·论著·

可切除Siewert Ⅱ~Ⅲ型食管胃结合部腺癌治疗前应用那不勒斯预后评分的临床价值

金鹏 马刚 刘勇 柯彬 刘洪敏 梁寒 张汝鹏
天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科 国家恶性肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060
通信作者:张汝鹏,Email:yfywk2014@163.com

【摘要】 目的 探讨那不勒斯预后评分(NPS)在可切除Siewert Ⅱ~Ⅲ型食管胃结合部腺癌(AEG)治疗前应用的临床价值。**方法** 采用回顾性观察性研究方法,收集2014年1月至2018年12月期间天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科收治的可切除Siewert Ⅱ~Ⅲ型AEG患者病例资料等进行回顾性统计分析。根据术前白蛋白浓度、总胆固醇水平、中性粒细胞/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值计算NPS,并分为NPS-0(0分)、NPS-1(1和2分)和NPS-2(3和4分)。采用Kaplan-Meier进行不同NPS评分组间无病生存期(DFS)和总生存期(OS)描述,使用log-rank检验进行组间比较,Cox回归模型进行单因素和多因素生存分析,并采用时间依赖性ROC(t-ROC)曲线比较NPS、全身炎性反应评分(SIS)、营养控制状态(CONUT)和预后营养指数(PNI)4个常用的炎性反应-营养评价系统与预后的关系。**结果** 共纳入221例AEG患者,中位年龄63.0(36.0~87.0)岁;男性190例(86.0%),女性31例(14.0%)。根据pTNM分期,Ⅰ期47例(21.3%)、Ⅱ期为68例(30.8%)、Ⅲ期为106例(48.0%)。Siewert Ⅱ型147例(66.5%)、Ⅲ型74例(33.5%)。NPS-0组45例(20.4%)、NPS-1组142例(64.2%)和NPS-2组34例(15.4%)。NPS评分高与患者年龄偏大(χ^2=5.056,P=0.027)和TNM分期偏晚(H=5.204,P<0.001)有关。中位随访39(6~105)个月,16例(7.2%)失访。NPS-0组、NPS-1组与NPS-2组中位OS分别为78.4、63.1和37.0个月,组间比较差异具有统计学意义(P=0.021)。单因素和多因素Cox回归分析显示:影响Siewert Ⅱ~Ⅲ型AEG患者OS的因素包括TNM分期(Ⅱ期:HR=2.182,95%CI:1.227~3.878,P=0.008;Ⅲ期:HR=3.534,95%CI:1.380~6.654,P<0.001)、肿瘤分化程度(G3:HR=1.995,95%CI:1.141~3.488,P=0.015)、血管侵犯(HR=2.172,95%CI:1.403~3.363,P<0.001)、辅助化疗(HR=0.326,95%CI:0.200~0.531,P<0.001)、PS(NPS-1:HR=2.331,95%CI:1.371~3.964,P=0.002;NPS-2:HR=2.494,95%CI:1.165~5.341,P=0.019)、SIS(NPS-1:HR=2.170,95%CI:1.244~3.784,P=0.006;NPS-2:HR=2.291,95%CI:1.052~4.986,P=0.037)和CONUT(HR=1.597,95%CI:1.187~2.149,P=0.038)。NPS-0组、NPS-1组与NPS-2组间中位DFS分别为68.6、52.5和28.3个月,组间差异也具有统计学意义(P=0.009)。单因素和多因素Cox回归分析显示,影响Siewert Ⅱ~Ⅲ型AEG患者DFS的因素包括:TNM分期(Ⅱ期:HR=2.789,95%CI:1.210~6.428,P=0.016;Ⅲ期:HR=10.721,95%CI:4.709~24.411,P<0.001)、辅助化疗(HR=0.640,95%CI:0.432~0.946,P=0.025)和NPS(NPS-1:HR=1.703,95%CI:1.043~2.782,P=0.033;NPS-2:HR=3.124,95%CI:1.722~5.666,P<0.001)。t-ROC分析显示:与SIS、CONUT和PNI等评分系统相比,NPS在预测Siewert Ⅱ~Ⅲ型AEG患者OS及DFS方面均更准确。**结论** NPS与年龄和TNM分期相关,是可切除Siewert Ⅱ~Ⅲ型AEG的独立预后因素,且在预测生存方面价值优于SIS、CONUT和PNI等评分系统。

DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20230319-00084
收稿日期 2023-03-19 **本文编辑** 万晓梅
引用本文:金鹏, 马刚, 刘勇, 等. 可切除Siewert Ⅱ~Ⅲ型食管胃结合部腺癌治疗前应用那不勒斯预后评分的临床价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(1): 54-62. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230319-00084.

【关键词】 食管胃结合部腺癌； 预后； 那不勒斯预后评分； 全身炎症评分； 营养控制状态；预后营养指数

基金项目：天津市医学重点学科（专科）建设项目（TJYXZDXK-009A）

Clinical implications of Naples prognostic scores in patients with resectable Siewert type II-III adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Jin Peng, Ma Gang, Liu Yong, Ke Bin, Liu Hongmin, Liang Han, Zhang Rupeng

Department of Gastric Surgery, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital; National Clinical Research Center for Cancer; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Zhang Rupeng, Email: yfywk2014@163.com

