

炎症指标对胃癌新辅助化疗敏感性的预测价值的研究

吴衍章,王志雄,李广华,周志豪,王昭*

中山大学附属第一医院 胃肠外科中心,广东 广州 510080

【摘要】 目的 探讨炎症指标预测胃癌新辅助化疗敏感性的价值,以更好地筛查常规化疗方案不敏感的患者并确定最佳的个体化治疗策略。方法 回顾性分析 144 例接受 SOX 方案新辅助化疗的胃癌病例,根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版对患者 3 个周期化疗前后的腹部 CT 影像进行化疗疗效评估,同时把患者分成临床缓解组(CR+PR)以及无缓解组(SD+PD),并比较两组患者的基线资料、免疫细胞、炎症指标等情况。结果 对所有病例的腹部 CT 影像进行化疗疗效评估后,总体病例的疾病控制率(DCR)为 88.89%、临床缓解率(ORR)为 36.11%。通过对临床指标以及炎症指标分析后发现淋巴细胞-单核细胞比值(LMR)在临床缓解组比无缓解组高 $[(2.94\pm 2.38)$ 比 (2.37 ± 0.84) , $P<0.05]$ 。结论 对于接受 SOX 方案新辅助化疗的胃癌患者,更高的 LMR 提示有着更高的临床缓解率,但目前常规的临床以及炎症指标不能有效地预测新辅助化疗的临床缓解率。

【关键词】 胃癌; 新辅助化疗; 炎症指标; 化疗敏感性

The clinical value of inflammatory markers in predicting the chemosensitivity for gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy

Wu Yanzhang, Wang Zhixiong, Li Guanghua, Zhou Zhihao, Wang Zhao*

Department of Gastroenterology Surgery, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: Wang Zhao, E-mail: wangzhao@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective This study aimed to explore the clinical value of serum inflammation markers in predicting the chemosensitivity for gastric cancer, to screen the patients who are not sensitive to conventional chemotherapy. **Methods** We retrospectively reviewed data of 144 patients who accepted SOX for neoadjuvant chemotherapy with gastric cancer. According to the RECIST 1.1 version, the clinical response was evaluated by comparing the tumor size of abdominal CT between the initial and third chemotherapy. Patients were analyzed between clinical response group (CR+PR) and no response group (SD+PD). **Results** After evaluating the efficacy of chemotherapy on abdominal CT in all cases, the disease control rate (DCR) and overall response rate (ORR) were 88.89% and 36.11% respectively in this study. After analyzing the clinical characteristic and inflammation markers, it revealed that the lymphocyte-monocyte ratio (LMR) was significantly higher in the response group $[(2.94\pm 2.38)$ vs. (2.37 ± 0.84) , $P<0.05]$. **Conclusion** For the gastric cancer patients who receiving SOX regimen neoadjuvant chemotherapy, LMR before adjuvant chemotherapy was related to better clinical response rate. However, there were no evidence revealed that the inflammation markers or other routine clinical characteristic were able to predicting the response rate effectively.

【Key words】 Gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Chemosensitivity; Inflammatory marker

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的恶性肿瘤之一,它的发病率位居世界恶性肿瘤的第 5 位,死亡率排在第 3 位;2018 年全球胃癌的新发病例超过

100 万例,其中近一半的新发病例在我国^[1]。在我国的肿瘤流行病学研究中,胃癌的发生率、死亡率与肺癌、肝癌相当,均是高发生率、高致死率的恶性肿瘤^[2]。

近年来,术前新辅助化疗已经被证明能有效地缩小肿瘤并降低肿瘤分期。因此,国际肿瘤学术

基金项目:国家自然科学基金(8160204,81802342);广东省自然科学基金(2016A030310155,2017A030313577,2018A030313978)

