



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.004
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.004
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(3):310-318.

· 专题研究 ·

术前炎症免疫相关指标对胰腺腺鳞癌患者的预后预测价值分析

张国虬^{1,2}, 尹笑逸¹, 李勃¹, 沈硕¹, 高绥之¹, 王欢¹, 时霄寒¹, 刘武超¹, 郭世伟¹, 金钢¹

(中国人民解放军海军军医大学长海医院肝胆胰外科, 上海 200433; 2. 中国人民解放军陆军第七十二集团军医院普通外科, 浙江湖州 313099)

摘要

背景与目的: 胰腺腺鳞癌 (ASCP) 为一种罕见的外分泌型恶性肿瘤, 恶性程度高, 根治术后预后差。目前基于TNM分期的胰腺癌预后模型并不适用于ASCP, 结合其他临床数据建立适用于ASCP的预后预测模型是目前亟待解决的问题。本研究探讨术前炎症免疫相关指标 [中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值 (LMR)、系统免疫炎症指数 (SII)] 在ASCP患者术后预后评估中的作用, 并建立ASCP的预后预测模型。

方法: 回顾性分析2012年9月—2019年9月在中国人民解放军海军军医大学长海医院肝胆胰腺外科行根治性切除术的129例ASCP患者的临床资料和随访记录。通过最小P值法分析得出NLR、PLR、LMR和SII的最佳截断值, 根据各指标最佳截断值将患者分组比较预后差异, 并选择性比较高SII组与低SII组患者基线特征的差异。用单变量与多变量Cox回归分析确定患者的预后因素, 并构建预后指数 (PI) 预后预测模型, 用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析并比较PI预后预测模型与TNM分期预后预测模型对患者2年期生存情况预测效能。

结果: NLR、PLR、LMR和SII的最佳截断值分别为3.46、85.5、4.1、339.7, 按各指标最佳截断值分组, 患者的生存差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。高SII组肿瘤位于胰头患者的比例 (47.3% vs. 26.3%) 与低分化肿瘤患者的比例 (63.6% vs. 42.1%) 均高于低SII组, 但差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。单变量分析结果显示, T分期、N分期、肿瘤分化、肿瘤大小、脉管癌栓、神经侵犯、NLR、PLR、LMR、SII均是ASCP患者术后预后的影响因素 (均 $P<0.05$); 多变量Cox回归分析结果显示, N分期、肿瘤分化、肿瘤大小、神经侵犯、SII是ASCP患者术后独立预后因素 (均 $P<0.05$)。基于独立预后因素构建PI预测模型的预测效果优于TNM分期预后预测模型 (AUC: 0.779 vs. 0.625)。

结论: 术前NLR、PLR、LMR、SII对评估ASCP患者术后总生存情况具有重要的价值, SII与其他临床病理因素结合构建的PI预后预测模型具有良好的预测效能。

关键词

胰腺肿瘤; 腺鳞癌; 系统免疫炎症指数; 预后

中图分类号: R736.7

基金项目: 上海申康医院发展中心疑难疾病精准诊治攻关基金资助项目 (SHDC2020CR2001A)。

收稿日期: 2021-12-18; **修订日期:** 2022-02-24。

作者简介: 张国虬, 中国人民解放军海军军医大学长海医院硕士研究生/中国人民解放军陆军第七十二集团军医院主治医师, 主要从事胰腺癌预后、胰腺癌个体化治疗等方面的研究。

通信作者: 金钢, Email: jingang@smmu.edu.cn

Analysis of prognostic values of preoperative inflammatory- and immune-related indicators in patients with adenosquamous carcinoma of the pancreas

ZHANG Guoxiao^{1,2}, YIN Xiaoyi¹, LI Bo¹, SHEN Shuo¹, GAO Suizhi¹, WANG Huan¹, SHI Xiaohan¹, LIU Wuchao¹, GUO Shiwei¹, JIN Gang¹

(1. Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Changhai Hospital Affiliated to the Naval Medical University of Chinese People's Liberation Army, Shanghai 200433, China; 2. Department of General Surgery, the 72nd Group Army Hospital of Chinese People's Liberation Army, Huzhou, Zhejiang 313099, China)

Abstract

Background and Aims: Adenosquamous carcinoma of the pancreas (ASCP) is a rare exocrine malignant tumor, with a high malignancy grade and a poor prognosis after radical resection. However, the current prognostic model for pancreatic cancer based on TNM stage is not suitable for ASCP, and it is urgent to establish a prognostic model suitable for ASCP by combining with other clinical data. Therefore, this study was conducted to investigate the values of preoperative inflammatory- and immune-related indicators [neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), and systemic immune-inflammatory index (SII)] in postoperative prognostic evaluation of ASCP, and establish a prognostic model for ASCP.