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the clinical value of preoperative Naples prognostic scores (NPS) in patients with resectable Siewert type II-III esophagogastric junction adenocarcinoma (AEG). **Methods** In this retrospective observational study we collected and analyzed relevant data of patients with Siewert Type II-III AEG treated in the Department of Gastric Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital from January 2014 to December 2018. NPS were calculated using preoperative albumin concentration, total cholesterol concentration, neutrophil/lymphocyte ratio, and lymphocyte/monocyte ratio and used to allocate patients into three groups: NTS-0 (0 points), NTS-1 (1-2 points) and NTS-2 (3-4 points). Kaplan – Meier was used to calculate disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in each NPS group and the log-rank test to compare these groups. Univariate and multivariate survival analyes were performed using the Cox regression model. Time-dependent receiver operating characteristic curves were constructed to compare the relationships between four commonly used tools for evaluating inflammatory responses and nutritional status: NPS, systemic inflammatory response scores, nutrient control status (CONUT), and prognostic nutrition index (PNI). **Results** The study cohort comprised 221 patients with AEG of median age 63.0 (36.0 – 87.0) years. There were 190 men (86.0%) and 31 women (14.0%). As to pTNM stage, 47 patients (21.3%) had Stage I disease, 68 (30.8%) Stage II, and 106 (48.0%) Stage III. One hundred and forty-seven patients (66.5%) had Siewert Type II disease and 74 (33.5%) Siewert type III. There were 45 patients (20.4%) in the NPS-0, 142 (64.2%) in the NPS-1 and 34 (15.4%) in the NPS-2 groups. Higher NPS scores were significantly associated with older patients (χ^2=5.056, P=0.027) and higher TNM stages (H=5.204, P<0.001). The median follow-up was 39 (6-105) months; 16 patients (7.2%) were lost to follow-up. The median OS in the NPS-0, NPS-1, and NPS-2 groups were 78.4, 63.1, and 37.0 months, respectively; these differences are statistically significant (P=0.021). Univariate and multivariate Cox regression analysis identified the following as independently and significantly associated with OS in patients with Siewert Type II-III: TNM stage (Stage II: HR=2.182, 95%CI: 1.227 – 3.878, P=0.008; Stage III: HR=3.534, 95%CI: 1.380 – 6.654, P<0.001), tumor differentiation (G3: HR=1.995, 95%CI: 1.141 – 3.488, P=0.015), vascular invasion (HR=2.172, 95%CI: 1.403 – 3.363, P<0.001), adjuvant chemotherapy (HR=0.326, 95%CI: 0.200 – 0.531, P<0.001), NPS (NPS-1: HR=2.331, 95%CI: 1.371 – 3.964, P=0.002; NPS-2: HR=2.494, 95%CI: 1.165 – 5.341, P=0.019), SIS group (NPS-1: HR=2.170, 95%CI: 1.244 – 3.784, P=0.006; NPS-2: HR=2.291, 95%CI: 1.052 – 4.986, P=0.037), and CONUT (HR=1.597, 95% CI: 1.187 – 2.149, P=0.038). The median DFS in the NPS-0, NPS-1, and NPS-2 groups was 68.6, 52.5, and 28.3 months, respectively; these differences are statistically significant (P=0.009). Univariate and multivariate Cox regression analysis identified the following as independently and significantly associated with DFS in patients with Siewert Type II-III AEG: TNM stage (Stage Ⅱ: HR=2.789, 95%CI: 1.210 – 6.428, P=0.016; Stage III: HR=10.721, 95%CI: 4.709 – 24.411, P<0.001), adjuvant chemotherapy (HR=0.640, 95% CI: 0.432 – 0.946, P=0.025), and NPS (NPS-1: HR=1.703, 95%CI: 1.043 – 2.782, P=0.033; NPS-2: HR=3.124, 95%CI: 1.722 – 5.666, P<0.001). Time-dependent receiver operating characteristic curves showed that NPS was more accurate in predicting OS and DFS in patients with Siewert Type II-III AEG than were systemic inflammatory response scores, CONUT, or PNI scores. **Conclusion** NPS is associated with age and TNM stage, is an independent prognostic factor in patients who have undergone resection of Siewert type II-III AEG, and is better than SIS, CONUT, or PNI in predicting survival.

【**Key words**】 Adenocarcinoma of esophagogastric junction; Prognosis; Naples prognostic score; Systemic inflammation score; Controlling nutritional status; Prognostic nutrition index

Fund program: Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-009A)

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction,AEG)是一种进展快、侵袭度高的恶性肿瘤,近年来其发病率呈逐年增高的趋势[1-2]。目前,关于AEG的定义、分型、发病机制及侵袭转移机制等存在较多争议[3]。有学者提出,AEG应作为一种特殊的疾病,应区别于胃癌和食管癌[4]。Siewert分型是较为常用的AEG分型,目前TNM分期是最常用的预后相关分类指标[3]。临床工作中我们也发现,相同分期患者有可能具有不同预后,因此,需要寻找更精确的预后预测指标。

全身炎性反应水平及营养状态在恶性肿瘤的发生和发展中起着非常重要的作用。研究表明,治疗前血清炎性反应生物标志物浓度,包括淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio,LMR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio,PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)等与肿瘤进展和预后有关[5-6]。术前血清白蛋白水平等也可以用来预测预后[7]。2017年,Galizia等[8]首次报道了那不勒斯预后评分(Naples prognostic score,NPS)系统,通过联合血清白蛋白水平、总胆固醇水平、NLR及LMR来预测结直肠癌患者的预后情况。此后,在胰腺癌、肺癌和胃癌等多种肿瘤中,NPS均被证明与预后相关[9-11]。全身炎性反应评分(systemic inflammation score,SIS)、营养控制状态(controlling nutritional status,CONUT)、预后营养指数(prognostic nutrition index,PNI)被证明是预测肿瘤预后的有效评分系统[12-15]。然而,在AEG中此类研究少见,尚未有研究对NPS、SIS、CONUT及PNI对AEG预后预测价值进行比较。

