0.05]，其对应的敏感度为0.694，特异度为0.734（见图1、图2）。SII与PNI具有相关性（r=-0.811，*P*<0.05）。根据该SII、PNI最佳cut-off值对患者进行评分分组，其中SII＜531.5和PNI＞44.9记0分（59例，46.09%）；SII≥531.5或PNI≤44.9记1分（43例，33.59%）；SII≥531.5且PNI≤44.9记2分（26例，20.31%）。



**图1 系统系炎症反应指数（SII）的受试者工作曲线**

****

**图2 预后营养指数（PNI）的受试者工作曲线**

**2.2 SII-PNI评分与患者临床病理特征的关系**

SII-PNI不同评分患者中，肿瘤直径、肿瘤浸润程度（cT分期）以及肿瘤标志物CA72-4表达情况比较，差异均有统计学意义（均*P*<0.05）。而各组之间在性别、年龄、肿瘤部位、淋巴结转移、Borrmann分型、组织学类型及血清标志物CA19-9、CEA表达方面差异均无统计学意义（均*P*＞0.05）（见表1）。

**表1 三组胃癌患者临床病理特征比较（例）**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 临床病理特征 | 例数 | SII-PNI（分） | | | *X2*值 | *P*值 |
| 0（N=59） | 1（N=43） | 2（N=26） |
| **性别** |  |  |  |  | 4.270 | 0.118 |
| 男 | 77 | 37 | 21 | 19 |  |  |
| 女 | 51 | 22 | 22 | 7 |  |  |
| **年龄** |  |  |  |  | 4.902 | 0.086 |
| ≦50岁 | 52 | 19 | 18 | 15 |  |  |
| ＞50岁 | 76 | 40 | 25 | 11 |  |  |
| **化疗方案** |  |  |  |  | 0.961 | 0.619 |
| XELOX | 59 | 25 | 20 | 14 |  |  |
| SOX | 69 | 34 | 23 | 12 |  |  |
| **ECOG评分** |  |  |  |  | 2.813 | 0.245 |
| 0~1分 | 109 | 47 | 38 | 24 |  |  |
| 2分 | 19 | 12 | 5 | 2 |  |  |
| **肿瘤部位** |  |  |  |  | 10.638 | 0.100 |
| 胃上部 | 45 | 25 | 13 | 7 |  |  |
| 胃中部 | 12 | 8 | 3 | 1 |  |  |
| 胃下部 | 58 | 23 | 18 | 12 |  |  |
| 全胃 | 13 | 2 | 5 | 6 |  |  |
| **肿瘤直径** |  |  |  |  | 14.342 | 0.001 |
| ＜5cm | 41 | 28 | 11 | 2 |  |  |
| ≥5cm | 87 | 31 | 32 | 24 |  |  |
| **组织学类型** |  |  |  |  | 4.706 | 0.095 |
| 高-中分化 | 48 | 28 | 13 | 7 |  |  |
| 低-未分化 | 80 | 31 | 30 | 19 |  |  |
| **Borrmann分型** |  |  |  |  | 3.794 | 0.150 |
| I ~II | 43 | 25 | 11 | 7 |  |  |
| III~IV | 85 | 34 | 32 | 19 |  |  |
| **cT分期** |  |  |  |  | 8.551 | 0.014 |
| T2~T3 | 25 | 18 | 5 | 2 |  |  |
| T4a~T4b | 103 | 41 | 38 | 24 |  |  |
| **淋巴结转移** |  |  |  |  | 1.065 | 0.587 |
| N0 | 10 | 6 | 3 | 1 |  |  |
| N+ | 118 | 53 | 40 | 25 |  |  |
| **血清CEA（ng/ml）** |  |  |  |  | 3.960 | 0.138 |
| ≤5 | 34 | 20 | 7 | 7 |  |  |
| ＞5 | 94 | 39 | 36 | 19 |  |  |
| **血清CA19-9（U/ml）** |  |  |  |  | 5.620 | 0.060 |
| ≤30 | 47 | 28 | 11 | 8 |  |  |
| ＞30 | 81 | 31 | 32 | 18 |  |  |
| **血清CA72-4（U/ml）** |  |  |  |  | 10.336 | 0.006 |
| ≤6.9 | 51 | 32 | 10 | 9 |  |  |
| ＞6.9 | 77 | 27 | 33 | 17 |  |  |

