DOI:10.16016/j.1000-5404.202008047

中性粒细胞-淋巴细胞比值对食管鳞状细胞癌术前新辅助放化疗效果的预测价值

熊 凯,肖 何,郑继军,谢 伟,叶云飞,王 阁 400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院肿瘤中心

[**摘要**] **目的** 探究中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)在预测食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)术前新辅助放化疗效果中的价值。**方法** 选择本中心2016年1月至2020年6月行术前新辅助放化疗ESCC患者104例,收集行新辅助放化疗前3 d的血常规检验结果,主要包括:中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数,并计算NLR、血小板-淋巴细胞比值(platelet lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞-单核细胞比值(lymphocyte monocyte ratio, LMR)。利用新辅助治疗前后碘水造影、胸部增强CT记录判断肿瘤退缩等级,并对所有患者的生存状况进行随访。采用Mann-Whitney *U*检验分析组间连续变量差异。受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析NLR对新辅助缓解预测效能和最佳截断值。χ^2检验分析不同组间临床特征构成比差异。Logistic回归分析新辅助缓解独立预测因素。Cox回归分析总生存(overall survival, OS)独立预后因素。**结果** 新辅助放化疗后达到完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD)的患者分别有0例、38例、54例和12例。治疗前血液NLR是ESCC新辅助放化疗缓解的独立预测因素(*OR*=0.404,95% *CI*: 0.208~0.787, *P*=0.008)。ROC曲线分析显示NLR对新辅助放化疗后达到缓解有中等预测效能(AUC=0.737, 95% *CI*: 0.631~0.844, *P*<0.001)。根据Youden指数得出最佳截断值为2.77,对应敏感度和特异性分别为0.712和0.737。多因素Cox回归表明只有新辅助治疗后行手术治疗是OS独立预后因素(*HR*=0.258, 95% *CI*: 0.068~0.983, *P*=0.047)。**结论** 新辅助治疗前ESCC患者血液NLR可能作为治疗后临床缓解情况的独立预测指标,但可能不适用于OS的预测。

[**关键词**] 中性粒细胞-淋巴细胞比值;食管鳞状细胞癌;新辅助放化疗;缓解情况
[**中图法分类号**] R181.32; R446.113; R735.1 [**文献标志码**] A

Predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio in preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma

XIONG Kai, XIAO He, ZHENG Jijun, XIE Wei, YE Yunfei, WANG Ge Department of Cancer Center, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the value of neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in predicting the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** Clinical data of 104 patients (92 males and 12 females) with esophageal squamous cell carcinoma undergoing preoperative neoadjuvant therapy in our center from January 2016 to June 2020 were collected and analyzed. Blood routine test was carried out in 3 d before neoadjuvant chemoradiotherapy, including neutrophil count, lymphocyte count, monocyte count and platelet count. Then NLR, platelet lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte monocyte ratio (LMR) were calculated respectively. Iodine water radiography and chest enhanced CT scanning were carried out before and after neoadjuvant treatment, so as to determine the regression grade of tumor. The survival status of all patients was followed up for 4~53 months. Mann Whitney *U* test was used to analyze the difference of continuous variables between groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve

[**通信作者**] 王 阁,E-mail:wangge70@hotmail.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

was applied to evaluate the predictive effect and the best cut-off value of NLR. *Chi*-square test was performed to analyze the correlation between NLR and clinical characteristics. Logistic regression and Cox regression analyses were adopted respectively to investigate the independent predictors of neoadjuvant remission as well as the independent prognostic factors of overall survival (OS). **Results** Among the 104 enrolled patients, there were 0, 38, 54 and 12 cases who achieved complete remission (CR), partial remission (PR), stable disease (SD) and progression disease (PD) criteria respectively after neoadjuvant therapy. NLR before treatment was revealed to be an independent predictor of neoadjuvant chemoradiotherapy remission ($OR=0.404$, 95% *CI*: 0.208~0.787, $P=0.008$). ROC curve showed that NLR had a moderate predictive effect on neoadjuvant chemoradiotherapy remission (AUC=0.737, 95% *CI*: 0.631~0.844, $P<0.001$), and the optimal cut-off value was 2.77, with the corresponding sensitivity and specificity of 0.712 and 0.737, respectively. However, multivariate Cox regression analysis showed that only surgery following neoadjuvant therapy was an independent prognostic factor for OS ($HR=0.258$, 95% *CI*: 0.068~0.983, $P=0.047$). **Conclusion** NLR before treatment may be an independent predictor of clinical remission after neoadjuvant therapy for ESCC patients, but it may not be suitable for OS prediction.