因此,本文通过回顾性分析探讨NPS与各临床指标的关系,分析NPS对AEG预后预测价值,并与SIS、CONUT及PNI等3个最为常用的评分系统进行比较,从而明确NPS在AEG中的应用价值。

资料与方法

一、研究对象

本研究为回顾性观察性研究。

纳入标准:(1)Siewert Ⅱ~Ⅲ型AEG;(2)经腹入路且行根治性全胃切除;(3)诊疗数据资料完整。

排除标准:(1)术前接受新辅助治疗;(2)伴发其他恶性肿瘤;(3)急诊手术;(4)随访期<3个月;(5)合并炎性反应、感染疾病或血液系统疾病等。

按照上述标准,回顾性收集2014年1月至2018年12月期间,天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科收治的221例可切除Siewert Ⅱ~Ⅲ型AEG患者临床、病理、术前血液学检验及生存资料。术后经肿瘤内科医师评估,并根据胃癌治疗指南推荐,采用术后一线辅助治疗方案。该研究通过医院伦理委员会审批通过(伦理审批号:bc2022237)。

二、数据收集与测量

1.基线数据:患者术前1周内于天津医科大学肿瘤医院行血常规、生化功能等检查项目。收集的资料包括体质指数(body mass index,BMI)、肿瘤大小、美国麻醉医师协会(American Society of Aneshesiologists,ASA)评分、血清白蛋白浓度、总胆固醇水平、绝对中性粒细胞计数和绝对单核细胞计数以及绝对淋巴细胞计数等。

2.NPS评分:根据血清白蛋白浓度、总胆固醇水平、NLR与LMR计算,分为NPS-0(0分)、NPS-1(1分和2分)和NPS-2(3分和4分),计算方法参照文献[8],见图1。

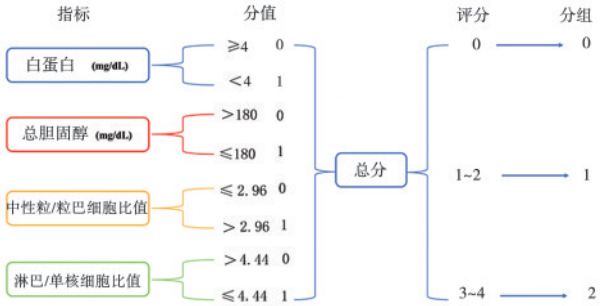


图1 那不勒斯预后(NPS)评分计算方法[8]

3.SIS评分:血清Alb浓度<40 g/L,LMR<4.44为2分;血清白蛋白浓度≥40 g/L或LMR≥4.44为1分;血清Alb浓度≥40 g/L,LMR≥4.44为0分。

4.CONUT评分:根据血清白蛋白浓度、总胆固醇水平、绝对淋巴细胞计数计算,分为CONUT≥4和CONUT<4,计算方法参照文献[15],见表1。

5.PNI指数:PNI=血清白蛋白值(g/L)+5×外周血淋巴细胞总数($\times10^9$/L),分为PNI≤45和PNI>45两组[13]。

三、观察指标和评价标准

(1)统计分析本组患者的Siewert分型和pTNM分期及其他一般情况。本文患者术后的pTNM分期由随访人员根据2016年国际癌症联盟(Union for International Cancer Control,UICC)发布的分期

表 1　营养控制状态(CONUT)计算方法[15]

指标	CONUT			
	正常	轻度	中度	重度
血清白蛋白(g/dL)	3.5~4.5	3.0~3.49	2.5~2.9	<2.5
白蛋白评分	1	2	4	6
淋巴细胞总数(个/mm^3)	≥1 600	1 200~1 599	800~1 199	<800
淋巴细胞评分	0	1	2	3
总胆固醇(mg/dL)	>180	140~180	100~139	<100
胆固醇评分	0	1	2	3
CONUT评分	0~1	2~4	5~8	9~12

方法(第 8 版)重新分期[16]。(2)NPS 评分与本组 Siewert Ⅱ~Ⅲ型 AEG 患者临床病理特征关系。(3)分析影响本组患者总体生存期(overall survival,OS)和无病生存期(disease free survival,DFS)的单因素和多因素。(4)比较不同 NPS 评分组间 OS 和 DFS 的差异。(5)不同 TNM 分期间 NPS 分组与 OS 和 DFS 的关系。(6)比较 NPS 与 SIS、CONUT、PNI 对预后的预测价值。

四、随访方法

常规建议患者术后 2 年内每 3~6 个月复查一次,3~5 年每 6~12 个月复查一次,5 年之后每年复查一次,复查项目包括:血常规、生化、肿瘤标记物、腹部强化 CT 及胃镜等,随访数据从电子病历系统查阅复查资料结合电话随访获得。OS 定义为从手术之日开始至因任何原因导致死亡的时间。DFS 定义为手术之日开始至疾病复发的时间。随访日期截至 2022 年 12 月 15 日。

五、统计学方法

通过 SPSS 22.0 软件及 R 统计软件进行统计分析,采用 Kolmogorov-Smirnou 检验对年龄等计量资料的分布状态进行检验,偏态的数据采用为 M(范围)表示;正态的数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,三组间比较采用单因素方差分析。计数资料采用例(%)表示,分类变量组间比较采用 χ^2 检验,等级变量(ASA 评分,TNM 分期)组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。基于 Kaplan-Meier(KM)分析绘制生存曲线,log-rank 检验进行组间比较。将单因素分析中差异有统计学意义的变量,纳入 Cox 回归模型进行多因素分析。采用时间依赖性 ROC(time-dependent receiver operating characteristic,t-ROC)曲线估计曲线下面积(area under the curve,AUC)并对 PNI、CONUT、SIS 和 NPS 四个评分系统进行比较。C-指数用 R 包 rms 计算,t-ROC 曲线计算采用 R 包"time ROC"进行分析,$P<0.05$ 表示具有统计学意义。

