

外周血相关指标在直肠癌新辅助治疗中的临床应用价值

柳子宁, 于滨*

河北医科大学第四医院 普外二科, 河北 石家庄 050000

【摘要】 新辅助治疗包括新辅助放疗和新辅助免疫治疗,其在直肠癌的治疗中发挥着越来越大的作用。研究发现炎症在肿瘤的发生和发展中起到了重要的作用,外周血相关指标如外周的血细胞和衍生出的炎性标志物可以用于肿瘤的辅助诊断及预后的评价。现就外周血相关指标对直肠癌患者新辅助治疗的临床应用价值进行综述,从而发现可以预测直肠癌新辅助治疗结局的预测因素。

【关键词】 直肠癌; 新辅助治疗; 炎性标志物; 免疫治疗; 预后

Clinical application value of peripheral blood related indicators in neoadjuvant treatment of rectal cancer

Liu Zining, Yu Bin*

Second General Surgery, Hebei Medical University Fourth Affiliated Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

*Corresponding author: Yu Bin, E-mail: yubinsswe@163.com

【Abstract】 Neoadjuvant therapy, including neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant immunotherapy, is playing an increasing role in the treatment of rectal cancer. Studies have found that inflammation plays an important role in the occurrence and development of tumors. Peripheral blood related indicators such as peripheral blood cells and derived inflammatory markers can be used for auxiliary diagnosis of tumors and evaluation of prognosis. This article reviews the clinical application value of peripheral blood-related indicators in neoadjuvant therapy for rectal cancer patients, so as to discover the predictive factors that can predict the outcome of neoadjuvant therapy for rectal cancer.

【Key words】 Rectal cancer; Neoadjuvant therapy; Inflammatory markers; Immunity therapy; Prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的消化道恶性肿瘤之一,国际癌症研究机构的数据表明结直肠癌的发病率和死亡率已经是所有肿瘤中的第3位和第2位。其中直肠癌约占结直肠癌病例的30%,并且大约有50%的直肠癌患者在诊断时已经是局部晚期^[1]。众所周知,新辅助放疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)序贯直肠全系膜切除术在提高肿瘤局部控制率,提高保肛率和降低肿瘤分期方面有一定的优势^[2],是目前局部进展期直肠癌(local advanced rectal cancer, LARC)的首选治疗方案^[3]。除此之外,免疫治疗的出现也为恶性肿瘤的治疗提供了新的思路。因此,发现一个有价值的可以预测疗效和结局的指标,从而指导患者治疗方案的选择显得尤为重要。

近些年的研究发现血液中的相关指标如中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板等以及通过计算所得的炎性标志物如中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte

ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比值(platelet lymphocyte ratio, PLR)、预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)、系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)等与肿瘤的治疗反应密切相关。相较于其他检查而言,外周血常规检测具有便捷、经济、可操作性强等特点,临床应用价值更高^[4]。本文将对外周血相关指标在直肠癌新辅助治疗中的应用价值做一综述。

1 外周血细胞和炎性标志物与直肠癌

在肿瘤患者的外周血中,由于肿瘤相关基质的刺激和宿主的免疫反应,可能会导致某些血细胞及炎性标志物的升高,比如中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等。炎症反应产生的炎症介质和细胞效应因子可以促进细胞增殖、诱导血管生成、增加基因组的不稳定性,从而刺激肿瘤细胞发生侵袭和转移^[5]。肿瘤还可以通过调节和抑制人体的免疫系统导致肿瘤进展。因此,外周血相关指标对预测直肠癌放疗的疗效和结局有潜在价值。