Methods: Clinical data and follow-up records of 129 patients who underwent radical resection for ASCP in the Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery of Changhai Hospital Affiliated to the Naval Medical University of Chinese People's Liberation Army from September 2012 to September 2019 were retrospectively analyzed. The cutoff values of NLR, PLR, LMR and SII were determined by the minimum P-value method. The differences in prognosis between patients grouped based on the cut-off value of each indicator were compared, and the differences in baseline characteristics between high SII group and low SII group were selectively compared. The prognostic factors for patients were determined by univariate analysis and multivariate Cox regression analysis, and then a prognostic index (PI) model for prognosis prediction was established. The abilities to predict two-year survival of patients of the PI prediction model and TNM stage prediction model were analyzed and compared by the receiver operating characteristic (ROC) curve.

Results: The cutoff values of NLR, PLR, LMR and SII were 3.46, 85.5, 4.1 and 339.7, respectively. The differences in survival between patients grouped based on the cut-off value of each indicator were all statistically significant (all $P < 0.05$). The proportions of cases with tumor located in the pancreatic head and cases with poorly differentiated tumor in high SII group were higher than those in low SII group (47.3% vs. 26.3%; 63.6% vs. 42.1%), but both differences did not reach a statistical significance (both $P > 0.05$). Results of univariate variable analysis showed that T stage, N stage, tumor differentiation, tumor size, vessel tumor emboli, nerve invasion, NLR, PLR, LMR, and SII were all influencing factors for postoperative prognosis of ASCP patients (all $P < 0.05$), and results multivariate Cox regression analysis revealed N stage, tumor differentiation, tumor size, nerve invasion, and SII were independent postoperative prognostic factors for ASCP patients (all $P < 0.05$). The predictive efficacy of PI prediction model constructed based on these independent prognostic factors was superior to that of TNM stage prediction model (AUC: 0.779 vs. 0.625).

Conclusions: Preoperative NLR, PLR, LMR and SII are of great value in evaluating the postoperative overall survival of ASCP patients. The predictive efficacy of the PI prediction model constructed by integrating SII and other clinical factors has a better predictive efficacy.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Adenosquamous Carcinoma; Systemic Immune-Inflammatory Index; Prognosis

CLC number: R736.7

胰腺癌是癌症患者死亡的第四大原因，5年生存率约为10%^[1]。胰腺腺鳞癌（adenosquamous carcinoma of the pancreas, ASCP）为其中一种罕见的外分泌型恶性肿瘤，约占胰腺恶性肿瘤的1%~4%^[2-3]。既往报道^[3]显示，ASCP恶性程度高，根治术后ASCP患者预后也相较更差。目前，通过肿瘤大小、组织学分级、组织学分型及年龄等临床特征判断胰腺癌患者预后情况的作用有限，而且往往无法准确地对每例患者进行高低危分层。近期研究^[4]表明炎症介质在胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC）肿瘤微环境中发挥重要作用，可促进细胞生长和播散，支持免疫调节适应性免疫反应，可通过测量外周血细胞计数反映系统炎症反应并预测胰腺癌患者的预后，为临床医师制订更为针对性的治疗策略提供一定参考。术前炎症免疫相关指标，如系统免疫炎症指数（systemic immune-inflammatory index, SII）是通过外周血淋巴细胞、中性粒细胞和血小板计数计算获得的综合炎症指标，多项研究^[5-6]发现SII是可手术切除胰腺癌患者无病生存的独立预测因子。国外研究^[7]表明，术前外周血的中性粒细胞和淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）是影响胰腺癌预后的独立因素。淋巴细胞与单核细胞比值（lymphocyte to monocyte ratio, LMR）是一种与炎症和免疫有关的生物标志物，通过淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞水平的变化反映宿主对肿瘤的免疫反应，如抑制肿瘤细胞的侵袭、迁移及血管生成。多项研究^[8-9]提示，LMR在胰腺癌预后预测方面具有重要意义，但术前血小板和淋巴细胞比值（platelet to lymphocyte ratio, PLR）对胰腺癌预后的影响尚有争议。不过上述研究的研究对象多为PDAC，ASCP相对于PDAC恶性程度更高，也有着不同的发生发展机制，而炎症免疫相关指标对于ASCP预后的预测作用目前并没有被证实。因此，本研究回顾性分析ASCP患者的临床病理特征、术前检验指标及预后相关因素，探讨术前炎症免疫相关指标对ASCP患者的预后预测价值。