结　果

一、一般资料

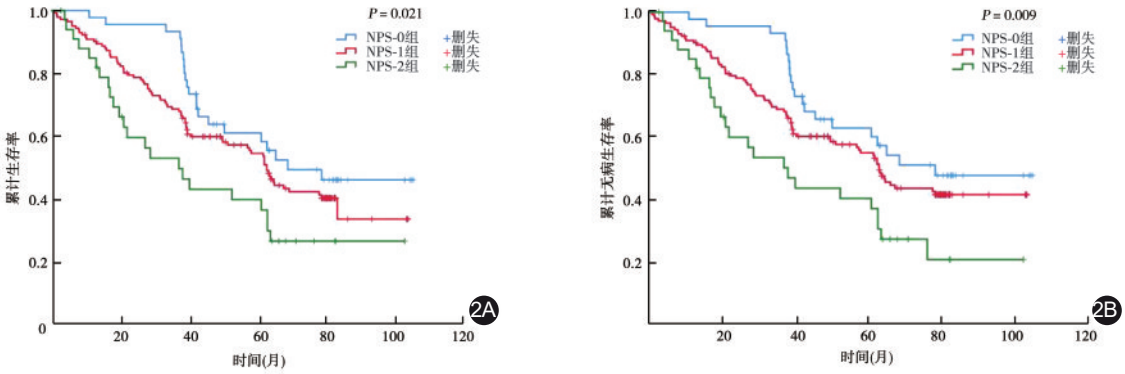
纳入的 221 例 AEG 患者,中位年龄 63.0(36.0~87.0)岁;其中男性 190 例(86.0%),女性 31 例(14.0%)。根据 pTNM 分期,Ⅰ期 47 例(21.3%)、Ⅱ期为 68 例(30.8%)、Ⅲ期为 106 例(48.0%)。根据 Siewert 分型,Ⅱ型 147 例(66.5%)、Ⅲ型 74 例(33.5%)。根据 NPS 评分系统,分为 NPS-0 组 45 例(20.4%)、NPS-1 组 142 例(64.2%)和 NPS-2 组 34 例(15.4%)。

二、NPS 评分与本组患者临床病理特征关系

NPS 评分与年龄(P=0.027)、TNM 分期(P<0.001)有关。NPS 评分与性别、BMI、ASA 评分、肿瘤大小、肿瘤分化程度、侵犯血管和神经浸润等无关(均 P>0.05)。NPS 与临床病理特征的关系见表 2。

三、不同 NPS 评分组间的 OS 和 DFS 生存分析

全组患者中位随访 39(6~105)个月,16 例(7.2%)失访。NPS-0 组、NPS-1 组与 NPS-2 组间中



注:NPS 为那不勒斯预后评分

图 2　NPS-0 组、NPS-1 组与 NPS-2 组 Siwert Ⅱ~Ⅲ型食管胃结合部腺癌患者间预后比较　2A. 总体生存率;2B. 无病生存率

表 2 那不勒斯预后评分(NPS)与 Siewert Ⅱ~Ⅲ型食管胃结合部腺癌患者临床病理特征的关系

组别	例数	年龄[例(%)]		性别[例(%)]		体质指数(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	美国麻醉医师协会评分[例(%)]			Siewert 分型[例(%)]		肿瘤长径(cm,$\bar{x}\pm s$)
		≥65 岁	<65 岁	男	女		1	2	3	Ⅱ	Ⅲ	
NPS-0 组	45	14(31.1)	31(68.9)	35(77.8)	10(22.2)	23.7±4.6	3(6.7)	38(84.4)	4(8.9)	29(64.4)	16(35.6)	4.2±1.5
NPS-1 组	142	56(39.4)	86(60.6)	125(88.0)	17(12.0)	24.8±3.8	10(7.0)	108(76.1)	24(16.9)	94(66.2)	48(33.8)	4.6±2.0
NPS-2 组	34	19(55.9)	15(44.1)	30(88.2)	4(11.8)	23.3±3.2	2(5.9)	26(76.5)	6(17.6)	24(70.6)	10(29.4)	4.7±2.7
统计值		χ^2=5.056		χ^2=3.148		F=2.784		H=1.843		χ^2=0.346		F=3.275
P值		0.027		0.239		0.064		0.748		0.841		0.352

组别	例数	肿瘤 TNM 分期[例(%)]			肿瘤分化程度[例(%)]			侵犯神经[例(%)]		侵犯血管[例(%)]	
		Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	G1	G2	G3	是	否	是	否
NPS-0 组	45	19(42.5)	14(31.1)	12(26.7)	6(13.3)	26(57.8)	13(28.9)	23(51.1)	22(48.9)	14(31.1)	31(68.9)
NPS-1 组	142	29(20.4)	44(31.0)	69(48.6)	10(7.0)	85(59.9)	47(33.1)	81(57.0)	61(43.0)	51(35.9)	91(64.1)
NPS-2 组	34	6(17.6)	10(29.4)	18(52.9)	3(8.8)	17(50.5)	14(41.2)	21(61.8)	13(38.2)	16(47.1)	18(52.9)
统计值		H=5.204			χ^2=2.924			χ^2=0.932		χ^2=0.948	
P值		<0.001			0.570			0.627		0.745	

