

# 中性粒细胞和淋巴细胞比值与头颈恶性肿瘤放疗过程中口腔黏膜炎的相关性

李 涛, 宋轶鹏\*

青岛大学附属烟台毓璜顶医院, 山东 烟台

收稿日期: 2023年1月9日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

## 摘 要

目的: 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对头颈部恶性肿瘤(HNC)放疗患者口腔黏膜炎(OM)的相关性。方法: 选取2020年6月至2021年1月在青岛大学附属烟台毓璜顶医院行放射治疗的31例HNC患者为研究对象, 依据受试者工作特征曲线(ROC)中NLR最佳截断值分为低NLR组及高NLR组。分别根据WHO标准和OMAS量表对患者OM进行评估, 将WHO分级为3级和4级的定义为严重OM。分析放疗前NLR水平与HNC患者放疗过程中OM之间的联系。结果: 依据ROC曲线, 放疗前NLR的最佳截取值为2.95。根据WHO标准和OMAS标准, 高NLR组患者出现严重OM的比例高于低NLR组, 且高NLR组的OMAS评分高于低NLR组(均 $P < 0.05$ )。在单因素分析中, NLR水平、临床分期、N分期与患者发生严重OM显著相关, logistic多因素回归分析表明影响患者发生严重OM的独立危险因素为NLR水平、N分期; NLR对HNC放疗患者严重OM的发生具有一定的诊断价值(均 $P < 0.05$ )。结论: NLR与HNC患者放疗过程中OM严重程度相关, 且对严重OM的发生具有一定的预测价值。

## 关键词

头颈部恶性肿瘤, 放疗, 口腔黏膜炎, 中性粒细胞与淋巴细胞比值

# Correlation between Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Oral Mucositis during Radiotherapy for Head and Neck Cancer

Tao Li, Yipeng Song\*

Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Jan. 9<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 15<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 李涛, 宋轶鹏. 中性粒细胞和淋巴细胞比值与头颈恶性肿瘤放疗过程中口腔黏膜炎的相关性[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1899-1905. DOI: 10.12677/acm.2023.132263

## Abstract

**Objective:** To investigate the correlation between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and oral mucositis (OM) in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer (HNC). **Methods:** A total of 31 HNC patients undergoing radiotherapy in Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University from June 2020 to January 2021 were enrolled. According to the optimal cut-off value of NLR in receiver operating characteristic curve (ROC), they were divided into low NLR group and high NLR group. Patients were evaluated for OM according to WHO criteria and OMAS scale, respectively, and those with WHO grading of grade 3 and 4 were defined as severe OM to analyze the association between pre-radiotherapy NLR levels and OM during radiotherapy in HNC patients. **Results:** The ROC indicated that the optimal intercept value of NLR before radiotherapy was 2.95. According to WHO criteria and OMAS criteria, the proportion of patients with severe OM was higher in the high NLR group than in the low NLR group, and the OMAS score was higher in the high NLR group than in the low NLR group (all  $P < 0.05$ ). In the univariate analysis, NLR level, clinical stage and N stage were significantly associated with the occurrence of severe OM in patients, and multivariate logistic regression analysis showed that the independent risk factors affecting the occurrence of severe OM in patients were NLR level and N stage; NLR had a diagnostic value for the occurrence of severe OM in HNC radiotherapy patients (all  $P < 0.05$ ).

## Keywords

Head and Neck Cancer, Radiotherapy, Oral Mucositis, Neutrophil to Lymphocyte Ratio

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

头颈部恶性肿瘤是世界第六大高发恶性肿瘤, 每年有超过 900,000 的新发病例和 370,000 的死亡病例 [1]。随着放射治疗技术的发展, 放疗已经成为头颈部恶性肿瘤治疗(head and neck cancer, HNC)的重要方法 [2] [3] [4]。然而, 在接受放疗的 HNC 患者中, 约 80% 的患者会出现口腔黏膜炎(oral mucositis, OM) [5], 造成患者生活质量和治疗效果的下降。从临床的角度来看, 寻找 OM 相关的高风险因素非常重要, 因为识别出有发生重度 OM 风险的患者将给予机会制定个体化治疗计划 [6]。作为体内炎症反应的标志物之一, 中性粒细胞 - 淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)已被证实在胰腺癌、胃癌、食道癌、下咽癌等恶性肿瘤中具有预后价值 [7] [8] [9] [10]。然而, 关于 NLR 与 HNC 放疗过程中 OM 的关系亟待进一步研究。