1 资料与方法

1.1 资料收集分析

回顾性收集分析2012年9月—2019年9月中国

中国人民解放军海军军医大学长海医院肝胆胰腺外科129例行ASCP根治术患者的临床资料及随访记录。纳入标准：(1) 满足行ASCP根治术的条件且已行胰腺癌根治术；(2) 患者手术后病理及免疫组化确定为ASCP；(3) 患者临床资料及随访数据完整。排除标准：(1) 通过影像或病理结果确认的远处转移；(2) 术前接受了新辅助治疗或其他放化疗等辅助治疗；(3) 并发其他恶性肿瘤或ASCP复发；(4) 术前存在确诊的感染；(5) 术前存在血液系统疾病；(6) 抗炎药或免疫抑制药物的使用；(7) 总体生存期<90 d。本研究经中国人民解放军海军军医大学长海医院伦理审查委员会批准。

1.2 研究方法

查阅所有患者病例资料，包括基线特征：性别、年龄、体质量指数（BMI）；术后病理特征：肿瘤位置、分化、TNM分期（AJCC第八版）、肿瘤最大径、脉管癌栓、神经侵犯、胰周脂肪浸润，患者最终诊断；术前检验指标：包括中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数与单核细胞计数，分别计算NLR、PLR、LMR、SII（SII=血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数）。电话随访后续治疗过程。生存期从术后第1天算起，至今仍有存活患者记录其最后随访时间，随访截止时间为2020年12月。

1.3 统计学处理

应用R 4.0.3软件和SPSS 25.0统计学软件对数据进行统计学分析。通过最小P值法分析得出NLR、PLR、LMR和SII的最佳截断值，根据最佳截断值将各个指标划分为高低两组并比较组间的预后差异。选取低SII组和高SII组，采用 χ^2 检验比较两组基线特征的差异。并用Kaplan-Meier法和Log-rank检验分析来单变量分析ASCP患者临床特征，选取其中 $P<0.05$ 及有临床意义的因素纳入多变量Cox回归分析以确定独立的预后因素，根据预后指数（prognostic index, PI）（ $PI = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p$ ），求得全部患者的PI，PI=0代表危险率处于平均水平，PI>0代表危险率高于平均水平，PI<0代表危险率低于平均水平。并利用受试者工作特征曲线（ROC）求出曲线下面积（AUC）来分析该模型预测结果的准确性，并与TNM分期（I、II、III期）预后预测模型进行比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线数据特征

129例患者中,截至最后随访期确定死亡者84例,仍存活和失访者45例;男87例,女42例,其中≥65岁66例,<65岁63例;BMI≤24 kg/m² 91例,>24 kg/m² 38例;肿瘤位于胰头57例,位于胰颈体/尾72例;肿瘤低分化78例,中分化及以上51例;肿瘤>4 cm 56例,肿瘤≤4 cm 73例;有淋巴结转移62例,无淋巴结转移67例;脉管癌栓阳性24例,脉管癌栓阴性105例;胰周脂肪浸润57例,胰周脂肪无浸润72例;有神经侵犯者90例,无神经侵犯39例。

2.2 各项指标临界值的确定及不同指标水平患者组间的生存差异

研究队列中患者总体中位生存期为18.77个月,

总体5年生存率为26.7%。通过最小P值法分析得出NLR、PLR、LMR和SII的最佳截断值分别为3.46、85.5、4.1、339.7。根据各指标临界值将患者分为高NLR组[(NLR>3.46) 59例]和低NLR组[(NLR≤3.46) 70例];高PLR组[(PLR>85.5) 113例]和低PLR组[(PLR≤85.5) 16例];高LMR组[(LMR>4.1) 42例]和低LMR组[(LMR≤4.1) 87例];高SII组[(SII>339.7) 110例]和低SII组[(SII≤339.7) 19例]。Kaplan-Meier法和Log-rank检验分析各个亚组后得出,高NLR组和低NLR组患者的5年生存率分别为7.4%、33.4%;高PLR组和低PLR组患者的5年生存率分别为20.2%、58.4%;高LMR组和低LMR组患者的5年生存率分别为53.0%、14.2%;高SII组和低SII组患者5年生存率分别为19.6%、63.2%,以上组间差异均有统计学意义(P=0.022、P=0.026、P=0.010、P=0.040)(图1)。