位 OS 分别为 78.4 个月、63.1 个月和 37.0 个月,组间比较差异具有统计学意义(P=0.021),见图 2A;NPS-0 组、NPS-1 组与 NPS-2 组间中位 DFS 分别为 68.6 个月、52.5 个月和 28.3 个月,组间差异也具有统计学意义(P=0.009),见图 2B。

四、影响本组患者 OS 和 DFS 的单因素和多因素分析

单因素和多因素 Cox 回归分析显示,与 Siewert Ⅱ~Ⅲ型 AEG 患者 OS 显著相关的独立预后因素包括 TNM 分期(Ⅱ期:P=0.008;Ⅲ期:P<0.001)、肿瘤分化程度(G3:P=0.015)、血管侵犯(P<0.001)、辅助化疗(P<0.001)、NPS(NPS-1:P=0.002;NPS-2:P=0.019)、SIS(NPS-1:P=0.006;NPS-2:P=0.037)和 CONUT(P=0.038)。见表 3。

单因素和多因素 Cox 回归分析显示,与 DFS 相关的影响因素仅包括:TNM 分期(Ⅱ期:P=0.016;Ⅲ期:P<0.001)、辅助化疗(P=0.025)和 NPS(NPS-1 组:P=0.033;NPS-2 组:P<0.001)。见表 3。

表 3 影响 221 例 Siewert Ⅱ~Ⅲ型食管胃结合部腺癌患者总体生存期和无病生存期的 Cox 单因素和多因素回归分析

临床病理指标	总体生存期				无病生存期			
	单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄(岁)								
<65	1.000		–	–	1.000		–	–
≥65	1.300(0.911~1.855)	0.149	–	–	1.192(0.833~1.708)	0.337	–	–
性别								
男	1.000		–	–	1.000		–	–
女	0.885(0.530~1.477)	0.639	–	–	1.042(0.616~1.765)	0.877	–	–
体质指数(kg/m^2)								
<18.5	1.000		–	–	1.000		1.000	
≥18.5	0.516(0.251~1.062)	0.072	–	–	0.458(0.223~0.943)	0.034	0.943(0.287~3.099)	0.922
美国麻醉医师协会评分						0.936		
1	1.000				1.000			
2	1.023(0.463~2.263)	0.955	–	–	0.977(0.475~2.011)	0.950	–	–
3	1.030(0.629~1.686)	0.907	–	–	0.893(0.388~2.055)	0.791	–	–
Siewert 分型								
Ⅱ	1.000		–	–	1.000		–	–
Ⅲ	1.132(0.778~1.648)	0.516	–	–	1.074(0.889~1.299)	0.458	–	–

续表3

临床病理指标	总体生存期				无病生存期			
	单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	*P*值	HR(95%CI)	*P*值	HR(95%CI)	*P*值	HR(95%CI)	*P*值
肿瘤TNM分期		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
Ⅰ	1.000		1.000		1.000		1.000	
Ⅱ	2.179(1.108~4.286)	0.024	2.182(1.227~3.878)	0.008	3.185(1.447~7.013)	0.004	2.789(1.210~6.428)	0.016
Ⅲ	7.766(4.190~14.394)	<0.001	3.534(1.380~6.654)	<0.001	12.525(5.997~26.161)	<0.001	10.721(4.709~24.411)	<0.001
肿瘤分化程度		0.002		0.043		<0.001		0.802
G1	1.000		1.000		1.000		1.000	
G2	2.010(0.869~4.650)	0.103	1.319(0.616~2.823)	0.477	1.576(0.721~3.447)	0.254	1.206(0.529~1.991)	0.938
G3	3.523(1.515~8.196)	0.003	1.995(1.141~3.488)	0.015	2.847(1.293~6.269)	0.009	0.859(0.398~1.853)	0.699
侵犯神经				0.451				
否	1.000		1.000		1.000		1.000	
是	2.567(1.748~3.771)	<0.001	1.185(0.762~1.842)	0.451	2.851(1.919~3.237)	0.021	1.203(.0751~1.929)	0.442
侵犯血管				<0.001				
否	1.000		1.000		1.000		1.000	
是	1.630(1.133~2.346)	0.009	2.172(1.403~3.363)	<0.001	2.287(1.592~3.286)	0.028	1.371(0.919~2.045)	0.123
辅助化疗				<0.001				
否	1.000		1.000		1.000		1.000	
是	0.613(0.426~0.883)	<0.001	0.326(0.200~0.531)	<0.001	0.437(0.304~0.628)	<0.001	0.640(0.432~0.946)	0.025
那不勒斯预后评分(NPS)系统		<0.001		0.006		0.011		0.001
NPS-0	1.000		1.000		1.000		1.000	
NPS-1	2.473(0.917~2.366)	<0.001	2.331(1.371~3.964)	0.002	1.484(0.915~2.409)	0.110	1.703(1.043~2.782)	0.033
NPS-2	4.268(1.262~4.076)	<0.001	2.494(1.165~5.341)	0.019	2.442(1.357~4.393)	0.003	3.124(1.722~5.666)	<0.001
全身炎性反应评分		0.012		0.020		0.007		0.530
0	1.000		1.000		1.000		1.000	
1	1.815(1.232~2.674)	0.003	2.170(1.244~3.784)	0.006	1.751(1.186~2.585)	0.005	1.368(0.792~2.361)	0.261
2	2.075(1.149~3.745)	0.015	2.291(1.052~4.986)	0.037	2.082(1.154~3.759)	0.015	1.454(0.547~3.869)	0.453
营养控制状态								
<4	1.000		1.000		1.000			
≥4	1.710(1.058~2.764)	0.029	1.597(1.187~2.149)	0.038	1.732(1.070~2.801)	0.025	1.221(0.408~3.648)	0.721
预后营养指数								
>45	1.000		–	–	1.000		–	–
≤45	1.419(0.719~2.798)	0.313	–	–	1.441(0.730~2.843)	0.292	–	–

