

系统免疫炎症指数与肝细胞癌预后关系的研究

陈琛, 黄英*

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2023年1月1日; 录用日期: 2023年1月25日; 发布日期: 2023年2月3日

摘要

肝细胞癌是常见的恶性肿瘤相关死亡原因之一, 在我国发病率和死亡率都很高。炎症相关指标由于其易获取、无创和经济的原因, 在预测肝细胞癌预后方面的研究越来越多。本文通过文献回顾发现系统免疫炎症指数不仅仅作为反映全身炎症情况的指标, 还有望成为一种新型辅助检测手段, 在评估肝细胞癌患者治疗前后的预后情况, 协助制定治疗方案中均具有重要的临床意义。

关键词

系统免疫炎症指数, 肝细胞癌, 治疗, 预后

Study on the Relationship between Systemic Immune Inflammatory Index and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma

Chen Chen, Ying Huang*

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 1st, 2023; accepted: Jan. 25th, 2023; published: Feb. 3rd, 2023

Abstract

Hepatocellular carcinoma is one of the common causes of malignant tumor-related death, with high morbidity and mortality in China. There are more and more researches on predicting the prognosis of hepatocellular carcinoma because of its easily available, non-invasive and economic reasons. In this paper, through the review of the literature, it is found that the systemic immune inflammatory index is not only used as an index to reflect systemic inflammation, but also is ex-

*通讯作者。

pected to become a new auxiliary detection method to evaluate the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma before and after treatment and to assist in the formulation of treatment plans. It has important clinical significance.

Keywords

Systemic Immune-Inflammation Index, Hepatocellular Carcinoma, Treatment, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝癌是全世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 而肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的 75%~85% [1]。HCC 的治疗方法包括手术切除、介入、放化疗、免疫、靶向治疗及肝移植。根据患者的肿瘤分期有不同的治疗选择, 而不同的治疗方法作用于 HCC 的机制不同, 对患者的免疫和炎症状态影响也不相同。现阶段越来越多的研究表明炎症反应与 HCC 进展和患者生存密切相关[2]。既往基于全身炎症的预后评分, 如中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值等指标已被证实对肺癌、胃肠道肿瘤、膀胱癌等各类肿瘤预后有一定预测作用[3] [4]。系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)作为一种综合性的新型炎症指标, 整合了淋巴细胞、中性粒细胞和血小板计数, 较为全面的反映宿主炎症和免疫状态, 同样被证明是多种类型肿瘤的预后指标[5]。本文就 SII 在 HCC 预后中的研究进行综述, 为开展 SII 在 HCC 的临床应用提供参考。

2. SII 对 HCC 预后的作用机制

SII 是 Hu 等[6]由易获取的实验室指标提出的基于炎症和免疫预后评分指数, 通过对 HCC 根治性切除术后患者进行回顾性研究发现 SII 值 ≥ 330 的患者具有更高的肿瘤复发率和更短的生存期, 可以作为肝癌患者不良结局的预后指标。SII 计算公式为血小板计数 x 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数, 可通过上述指标在肿瘤中的作用来分析 SII 对 HCC 的作用机制。

中性粒细胞是白细胞的重要组成部分, 在机体中起着免疫防御、调节和组织损伤修复的作用, 在肿瘤相关炎症反应也有至关重要的作用。中性粒细胞可通过产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)发挥直接促肿瘤作用, ROS 具有诱导 DNA 氧化损伤和遗传不稳定的功能。在小鼠肝癌模型中表明中性粒细胞释放的 ROS 可导致肝细胞端粒 DNA 损伤, 促进 HCC 的发生[7]。ROS 还可作为信使, 通过 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路促进肿瘤生长[8]。中性粒细胞衍生的转化生长因子- $\beta 2$ 可在肝癌细胞中触发 miR-301b-3p 的表达, 增强其干细胞特性, 促进肿瘤细胞的侵袭和转移。血管异常增生可为肿瘤生长转移提供有利条件, 中性粒细胞促进粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)诱导的血管生成, 促血管生成的趋化物质如 CXCL1、CXCL2、CXCL5 和 IL-8 在肿瘤组织中显著上调。肝癌组织中的中性粒细胞通过产生 CCL2 和 CCL17, 趋化巨噬细胞和 Treg 细胞, 促进肿瘤生长[9]。中性粒细胞释放的基质金属蛋白酶 9 可促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子-2 产生, 导致肿瘤血管生成和肿瘤进展[10]。中性粒细胞上述作用途径有助于构建肿瘤侵袭、复发和转移的微环境。Lin 等[11]指出高水平的中性粒细胞与肝细胞癌患者的不良预后存在显著关联。