*通信作者:王昭,E-mail:wangzhao@mail.sysu.edu.cn

组织,均把新辅助化疗纳入局部晚期胃癌患者的治疗指南中^[3-7],但值得注意的是,不同的胃癌治疗指南对新辅助化疗的指征和方案的选择有所不同,2019年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)的胃癌治疗指南指出对于术前评估为cT_{3-4a}N₀M₀,Ⅲc期患者可实施术前新辅助化疗,推荐的方案有FOLFOX、PF、XELOX、SOX、FLOT方案(推荐等级2A)^[6],完成3个周期化疗后完善腹部CT、胃镜、PET/CT等检查以评估化疗效果。尽管在结肠癌领域中,高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)的状态已被证实对5-FU的化疗缓解率更差^[8],然而在胃癌领域中,目前尚未确认MSI-H与化疗敏感性之间的直接相关性,2019年日本的一篇研究表示术后病理MLH1阴性与辅助化疗的抗药性相关^[9],但目前临床上仍然缺乏理想的指标去预测胃癌新辅助化疗的敏感性。因此,近年来寻找合适的生理学、病理学以及其他指标去预测胃癌患者化疗敏感性仍然是目前研究热点。

目前研究表明全身炎症反应与各种类型癌症患者的不良预后有关^[10],它可通过影响肿瘤细胞的微环境,从而促使肿瘤细胞发生增殖、侵袭和迁移,甚至可以抑制抗癌药物作用^[11]。在胃癌领域,目前也有关于炎症指标与胃癌患者预后之间的研究,目前常被用于研究的中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板-淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞-单核细胞比值(LMR)、全身免疫炎症指数(SII)等免疫学指标均表明对预测胃癌患者的预后有一定价值^[12-16],但对这些指标预测新辅助化疗敏感性的研究并不多。

基于以上背景,本研究分析了各项血清免疫学指标水平以及其他临床指标预测胃癌新辅助化疗敏感性的价值,以期发现无创而有效的预测化疗敏感性指标,从而更好地筛查常规化疗方案不敏感的患者并为其确定最佳的个体化治疗策略。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究采用回顾性队列研究方法,回顾性分析2017年11月至2020年11月中山大学附属第一医院胃肠外科中心收治的155例接受新辅助化疗的胃癌病例,并按照以下纳入与排除标准进行筛选(图1)。所有患者均在接受新辅助化疗前以及3个周期新辅助化疗后完善腹部

CT平扫+增强影像学检测,同时常规抽取血常规、肝肾功能、肿瘤标志物等项目,并通过医院病历系统获取病例资料,所有数据均经过匿名化处理。

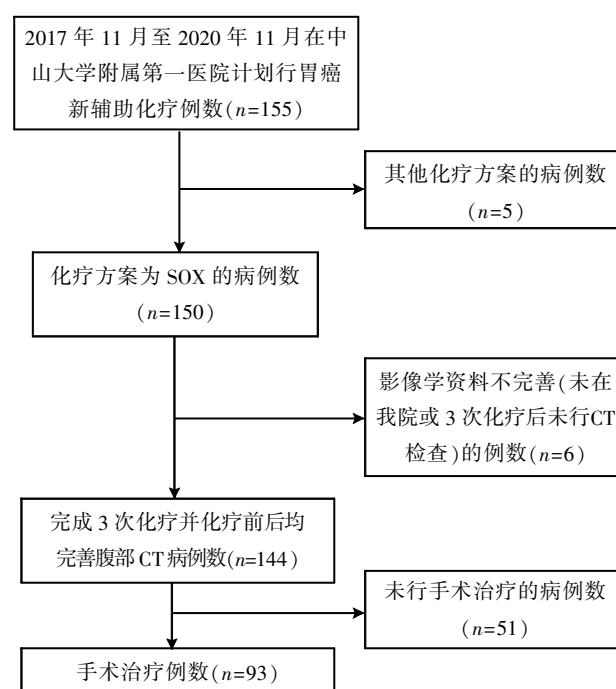


图1 研究筛选流程图

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:①经胃镜病理活检诊断为胃腺癌;②完善腹部CT影像学以及血常规、肝肾功能等检查;③经科室MDT讨论后决定新辅助化疗方案为SOX(奥沙利铂130 mg/m²,第1天;替吉奥60 mg/d,第1~14天,每3周1次);④无化疗相关禁忌证。排除标准:①化疗方案为非SOX方案;②未能定期于我院完成新辅助化疗方案;③影像学以及血清学检查资料未完善。经筛查后共有144例新辅助化疗胃癌患者纳入本研究,其中有93例接受了胃癌根治术,而胃切除范围和淋巴结清扫的程度则根据《日本胃癌治疗规约》执行^[7]。