*通信作者:于滨, E-mail: yubinsswe@163.com

1.1 中性粒细胞与直肠癌 中性粒细胞是参与人体的免疫应答和急性炎症反应的重要细胞,与肿瘤患者的全身炎症反应相关。肿瘤相关中性粒细胞(tumor associated neutrophils, TANs)是肿瘤微环境的重要组成部分,在肿瘤的进展中起着双向调控的作用。在肿瘤的早期阶段,TANs可以增强T细胞应答和细胞毒性作用来抑制肿瘤的发生。但随着肿瘤的发展,中性粒细胞增多导致中性粒细胞相关趋化因子水平上调,各种趋化因子引起DNA损伤^[6]和基因突变,诱导肿瘤细胞发生^[6-7]。另外,由于中性粒细胞增多产生的细胞因子和酸性环境能抑制T细胞和NK细胞的抗癌活性,并通过释放颗粒蛋白及促血管生成趋化因子等促进肿瘤血管化,引起转移^[8]。在一项随机Ⅲ期前瞻性试验中,Markus等^[9]发现在接受新辅助治疗的1236例直肠癌患者中,外周血中中性粒细胞的增多与不良的总生存(overall survival, OS)期和无病生存(disease-free survival, DFS)期有关。

1.2 淋巴细胞与直肠癌 淋巴细胞在肿瘤免疫中起着关键作用。外周血中的抗肿瘤淋巴细胞主要包括B细胞、T细胞和NK细胞,其中细胞毒性淋巴细胞在抗肿瘤免疫中最具价值。CD8⁺细胞毒性T细胞识别与MHC I分子结合的抗原,在对癌症的适应性免疫应答中起着核心作用,而CD4⁺T细胞作为辅助和调节性的T细胞,可以通过多种途径靶向或消除肿瘤细胞。Xiao等^[10]的研究发现,外周血中的淋巴细胞比率(即单位容积的血液中淋巴细胞在白细胞中所占的比例)≥20%的直肠癌患者在接受新辅助治疗后有更好的病理反应。最新的研究发现肿瘤中的T淋巴细胞可以通过趋化因子配体12(chemokine ligand 12, CXCL12)激活T细胞上的受体趋化因子受体(chemokine receptor 4, CXCR4),促进其迁出,而抑制CXCR4可以抑制T细胞迁出促进免疫治疗的效果^[11]。

近年来更多的研究关注点在肿瘤局部微环境中的淋巴细胞浸润方面。CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)联合淋巴细胞比率是新辅助治疗后直肠癌患者达到病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)的独立预测因子^[10]。Huang等^[12]的研究发现,CD8⁺TILs高密度的直肠癌患者经过新辅助治疗后发生pCR的概率较高,并且CD8⁺TILs与肿瘤出芽的组合预测患者的肿瘤退缩反应更加精准。因此,TILs与其他指标的联合预测作用在今后还有很大的发展前景。

1.3 单核细胞与直肠癌 单核细胞在肿瘤发生和转移中也发挥着重要的作用。在肿瘤微环境中,单核细胞可以分化为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs),通过消耗T细胞增殖所必需的代谢物和分泌抗炎因子来抑制T细胞介导的免疫反应,同时表达高水平的抑制性受体程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)的配

体抑制免疫应答^[13]。研究发现较高的单核细胞水平可能预示着较差的预后^[14],并且更容易发生转移。对于接受nCRT的直肠癌患者,治疗前较低的淋巴细胞单核细胞比值(lymphocyte monocyte ratio, LMR)往往预示着较差的病理反应^[15],这也从侧面证实了单核细胞的增多与nCRT后的不良结局有关。

1.4 血小板与直肠癌 研究发现肿瘤和宿主组织中血小板生成素等细胞因子导致血小板计数增加,进而促进肿瘤生长。血小板通过多种机制在肿瘤进展和转移中发挥着关键作用,包括促进上皮细胞向间质细胞的转化、保护癌细胞免受免疫监视、在微血管系统中协调癌细胞的生长和释放血管表皮生长因子、转化生长因子等诱导肿瘤新生血管形成^[16]。因此,血小板数目的增加与肿瘤相关非特异性炎症反应相关,是影响患者预后的一个不良因素。Belluco等^[17]从数据库中收集了965例接受新辅助放化疗的直肠癌患者,以血小板计数 300×10^9 为临界值分为高低两组,分析后发现血小板计数高的患者pCR率较低,并且5年的OS和DFS都较低。