血小板作为凝血反应的激活物, 不仅参与止血和炎性反应, 还可以通过产生细胞因子、参与复杂的信号通路在肿瘤微环境中发挥重要作用。血小板释放如血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、VEGF、转化生长因子- β 等生长因子, 可以刺激恶性肿瘤细胞的增殖、黏附, 进而影响肿瘤的生长和转移[12]。在 HCC 中血小板及其衍生物肝细胞因子可促进肝再生, 而肝异常再生是肝纤维化和 HCC 发生的重要因素。血小板还可以促进肿瘤微环境中新生血管的生成, 通过释放 PDGF 促进造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的活化, 刺激新生血管生成。相关研究表明, 血小板产生的 PDGF β 是 HSC 活化的主要驱动因素, 且是肝硬化的关键启动因子[13]。在肿瘤微环境中, 血小板通过直接黏附于血管受损处或以外泌体形式分泌 5-羟色胺、血小板第四因子、TGF- β 等物质维持肿瘤血管内皮完整, 防止肿瘤组织缺血坏死。血小板还可以与循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)形成聚集体, 并且 CTC 能够在一种称为肿瘤细胞诱导的血小板聚集的过程中诱导血小板聚集。血小板在血液传播过程中与肿瘤细胞相互作用, 导致血小板活化和可溶性介质的释放, 从而改变肿瘤细胞和周围宿主细胞的表型。血小板还参与了 CTC 对内皮屏障的粘附以及 CTC 向组织内的转移, 从而促进了转移。CTC 诱导的血小板聚集导致储存在致密颗粒中的 ATP 释放。释放的 ATP 与 P2Y2 受体结合, 从而刺激癌细胞的浸润和转移扩散[14]。此外有研究表明抗血小板治疗可减弱肝脏的炎症并改善 HCC 患者预后, 阿司匹林等抗血小板药物可通过抑制血小板相关通路延缓肿瘤进展[15]。

淋巴细胞作为机体免疫功能的重要组成部分, 在肿瘤监测、抗肿瘤免疫反应中起重要作用。既往研究已证实淋巴细胞与多种恶性肿瘤预后密切相关[16] [17]。在 HCC 中, 免疫抑制细胞的增多和效应细胞的消耗是阻碍免疫治疗, 加快 HCC 病情进展的重要原因。肿瘤浸润淋巴细胞是实体肿瘤最重要的免疫成分, 被认为是宿主抗肿瘤反应的重要表现。相关研究已表明随着肝癌发生发展, 其中的肿瘤浸润淋巴细胞比例明显下降[7]。另外, 淋巴细胞同时会受中性粒细胞和血小板影响, 肿瘤相关炎症反应使得血小板和中性粒细胞数量增多, 血小板可在炎症反应中加速内皮细胞互相作用, 中性粒细胞可与循环中的肿瘤细胞相互作用, 减少淋巴细胞数量, 进而促进 HCC 的发展[18]。

基于上述机制, 中性粒细胞和血小板的增加可促进炎症因子释放, 加重炎症反应, 而淋巴细胞比例的下降导致机体免疫功能下降。因此, SII 水平升高表明了 HCC 患者机体非特异性炎症反应的增强和免疫反应的减弱, 往往预示着 HCC 的预后较差, 可用于预测 HCC 预后情况。

3. SII 与不同 HCC 治疗方式的预后关系

肝细胞癌的常见治疗方法包括手术切除、肝移植、消融治疗、TACE、放射治疗及药物治疗。具体治疗方案需根据患者肿瘤分期和自身基本情况进行个体化制定。HCC 的分期对诊疗至关重要, 我国应用最广泛的分期方案是根据患者一般情况、肝功能及肿瘤情况建立的中国肝癌分期方案(China liver cancer staging, CNLC)。SII 作为预测患者预后的指标, 既往已有相关研究[19]提出治疗前 SII 升高是 HCC 患者预后不良的标志。那么在 HCC 治疗后 SII 的变化是否对患者预后具有预测价值, 以下将从 HCC 常见的治疗方式进行阐述。