[**Key words**] neutrophil lymphocyte ratio; esophageal squamous cell carcinoma; neoadjuvant chemoradiotherapy; remission

Corresponding author: WANG Ge, E-mail: wangge70@hotmail.com

食管癌是我国高发的恶性肿瘤,发病率和病死率分别位于第5位和第4位[1-2]。病理类型上,与西方国家不同,我国食管癌90%以上为鳞状细胞癌[3]。目前临床上治疗食管癌的方法主要包括手术治疗和放化疗等。对于局部进展期患者采用手术治疗难以彻底切除肿瘤,临床中常常在术前给予患者新辅助放化疗,从而提高患者术后生存时间,已成为标准治疗方式[4]。但对于不同的患者,新辅助放化疗效果依然存在明显差异,与疾病分期、年龄、机体免疫状态等均有关[5]。食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)术前新辅助放化疗效果的差异直接决定了手术是否进行以及手术效果,并对无复发生存期(recurrence free survival, RFS)和OS有影响[6]。因此,对于术前新辅助放化疗效果的预测显得尤为重要,临床中迫切需要找到预测生物标志物。许多证据表明,全身炎性反应为肿瘤细胞提供了合适的微环境,在肿瘤的进展、侵袭、转移等方面均发挥着重要作用[7-9]。反映全身炎性状态的指标包括C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、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)、淋巴细胞-单核细胞比值(lymphocyte monocyte ratio, LMR)等。临床中CRP、PCT、IL-6未推广常规检查,但NLR等可通过血常规获得,应用十分普遍,简便可行。研究显示,NLR在预测肿瘤患者新辅助治疗效果及预后中具有重要价值[10-11]。本研究旨在探讨NLR在预测ESCC新辅助放化疗临床缓解中的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择陆军军医大学大坪医院肿瘤中心2016年1月至2020年6月行术前新辅助治疗的ESCC患者104例,其中男性92例,女性12例;年龄38~81(63.59±8.22)岁;是否手术:术前新辅助治疗后患者选择手术40例,未选择手术64例;病灶部位:上段31例,中段48例,下段25例;疾病分期:T分期:T_2 13例,$T_{3\sim4}$ 91例;N分期:$N_{0\sim1}$ 89例,$N_{2\sim3}$ 15例;Ⅱ期24例,Ⅲ期66例,Ⅳ期14例。化疗方案:DP方案62例,TP方案11例,其他方案31例。纳入标准:①术前病理确诊为ESCC;②经临床医师评估,暂不予以手术治疗,拟行新辅助放化疗;③既往未接受过放化疗治疗;④无血液系统疾病者;⑤临床病例资料完整、随访资料齐全。排除标准:①无法完成新辅助放化疗治疗,且中途退出者;②具有血液系统、肝、脾等多器官功能障碍者;③同时患有其他类型的肿瘤或已发生远处转移者。本研究通过本院伦理委员会审查[医研伦审(2020)第91号]。

1.2 治疗方法

化疗方案:①DP方案:第1天静脉滴注多西他赛65~80 mg/m^2,第2天静脉滴注奈达铂60~80 mg/m^{2}或者洛铂30~35 mg/m^2。②TP方案:第1天静脉滴注紫杉醇160~175 mg/m^2,第2天静脉滴注奈达铂75~