2 外周血衍生的炎症标志物与直肠癌

除了外周血中的血细胞及炎症标志物,还有很多衍生的炎症标志物如NLR、PLR、PNI、SII等指标。它们结合了一种或两种外周血的相关指标,越来越多的研究表明其在直肠癌新辅助治疗中起到一定的预测和指导作用。

2.1 NLR与直肠癌 NLR是中性粒细胞与淋巴细胞的比值,NLR水平的升高与肿瘤的不良结局有关^[18]。研究发现高水平的NLR是直肠癌接受新辅助治疗后病理反应不良的预测因子,治疗前NLR值越高,患者新辅助治疗获得良好病理反应的概率越低^[19]。在生存预后方面,大量的研究表明高水平的NLR往往预示着较差的OS和DFS,并且大部分研究中的NLR临界值都集中在2.3~3.5之间^[1,20]。Huang等^[21]招募了102例在nCRT后达到pCR的LARC患者,并分析了NLR与患者生存和肿瘤复发的关系。结果表明高NLR(≥3.2)与肿瘤复发显著相关,并且是OS和DFS降低的预测因子。有一些研究者将关注点集中在新辅助治疗前后的NLR变化方面。Lai等^[22]分别对225例和96例局部晚期直肠癌患者的数据进行分析和验证,发现新辅助后的NLR变化率>21.5%的患者较难达到pCR。Liu等^[23]的研究发现新辅助治疗后NLR的降低对直肠癌患者达到完全缓解(complete response, CR)和部分缓解(partial response, PR)的疗效有一定的预测作用。

2.2 血小板淋巴细胞比值与直肠癌 PLR是血小板计数与淋巴细胞计数之比,由于血小板的升高和淋巴细胞的减少往往伴随着肿瘤的进展,研究发现较高的PLR与较差的肿瘤分化程度,更深的浸润深度和更高的复发率有关^[24]。因此,PLR可能是一个预测直肠癌患者治疗反应的一个潜在指标。Jia等^[25]的研究分析了145例接受新辅助化疗的

结直肠癌患者的临床资料,发现高水平的 PLR 与较低的临床缓解率相关,此外高水平的 PLR 往往还预示着较差的 OS 和 DFS。最近的研究发现,新辅助放疗期间 PLR 的变化是能否达到 pCR 的重要预测因素, Lee 等^[26]对比了新辅助治疗前、新辅助治疗中、新辅助治疗后的 PLR 值及其变化率,结果发现新辅助治疗中的 PLR 和新辅助治疗中 PLR 值的变化率是 pCR 的独立预测因素。

2.3 预后营养指数与直肠癌 PNI 是一种与白蛋白和淋巴细胞相关的指标,其计算方式为白蛋白水平(g/L) + 5×淋巴细胞计数($\times 10^9$)。有研究认为 PNI 的水平可影响肿瘤患者的预后^[27]。Wang 等^[28]分析了 273 例接受新辅助治疗的直肠癌患者的数据,发现新辅助治疗前 PNI ≥ 45 预示着患者拥有较好的放疗反应和较长的生存期。Okugawa 等^[29]对比了新辅助治疗前后的 PNI 水平后发现治疗前的低 PNI 是与短 OS 期和无进展生存 (progression free survival, PFS) 期显著相关,也是放疗反应不佳的独立因素。恶性肿瘤的患者常伴随有营养状态的降低,可能是因为肿瘤细胞引起的炎症反应会导致白蛋白的合成减少,降解增加,使机体的营养及免疫状态受到影响,并最终可能对预后产生负面效应^[30]。而机体的低白蛋白水平,可能会影响细胞的 DNA 复制和抗氧化,其降解产物还可作为加速肿瘤生长和增殖的营养来源^[31]。因此,PNI 作为白蛋白和淋巴细胞结合的炎性指标,对直肠癌的预测作用有很好的前景。