## 2. 资料及方法

### 2.1. 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2021 年 1 月期间在青岛大学附属烟台毓璜顶医院诊断为 HNC 并接受放疗或同步放化疗的患者 31 例。其中男性 27 例, 女性 4 例; 平均年龄( $57 \pm 10$ )岁。纳入标准: 1) 18 岁  $\leq$  年龄  $\leq$  85 岁; 2) 病理组织学确诊为头颈部鳞状细胞癌; 3) 拟行放疗或同步放化疗; 4) 临床资料完整。排除标准: 1) 严重的肝肾功能疾病; 2) 既往免疫疾病或合并其他恶性肿瘤病史; 3) 放疗前出现急性或慢性感染; 4) 既往接受过放化疗; 5) 存在口腔黏膜疾病或牙周疾病的患者。NLR 最佳截断值为 2.95, 低 NLR 组(NLR

< 2.95)为 17 例, 高 NLR 组( $NLR \geq 2.95$ )为 14 例。研究方案经医院伦理委员会通过, 所有入组患者均签署知情同意书。

## 2.2. 方法

### 2.2.1. 治疗方法

根据中国临床肿瘤学会(CSCO)指南 2020 版[11], HNC 患者接受调强放射治疗(伴或不伴同步化疗)。放射治疗由医疗直线加速器(Varian, USA)实施, 每周 5 次, 共 30 或 33 次, 累计剂量在 66 至 72 Gy 之间。同步化疗方案为每 3 周 1 次顺铂静脉输液治疗( $100 \text{ mg/m}^2$ )。

### 2.2.2. 观察指标

患者放疗前 1 天或放疗前当天清晨, 于空腹状态抽取肘静脉血, 根据血常规结果记录中性粒细胞绝对值和淋巴细胞绝对值, 计算 NLR。

采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)标准[12]和口腔黏膜炎评估量表(Oral Mucositis Assessment Scale, OMAS) [13]分别对放疗结束时的 OM 进行评估。WHO 标准根据口腔疼痛、红斑、溃疡和进食能力将 OM 分为 0~4 级: 0 级, 无红斑、疼痛等黏膜炎初期症状; 1 级, 红斑, 伴有疼痛感; 2 级, 溃疡, 能吃固体食物; 3 级, 溃疡, 需要流质饮食; 4 级, 溃疡, 无法进食。3 级和 4 级黏膜炎被定义为重度 OM (severe OM, SOM), 3 级以下被定义为非重度 OM (non-severe OM, NSOM) [12]。OMAS 量表根据 9 个不同口腔部位的黏膜炎大小和严重程度, 计算出各部位的 OM 评分(0~5 分), 最终得出一个 0~45 分的 OM 总分。

## 2.3. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行处理。计量资料以平均值  $\pm$  标准差或中位数(上四分位数, 下四分位数)来表示, 组间比较采用独立样本 t 检验或者 Wilcoxon Mann-Whitney 检验, 计数资料以 n(%)表示, 组间比较采用 Fisher 精确检验。通过 ROC 分析 NLR 预测 OM 严重程度的价值并确定最佳截断值。采用 logistics 回归进行单因素及多因素回归分析。P < 0.05 被认为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. NLR 与 OM 严重程度