85 mg/m^2 或者洛铂 30~35 mg/m^2。③其他方案:第 1 天静脉滴注多西他赛 65~75 mg/m^2,第 2 天静脉滴注奈达铂 75~80 mg/m^2,第 1~5 天静脉滴注替加氟 600~700 mg/m^2,1 次/d;或第 1 天静脉滴注卡瑞丽珠单抗 120 mg/m^2,白蛋白结合型紫杉醇 240 mg/m^2,第 2 天静脉滴注卡铂 250~270 mg/m^2;或第 1 天静脉滴注帕博丽珠单抗 60 mg/m^2,白蛋白结合型紫杉醇 240 mg/m^2,卡铂 200~220 mg/m^2。治疗周期为 2 周期,每周期间隔 21 d。放疗方案:41.4~50 Gy/20~24 次。

1.3 血常规及影像学资料采集

收集行新辅助治疗前 3 d 的血常规检验结果,主要包括:中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数,并计算 NLR、PLR、LMR 的值。利用新辅助治疗前后碘水造影、胸部增强 CT 记录病灶大小变化。

1.4 新辅助治疗临床缓解评价

采用 RECIST 实体瘤疗效评价标准 1.1[12] 对病灶新辅助放化疗治疗效果进行评价。完全缓解(complete remission, CR):目标病灶消失;部分缓解(partial remission, PR):病灶最长单径之和缩小≥30%;进展(progression disease, PD):病灶最长单径之和增加≥20%或出现新的病灶;稳定(stable disease, SD):病灶最长单径之和有缩小但未达到 PR 或增加但未达到 PD。

1.5 随访

对患者进行每 3 个月 1 次的电话随访,随访内容包括患者新辅助放化疗后病灶影像学复查结果以及总生存(overall survival, OS)时间。总生存时间为从确诊时间到死亡或最后 1 次随访时间(2020 年 6 月 30 日)。随访时间 4~53 个月,中位随访时间 15 个月。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。非正态分布数据以中位数 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验分析不同临床缓解情况 NLR 的差异,ROC 曲线分析评估 NLR 对新辅助放化疗缓解的预测效能,根据 Youden 指数确定最佳截断值,χ^2 检验分析新辅助治疗前 NLR 与临床特征的关系,Logistic 回归分析新辅助放化疗效果的独立预测因素。Cox 等比例风险模型分析 OS 的独立预后因素。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助治疗效果及生存状况统计

104 例患者治疗前 NLR 为 2.83(1.87,3.83),PLR 为 140.16(112.46,189.87),LMR 为 2.99(2.34,3.94)。新辅助放化疗临床缓解达到 CR、PR、SD 和 PD 分别有 0、38、54、12 例。104 例患者失访 7 例,因 ESCC 死亡 42 例,因其他疾病(窒息、脑梗、肺部感染等)死亡 4 例。新辅助放化疗前肿瘤最长径为 5.40(3.90,6.70)cm,新辅助放化疗后缩小为 3.30(2.80,4.40)cm。

2.2 新辅助放化疗效果影响因素的单因素和多因素 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归显示食管鳞癌 NLR、下段肿瘤与新辅助放化疗后到达缓解的概率显著相关。多因素分析发现,对性别、年龄、临床分期、PLR 和 LMR 等校正后,只有 NLR 是食管鳞癌新辅助放化疗临床缓解的独立预测因素:NLR 每增加一个单位达到缓解的概率下降 59.6%($OR=0.404$, 95% CI: 0.208~0.787, $P=0.008$,表 1)。