2.4 系统免疫炎症指数与直肠癌 SII 是由 Hu 等^[32]在 2014 年首次提出的一种客观全面地反映宿主炎症和免疫状态平衡的指标,其计算公式为中性粒细胞计数 \times 血小板计数/淋巴细胞计数。由于中性粒细胞、血小板和淋巴细胞对直肠癌的预测作用已经较为明确,因此组合计算得出的 SII 似乎更加精准。Emrah 等^[33]研究了 188 例接受 nCRT 的 LARC 患者的临床数据发现治疗前 SII 的水平可以独立预测患者的 pCR。另外,关于直肠癌患者的生存方面,Dong 等^[34]的荟萃分析显示高 SII 往往预示着结直肠癌患者不良的 OS 和 PFS。但是,该指标对 LARC 新辅助后的生存结局的预测作用还缺乏足够的证据,未来需要更多的研究完善和补充。

3 免疫治疗联合新辅助治疗与直肠癌

近年来,以 PD-1 及程序性细胞死亡配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 和 CTLA-4 等为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的出现让肿瘤免疫治疗开始在临床广泛应用。尤其是具有错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)或微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)特征的直肠癌患者可以在免疫治疗中明显获益。董子瑜等^[35]发现较低的李R、PLR 水平与结直肠癌术后转移患者抗 PD-L1 治疗后的较好的 PFS 有关。因此,越来越多的研究者开始探索免疫治疗在新辅助治疗中的益处。

研究发现新辅助免疫治疗(neoadjuvant immunotherapy,

nIT)可以在早期诱导 T 细胞的扩增,增强全身的免疫力,更好地靶向消灭肿瘤细胞和消除转移灶,提高 RO 切除率和病理缓解率,降低复发风险。Hu 等^[36]的研究发现单药特瑞普利单抗组的 17 例患者中有 11 例患者达到病理完全缓解,有 10 例患者出现了 1~2 级治疗不良事件,在中位随访时间 14.9 个月内均未出现肿瘤复发。不仅如此,ICIs 组合的新辅助免疫治疗也有一定的意义。NICHE 研究中,有 20 例 dMMR 患者接受了伊匹木单抗和纳武利尤单抗的联合治疗,并接受了手术治疗,所有的患者都观察到了病理缓解,12 例患者 pCR^[37]。

由于人体的抗肿瘤免疫机制的复杂性,大部分患者对单一的免疫治疗不敏感,联合治疗可能将成为提高免疫治疗疗效的重要手段。有研究表明 nCRT 调节了 LARC 的免疫相关特征,可能会增强对免疫治疗的反应性^[38]。一项多中心 II 期研究的结果表明,nCRT 与阿维单抗的联合使用进一步增加了治疗的反应性,可以使 pCR 率达到 23%^[39]。日本的一项研究比较了 MSS 组和 MSI-H 组的 LARC 患者接受纳武利尤单抗联合放疗的疗效差异。结果提示 MSS 组的 pCR 率可以达到 30%(11/37),MSI-H 组 pCR 率达到了 60%(3/5),并且不良事件都在可接受的范围^[40]。尽管联合治疗的效果显著,但放疗联合免疫治疗的选择时机、顺序、放疗分割方式和不良反应的处理、生物标志物的预测等都还需进一步探索。

4 展望

虽然 nCRT 在局部进展期直肠癌的治疗中不可或缺,但在治疗之前或治疗过程中如何筛选出对治疗敏感或耐药的患者人群,进而在治疗方案上做出适应性的调整成为一个重要问题。此外,nIT 的应用对于 dMMR/MSI-H 的患者在减少局部复发、提高 pCR 率等方面有一定的优势,但是还不能适用于大部分的直肠癌患者。因此,外周血中的相关标志物有操作创伤性较小,易于收集和储存,患者的依从性相对较高等优点,可进行大范围的推广。但患者的临床特征和不同炎症指标的临界值在不同的研究中有很大差异,而且单个指标的特异度和敏感度欠佳。虽然外周血相关指标存在一些局限性和不足,但为患者的整体治疗带来了新的思路,各项指标的联合应用可以对患者的治疗方案进行优化,进行更加精准的个体化治疗,可以让患者更好地从中获益。