注："–"示无数据

五、不同分期状态下不同NPS分组的OS和DFS生存分析比较

TNM Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期患者分析的结果均显示，NPS评分越高，AEG患者的OS及DFS有着更差的趋势。见图3。其中Ⅰ期患者分析结果显示：NPS-0组、NPS-1组和NPS-2组间OS和DFS比较差异均无统计学意义（均P>0.05）。Ⅱ期患者分析结果显示：NPS-0组、NPS-1组和NPS-2组间OS和DFS差异比较具有统计学意义（均P<0.001）。但是NPS-0组和NPS-1组的组间差异无统计学意义（P>0.05），两组生存曲线无论OS还是DFS有交叉重叠，见图3B和图3E。当TNM分期为Ⅲ期时，NPS-0组、NPS-1组和NPS-2组的中位OS分别为50.2、29.3和18.0个月，组间差异均具有统计学意义（P=0.029）；NPS-0组、NPS-1组和NPS-2组的中位DFS分别为40.9、24.1和13.9个月，组间差异均具有

统计学意义(P=0.013),见图3C和图3F。

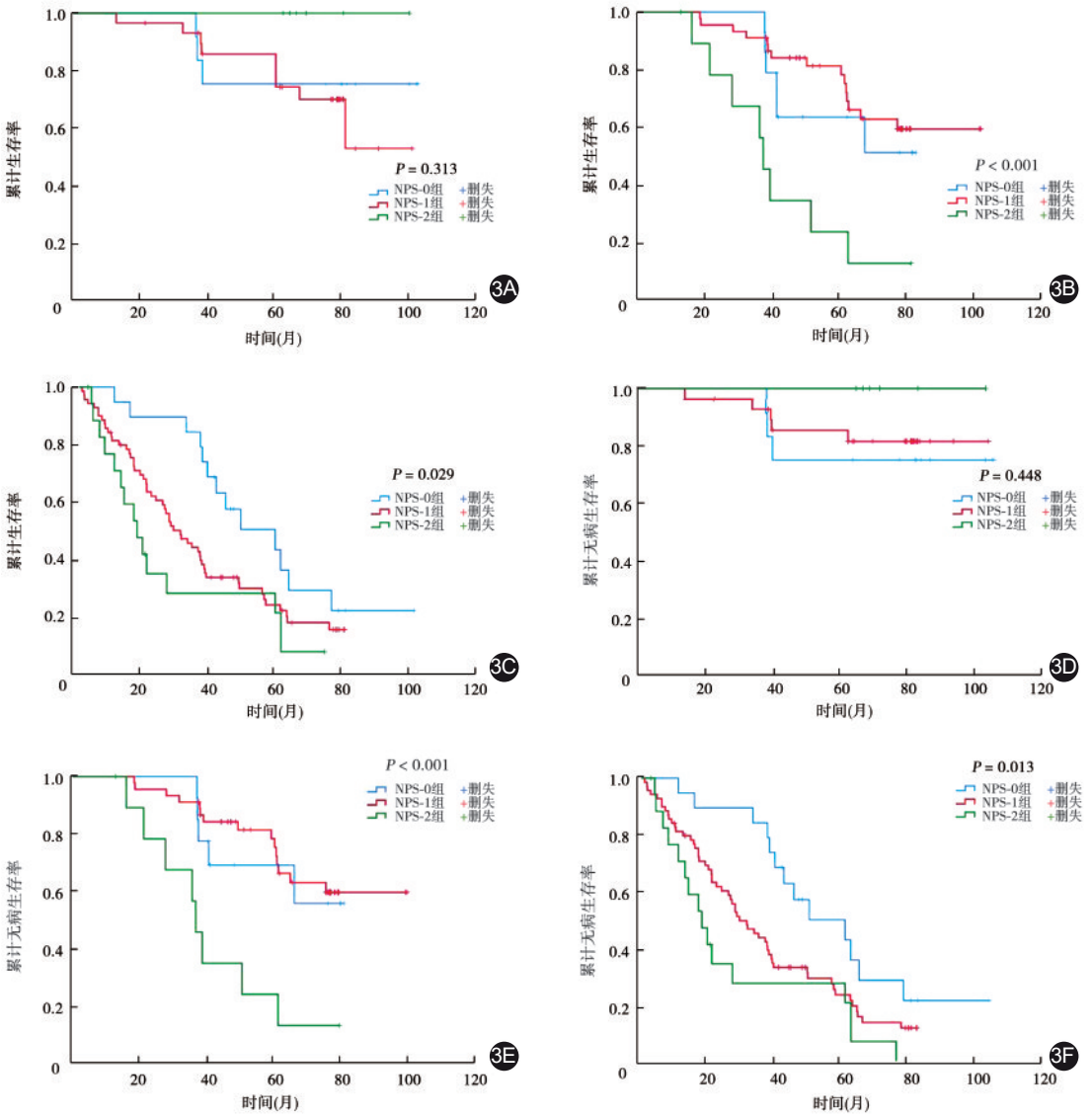
六、NPS预后预测价值

进一步利用t-ROC曲线比较NPS与SIS、CONUT、PNI对预后的预测价值。在整个观察期内,无论是OS还是DFS,分析曲线显示,NPS的AUC均高于SIS、CONUT和PNI等其他评分指标,见图4。