表 1 新辅助放化疗效果影响因素的单因素和多因素 Logistic 回归分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% *CI*	*P* 值	*OR*	95% *CI*	*P* 值
性别(男 *vs* 女)	0.783	(0.230~2.663)	0.695	0.652	(0.118~3.593)	0.624
年龄	0.995	(0.948~1.045)	0.856	1.026	(0.949~1.108)	0.519
T(T_{3-4} *vs* T_2)	0.443	(0.137~1.432)	0.174	0.510	(0.061~4.278)	0.535
N(N_{2-3} *vs* N_{0-1})	1.187	(0.387~3.640)	0.764	1.362	(0.272~6.816)	0.707
分期(Ⅲ *vs* Ⅱ)	0.833	(0.315~2.203)	0.731	0.635	(0.139~2.899)	0.558
分期(Ⅳ *vs* Ⅱ)	1.667	(0.439~6.329)	0.453	0.992	(0.181~5.429)	0.992
新辅助放化疗前肿瘤最长径	1.049	(0.856~1.285)	0.646	0.184	(0.007~4.865)	0.311
化疗方案(TP *vs* DP)	1.750	(0.477~6.426)	0.399	1.251	(0.218~7.166)	0.801
化疗方案(其他 *vs* DP)	1.517	(0.623~3.694)	0.359	0.756	(0.194~2.949)	0.687
肿瘤部位(中段 *vs* 上段)	2.285	(0.784~6.658)	0.130	2.533	(0.521~12.317)	0.249
肿瘤部位(下段 *vs* 上段)	6.250	(1.887~20.700)	0.003	8.919	(1.220~65.205)	0.051
NLR	0.505	(0.335~0.761)	0.001	0.404	(0.208~0.787)	0.008
PLR	0.995	(0.989~1.001)	0.085	1.002	(0.994~1.011)	0.589
LMR	1.075	(0.915~1.264)	0.378	0.902	(0.700~1.164)	0.429

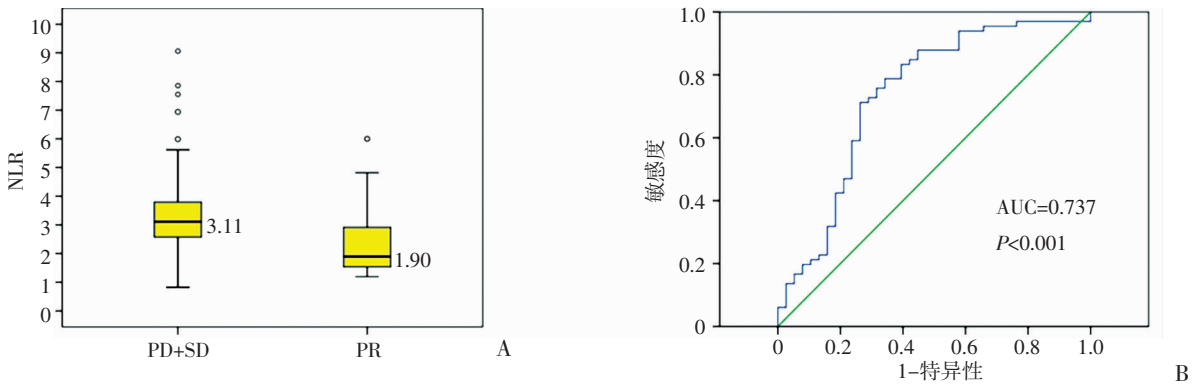


图 1 新辅助治疗前 NLR 在不同缓解组间的分布差异(A)和对应 ROC 曲线(B)

表 2 新辅助治疗前 NLR 与临床特征的关系 [n(%)]

临床特征	n	NLR<2.77	NLR≥2.77	χ^2 值	P 值
年龄/岁				0.015	0.903
≥64	56	25(53.2)	31(54.4)		
<64	48	22(46.8)	26(45.6)		
性别				0.946	0.331
男	92	40(85.1)	52(91.2)		
女	12	7(14.9)	5(8.8)		
分期				1.015	0.602
Ⅱ期	24	11(23.4)	13(22.8)		
Ⅲ期	66	28(59.6)	38(66.7)		
Ⅳ期	14	8(17)	6(10.5)		
肿瘤部位				1.002	0.606
上段	31	12(25.5)	19(33.3)		
中段	48	22(46.8)	26(45.6)		
下段	25	13(27.7)	12(21.1)		
新辅助放化疗前肿瘤最长径/cm				2.037	0.154
≥5.4	43	23(48.9)	20(35.1)		
<5.4	61	24(51.1)	37(64.9)		
新辅助放化疗后肿瘤最长径/cm				2.829	0.093
≥3.5	29	14(37.8)	15(22.4)		
<3.5	75	23(62.2)	52(77.6)		
缓解情况				19.625	<0.001
PR	38	28(59.6)	10(17.5)		
SD+PD	66	19(40.4)	47(82.5)		