参考文献

- [1] KE TM, LIN LC, HUANG CC, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predict poor survival in rectal cancer patients receiving neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy [J]. *Medicine*, 2020, 99(17): e19877.
- [2] 宋庆志,颜畅,李粤,等. 新辅助化疗对进展期胃癌手术的

- 安全性分析[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2022, 14(1): 71-79.
- [3] BENSON AB, VENOOK AP, AL-HAWARY MM, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Ne*, 2018, 16(7): 874-901.
- [4] 沈亦敏, 李金洲, 李元元, 等. 炎症与免疫指标对可切除性胃癌的预后价值 [J/CD]. 消化肿瘤杂志 (电子版), 2022, 14(4): 394-399.
- [5] YU LX, LING Y, WANG HY. Role of nonresolving inflammation in hepatocellular carcinoma development and progression[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2018, 2(1): 6.
- [6] BUI T M, BUTIN -ISRAELI V, WIESOLEK H L, et al. Neutrophils Alter DNA Repair Landscape to Impact Survival and Shape Distinct Therapeutic Phenotypes of Colorectal Cancer [J]. *Gastroenterol*, 2021, 161(1): 225-238.
- [7] XIONG S, DONG L, CHENG L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 173.
- [8] JAILLON S, PONZETTA A, DI MITRI D, et al. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(9): 485-503.
- [9] DIEFENHARDT M, HOFHEINZ R, MARTIN D, et al. Leukocytosis and neutrophilia as independent prognostic immunological biomarkers for clinical outcome in the CAO/ARO/AIO - 04 randomized phase 3 rectal cancer trial[J]. *Inter J Cancer*, 2019, 145(8): 2282-2291.
- [10] XIAO B, PENG J, ZHANG R, et al. Density of CD8 + lymphocytes in biopsy samples combined with the circulating lymphocyte ratio predicts pathologic complete response to chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2017,9: 701-708.
- [11] STEELE M M, JAISWAL A, DELCLAUX I, et al. T cell egress via lymphatic vessels is tuned by antigen encounter and limits tumor control[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(4): 664-675.
- [12] HUANG Y, LOU X, ZHU Y, et al. Local environment in biopsy better predict the pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): BSR20190003.
- [13] NOY R, POLLARD JW. Tumor-Associated Macrophages: From Mechanisms to Therapy[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 49-61.
- [14] WEN S, CHEN N, HU Y, et al. Elevated peripheral absolute monocyte count related to clinicopathological features and poor prognosis in solid tumors: Systematic review, meta - analysis, and meta-regression[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(5): 1690-1714.
- [15] LI A, HE K, GUO D, et al. Pretreatment blood biomarkers predict pathologic responses to neo-CRT in patients with locally advanced rectal cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(28): 3233-3242.
- [16] WOJTUKIEWICZ MZ, SIERKO E, HEMPEL D, et al. Platelets and cancer angiogenesis nexus[J]. *Cancer Metast Rev*, 2017, 36(2): 249-262.
- [17] BELLUCO C, FORLIN M, DELRIO P, et al. Elevated platelet count is a negative predictive and prognostic marker in locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation: a retrospective multi-institutional study on 965 patients [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1094.
- [18] HAMID HKS, DAVIS GN, TREJO-AVILA M, et al. Prognostic and predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio after curative rectal cancer resection: A systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Oncol*, 2021, 37: 101556.
- [19] BRAUN L H, BAUMANN D, ZWIRNER K, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Rectal Cancer—Novel Biomarker of Tumor Immunogenicity During Radiotherapy or Confounding Variable? [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2448.
- [20] ZHANG Y, LIU X, XU M, et al. Prognostic value of pretreatment systemic inflammatory markers in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8017.
- [21] HUANG C -M, HUANG MY, TSAI HL, et al. Pretreatment Neutrophil -to -Lymphocyte Ratio Associated with Tumor Recurrence and Survival in Patients Achieving a Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(18): 4589.
- [22] LAI S, HUANG L, LUO S, et al. Systemic inflammatory indices predict tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3): 2763-2770.
- [23] LIU M, FENG Y, ZHANG Y, et al. Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio on Predicting Responsiveness to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer Patients [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1-7.
- [24] TAN D, FU Y, SU Q, et al. Prognostic role of platelet -lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2016, 95(24): e3837.
- [25] JIA W, YUAN L, NI H, et al. Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Neutrophil -to -Lymphocyte Ratio, and Lymphocyte -to -White Blood Cell Ratio in Colorectal Cancer Patients Who Received Neoadjuvant Chemotherapy [J]. *Technol Cancer Res Treatment*, 2021, 20: 153303382110342.
- [26] LEE JH, SONG C, KANG SB, et al. Predicting Pathological Complete Regression with Haematological Markers During Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(12): 6905-6910.
- [27] SUN G, LI Y, PENG Y, et al. Impact of the preoperative prognostic nutritional index on postoperative and survival outcomes in colorectal cancer patients who underwent primary tumor resection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(4): 681-689.
- [28] WANG Y, CHEN L, ZHANG B, et al. Pretreatment Inflammatory -Nutritional Biomarkers Predict Responses to Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Survival in Locally