**2.3 SII-PNI评分与患者新辅助化疗疗效的关系**

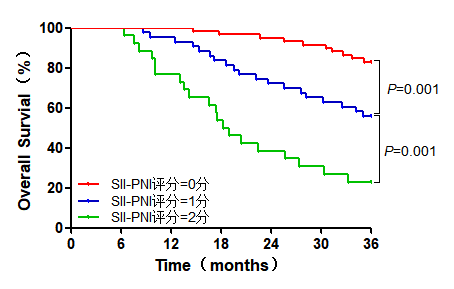
128例进展期胃癌患者新辅助化疗后均可疗效评价，经RECST1.1标准评估后PR 63例（49.22%），SD 34例（26.56%），PD 20例（15.63%），其中ORR为57.81%（74/128），DCR为84.38%（108/128），pRR为73.44%（94/128）。SII-PNI评分为0分患者中，ORR、DCR及pRR分别为76.27%、93.22%、84.75%，评分为1分患者分别为51.16%、79.07%、69.77%，评分为2分患者分别为38.46%、73.08%、53.85%，三组ORR、DCR、pRR之间差异具有统计学意义（均*P*＜0.05）。

**表2　128例进展期胃癌患者SII-PNI评分与新辅助化疗疗效的关系（例）**

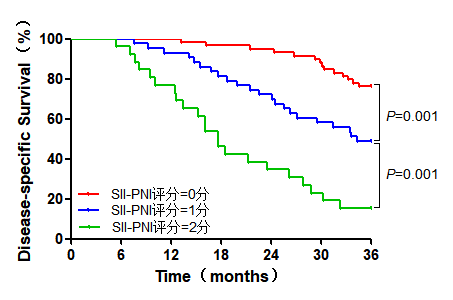
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| SII-PNI评分 | 例数 | RECIST1.1标准 | | | | ORR |  | DCR |  | AICC/CAP标准 | | | | pRR |
| CR | PR | SD | PD |  |  | TRG 0 | TRG 1 | TRG 2 | TRG 3 |
| 0分 | 59 | 5 | 37 | 13 | 4 | 42 |  | 55 |  | 6 | 21 | 23 | 9 | 50 |
| 1分 | 43 | 2 | 20 | 12 | 9 | 22 |  | 34 |  | 3 | 13 | 14 | 13 | 30 |
| 2分 | 26 | 1 | 9 | 9 | 7 | 10 |  | 19 |  | 1 | 5 | 8 | 12 | 14 |
| *X*2值 |  | 0.924 | 6.366 | 1.524 | 6.937 | 12.942 |  | 6.937 |  | 1.065 | 2.282 | 0.726 | 9.280 | 9.280 |
| *P*值 |  | 0.624 | 0.041 | 0.467 | 0.031 | 0.002 |  | 0.031 |  | 0.587 | 0.319 | 0.696 | 0.010 | 0.010 |

**2.4 SII-PNI评分与患者预后的关系**

全组患者的3年OS为61.72%，3年DFS为54.69%，其中SII-PNI评分为0分者3年OS为83.05%，3年DFS为76.27%，而SII-PNI评分为1分、2分者3年OS分别为55.81%、23.08%，3年DFS分别为48.84%、15.38%，三组3年OS、DFS之间差异具有统计学意义（均*P*＜0.05）（见图3、4）。单因素分析结果显示，患者年龄、肿瘤部位、组织学类型、肿瘤直径大小、Borrmann分型、肿瘤浸润深度cT分期、是否存在淋巴结转移、血清肿瘤标志物CA72-4表达情况、SII-PNI评分以及肿瘤TRG分级与患者的OS有关（均 *P*＜0.05）；患者年龄、肿瘤部位、组织学类型、肿瘤直径大小、肿瘤浸润深度cT分期、临床cN分期、血清肿瘤标志物CA72-4、CA19-9表达情况、SII-PNI评分以及肿瘤TRG分级与患者的DFS有关（均*P*＜0.05）（见表3）。COX多因素分析结果显示，肿瘤直径大小（*P*=0.021、0.008）、浸润深度cT分期（*P*=0.007、0.008）、SII-PNI评分（*P*=0.001、0.001）以及肿瘤TRG分级（*P*=0.005、0.002）均是患者的OS、DFS的独立危险因素（见表4、5）。