3.1. 手术治疗

HCC 的外科手术是其患者能够长期生存的重要治疗方式, 包括肝切除术和肝移植术。但因 HCC 早期发现率低, 而中晚期肝细胞癌单纯手术切除转移和复发率高, 因此部分患者的预后仍较差。在 CNLC 分期中, 肝功能良好的 Ia 期、Ib 期和 IIa 期首选手术切除。一项关于 SII 和 HCC 术后预后相关性的回顾性研究[20]指出 SII 水平和 HCC 分期、MVI 都是影响 HCC 病人术后早期复发和死亡率的独立危险因素, 高 SII 病人的术后复发率和死亡率均高于低 SII 病人。Fu 等[21]则通过对肝移植术的患者术前 SII 水平高

低和患者术后生存率进行对比, 得出移植术前 SII 升高患者的术后总生存期较差。由于临床中患者个体差异大, 即使属于同一阶段的患者生存率也不尽相同。所以对于患者的预后判断在术前和术后治疗中极为重要, 基于 SII 水平协助预测患者预后, 可以在一定程度上帮助患者进行术前危险程度分层, 在术后制定辅助治疗方案, 减少肿瘤复发及改善患者存活率。

3.2. 分子靶向治疗

2007 年索拉非尼的问世开启了 HCC 靶向治疗的时代, 靶向药物通过抑制血管内皮生长因子受体和血小板衍生生长因子受体来阻断肿瘤新生血管形成, 进而阻断细胞信号转导通路抑制肿瘤细胞增殖。目前我国常用的 HCC 靶向药物包括一线治疗方案中的索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼和二线药物瑞戈非尼、卡博替尼等。在靶向治疗疗效评估方面, 甲胎蛋白作为临床常用肝癌指标已被证实与索拉非尼治疗期间患者的临床结局相关[22]。除此之外, 其它的生物标志物尚未应用于临床。Andrea 等[23]研究中证实 SII 可以作为接受索拉非尼治疗的 HCC 患者 OS 的独立预测因子。在索拉非尼联合瑞戈非尼序贯治疗晚期 HCC 的研究中[24]发现高 SII 患者的 OS 显著低于低 SII 患者, SII 可联合 AFP 作为接受索拉非尼-瑞戈非尼序贯治疗的晚期患者预后指标。与 PLR 和 NLR 相比, SII 更能反映宿主的炎症和免疫状态, 具有更高的预测能力。因此, SII 在预测 HCC 靶向治疗疗效中存在很大的研究空间。

3.3. 免疫治疗

近些年来以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的免疫治疗已成为 HCC 中晚期患者重要治疗方法。相比于单一的分子靶向治疗, 在一线或二线治疗中联合使用 ICIs 可显著改善患者预后。免疫治疗常见药物有信迪利单抗、贝伐珠单抗、阿替利珠单抗等 PD-1/PD-L1 抑制剂, 其作用机制是通过阻断信号转导来恢复免疫细胞抗肿瘤活性。因 ICIs 在 HCC 治疗中的应用越来越广泛, 因此迫切需要相关的生物标志物能够预测其治疗疗效。一项接受化疗联合免疫治疗的晚期胃癌患者的前瞻性研究[25]表明 SII 和 PNI 评分与化疗疗效密切相关, 可以作为胃癌患者新辅助化疗后肿瘤反应的候选标志物。在结直肠癌预后的研究中也表明 SII 是接受贝伐珠单抗治疗患者不良结局的预测指标[26]。但现阶段在 HCC 的免疫治疗疗效中关于炎症指标的研究还较少, SII 能否应用于 HCC 免疫治疗预后的预测还需更多的临床研究。