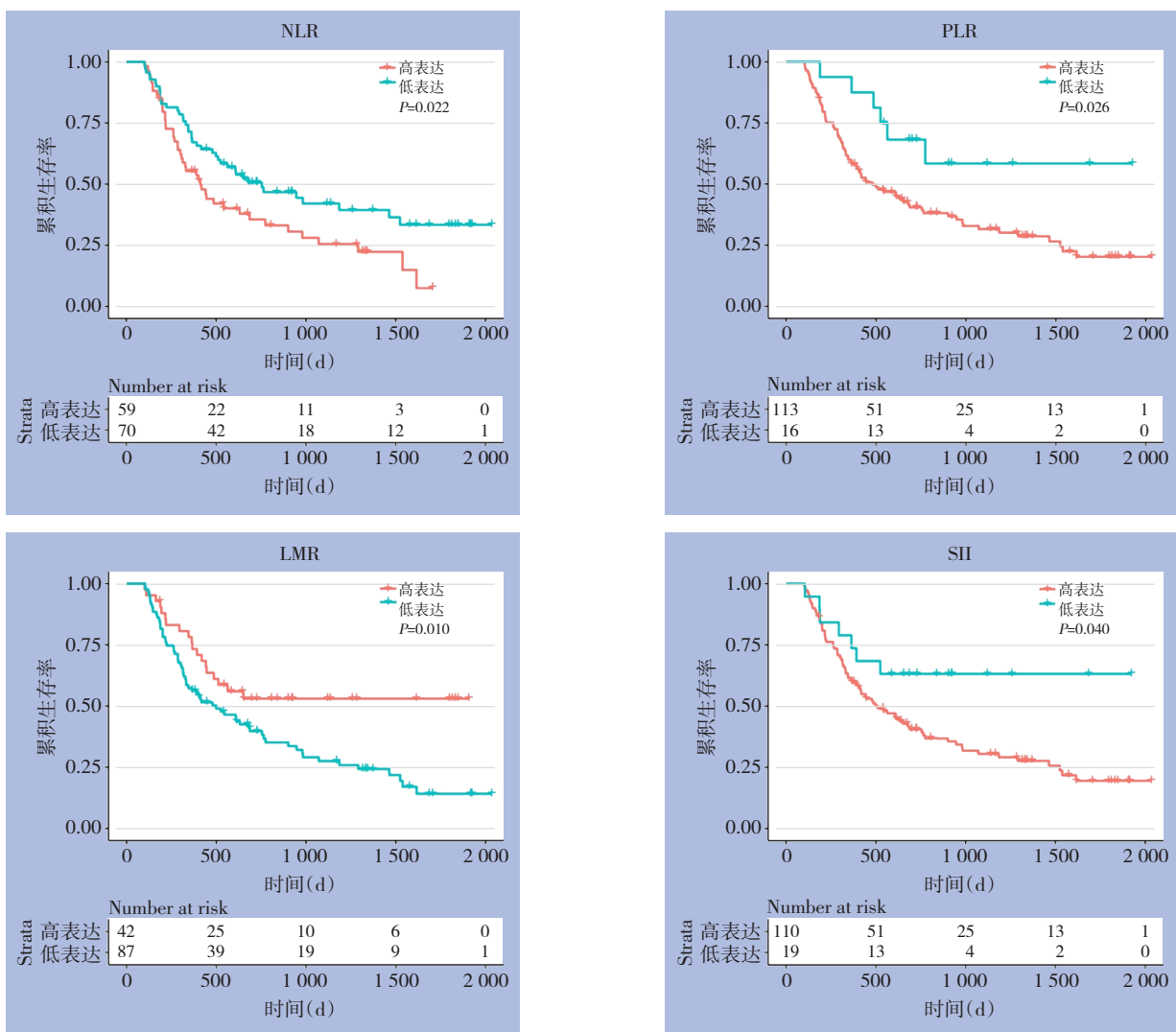


图1 各免疫炎症指标按最佳截断值分组患者的生存曲线

Figure 1 Survival curves of patients grouped by the optimal cut-off value of each inflammatory- and immune-related indicator

2.3 术前不同SII水平患者间临床病理特征比较

由于SII是通过淋巴细胞、中性粒细胞和血小板计数计算获得的综合炎症指标，相较于NLR、PLR、LMR，更全面地反映患者的炎症免疫状态。因此以SII为炎症免疫相关指标代表，分析不同炎

症免疫相关指标组间的临床病理特征差异，高SII组肿瘤位于胰头的比例高于低SII组（47.3% vs. 26.3%），高SII组的低分化比例高于低SII组（63.6% vs. 42.1%），但差异均无统计学意义（均 $P>0.05$ ）（表1）。

表1 不同SII水平患者临床病理特征比较[n(%)]

Table 1 Comparison of the clinicopathologic characteristics of patients with different SII levels [n(%)]