**图3 128例进展期胃癌患者不同SII-PNI评分的3年总生存曲线**



**图3 128例进展期胃癌患者不同SII-PNI评分的3年无病生存曲线**

**表3 影响128例进展期胃癌患者的OS及DFS的单因素分析**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 临床资料 | 例数 | 3年生存率（%） | *X*2值 | *P*值 | 3年无病生存率（%） | *X*2值 | *P*值 |
| **性别** |  |  | 0.846 | 0.358 |  | 0.585 | 0.444 |
| 男 | 77 | 54.55 |  |  | 51.95 |  |  |
| 女 | 51 | 62.75 |  |  | 58.82 |  |  |
| **年龄** |  |  | 6.898 | 0.009 |  | 9.305 | 0.002 |
| ≦50岁 | 52 | 48.08 |  |  | 38.46 |  |  |
| ＞50岁 | 76 | 71.05 |  |  | 65.79 |  |  |
| **病灶部位** |  |  | 9.145 | 0.002 |  | 9.020 | 0.003 |
| 全胃 | 115 | 66.09 |  |  | 59.13 |  |  |
| 非全胃 | 13 | 23.08 |  |  | 15.38 |  |  |
| **化疗方案** |  |  | 0.776 | 0.379 |  | 0.651 | 0.420 |
| XELOX | 59 | 57.63 |  |  | 50.85 |  |  |
| SOX | 69 | 65.22 |  |  | 57.97 |  |  |
| **ECOG评分** |  |  | 0.780 | 0.377 |  | 1.425 | 0.233 |
| 0~1分 | 109 | 63.30 |  |  | 56.88 |  |  |
| 2分 | 19 | 52.63 |  |  | 42.11 |  |  |
| **肿瘤直径** |  |  | 6.808 | 0.009 |  | 4.506 | 0.034 |
| ＜5cm | 41 | 78.05 |  |  | 68.29 |  |  |
| ≥5cm | 87 | 54.02 |  |  | 48.28 |  |  |
| **组织学类型** |  |  | 5.259 | 0.022 |  | 8.079 | 0.004 |
| 高-中分化 | 48 | 79.17 |  |  | 70.83 |  |  |
| 低-未分化 | 80 | 51.25 |  |  | 45.00 |  |  |
| **Borrmann分型** |  |  | 8.251 | 0.004 |  | 1.716 | 0.190 |
| I~II | 43 | 79.07 |  |  | 62.79 |  |  |
| III~IV | 85 | 52.94 |  |  | 50.59 |  |  |
| **cT分期** |  |  | 6.528 | 0.011 |  | 5.695 | 0.017 |
| T2~T3 | 25 | 84.00 |  |  | 76.00 |  |  |
| T4a~T4b | 103 | 56.31 |  |  | 49.51 |  |  |
| **淋巴结转移** |  |  | 9.403 | 0.002 |  | 11.743 | 0.001 |
| 否 | 10 | 72.97 |  |  | 67.57 |  |  |
| 是 | 118 | 46.30 |  |  | 37.04 |  |  |
| **血清CEA（ng/ml）** |  |  | 0.689 | 0.407 |  | 2.654 | 0.103 |
| ≤5 | 34 | 67.65 |  |  | 58.82 |  |  |
| ＞5 | 94 | 59.57 |  |  | 42.55 |  |  |
| **血清CA19-9（U/ml）** |  |  | 1.274 | 0.259 |  | 4.766 | 0.029 |
| ≤30 | 47 | 68.09 |  |  | 68.09 |  |  |
| ＞30 | 81 | 58.02 |  |  | 46.91 |  |  |
| **血清CA72-4（U/ml）** |  |  | 5.871 | 0.015 |  | 6.648 | 0.010 |
| ≤6.9 | 51 | 74.51 |  |  | 68.63 |  |  |
| ＞6.9 | 77 | 53.25 |  |  | 45.45 |  |  |
| **SII-PNI评分** |  |  | 42.33 | 0.000 |  | 47.32 | 0.000 |
| 2 | 59 | 83.05 |  |  | 76.27 |  |  |
| 1 | 43 | 55.81 |  |  | 48.84 |  |  |
| 0 | 26 | 23.08 |  |  | 15.38 |  |  |
| **TRG分级** |  |  | 16.197 | 0.000 |  | 19.871 | 0.000 |
| 0~1级 | 49 | 83.67 |  |  | 79.59 |  |  |
| 2~3级 | 79 | 48.10 |  |  | 39.24 |  |  |