2.3 治疗前 NLR 与临床特征及临床缓解的相关性

新辅助治疗临床缓解达到 PR 的患者 NLR[3.11(2.57,3.80)]明显高于缓解情况为 SD 和 PD 的患者[1.90(1.53,2.92),P<0.001,图 1A]。ROC 曲线分析显示 NLR 对新辅助放化疗后达到缓解有中等预测效能(AUC=0.737, 95% CI: 0.631~0.844, P<0.001,图 1B)。根据 Youden 指数得最佳截取值为 2.77,对应敏感度为 71.2%,特异性为 73.7%。新辅助治疗前 NLR 与患者年龄、性别、疾病分期、治疗前后肿瘤长度、肿瘤部位无显著相关性,但 NLR≥2.77 中临床缓解达到 PR 的患者所占比例显著低于 NLR<2.77,差异具有统计学意义(P<0.001,表 2)。

2.4 OS 相关影响因素的 Cox 回归分析

新辅助治疗后行手术治疗、肿瘤部位中段、新辅助治疗后达到部分缓解均显著降低死亡风险,此外,Ⅳ期患者相对于Ⅱ期患者死亡风险显著增加(表 3)。但是,多因素 Cox 分析表明只有新辅助放化疗后行手术治疗(HR=0.258, 95% CI: 0.068~0.983, P=0.047)是 OS 独立预后因素。

表 3 OS 相关影响因素的单因素 Cox 回归分析

因素	OS		
	HR	95%*CI*	*P* 值
性别(男 *vs* 女)	0.959	(0.437~2.194)	0.979
年龄	1.023	(0.985~1.062)	0.244
手术(是 *vs* 否)	0.360	(0.173~0.747)	0.006
肿瘤部位(中段 *vs* 上段)	0.485	(0.256~0.918)	0.026
肿瘤部位(下段 *vs* 上段)	0.492	(0.214~1.132)	0.095
分期(Ⅲ *vs* Ⅱ)	1.652	(0.800~4.155)	0.153
分期(Ⅳ *vs* Ⅱ)	3.247	(1.083~9.332)	0.035
新辅助放化疗前肿瘤最长径/cm	1.093	(0.946~1.263)	0.230
新辅助放化疗后肿瘤最长径/cm	1.238	(0.925~1.656)	0.151
化疗方案(TP *vs* DP)	0.470	(0.143~1.547)	0.214
化疗方案(其他 *vs* DP)	0.976	(0.515~1.850)	0.940
缓解情况(PR *vs* SD+PD)	0.504	(0.255~0.994)	0.048
NLR	1.062	(0.886~1.272)	0.518
PLR	1.001	(0.997~1.005)	0.526
LMR	0.984	(0.895~1.083)	0.747

3 讨论

以往研究显示,术前新辅助治疗可明显提高食管癌或胃食管交界癌的患者生存率,行术前新辅助治疗的中位生存时间及无复发生存时间明显高于单纯行手术治疗,R0 切除率高达 98.4%[4,13]。但是,ESCC 患者对新辅助放化疗应答存在明显异质性,与患者的年龄、是否存在基础疾病、治疗前全身的免疫状态等多种因素相关[5]。本研究通过对 ESCC 患者新辅助治疗前相关指标的单因素分析发现 NLR、肿瘤部位与新辅助治疗效果明显相关,但只有 NLR 为新辅助治疗临床缓解的独立预测因素。

全身炎性标志物已经逐渐成为多种肿瘤患者预后的生物标志物[14-15]。两项美国学者对于肝细胞癌预后因子的Ⅲ期临床试验显示,血液 NLR 高水平的患者预后明显较差[16]。本研究表明手术治疗是 ESCC 新辅助治疗后独立预后因素,但 NLR 与 ESCC 的预后(OS)无明显相关性,其原因可能在于患者新辅助治疗后对于后续治疗的不统一,对于选择手术治疗的患者预后明显较好,但对于后续继续采用放化疗维持的患者预后则不佳。由于研究纳入例数较少,对于后续治疗方式的亚组分析意义不大,因此未行亚组分析。另外,本研究纳入的患者随访时间较短,OS 与其最终的生存时间存在差异,可能导致 NLR 的预测效能降低。