讨 论

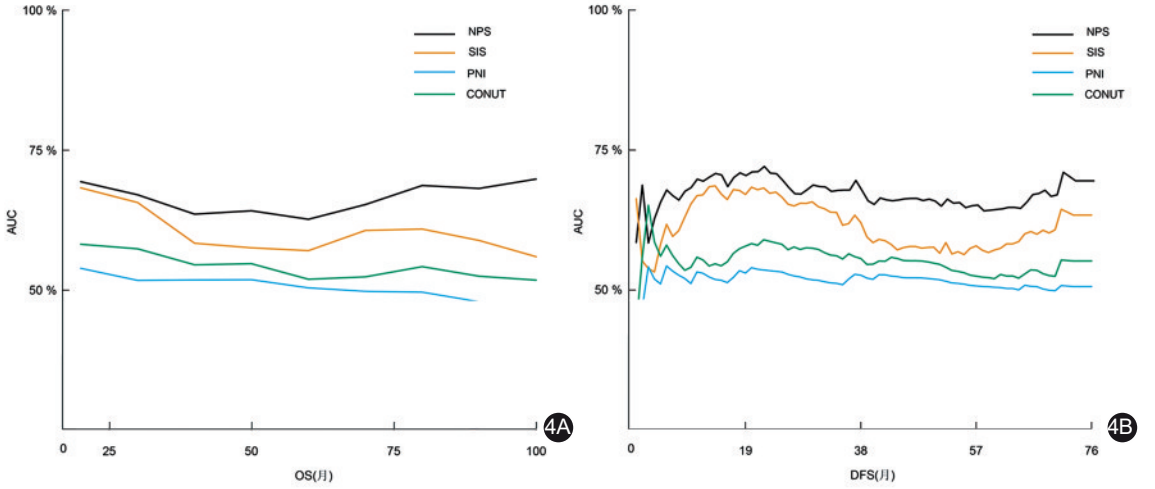
本文首次全面探讨了NPS在AEG中的应用价值,研究表明NPS与年龄和TNM分期相关,是影响OS和DFS的独立因素,且NPS评分较高的患者OS和DFS越差,与SIS、CONUT和PNI等其他评分系统相比,NPS具有更高的预测价值。

越来越多的研究表明,全身炎性反应和营养不良状态与肿瘤发生、发展、转移及预后等相关[8,14-15]。以宿主-肿瘤相互作用为基础的全身炎性反应被认为是恶性肿瘤的第7个标志[17]。在胃癌、食管癌、肝癌、肺癌和结直肠癌等多种恶性肿瘤中,已有文献探讨白蛋白、血小板、C-反应蛋白(CRP)、淋巴细胞、中性粒细胞等系统性炎性反应



注:NPS为那不勒斯预后评分

图3 不同TNM分期状态下Siwert Ⅱ~Ⅲ型食管胃结合部腺癌患者NPS分组与总体生存(OS)和无病生存(DFS)生存曲线图 3A~3C.分别为TNM Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期NPS-0组、NPS-1组和NPS-2组患者的OS生存分析;3D~3F.分别为TNM Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期NPS-0组、NPS-1组和NPS-2组患者的DFS生存分析



AUC值	1年 OS	2年 OS	3年 OS
NPS	0.692 (Ref.)	0.685 (Ref.)	0.675 (Ref.)
SIS	0.681 (*P*>0.05)	0.671 (*P*>0.05)	0.662 (*P*>0.05)
PNI	0.583 (*P*<0.001)	0.581 (*P*<0.001)	0.577 (*P*<0.001)
COUNT	0.538 (*P*<0.001)	0.529 (*P*<0.001)	0.502 (*P*<0.001)

AUC值	1年 DFS	2年 DFS	3年 DFS
NPS	0.700 (Ref.)	0.684 (Ref.)	0.681 (Ref.)
SIS	0.684 (*P*>0.05)	0.654 (*P*>0.05)	0.623 (*P*>0.05)
PNI	0.542 (*P*<0.001)	0.575 (*P*<0.001)	0.564 (*P*<0.001)
COUNT	0.502 (*P*<0.001)	0.529 (*P*<0.001)	0.523 (*P*<0.001)

图 4　t-ROC 曲线比较那不勒斯预后评分系统（NPS）与全身炎性反应评分（SIS）、营养控制状态（CONUT）和预后营养指数（PNI）对预后的预测价值及其上述 4 个指标在 1 年、2 年及 3 年时间依赖的曲线下面积（AUC）值　4A. 总体生存率（OS）；4B. 无病生存率（DFS）

指标及其组合比值（如 NLR、LMR、PLR 等）作为生物标志物预测预后的价值[6-7,11,14]。血浆白蛋白由肝脏合成，但其消耗受到促炎因子的调节，白蛋白水平降低不仅仅反映出肝脏合成功能不足，更暗示机体防御功能下降[18]。淋巴细胞参与肿瘤免疫监视，发挥抑制肿瘤细胞生长、迁移和侵袭的作用。单核细胞具有促进肿瘤细胞侵袭的作用等。肿瘤中升高的中性粒细胞可以抑制细胞毒性 $CD8^+$T 细胞从而促进肿瘤进展或复发。高 CRP 与患者预后差有关，但单一的炎性反应指标可能受到机体营养状态影响出现一定的偏差，因此多种炎性反应-营养指标联合用于预测的价值开始受到关注[19]。