资料	低SII组 (n=19)	高SII组 (n=110)	χ^2	P	资料	低SII组 (n=19)	高SII组 (n=110)	χ^2	P
性别					分化				
男	13(68.4)	74(67.3)	0.010	0.921	低	8(42.1)	70(63.6)	3.142	0.076
女	6(31.6)	36(32.7)			中/高	11(57.9)	40(36.4)		
年龄(岁)					肿瘤最大径(cm)				
<65	10(52.6)	56(50.9)	0.019	0.890	≤4	8(42.1)	65(59.1)	1.903	0.168
≥65	9(47.4)	54(49.1)			>4	11(57.9)	45(40.9)		
BMI(kg/m ²)					脉管癌栓				
≤24	15(78.9)	76(69.1)	0.757	0.384	是	15(78.9)	90(81.8)	0.088	0.767
>24	4(21.1)	34(30.9)			否	4(21.1)	30(18.2)		
位置					胰周脂肪				
胰头	5(26.3)	52(47.3)	2.885	0.089	是	11(57.9)	61(55.5)	0.039	0.843
胰体/尾	14(73.7)	58(52.7)			否	8(42.1)	49(44.5)		
T分期					神经侵犯				
T1+T2	9(47.4)	67(60.9)	1.622	0.444	是	5(26.3)	34(30.9)	0.162	0.687
T3	10(52.6)	43(39.1)			否	14(73.7)	76(69.1)		
N分期					TNM分期				
N0	11(57.9)	56(50.9)	0.317	0.574	I	5(26.3)	38(34.5)	2.102	0.350
N1+N2	8(42.1)	54(49.1)			II	14(73.7)	65(61.2)		
			III	0(0.0)	7(5.4)				

2.4 ASCP患者术后预后单因素及多因素分析及预测模型建立

单因素分析显示，T分期、N分期、肿瘤分化、肿瘤大小、脉管癌栓、神经侵犯、NLR、PLR、LMR、SII均是预后的影响因素（均 $P<0.05$ ），而性别、年龄、BMI、肿瘤位置、胰周脂肪浸润与ASCP患者预后无明显关系（均 $P>0.05$ ）（表2）。将与预后有关的各个单因素纳入多变量Cox回归分析，结果显示，N分期、肿瘤分化、肿瘤大小、神经侵犯、SII均是ASCP患者术后独立的预后因素

（均 $P<0.05$ ）（表3）。根据独立的预后因素：N分期、肿瘤分化、肿瘤大小、神经侵犯、SII及多因素Cox回归方程中对应的参数获得各个患者的PI，并使用PI预测患者2年期生存情况（队列中患者总体中位生存期为18.77个月，取2年为截点验证模型准确性），使用ROC曲线来分析显示，PI预测模型预测患者预后的AUC=0.779，TNM分期预后预测模型预测患者预后的AUC=0.625（图2）。

表2 ASCP患者术后预后因素的单变量分析[n (%)]

Table 2 Univariate analysis of factors for the prognosis of ASCP patients [n (%)]

因素	n(%)	χ^2	P	因素	n(%)	χ^2	P
性别				肿瘤大小(cm)			
男	87(67.4)	0.000	0.986	≤4	73(56.6)	11.446	0.001
女	42(32.6)			>4	56(43.4)		
年龄(岁)				脉管癌栓			
<65	66(51.2)	0.124	0.724	否	105(81.4)	8.291	0.004
≥65	63(48.8)			是	24(18.6)		
BMI(kg/m ²)				胰周脂肪			
≤24	91(70.5)	0.003	0.953	否	72(55.8)	6.243	0.012
>24	38(29.5)			是	57(44.2)		
位置				神经侵犯			
胰头	57(44.2)	1.800	0.18	否	39(30.2)	7.248	0.007
胰体/尾	72(55.8)			是	90(69.8)		
T分期				NLR			
T1	26(20.2)	29.086	0.001	≤3.46	70(54.3)	5.228	0.022
T2	50(38.8)			>3.46	59(45.7)		
T3	53(41.1)						
N分期				PLR			
N0	67(51.9)	34.567	0.001	≤85.5	16(12.4)	4.928	0.026
N1+N2	62(48.1)			>85.5	113(87.6)		
分化				LMR			
低	78(60.5)	17.434	0.001	≤4.1	87(67.4)	6.655	0.010
中/高	51(39.5)			>4.1	42(32.6)		
				SII			
				≤339.7	19(14.7)	4.227	0.04
				>339.7	110(85.3)		