机体炎性反应所产生的影响主要为炎性细胞分泌趋化因子导致系统性改变,促进中性粒细胞、血小板数量上调,淋巴细胞数量下调等[17]。由于炎性细胞与肿瘤细胞的相互作用,产生相应的趋化因子和炎性介质从而促进肿瘤血管生成,抑制细胞凋亡,导致肿瘤的生长、侵袭和转移[18]。近年来,有研究证实在许多类型肿瘤如结直肠癌、胰腺癌中,NLR、PLR 等可能是其新辅助放化疗效果的独立预测因素[19-20]。KIM 等[19]通过纳入 176 例行新辅助治疗的直肠癌患者,发现 NLR<2 的患者新辅助疗效达到临床缓解的概率明显增加(*OR*=2.49,95%*CI*:1.26~4.90,*P*=0.008)。HASEGAWA 等[20]发现 NLR<2.2 与 NLR≥2.2 的胰腺癌患者相比,新辅助治疗疗效更容易达到病理学缓解(*OR*=5.35,95%*CI*:1.21~38.03,*P*=0.026)。本研究中 NLR 的临界值为 2.77,达到临床缓解和未达到缓解的 NLR 中位数分别为 1.90 和 3.11,与以往研究结果较为相似。NLR 作为机体的炎性标志物,已经被证实是多种肿瘤的重要预后因子[21]。但 NLR 影响疗效及预后的机制尚不清楚。中性粒细胞作为骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)分化后的产物,可通过抑制 T 淋巴细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞活化从而抑制机体的免疫应答[22]。中性粒细胞在血液中可分泌肿瘤相关因子如白介素-6(interleukin-6, IL-6)、粒细胞集落刺激因子、肿瘤生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)以及促血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等,在肿瘤进展中发挥了重要作用[23]。另外,血液中性粒细胞可通过分泌大量的活性氧自由基,导致细胞 DNA 损伤和基因的不稳定,从而为肿瘤的生长、增殖和转移提供了良好的微环境[24]。本研究中 NLR 较高水平的患者较难达到临床缓解,其原因可能在于此类患者局部肿瘤微环境通过相关炎性介质和趋化因子刺激肿瘤血管生成,抑制 $CD8^+$T 淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞的抗肿瘤功能,从而促进肿瘤的生长、复发,使新辅助治疗较难达到临床缓解。以往研究显示,IL-1β 可参与调节缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)的稳定性,并诱导其表达。肿瘤微环境中 HIF-1α 丰度增高,可促进局部组织缺氧,进而影响肿瘤组织的放疗敏感性[25]。

本研究存在以下几点局限性:①本研究为回顾性研究且样本量较少,未利用发现集和验证集严格地统

计分析,需扩大样本量或进行前瞻性研究对预测效果进行证实;②根据 Youden 指数得出的 NLR 截断值,对应的灵敏度和特异性较低,需要联合其他生物标志物提高预测效能;③由于纳入患者年龄较大,NLR 可能会受到心脑血管疾病以及代谢相关疾病的影响。

ESCC 新辅助治疗前较高的 NLR 不利于达到临床缓解,且 NLR 可能不适合用于 OS 的预测,需大样本量或多中心、前瞻性研究对研究结果进行证实。

参考文献:

[1] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国食管癌发病状况与趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(9): 703-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.013.
ZUO T T, ZHENG R S, ZENG H M, *et al*. Incidence and trend analysis of esophageal cancer in China[J]. Chin J Oncol, 2016, 38(9): 703-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.013.

[2] 张思维, 郑荣寿, 左婷婷, 等. 中国食管癌死亡状况和生存分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(9): 709-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.014.
ZHANG S W, ZHENG R S, ZUO T T, *et al*. Mortality and survival analysis of esophageal cancer in China[J]. Chin J Oncol, 2016, 38(9): 709-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.014.

[3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, *et al*. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.