4. SII 与其它炎性反应指标联合预测

4.1. C 反应蛋白/白蛋白比值

C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)是一种非特异性炎性蛋白, 其在机体受到感染或组织损伤时可急剧上升, 通常用于评估和监测感染性和非感染性疾病炎症反应的严重程度和临床疗效。近些年来各种研究[27]发现 CRP 在预测如肺癌、胰腺癌和肝细胞癌等预后方面也有一定价值。白蛋白(albumin, Alb)通常用于评估临床患者营养情况, 而肿瘤病人由于长期恶病质, 大多都存在低蛋白血症的情况。由 CRP 和 Alb 组成的 C 反应蛋白/白蛋白(c-reactive protein-to-albumin, CAR)最初用于评估脓毒血症患者预后[28]。随着深入的研究发现, CAR 在多种肿瘤中同样有预后价值[29]。在 HCC 中发现 CRP/Alb 比值升高与肿瘤进展和肝功能下降密切相关, 其预后能力与其它基于炎症的预后评分相当, 可以作为一项独立的预后标志物用于 HCC 的临床研究[30]。Zhang 等[31]发现高 SII 和高 CAR 水平均与食管癌不良 OS 显著相关, 且高 SII 与食管癌患者的晚期临床分期相关, 而高 SII 则往往表现出更深的肿瘤浸润。由于现阶段 CAR 联合 SII 预测在 HCC 中的研究仍较少, 两者是否能协同评估 HCC 患者预后情况, 辅助制定患者治疗方案仍需要更多的临床研究证实。

4.2. 预后营养指数

预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)最初是用于评估胃肠道手术患者术后营养状况和免疫状态, 现阶段根据 Alb 和淋巴细胞计数组成的 PNI 除了被用于评估各类癌症患者的免疫营养状况之外, 还被发现可作为癌症患者预后生物标志物, 协助评估患者预后[32]。Alb 是反映人体炎症和营养状态的指标之一, 也是评估肝功能的重要指标, 淋巴细胞作为 PNI 的另一重要参数, 体现了机体的抗肿瘤反应。Wang 等[33]回顾性分析了 202 例接受肝切除术的 HCC 患者的临床指标, 通过对患者 Alb、ALT、AST 及肿瘤直径等进行单因素和多因素分析发现 PNI 和 SII 可以预测 HCC 患者肝切除术后预后, 是其 OS 的独立危险因素。因此, PNI 和 SII 两者联合监测可更全面反映患者营养和免疫状态, 更准确地预测 HCC 患者预后。

5. 小结及展望

综上所述, SII 作为一种反映全身免疫炎症状态的综合性指标, 已经在多种研究中都表明对 HCC 患者不同的治疗方案有一定的预后预测作用, 其联合其它的免疫营养指标可在一定程度上提高 HCC 预后的临床预测价值。SII 有望作为未来 HCC 及其它恶性肿瘤预后及辅助判断疾病活动度的有效生物标志物。但现阶段仍然存在着 SII 具体预测临界值不确定的问题, 且 SII 是基于炎症和免疫的指标, 其它如全身感染、脓毒血症和风湿免疫相关疾病会影响免疫性反应细胞, 进而影响 SII 的准确度和稳定性。现阶段关于 SII 的研究也多集中在单一中心进行的小队列回顾性研究, 因此 SII 对 HCC 的影响及能否应用于临床还需要更多的前瞻性研究来协助证实。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Diakos, C.I., Charles, K.A., McMillan, D.C. and Clarke, S.J. (2014) Cancer-Related Inflammation and Treatment Effectiveness. *The Lancet Oncology*, **15**, e493-e503. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70263-3)
- [3] Hoshimoto, S., Hishinuma, S., Shirakawa, H., Tomikawa, M., Ozawa, I. and Ogata, Y. (2019) Association of Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Poor Outcome in Patients with Distal Cholangiocarcinoma. *Oncology*, **96**, 290-298. <https://doi.org/10.1159/000499050>
- [4] Kumamoto, Y., Kaizu, T., Tajima, H., Nishizawa, N., Ei, S., Igarashi, K. and Watanabe, M. (2018) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Postoperative Morbidity in Patients with Distal Cholangiocarcinoma. *Molecular and Clinical Oncology*, **9**, 362-368. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1698>
- [5] Yang, R., Chang, Q., Meng, X., Gao, N. and Wang, W. (2018) Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index in Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of Cancer*, **9**, 3295-3302. <https://doi.org/10.7150/jca.25691>
- [6] Hu, B., Yang, X.R., Xu, Y., Sun, Y.F., Sun, C., Guo, W., Zhang, X., Wang, W.M., Qiu, S.J., Zhou, J. and Fan, J. (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
- [7] Wilson, C.L., Jurk, D., Fullard, N., Banks, P., Page, A., Luli, S., Elsharkawy, A.M., Gieling, R.G., Chakraborty, J.B., Fox, C., Richardson, C., Callaghan, K., Blair, G.E., Fox, N., Lagnado, A., Passos, J.F., Moore, A.J., Smith, G.R., Tiniakos, D.G., Mann, J. and Mann, D.A. (2015) NFκB1 Is a Suppressor of Neutrophil-Driven Hepatocellular Carcinoma. *Nature Communications*, **6**, 6818. <https://doi.org/10.1038/ncomms7818>
- [8] Gupta, S.C., Hevia, D., Patchva, S., Park, B., Koh, W. and Aggarwal, B.B. (2012) Upsides and Downsides of Reactive Oxygen Species for Cancer: The Roles of Reactive Oxygen Species in Tumorigenesis, Prevention, and Therapy. *Antioxidants & Redox Signaling*, **16**, 1295-1322. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4414>
- [9] Chen, H., Zhou, X.H., Li, J.R., Zheng, T.H., Yao, F.B., Gao, B. and Xue, T.C. (2021) Neutrophils: Driving Inflammation during the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Letters*, **522**, 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.09.011>