表3 ASCP患者术后预后因素的多变量分析

Table 3 Multivariate analysis of factors for the prognosis of ASCP patients

变量	β	S.E	Wald χ^2	HR	95% CI	P
SII(高SII组 vs. 低SII组)	1.021	0.406	6.321	2.777	1.253~6.158	0.012
肿瘤大小(>4 cm vs. ≤4 cm)	0.747	0.230	10.540	2.111	1.344~3.313	0.001
N(N1+N2 vs. N0)	1.077	0.236	20.786	2.935	1.848~4.663	0.001
分化(中/高分化 vs. 低分化)	-0.778	0.253	9.481	0.459	0.28~0.754	0.002
神经浸润(是 vs. 否)	0.724	0.271	7.156	2.063	1.214~3.508	0.007

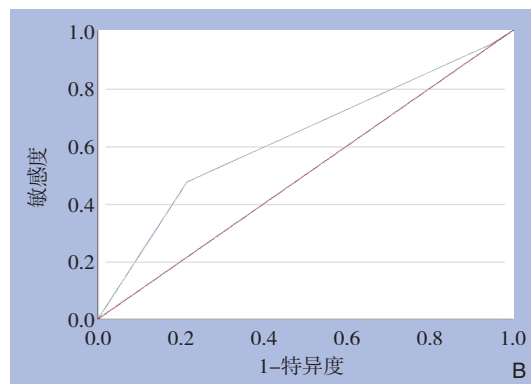
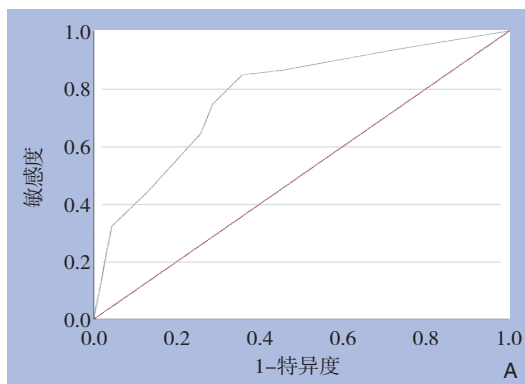


图2 预后预测效能的ROC曲线 A: PI预测模型; B: TNM分期预测模型

Figure 2 ROC curves for predictive efficacy of prognosis A: PI prediction model; B: TNM stage prediction model

3 讨论

ASCP作为胰腺癌中特有的类型,根治性切除术后预后较差,先前的研究^[10-11]显示,肿瘤大小、淋巴结转移、肿瘤分化、切缘性质是其重要的预后指标,由于ASCP肿瘤异质性较强,相同TNM分期患者的临床表现和预后差异较大。因此,寻找其他关键的预后因素以改善或补充目前的标准,对准确判断病情有重要意义。全身炎症系统由循环细胞因子、炎症蛋白、循环免疫细胞和急性期蛋白组成,这些因子相互作用,使肿瘤存在及进展相关的临床症状得以产生^[12-13]。近期研究^[14-16]发现,炎症使肿瘤细胞微环境发生变化,加速癌症的发生和发展,持续的炎症反应可减弱机体适应性,机体免疫应答能力随之降低,肿瘤细胞免疫逃避机会增加,这些都促使肿瘤发展及扩散,特别是对于降低辅助治疗化疗药物的疗效^[17-19]。炎症免疫标志物和实验检查指标的比值与肿瘤关系对实体肿瘤的预后和诊断具有潜在的重要性。本研究对包括NLR、PLR、LMR和SII在内的炎症免疫相关指标临界值进行确定,结果显示这些指标皆具有一定的预后预测价值,为ASCP患者术后预后预测的标志物作出了一定程度补充。本研究将与预后有关的各个单因素纳入多因素Cox回归分析中,其中因为肿瘤大小和T分期皆为与肿瘤大小相关的指标,参考其他文献及腺鳞癌肿瘤偏大的事实(T1、T2皆 ≤ 4 cm,可归为一类),本研究只将肿瘤大小纳入多因素分析,结论为N分期、肿瘤分化、肿瘤大小、神经侵犯、SII均是ASCP患者术后独立的预后因素。值得注意的是,单因素分析中NLR、PLR、LMR均是预后的影响因素,但在多因素分析中并不是ASCP患者术后独立的预后因素。

由于SII是通过淋巴细胞、中性粒细胞和血小板计数计算获得的综合炎症指标,相较于NLR、PLR、LMR,更全面地反映患者的炎症免疫状态,且本研究结果显示,SII属于ASCP患者术后独立的预后因素,高SII组和低SII组患者5年生存率存在显著差异(63.2% vs. 19.6%, $P=0.04$),高SII组肿瘤位于胰头的比例高于低SII组(47.3% vs. 26.3%),高SII组的低分化比例高于低SII组(63.6% vs. 42.1%),但差异无统计学意义。多因素分析显示,肿瘤分化是ASCP患者术后独立的预后因素,SII亚