[4] SHAPIRO J, VAN LANSCHOT J J B, HULSHOF M C C M, *et al*. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(9): 1090-1098. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.

[5] ANVARI K, ALEDAVOOD S A, TOUSSI M S, *et al*. A clinical trial of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by resection for esophageal carcinoma[J]. J Res Med Sci, 2015, 20(8): 751-756. DOI: 10.4103/1735-1995.168377.

[6] LIN J W, HSU C P, YEH H L, *et al*. The impact of pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of esophagus [J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(1): 18-24. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.08.007.

[7] LI K J, XIA X F, SU M, *et al*. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with oesophageal cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1004. DOI: 10.1186/s12885-019-6157-4.

[8] LIN C Y, KWON H, RANGEL RIVERA G O, *et al*. Sex differences in using systemic inflammatory markers to prognosticate patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(10): 1176-1185. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-18-0408.

[9] MATEU-JIMENEZ M, CURULL V, PIJUAN L, *et al*. Systemic and tumor Th1 and Th2 inflammatory profile and macrophages in lung cancer: influence of underlying chronic respiratory disease[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(2): 235-248. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.09.137.

[10] DUDANI S, MARGINEAN H, TANG P A, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictive and prognostic markers in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 664. DOI: 10.1186/s12885-019-5892-x.

[11] 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. DOI: 10.2217/fon-2019-0389.

[12] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

[13] YANG H, LIU H, CHEN Y, *et al*. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase Ⅲ multicenter, randomized, open-label clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(27): 2796-2803. DOI: 10.1200/jco.2018.79.1483.

[14] 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.

[15] ETHIER J L, DESAUTELS D, TEMPLETON A, *et al*. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Breast Cancer Res, 2017, 19(1): 2. DOI: 10.1186/s13058-016-0794-1.

[16] BRUIX J, CHENG A L, MEINHARDT G, *et al*. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase Ⅲ studies [J]. J Hepatol, 2017, 67(5): 999-1008. DOI: 10.

1016/j.jhep.2017.06.026.

[17] COFFELT S B, KERSTEN K, DOORNEBAL C W, *et al*. IL-17-producing γδ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis[J]. Nature, 2015, 522(7556): 345-348. DOI: 10.1038/nature14282.

[18] WANG S M, CHEN F Y, TANG L L. IL-32 promotes breast cancer cell growth and invasiveness[J]. Oncol Lett, 2015, 9(1): 305-307. DOI: 10.3892/ol.2014.2641.

[19] KIM T G, PARK W, KIM H, *et al*. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. Tumori, 2019, 105(5): 434-440. DOI: 10.1177/0300891618792476.

[20] HASEGAWA S, EGUCHI H, TOMOKUNI A, *et al*. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio as a predictive marker for pathological response to preoperative chemoradiotherapy in pancreatic cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 11(2): 1560-1566. DOI: 10.3892/ol.2015.4057.

[21] TEMPLETON A J, MCNAMARA M G, ŠERUGA B, *et al*. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(6): 1-11. DOI: 10.1093/jnci/dju124.

[22] ZHANG H, LI Z L, YE S B, *et al*. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T cell proliferation in human extranodal NK/T cell lymphoma: a novel prognostic indicator[J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64(12): 1587-1599. DOI: 10.1007/s00262-015-1765-6.

[23] VAN DER WINDT D J, SUD V, ZHANG H, *et al*. Neutrophil extracellular traps promote inflammation and development of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2018, 68(4): 1347-1360. DOI: 10.1002/hep.29914.

[24] RICE C M, DAVIES L C, SUBLESKI J J, *et al*. Tumour-elicited neutrophils engage mitochondrial metabolism to circumvent nutrient limitations and maintain immune suppression[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5099. DOI: 10.1038/s41467-018-07505-2.

[25] JUNG Y J, ISAACS J S, LEE S, *et al*. IL-1β mediated up-regulation of HIF-lα via an NFkB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis[J]. FASEB J, 2003, 17(14): 1-22. DOI: 10.1096/fj.03-0329fje.

(收稿:2020-08-06;修回:2020-10-31)

(编辑 汪勤俭)