- [10] Jaillon, S., Ponzetta, A., Di Mitri, D., Santoni, A., Bonecchi, R. and Mantovani, A. (2020) Neutrophil Diversity and Plasticity in Tumour Progression and Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 485-503. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0281-y>
- [11] Lin, S., Hu, S., Ran, Y. and Wu, F. (2021) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Translational Cancer Research*, **10**, 1667-1678. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-3237>
- [12] Heras, P., Hatzopoulos, A., Kritikos, N. and Kritikos, K. (2010) Platelet Count and Tumor Progression in Gastric Cancer Patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **45**, 1005-1006. <https://doi.org/10.3109/00365521003797221>
- [13] Jiang, X., Wang, J., Deng, X., Xiong, F., Zhang, S., Gong, Z., Li, X., Cao, K., Deng, H., He, Y., Liao, Q., Xiang, B., Zhou, M., Guo, C., Zeng, Z., Li, G., Li, X. and Xiong, W. (2020) The Role of Microenvironment in Tumor Angiogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, **39**, 204. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01709-5>
- [14] Anvari, S., Osei, E. and Maftoon, N. (2021) Interactions of Platelets with Circulating Tumor Cells Contribute to Cancer Metastasis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 15477. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94735-y>
- [15] 于潇, 武国兵, 张爱斌, 程晓龙, 刘敏, 胡泽楠, 陈兆峰. 血小板在肝细胞癌发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022(6): 1426-1430.
- [16] Ha, S.Y., Choi, S., Park, S., Kim, J.M., Choi, G.S., Joh, J.W. and Park, C.K. (2020) Prognostic Effect of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is Related with Tumor Necrosis and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Hepatocellular Carcinoma. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, **477**, 807-816. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02841-5>
- [17] Spector, M.E., Bellile, E., Amlani, L., Zarins, K., Smith, J., Brenner, J.C., Rozek, L., Nguyen, A., Thomas, D., McHugh, J.B., Taylor, J.M.G., Wolf, G.T. and University of Michigan Head and Neck SPORE Program (2019) Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, **145**, 1012-1019. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.2427>
- [18] Ocana, A., Nieto-Jiménez, C., Pandiella, A. and Templeton, A.J. (2017) Neutrophils in Cancer: Prognostic Role and Therapeutic Strategies. *Molecular Cancer*, **16**, 137. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0707-7>
- [19] Wang, B., Huang, Y. and Lin, T. (2020) Prognostic Impact of Elevated Pre-Treatment Systemic Immune-Inflammation Index (SII) in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e18571. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018571>
- [20] 王明弘, 江斌, 王健, 万云燕, 童泽辉, 潘浩. 系统免疫炎症指数与肝细胞癌切除术后预后相关性分析[J]. 腹部外科, 2022(1): 31-36+46.
- [21] Fu, H., Zheng, J., Cai, J., Zeng, K., Yao, J., Chen, L., Li, H., Zhang, J., Zhang, Y., Zhao, H. and Yang, Y. (2018) Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Hangzhou Criteria. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, **47**, 293-301. <https://doi.org/10.1159/000489807>
- [22] Iavarone, M., Cabibbo, G., Biolato, M., Della Corte, C., Maida, M., Barbara, M., Basso, M., Vavassori, S., Craxì, A., Grieco, A., Cammà, C. and Colombo, M. (2015) Predictors of Survival in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Permanently Discontinued Sorafenib. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **62**, 784-791. <https://doi.org/10.1002/hep.27729>
- [23] Casadei Gardini, A., Scarpi, E., Faloppi, L., Scartozzi, M., Silvestris, N., Santini, D., de Stefano, G., Marisi, G., Negri, F.V., Foschi, F.G., Valgiusti, M., Ercolani, G. and Frassinetti, G.L. (2016) Immune Inflammation Indicators and Implication for Immune Modulation Strategies in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Receiving Sorafenib. *Oncotarget*, **7**, 67142-67149. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11565>
- [24] Hong, Y.M., Yoon, K.T. and Cho, M. (2021) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Sequential Therapy with Sorafenib and Regorafenib in Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **21**, 569. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08124-9>
- [25] Ding, P., Guo, H., Sun, C., Yang, P., Kim, N.H., Tian, Y., Liu, Y., Liu, P., Li, Y. and Zhao, Q. (2022) Combined Systemic Immune-Inflammatory Index (SII) and Prognostic Nutritional Index (PNI) Predicts Chemotherapy Response and Prognosis in Locally Advanced Gastric Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy with PD-1 Antibody Sintilimab and XELOX: A Prospective Study. *BMC Gastroenterology*, **22**, 121. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02199-9>
- [26] Passardi, A., Scarpi, E., Cavanna, L., Dall'Agata, M., Tassinari, D., Leo, S., Bernardini, I., Gelsomino, F., Tamperi, S., Brandes, A.A., Tenti, E., Vespignani, R., Frassinetti, G.L., Amadori, D. and De Giorgi, U. (2016) Inflammatory Indexes as Predictors of Prognosis and Bevacizumab Efficacy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Oncotarget*, **7**,