**表4 影响128例进展期胃癌患者OS的Cox回归多因素分析**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 临床病理因素 | β | SE | Wald值 | *P*值 | 95%*CI* |
| 年龄（＜50岁/≥50岁） | 0.611 | 0.354 | 1.267 | 0.083 | 0.893~3.136 |
| 病灶部位（全胃/非全胃） | 0.684 | 0.421 | 1.784 | 0.072 | 1.118~4.631 |
| 肿瘤直径（≥5cm/<5cm） | 1.303 | 0.627 | 2.561 | 0.021 | 1.542~6.143 |
| 组织学类型（低-未分化/高-中分化） | 0.821 | 0.516 | 2.263 | 0.080 | 2.103~7.714 |
| Borrmann分型（III~IV/I~II） | 0.501 | 0.390 | 1.098 | 0.066 | 1.580~5.209 |
| cT分期（T4a~T4b/T2~T3） | 2.191 | 0.731 | 3.156 | 0.007 | 2.613~10.168 |
| 淋巴结转移（是/否） | 0.862 | 0.616 | 2.019 | 0.064 | 1.717~6.691 |
| CA72-4（＞6.9/≤6.9） | 0.777 | 0.417 | 1.052 | 0.084 | 0.523~3.211 |
| SII-PNI评分（2分/1分/0分） | 3.431 | 0.463 | 5.811 | 0.001 | 4.141~13.131 |
| TRG分级（2~3级/0~1级） | 2.361 | 0.668 | 4.266 | 0.005 | 2.118~9.721 |

**表5 影响128例进展期胃癌患者DFS的Cox回归多因素分析**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 临床病理因素 | β | SE | Wald值 | *P*值 | 95%*CI* |
| 年龄（＜50岁/≥50岁） | 0.363 | 0.524 | 1.218 | 0.081 | 0.557~3.277 |
| 病灶部位（全胃/非全胃） | 0.751 | 0.617 | 2.143 | 0.072 | 1.511~5.481 |
| 肿瘤直径（≥5cm/<5cm） | 1.572 | 0.614 | 3.426 | 0.008 | 2.095~9.514 |
| 组织学类型（低-未分化/高-中分化） | 0.886 | 0.722 | 2.236 | 0.062 | 1.134~5.709 |
| cT分期（T4a~T4b/T2~T3） | 1.978 | 0.767 | 3.565 | 0.008 | 1.932~8.573 |
| 淋巴结转移（是/否） | 0.924 | 0.684 | 1.689 | 0.054 | 1.145~4.681 |
| CA19-9（＞30/≤30） | 0.762 | 0.612 | 1.899 | 0.067 | 1.387~5.671 |
| CA72-4（＞6.9/≤6.9） | 0.681 | 0.677 | 1.052 | 0.082 | 0.828~5.236 |
| SII-PNI评分（2分/1分/0分） | 3.931 | 0.721 | 5.316 | 0.001 | 4.211~13.633 |
| TRG分级（2~3级/0~1级） | 3.132 | 0.851 | 3.112 | 0.002 | 2.794~11.218 |

**3讨论**

目前，进展期胃癌的治疗方法主要包括R0手术切除、围手术期放化疗、靶向或免疫治疗，其中尤以围手术期化疗疗效较为显著，得到临床医师的重视和广泛应用[16]。其中围手术期进行术前新辅助化疗除了能够缩小原发病灶、降低疾病分期、提高手术R0切除率外，还能延长患者生存时间，减少术后复发等[17]。因此，针对进展期胃癌开展新辅助化疗已成为综合治疗的重要组成部分，已得到越来越多的临床医师关注。但相关研究[18]结果显示，针对进展期胃癌患者进行术前新辅助化疗总体有效率仅为60%左右，这表明大约有40%患者在进行新辅助化疗后是不能从中获益的。因此对于这部分患者在进行新辅助化疗后不仅增加相关医疗费用，并且还有可能因新辅助化疗引起机体免疫力低下，继而耽误最佳手术时机等。因此针对进展期胃癌患者在开展新辅助化疗前，应用某种指标如果能够提前准确预测出治疗疗效，那么这将有益于个体化治疗方案的制定及选择。