组生存的差异可能与高SII组低分化比例更高有关。肿瘤位置在本研究中并不是预后影响因素,SII亚组的差异亦可能与预后无关。之前的回顾性研究表明SII与胰腺癌患者的CA19-9水平变化、是否合并远处转移、是否R₀切除和预后密切相关,提示炎症免疫反应可能改变肿瘤生物学行为从而影响预后^[20-22]。因此后续还需要更大样本量的前瞻性研究来明确SII影响ASCP患者预后的主要原因。

全身性炎症反应可以通过破坏机体的免疫系统,进而导致胰腺癌的进展。虽然已有研究证实NLR和PLR可以作为胰腺癌患者预后的预测指标^[23-24],但是,高NLR值、高PLR值与胰腺癌患者预后不良的确切机制尚不清楚。中性粒细胞数升高为肿瘤细胞的生长和转移提供了有利条件,可能导致患者的复发和低生存率。血小板是细胞因子的重要来源,尤其是转化生长因子- β 及VEGF,该类因子可以通过促进新血管生成,进而促进肿瘤进展。相关研究^[25-26]表明,NLR比PLR更能预测胰腺癌患者的预后。本研究中,单因素分析显示NLR和PLR均是预后的影响因素,但均不是独立的预后因素,可能是由于腺鳞癌与PDAC的进展存在不同的免疫作用机制。需要后期更大样本量的研究来继续探究NLR、PLR对ASCP患者的预后预测价值。LMR是一种与炎症和免疫有关的生物标志物,通过淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞水平的变化及宿主对肿瘤的免疫反应,抑制肿瘤细胞的侵袭、迁移及血管生成^[27]。一项关于胰腺癌根治术前LMR对胰腺癌预后意义的研究^[9]显示,外周血LMR ≥ 2.86 的胰腺癌患者的术后总生存期明显长于外周血LMR < 2.86 的患者。本研究结果也提示高LMR有益于ASCP患者术后的长期生存,与其他炎症免疫因子高指标组预后较差形成对比。

目前对于炎症免疫指标的最佳界定值仍没有统一的标准^[28];炎症免疫指标易受患者自身情况的影响,如感染、化疗、自身免疫性疾病等^[29-30]。因此,在预测患者预后时,可能需要与其他指标联合构建预测模型,如本研究中根据N分期、肿瘤分化、肿瘤大小、神经侵犯、SII构建的PI预测模型显示出良好的预测效能,并优于TNM分期预测模型。且术前炎症免疫相关指标的检测简单、方便,价格低廉,可重复检测,动态反映患者病情变化,有利于尽早识别高危患者,尽早进行新辅助治疗,为ASCP患者的个体化治疗提供参考。

但本研究局限性在于样本量小,仅采用回顾性分得出术前炎症免疫相关指标的临界值,且主要关注炎症免疫指标,未考虑放化疗方案等详细治疗信息、术后患者复发及再治疗的信息以及肿瘤标记物、基因突变等信息对预后的影响,未来还需扩大样本开展前瞻性研究进行验证。