1.3 分组

新辅助化疗疗效的评估根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版^[17]对患者新辅助化疗3个周期前后的腹部CT影像进行评估,可分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)4个等级,并评估疾病控制率(disease control rate, DCR)[(CR+PR+SD)/可测量病例数]以及临床缓解率(overall response rate, ORR)[(CR+PR)/可测量病例数]。同时把患者分成临床缓解组(CR+PR)以及无缓解组(SD+PD),并进行组间分析。而接受手术治疗的患者(n=93)

根据其术后病理结果,则按照第8版AJCC标准^[18]的肿瘤退缩等级(TRG):没有存活的癌细胞(TRG 0级);残留单个或一小簇肿瘤细胞(TRG 1级);纤维化伴有少量癌细胞残留(TRG 2级);大量癌细胞存在且无明显肿瘤退缩反应(TRG 3级)。并以此分成肿瘤消退组[TRG 0~2级,44例(47.31%)]以及肿瘤无消退组[TRG 3级,49例(52.69%)]进一步分析。

1.4 统计方法 计数数据以例(%)表示,组间比较采用卡方检验;符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25},P_{75})$,组间比较采用秩和检验。所有分析均使用IBM SPSS 22.0进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助化疗胃癌患者的临床病理学特征 表1中显示了本研究中纳入的144例患者的临床病理学特征。男性84例(58.33%),女性60例(41.67%),年龄为(54.32±0.99)岁。肿瘤原发部位为胃底者47例(32.64%)、胃体者55例(38.19%)、胃窦者42(29.17%)。93例(64.58%)患者经过3个周期新辅助化疗后进一步接受胃癌根治性手术。

患者的免疫炎症指标:NLR为(2.78±0.13)、PLR为(195.69±8.36)、LMR为(2.58±0.14)、SII为(835.62±49.01)。最后按照RECIST 1.1标准对所有病例的腹部CT检查进行评估:6例(4.17%)CR、46例(31.94%)PR、76例(52.78%)SD、16例(11.11%)PD,总体病例的DCR为88.89%、ORR为36.11%。

2.2 临床缓解情况的临床指标以及炎症指标分析 临床缓解组52例、无缓解组92例。两组性别、年龄以及肿瘤原发部位的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组免疫细胞计数差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),在炎症指标中,LMR差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。进一步把NLR、PLR、LMR、SII四项炎症指标纳入多因素Logistic回归模型后,结果显示均无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

2.3 术后病理肿瘤退缩程度的临床病理学分析 肿瘤消退组与肿瘤无消退组性别、年龄、肿瘤部位以及肿瘤标志物差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),两组间免疫炎症指标方面,只有白细胞水平差异有统计学意义($P<0.05$),两组间其他种类的免疫

表1 144例新辅助化疗胃癌患者的临床病理学特征

观察指标	数值
性别[例(%)]	
男性	84(58.33)
女性	60(41.67)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	54.32±0.99
肿瘤原发部位[例(%)]	
胃底	47(32.64)
胃体	55(38.19)
胃窦	42(29.17)
免疫细胞计数($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	
白细胞	6.59±0.16
中性粒细胞	4.19±0.14
淋巴细胞	1.67±0.44
单核细胞	0.74±0.03
血小板($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	290.71±8.79
炎症指标($\bar{x}\pm s$)	
NLR*	2.78±0.13
PLR*	195.69±8.36
LMR*	2.58±0.14
SII*	835.62±49.01
血清白蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	37.3±4.82
肿瘤标志物[M(P_{25},P_{75}),μg/L]	
AFP	2.63(1.72, 4.18)
CEA	2.89(1.71, 7.76)
CA19-9	10.45(4.24, 54.69)
CA125	17.70(10.40, 39.80)
RECIST 1.1标准[例(%)]	
CR	6(4.17)
PR	46(31.94)
SD	76(52.78)
PD	16(11.11)
接受手术治疗[例(%)]	
是	93(64.58)
否	51(35.42)
疾病控制率(%)	88.89
临床反应率(%)	36.11