- Advanced Rectal Cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 639909.
- [29] OKUGAWA Y, TOIYAMA Y, OKI S, et al. Feasibility of Assessing Prognostic Nutrition Index in Patients With Rectal Cancer Who Receive Preoperative Chemoradiotherapy[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(6): 998-1007.
- [30] CHIANG JM, CHANG CJ, JIANG SF, et al. Pre-operative serum albumin level substantially predicts post-operative morbidity and mortality among patients with colorectal cancer who undergo elective colectomy [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017, 26(2): e12403.
- [31] KRATZ F. Albumin as a drug carrier: Design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2008, 132(3): 171-183.
- [32] 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.
- [33] EMRAH E. Systemic Immune -inflammation Index (SII) Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 31(4): 399-404.
- [34] DONG M, SHI Y, YANG J, et al. Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune -inflammation index in colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 175883592093742.
- [35] 董子瑜, 汪超. 炎症标记物对结直肠癌术后转移患者抗PD-L1免疫治疗效果的预测作用分析 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(1): 56-60.
- [36] HU H, KANG L, ZHANG J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1): 38-48.
- [37] CHALABI M, FANCHI LF, DIJKSTRA KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers [J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 566-576.
- [38] SEO I, LEE HW, BYUN SJ, et al. Neoadjuvant chemoradiation alters biomarkers of anticancer immunotherapy responses in locally advanced rectal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e001610.
- [39] SALVATORE L, BENSI M, CORALLO S, et al. Phase II study of preoperative (PREOP) chemoradiotherapy (CTRT) plus avelumab (AVE) in patients (PTS) with locally advanced rectal cancer (LARC): The AVANA study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 3511.
- [40] YUKI S, BANDO H, TSUKADA Y, et al. Short-term results of VOLTAGE-A: Nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer (EPOC1504) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(suppl3): S230-S231.

·读者·作者·编者·

本刊最新出版发行情况说明

《消化肿瘤杂志(电子版)》(ISSN 1674-7402, CN 11-9301/R)是国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的消化肿瘤专业电子学术期刊。本刊目前为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),被《中国核心期刊(遴选)数据库》《中国学术期刊网络出版总库》《中文科技期刊数据库》全文收录。本刊旨在为广大医务工作者提供了一个优秀的专业论文发表和交流平台。本刊出版发行量大、覆盖范围广,在国内具有一定的影响力。欢迎各位同仁向本刊投稿,同时欢迎订阅。