综上所述,T分期、N分期、肿瘤分化、肿瘤大小、脉管癌栓、神经侵犯、NLR、PLR、LMR、SII均是预后的影响因素,N分期、肿瘤分化、肿瘤大小、神经侵犯、SII是ASCP患者术后独立的预后因素,术前NLR、PLR、LMR、SII对评估ASCP患者术后总生存情况具有重要价值,与其他临床病理因素结合构建的预后预测模型具有良好的预测效能,优于TNM分期预测模型,但需进一步通过前瞻性试验来证实这些结果。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
- [2] Brunetti O, Aprile G, Marchetti P, et al. Systemic chemotherapy for advanced rare pancreatic histotype tumors: a retrospective multicenter analysis[J]. *Pancreas*, 2018, 47(6): 759-771. doi: 10.1097/MPA.0000000000001063.
- [3] Hester CA, Augustine MM, Choti MA, et al. Comparative outcomes of adenocarcinoma of the pancreas: an analysis of the National Cancer Database[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(1):21-30. doi: 10.1002/jso.25112.
- [4] Lee SH, Chung MJ, Kim B, et al. The significance of the prognostic nutritional index for all stages of pancreatic cancer[J]. *Nutr Cancer*, 2017, 69(3): 512-519. doi: 10.1080/01635581.2016.1250921.
- [5] Aziz MH, Sideras K, Aziz NA, et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(1):139-146. doi: 10.1097/sla.0000000000002660.
- [6] Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicts poor survival in pancreatic cancer patients undergoing resection[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(3):610-618. doi: 10.1007/s11605-019-04187-z.
- [7] Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(Suppl 1):S79-84. doi: 10.1007/s10875-012-9847-0.
- [8] Xue P, Hang JJ, Huang WY, et al. Validation of lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic factor in advanced pancreatic cancer: an east Asian cohort study of 2 countries[J]. *Pancreas*, 2017, 46(8):1011-1017. doi: 10.1097/MPA.0000000000000891.
- [9] Hong X, Cui BH, Wang M, et al. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 236(4):297-304. doi: 10.1620/tjem.236.297.
- [10] Lenkiewicz E, Malasi S, Hogenson TL, et al. Genomic and epigenomic landscaping defines new therapeutic targets for adenocarcinoma of the pancreas[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(20):4324-4334. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0078.
- [11] 孟庆才,王洪成,黄新余.胰腺腺鳞癌的诊断与治疗:附6例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(3):347-351. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.008.
Meng QC, Wang HC, Huang XY. Diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the pancreas: a report of 6 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(3): 347-351. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.008.
- [12] Laird BJ, McMillan DC, Fayers P, et al. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer[J]. *Oncologist*, 2013, 18(9): 1050-1055. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0120.
- [13] 高娴,范红星,吴博,等.术前系统免疫炎症指数对远端胆管癌患者术后预后的评估价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(2):217-224. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.010.
Gao X, Fan HX, Wu B, et al. Value of preoperative systemic immune inflammatory index in postoperative prognostic evaluation of patients with distal cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2022, 31(2): 217-224. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.010.
- [14] 张阳,鲁开化.炎性细胞与肿瘤的发生[J]. *医学综述*, 2004, 10(2): 80-81. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2004.02.008.
Zhang Y, Lu KH. Inflammatory cells and tumorigenesis[J]. *Medical Recapitulate* 2004, 10(2): 80-81. doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2004.02.008.
- [15] 周发权,陈师,孙红玉,等.系统免疫炎症指数与胰腺癌患者预后关系的系统评价和Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(9): 1076-1083. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.007.
Zhou FQ, Chen S, Sun HY, et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with pancreatic cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(9): 1076-1083. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.007.
- [16] 周发权,陈师,孙红玉,等.系统免疫炎症指数与胃癌患者预后关

- 系的Meta分析[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(10):1142-1150. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.003.
- Zhou FQ, Chen S, Sun HY, et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(10): 1142-1150. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.10.003.
- [17] Hausmann S, Kong B, Michalski C, et al. The role of inflammation in pancreatic cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 816: 129-151. doi: 10.1007/978-3-0348-0837-8_6.
- [18] Kou T, Kanai M, Yamamoto M, et al. Prognostic model for survival based on readily available pretreatment factors in patients with advanced pancreatic cancer receiving palliative chemotherapy[J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(1):118-125. doi: 10.1007/s10147-015-0864-x.
- [19] von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. N Engl J Med, 2013, 369(18):1691-1703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
- [20] Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(43): 75381-75388. doi: 10.18632/oncotarget.18856.
- [21] Cho U, Park HS, Im SY, et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer[J]. PLoS One, 2018, 13(7):e0200936. doi: 10.1371/journal.pone.0200936.
- [22] Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(10): 584-596. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.105.
- [23] Zhang K, Hua YQ, Wang D, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with advanced pancreatic cancer[J]. J Transl Med, 2019, 17(1):30. doi: 10.1186/s12967-019-1782-x.
- [24] Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11):e493-503. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3.
- [25] Oh D, Pyo JS, Son BK. Prognostic roles of inflammatory markers in pancreatic cancer: comparison between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio[J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018:9745601. doi: 10.1155/2018/9745601.
- [26] Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis[J]. Cell, 2006, 124(2):263-266. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.007.
- [27] Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI)[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6): 886-894. doi: 10.21037/tlcr.2019.11.16.
- [28] Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(2): 280-285. doi: 10.1097/JTO.0000000000000399.
- [29] Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease[J]. Eur J Clin Invest, 2020, 50(5): e13230. doi: 10.1111/eci.13230.
- [30] Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(23):6212-6222. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-0442.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 张国虢, 尹笑逸, 李勃, 等. 术前炎症免疫相关指标对胰腺腺鳞癌患者的预后预测价值分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(3):310-318. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.004

Cite this article as: Zhang GX, Yin XY, Li B, et al. Analysis of prognostic values of preoperative inflammatory- and immune-related indicators in patients with adenosquamous carcinoma of the pancreas[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(3): 310-318. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.004