注:*NLR,中性粒细胞-淋巴细胞比值;PLR,血小板-淋巴细胞比值;LMR,淋巴细胞-单核细胞比值;SII,全身免疫炎症指数,计算方法为 $SII=(\text{中性粒细胞计数}\times\text{血小板计数})/\text{淋巴细胞计数}$ 。

细胞计数以及炎症指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表4)。

3 讨论

目前研究表明宿主全身炎症反应与恶性肿瘤之间存在多种相互作用,从而影响肿瘤细胞的发生以及进展,不管是晚期恶性肿瘤还是可手术切除的恶性肿瘤,全身炎症反应相关指标均可作为预测恶性肿瘤患者预后结局的指标^[10, 14, 19],而同时

表 2 临床缓解组与无缓解组接受新辅助化疗胃癌患者的临床指标分析

观察指标	临床缓解组(n=52)	无缓解组(n=92)	P值
性别[例(%)]			0.598
男	32(61.53)	52(56.52)	
女	20(38.46)	40(43.48)	
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	53.19±12.39	54.96±11.58	0.385
肿瘤原发部位[例(%)]			0.198
胃底	22(42.31)	25(27.17)	
胃体	16(30.77)	39(42.39)	
胃窦	14(26.92)	28(30.43)	
肿瘤标志物			
[M(P_{25}, P_{75}), $\mu\text{g/L}$]			
CEA	2.85(1.66, 9.64)	2.89(1.73, 7.08)	0.864
CA125	16.8(9.60, 33.70)	19.30(11.4, 41.70)	0.770
CA19-9	10.33(3.12, 54.67)	10.45(4.25, 55.40)	0.960
免疫细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)			
白细胞	6.52±1.92	6.63±1.89	0.599
中性粒细胞	4.09±1.48	4.24±1.72	0.444
淋巴细胞	1.71±0.59	1.63±0.49	0.199
单核细胞	0.72±0.35	0.75±0.26	0.143
血小板($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	291.46±112.53	290.28±100.49	0.250
血清白蛋白($\bar{x}\pm s$, g/L)	37.55±4.67	37.10±4.92	0.706
炎症指标($\bar{x}\pm s$)			
NLR*	2.59±1.10	2.86±1.68	0.300
PLR*	193.74±107.46	194.47±94.06	0.966
LMR*	2.94±2.38	2.37±0.84	0.038
SII*	796.18±538.99	846.71±601.47	0.616

注: *NLR, 中性粒细胞-淋巴细胞比值; PLR, 血小板-淋巴细胞比值; LMR, 淋巴细胞-单核细胞比值; SII, 全身免疫炎症指数, 计算方法为 $SII = (\text{中性粒细胞计数} \times \text{血小板计数}) / \text{淋巴细胞计数}$ 。

表 3 炎症指标预测发生接受新辅助化疗胃癌患者临床缓解的多因素 Logistic 回归分析

炎症指标	OR	95%CI	P值
NLR	0.89	0.58~1.38	0.626
PLR	1.00	0.99~1.00	0.486
LMR	1.29	0.96~1.76	0.090
SII	1.00	0.99~1.00	0.852

由于相关临床数据获取途径容易, 并且具有无创性、低成本以及可重复的优点, 因此越来越受到重视。但对于接受新辅助治疗的患者而言, 全身炎症反应的临床应用价值尚未明确, 2017年的一项研究提示 SII 有助于预测新辅助化疗患者的生存结局^[20], 而 2020 年的另一项研究则提示较高 NLR 的新辅助化疗胃癌预后结局更差, 而其他的炎症指标则未能提示具有相关预测性^[14], 可见尽管目前有不同的研究表示炎症指标与新辅助化疗胃癌的预后相关, 但结论均不统一, 对目前化疗方案的