近年来，多项研究[19-20]显示系统性炎症反应与恶性肿瘤的发生、发展密切相关，机体若存在失控的炎症反应将会促进肿瘤进展；同时患者的营养状态也是影响肿瘤出现进展的关键因素之一。SII-PNI评分作为一个能够同时、全面反映胃癌患者机体炎症反应状态以及营养状况的综合性指标，在预后预测中较单一指标显得更有优势。本研究中，我们对可能影响接受新辅助化疗胃癌患者生存的危险因素进行分析发现，SII-PNI评分是影响患者生存及预后的独立危险因素。SII-PNI评分为0分患者3年OS为83.05%，3年DFS为76.27%，而评分为1分、2分患者3年OS分别为55.81%、23.08%，3年DFS分别为48.84%、15.38%，这表明随着SII-PNI评分增高，患者预后越差，越容易出现疾病复发进展。SII-PNI能够预测预后的机制可能有以下几点[21-25]：①SII-PNI评分越高，表明机体中性粒细胞和（或）血小板计数相对增加，中性粒细胞释放活性氮、活性氧、弹性蛋白酶，激活P13K-AKT信号通路，促进了肿瘤细胞的增殖；另外，血小板可能在肿瘤的生长﹑扩散和转移发挥一定作用，主要是通过分泌相关肿瘤生长因子以促进肿瘤生长，血小板还可使肿瘤细胞逃避宿主免疫系统，从而不易被识别，导致肿瘤细胞扩散。②SII-PNI评分升高也表明淋巴细胞相对减少，这将会降低机体的免疫调节功能，促进肿瘤恶化进展。③机体血清白蛋白水平减少，反应患者营养状态的下降，营养状况越差，机体免疫力降低，继而导致癌灶出现进展。

在新辅助化疗疗效的预测方面，SII、PNI单一指标均对于进展期胃癌新辅助化的有效性以及患者预后有一定的预测意义。有研究显示，SII可以用来预测乳腺癌新辅助化疗后是否病理完全缓解及患者的预后[26]；同时PNI目前也广泛运用于临床，在食管癌、肺癌等肿瘤中评估新辅助化疗的疗效、不良反应及预后[27-28]。但是运用系统性炎症反应指标联合营养状态指标组合的SII-PNI评分系统，用于预测新辅助化疗疗效及评估患者预后的研究罕见报道。本研究中，我们分析了SII-PNI评分与进展期胃癌患者新辅助化疗疗效的关系。本研究结果显示，SII-PNI评分与化疗整体疗效及组织学反应均有关，评分越低，化疗疗效越明显，这提示了SII-PNI评分可以用于化疗有效性预测的价值。目前，对于胃癌新辅助化疗治疗方案尚未统一，本研究中我们选择在临床试验中显示对于我国进展期胃癌具有明确疗效并在临床中最为常用的两种化疗方案（SOX与XELOX）进行了比较，结果显示新辅助化疗方案的不同并不是影响化疗的疗效和预后的危险因素。

综上所述，SII-PNI评分可以作为进展期胃癌患者接受新辅助化疗后化疗有效性和预后的预测指标，将有助于临床医师筛选出新辅助化疗潜在获益的胃癌患者，针对此类患者可以进行合理的个体化治疗。但本研究是一项非前瞻性研究、单中心、样本量较小的研究，同时未将其他化疗方案纳入分析中，具有一定的局限性，所得结论仍有待大样本量及多中心的临床研究加以验证。

**参考文献：**

Chen W, Zheng R, Baade PD, eal. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin. 2016 ;66(2):115-32. DOI: 10.3322/caac.21338.

丁平安,杨沛刚,田园,等.70岁及以上胃癌患者的临床病理特征及预后分析[J].中华老年医学杂志,2021,40(01):96-101.DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.01.015

朱正纲.进展期胃癌围手术期治疗全程管理的若干要点［J］.中华胃肠外科杂志，2020，23（2）：115-122. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.004.