33210-33219. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8901>

- [27] Shrotriya, S., Walsh, D., Bennani-Baiti, N., Thomas, S. and Lorton, C. (2015) C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review. *PLOS ONE*, **10**, e0143080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143080>
- [28] Fairclough, E., Cairns, E., Hamilton, J. and Kelly, C. (2009) Evaluation of a Modified Early Warning System for Acute Medical Admissions and Comparison with C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Patient Outcome. *Clinical Medicine (London, England)*, **9**, 30-33. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.9-1-30>
- [29] Liu, X., Sun, X., Liu, J., Kong, P., Chen, S., Zhan, Y. and Xu, D. (2015) Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Gastric Cancer. *Translational Oncology*, **8**, 339-345. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2015.06.006>
- [30] Kinoshita, A., Onoda, H., Imai, N., Iwaku, A., Oishi, M., Tanaka, K., Fushiya, N., Koike, K., Nishino, H. and Matsu-shima, M. (2015) The C-Reactive Protein/Albumin Ratio, a Novel Inflammation-Based Prognostic Score, Predicts Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 803-810. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4048-0>
- [31] Zhang, Y., Xiao, G. and Wang, R. (2019) Clinical Significance of Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio (CAR) in Patients with Esophageal Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Management and Research*, **11**, 4185-4200. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S190006>
- [32] Mirili, C., Yilmaz, A., Demirkan, S., Bilici, M. and Basol Tekin, S. (2019) Clinical Significance of Prognostic Nutritional Index (PNI) in Malignant Melanoma. *International Journal of Clinical Oncology*, **24**, 1301-1310. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01461-7>
- [33] Wang, D., Hu, X., Xiao, L., Long, G., Yao, L., Wang, Z. and Zhou, L. (2021) Prognostic Nutritional Index and Systemic Immune-Inflammation Index Predict the Prognosis of Patients with HCC. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, **25**, 421-427. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04492-7>