表 4 肿瘤消退组与无肿瘤消退组接受新辅助化疗胃癌患者的临床指标分析

临床指标	消退组(n=44)	无消退组(n=49)	P值
性别[例(%)]			0.490
男	28(63.64)	30(61.22)	
女	16(36.36)	19(38.78)	
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	53.80±12.93	55.04±10.02	0.098
肿瘤原发部位[例(%)]			
胃底	14(31.82)	18(36.73)	0.589
胃体	13(29.55)	17(34.69)	
胃窦	17(38.64)	14(28.57)	
肿瘤标志物			
[M(P_{25}, P_{75}), $\mu\text{g/L}$]			
CEA	2.57(1.44-4.71)	3.11(1.97-9.11)	0.311
CA125	14.15(9.30-24.17)	16.00(10.40-24.60)	0.675
CA19-9	11.22(4.80-48.50)	8.67(3.61-64.70)	0.785
免疫细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)			
白细胞	6.06±1.69	6.87±1.79	0.033
中性粒细胞	3.69±1.24	4.27±1.57	0.319
淋巴细胞	1.64±0.52	1.80±0.49	0.933
单核细胞	0.73±0.32	0.80±0.34	0.614
血小板($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	275.07±84.35	296.80±113.85	0.806
血清白蛋白($\bar{x}\pm s$, g/L)	37.23±4.42	38.09±4.11	0.357
炎症指标($\bar{x}\pm s$)			
NLR*	2.43±0.99	2.53±1.17	0.251
PLR*	187.18±83.66	177.72±1.17	0.365
LMR*	2.49±0.96	2.69±1.99	0.284
SII*	693.60±387.20	778.68±561.49	0.386
分化程度[例(%)]			
高-中分化	12(27.27)	12(24.49)	0.384
低分化	32(72.73)	37(75.51)	
术后淋巴结转移	2(0, 5)	5(2, 11)	0.020
[M(P_{25}, P_{75}), 个]			

注: *NLR, 中性粒细胞-淋巴细胞比值; PLR, 血小板-淋巴细胞比值; LMR, 淋巴细胞-单核细胞比值; SII, 全身免疫炎症指数, 计算方法为 $SII = (\text{中性粒细胞计数} \times \text{血小板计数}) / \text{淋巴细胞计数}$ 。

临床缓解率的研究也十分缺乏。

本研究发现进展期胃癌患者接受新辅助化疗后的 DCR 88.89%, 但 ORR 只有 36.11%, 同时 93 例接受手术治疗的新辅助化疗患者的术后病理结果则显示有 52.69% 的患者 TRG 等级为 3 级。因此, 本研究意图通过收集进展期胃癌患者在接受新辅助化疗前以及 3 个周期化疗后的临床血清学以及影像学数据, 以分析目前能够作为预测化疗敏感性的潜在常用的无创性检测项目。

通过对临床缓解情况进行分组后, 本研究结果发现两组患者性别、年龄、肿瘤原发部位差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 此外, 虽然两组患者的免疫

细胞(包括白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞以及单核细胞)计数差异无统计学意义,但通过进一步计算各项炎症指标后可发现,临床缓解组患者的 LMR 高于无缓解组患者 $[(2.94 \pm 2.38)$ 比 (2.37 ± 0.84) , $P=0.038]$ 。2018年 Li 等^[21]研究发现 LMR>3.4 时与胃癌总生存率呈正相关,并且能结合白蛋白水平建立有效的预测模型,但也有研究提出相反的观点,即 LMR 升高与可手术切除的胃癌患者的预后呈负相关^[22]。而在本研究中,炎症指标 NLR、PLR、SII 在临床缓解组与无缓解组差异无统计学意义(均 $P>0.05$),经过多因素分析后提示 NLR、PLR、SII 以及 LMR 这 4 个指标不能建立有意义的预测临床缓解率的模型。因此,目前以炎症指标作为预测新辅助化疗胃癌预后的指标并不明确,对化疗的临床缓解率的研究更是缺乏。

本研究探讨了术后病理发生肿瘤退缩(TRG 0~2 级)与肿瘤未见明显退缩(TRG 3 级)的患者之间在临床以及炎症指标方面是否存在差异。结果显示白细胞计数在肿瘤消退组与无消退组之间的差异有统计学意义($P<0.05$),但进一步分析免疫学指标时,两组间 NLR、LMR、PLR、SII 等指标差异无统计学意义($P>0.05$)。这与有一部分患者在接受新辅助化疗后经过影像学上的评估以及 MDT 讨论后,因病灶未能发生明显退缩甚至发生进展,而未行手术治疗有关,如单独分析新辅助化疗后接受手术治疗的病例则会造成误差,忽略了一部分对化疗方案不敏感的病例。