其中，NPS 评分包括血清白蛋白浓度、总胆固醇水平、NLR 与 LMR 比值，是一个基于多种炎性反应指标和营养指标计算所得的新型评分系统，其预测预后的价值已在胰腺癌、结直肠癌和骨肉瘤等中进行研究[8-9,18]。本研究表明，NPS 评分越高，AEG 患者的 OS 和 DFS 越差，尤其与Ⅲ期患者关联度更高。Ⅰ期和Ⅱ期 AEG 患者 NPS 评分和预后差异无统计学意义的原因，可能与该部分患者肿瘤负荷小、病期早，根治术后可获得较好的预后有关。SIS 评分包括血浆白蛋白水平和 LMR，本研究中 SIS 同样与 OS 和 DFS 相关，但是预测效能低于 NPS。CONUT 评分根据血清白蛋白浓度、总胆固醇水平、绝对淋巴细胞计数计算所得，有研究表明 CONUT 可以作为胃癌营养状态评估指标且与预后有关[15]。本研究中 CONUT 虽然是影响 OS 的独立预后因素，但是多因素分析中 CONUT 与 DFS 未见差异有统计学意义。PNI=血清白蛋白值（g/L）+5×外周血淋巴细胞总数（$\times10^9$/L），反映机体的免疫和营养状态，也与胃癌的预后相关[12]。本研究中 PNI 与 OS 和 DFS 的关系差异未见统计学意义。本文首次在 AEG 中比较四个评分系统 NPS、SIS、CONUT 和 PNI 对预后的预测价值，且表明 NPS 优于其余 3 个。

本研究结果表明，炎性反应控制和营养支持可能会改善癌症患者的预后。此外，术前识别患者状态可以在临床实践中有多种用途，包括预后分层和治疗等。另外，本研究局限性包括：（1）本研究是一项回顾性研究仅纳入 221 例患者，样本量较小；（2）患者的复发部位等信息不全，未纳入进一步统计分析。后续会进一步开展前瞻性单中心研究进一步验证研究结论，进而开展多中心研究。

综上所述，NPS 与年龄和 TNM 分期相关，是可切除 Siewert Ⅱ～Ⅲ型 AEG 的独立预后因素，在预测生存方面优于 SIS、CONUT 和 PNI 等评分系统。NPS 评分越高患者的分期越晚，DFS 和 OS 亦越差，NPS 评分是一个适用于可切除 AEG 患者的预后评

估指标，本研究结论需要大样本的回顾性或前瞻性研究去进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 金鹏、梁寒、张汝鹏负责研究设计、文章撰写、修改和审核；金鹏、刘洪敏负责数据收集和分析；马刚、刘勇、柯彬负责文献查阅和提供论文修改指导意见

参 考 文 献

[1] Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer[J]. Gastroenterology, 2020, 159(1): 335-349. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.068.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[3] Hölscher AH, Law S. Esophagogastric junction adenocarcinomas: individualization of resection with special considerations for Siewert type II, and Nishi types EG, E=G and GE cancers[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(1): 3-9. DOI: 10.1007/s10120-019-01022-x.

[4] Ichihara S, Uedo N, Gotoda T. Considering the esophagogastric junction as a 'zone'[J]. Dig Endosc, 2017, 29 suppl 2:S3-S10. DOI: 10.1111/den.12792.

[5] Kim EY, Lee JW, Yoo HM, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio: Which is better as a prognostic factor in gastric cancer?[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(13): 4363-4370. DOI: 10.1245/s10434-015-4518-z.

[6] Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(2): 646-654. DOI: 10.1245/s10434-015-4869-5.

[7] Espinosa E, Feliu J, Zamora P, et al. Serum albumin and other prognostic factors related to response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 1995, 12(1-2): 67-76. DOI: 10.1016/0169-5002(95)00407-r.

[8] Galizia G, Lieto E, Auricchio A, et al. Naples prognostic score, based on nutritional and inflammatory status, is an independent predictor of long-term outcome in patients undergoing surgery for colorectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2017,60(12):1273-1284. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000961.

[9] Nakagawa N, Yamada S, Sonohara F, et al. Clinical implications of naples prognostic score in patients with resected pancreatic cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2020,27(3): 887-895. DOI: 10.1245/s10434-019-08047-7.

[10] Peng SM, Ren JJ, Yu N, et al. The prognostic value of the Naples prognostic score for patients with non-small-cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 5782. DOI: 10.1038/s41598-022-09888-1.

[11] Zhang H, Shang X, Ren P, et al. The predictive value of a preoperative systemic immune-inflammation index and prognostic nutritional index in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2): 1794-1802. DOI: 10.1002/jcp.27052.

[12] Yang Y, Gao P, Song Y, et al. The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: a meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2016,42(8):1176-1182. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.029.

[13] Sakurai K, Ohira M, Tamura T, et al. Predictive potential of preoperative nutritional status in long-term outcome projections for patients with gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(2): 525-533. DOI: 10.1245/s10434-015-4814-7.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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. DOI: 10.3322/caac.21388.

[17] Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(7): 1073-1081. DOI: 10.1093/carcin/bgp127.

[18] Yang Q, Chen T, Yao Z, et al. Prognostic value of pre-treatment Naples prognostic score (NPS) in patients with osteosarcoma[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 24. DOI: 10.1186/s12957-020-1789-z.

[19] 吴亮亮, 蔡明志, 王宝贵, 等. 术前炎性反应和营养指标对胃癌预后的预测价值及其模型构建[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023,26(7):680-688. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221018-00415.