张煜, 马力文. 胃癌新辅助化疗的研究进展及思考[J]. 癌症进展, 2019,17(20):2371-2374.DOI： 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.20.05

Toria N , Kikodze N , Rukhadze R , et al. Inflammatory biomarkers in patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective study[J]. Georgian medical news, 2020(299):21-26.

Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, eal. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness[J]. Lancet Oncol. 2014 ;15(11):e493-503. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell. 2011;144(5):646-74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. Future Oncol. 2010 ;6(1):149-63. DOI: 10.2217/fon.09.136.

1. 陈天文,温贺新,刘牧林.术前预后营养指数对结直肠癌根治术后生存的预测价值研究[J].中华普通外科学文献（电子版）,2020,14(4):261-265.
2. Wang Q, Zhu D. The prognostic value of systemic immune-inflammation index (SII) in patients after radical operation for carcinoma of stomach in gastric cancer[J]. J Gastrointest Oncol. 2019;10(5):965-978.DOI: 10.21037/jgo.2019.05.03.

Wei YF, Lim CK, Tsai MS, eal. Intracranial Responses to Afatinib at Different Doses in Patients With EGFR-mutated Non-small-cell Lung Carcinoma and Brain Metastases[J]. Clin Lung Cancer. 2019 ;20(3):e274-e283.DOI: 10.1016/j.cllc.2019.02.009.

Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1984 ;85(9):1001-5.

Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer. 2011;14(2):101-12. DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, eal. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47.DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

中国临床肿瘤学会. 胃癌诊疗指南 (version 1.2018)[EB/OL]. [2018-12-03]. http://www.csco.org.cn/cat/147/show/8627.html.

1. 刘娜,王新.胃癌围手术期化疗的现状与进展[J].中华胃肠外科杂志,2015,(10):983-985.DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.10.004

庞丽娜, 王峰, 何炜, 等. 局部晚期胃癌新辅助化疗的Meta分析[J]. 肿瘤, 2014, 34(002):169-174.DOI：CNKI:SUN:ZZLL.0.2014-02-013

Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, eal. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. Br J Surg. 2009;96(9):1015-22. DOI: 10.1002/bjs.6665.

Wang K, Diao F, Ye Z, eal. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer[J]. Chin J Cancer. 2017;36(1):75. DOI: 10.1186/s40880-017-0243-2.

1. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, eal. Effect of Oral Nutritional Supplementation on the Prognostic Nutritional Index in Gastric Cancer Patients. Nutr Cancer. 2020 ;30:1-8.·DOI: 10.1080/01635581.2020.1826990.

Antonio N, Bønnelykke-Behrndtz ML, Ward LC, eal. The wound inflammatory response exacerbates growth of pre-neoplastic cells and progression to cancer. EMBO J. 2015 ;34(17):2219-36.DOI: 10.15252/embj.201490147.

Tanaka Y, Ito S, Isobe K. Vancomycin-sensitive bacteria trigger development of colitis-associated colon cancer by attracting neutrophils. Sci Rep. 2016 ;6:23920. DOI: 10.1038/srep23920.

Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, eal. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. Nat Med. 2010 ;16(2):219-23.DOI: 10.1038/nm.2084.

1. Kitayama J, Yasuda K, Kawai K, eal. Circulating lymphocyte number has a positive association with tumor response in neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. Radiat Oncol. 2010;5:47. DOI: 10.1186/1748-717X-5-47.

Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, eal. Effect of Oral Nutritional Supplementation on the Prognostic Nutritional Index in Gastric Cancer Patients. Nutr Cancer. 2020:1-8. DOI: 10.1080/01635581.2020.1826990.

1. 姜聪, 黄元夕. 系统免疫炎性反应指数对乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的预测作用及其与p53的关系[J]. 肿瘤防治研究,2020,47(10):756-760.DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2020.20.0273

吴婧文,于学娟,杨秋安.小野寺预后营养指数与食管鳞癌同步放化疗不良反应的相关性研究[J].中国癌症杂志,2020,30(7):525-530.

许文娟,马莹,王译民,等.预后营养指数预测小细胞肺癌预后的临床应用研究[J].四川大学学报（医学版）,2020,51(4):573-577.