本研究存在一定的局限性。首先,新辅助化疗患者可能会接受不同程度的支持治疗,这会不同程度地影响患者的免疫和营养状况。未能纳入此信息可能会使当前研究的估计产生偏差。其次,没有对患者进行自身免疫性疾病以及相关指标的排查(如类风湿因子等),自身免疫性疾病会对患者的免疫细胞水平产生较大的影响,未能排除相关疾病会对研究产生偏差。最后,术前检测项目未规范,CRP 水平也在过往的研究中被证明与胃癌的预后相关^[23],但本中心在新辅助化疗前并未能常规检测 CRP 用于新辅助化疗临床缓解率相关的研究。

对于接受 SOX 方案新辅助化疗的胃癌患者,更高的 LMR 患者有着更高的临床缓解率,但临床指标以及免疫炎症指标并不能有效地预测新辅助化疗的临床缓解率。目前常规检测项目不具有预

测胃癌患者化疗敏感性的能力,需要研究更好的指标并建立相关的模型预测胃癌患者新辅助化疗敏感性,以筛选对常规方案不敏感的患者并制订个性化的治疗方案。

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] PAN R, ZHU M, YU C, et al. Cancer incidence and mortality: A cohort study in China, 2008-2013[J]. Int J Cancer, 2017, 141(7):1315-1323.
- [3] CUNNINGHAM D, ALLUM WH, STENNING SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1):11-20.
- [4] CASALI PG, ABECASSIS N, ARO HT, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4):iv68-iv78.
- [5] AJANI JA, D'AMICO TA, ALMHANNA K, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(10):1286-1312.
- [6] WANG FH, SHEN L, LI J, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1):10.
- [7] JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) [J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1):1-21.
- [8] SARGENT DJ, MARSONI S, MONGES G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20):3219-3226.
- [9] HASHIMOTO T, KUROKAWA Y, TAKAHASHI T, et al. Predictive value of MLH1 and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(4):785-792.
- [10] ROXBURGH CS, MCMILLAN DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer [J]. Future Oncol, 2010, 6(1):149-163.
- [11] YUN JK, MCCORMICK TS, VILLABONA C, et al. Inflammatory mediators are perpetuated in macrophages resistant to apoptosis induced by hypoxia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(25):13903-13908.
- [12] CHEN L, ZUO Y, ZHU L, et al. Peripheral venous blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant

- chemotherapy [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:2569–2580.
- [13] HIRAHARA N, TAJIMA Y, MATSUBARA T, et al. Systemic Immune –Inflammation Index Predicts Overall Survival in Patients with Gastric Cancer: a Propensity Score –Matched Analysis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25(5):1124–1133.
- [14] LI Z, LI S, YING X, et al. The clinical value and usage of inflammatory and nutritional markers in survival prediction for gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy and D2 lymphadenectomy [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(3):540–549.
- [15] MIMATSU K, FUKINO N, OGASAWARA Y, et al. Utility of Inflammatory Marker – and Nutritional Status –based Prognostic Factors for Predicting the Prognosis of Stage IV Gastric Cancer Patients Undergoing Non –curative Surgery [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8):4215–4222.
- [16] 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.
- [17] SCHWARTZ LH, LITIERE S, DE VRIES E, et al. RECIST 1.1 –Update and clarification: From the RECIST committee [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62:132–137.
- [18] AMIN MB, GREENE FL, EDGE SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population –based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):93–99.
- [19] MCMILLAN DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12(3):223–226.
- [20] CHEN L, YAN Y, ZHU L, et al. Systemic immune –inflammation index as a useful prognostic indicator predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 9: 849–867.
- [21] LIN JX, LIN JP, XIE JW, et al. Prognostic importance of the preoperative modified systemic inflammation score for patients with gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(2):403–412.
- [22] DENG Q, HE B, LIU X, et al. Prognostic value of pre –operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model [J]. *J Transl Med*, 2015, 13:66.
- [23] XU BB, LU J, ZHENG ZF, et al. The predictive value of the preoperative C –reactive protein –albumin ratio for early recurrence and chemotherapy benefit in patients with gastric cancer after radical gastrectomy: using randomized phase III trial data [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(5):1016–1028.