以放疗前  $NLR = 2.95$  为界, 将 31 例患者分为高 NLR 组( $NLR \geq 2.95$ , 14 例)、低 NLR 组( $NLR < 2.95$ , 17 例)。根据 WHO 标准, 低 NLR 组有 70.59% 的患者出现轻中度黏膜炎, 29.41% 的患者出现重度黏膜炎; 高 NLR 组 7.14% 的患者出现轻中度黏膜炎, 92.86% 的患者出现重度 OM; 高 NLR 组出现严重 OM 的比例显著高于低 NLR 组( $P = 0.001$ )。放疗前高、低 NLR 组 OMAS 评分分别为 23.5 (15.7, 31.3)和 13.0 (4.5, 21.5), 两组间有显著性差异( $P < 0.001$ )。见表 1。

**Table 1.** Comparison of OM severity between the two groups

**表 1.** 低 NLR 组与高 NLR 组的 OM 严重程度比较

组别	n	WHO 标准		OMAS
		NSOM 组	SOM 组	
低 NLR	17	12 (70.6%)	5 (29.4%)	13.0 (4.5, 21.5)
高 NLR	14	1 (7.1%)	13 (92.9%)	23.5 (15.7, 31.3)
P 值		0.001 <sup>a</sup>		<0.001 <sup>b</sup>

注: <sup>a</sup>为 Fisher 精确检验, <sup>b</sup>为 Wilcoxon Mann-Whitney 检验。

### 3.2. NLR 水平与临床特征

将低 NLR 组与高 NLR 组的临床特征进行比较, 结果表明, 两组间的年龄、性别、吸烟史、肿瘤部位、TNM 分期的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**Table 2.** Comparison of clinical characteristics between low NLR group and high NLR group  
**表 2.** 低 NLR 组与高 NLR 组的临床特征比较

	项目	低 NLR 组 (n = 17)	高 NLR 组 (n = 14)	P 值
年龄	<57	7 (41.2%)	10 (64.3%)	0.285
	≥57	10 (58.8%)	4 (35.7%)	
性别	男	15 (88.2%)	12 (85.7)	1.000
	女	2 (11.8%)	2 (14.3)	
吸烟史	有	12 (70.6%)	8 (57.1%)	0.477
	无	5 (29.4%)	6 (42.9%)	
肿瘤部位	鼻咽、口咽、口腔	11 (64.7%)	11 (78.6%)	0.456
	喉	6 (35.3%)	3 (21.4%)	
临床分期	I~II 期	5 (29.4%)	3 (21.4%)	0.698
	III~IV 期	12 (70.6%)	11 (78.6%)	
T 分期	T1~2	10 (58.8%)	10 (64.3%)	0.707
	T3	7 (41.2%)	4 (35.7%)	
N 分期	N0	9 (52.9%)	4 (35.7%)	0.275
	N1~3	8 (47.1%)	10 (64.3%)	

### 3.3. 影响 OM 的相关因素分析

单因素分析结果显示, 放疗前 NLR 水平、临床分期、N 分期与放疗过程中严重 OM 的出现有相关性(均  $P < 0.05$ ), 年龄、性别、吸烟史、肿瘤部位、T 分期与严重 OM 的出现无相关性(均  $P > 0.05$ )。而多因素 logistic 回归分析表明影响 HNC 患者发生严重 OM 的独立危险因素为 NLR 水平、N 分期。见表 3、表 4。

**Table 3.** Univariate analysis for severe OM in HNC patients receiving radiotherapy  
**表 3.** HNC 放疗患者发生严重 OM 的单因素分析

	项目	P 值	OR 值	95%置信区间
年龄		0.110	0.983	0.867~1.015
性别	男 vs 女	0.727	1.455	0.177~11.937
吸烟史	有 vs 无	0.227	0.375	0.076~1.839
肿瘤部位	鼻咽、口咽、口腔 vs 喉部	0.084	4.286	0.822~22.337
临床分期	III~IV 期 vs I~II 期	0.039	6.857	1.100~42.758
T 分期	T3 vs T1~2	0.769	0.800	0.181~3.536
N 分期	N1~3 vs N0	0.002	16.667	2.785~99.744
NLR		0.022	2.387	1.135~5.021

**Table 4.** Multivariate analysis for severe OM in HNC patients receiving radiotherapy**表 4.** HNC 放疗患者发生严重 OM 的多因素分析

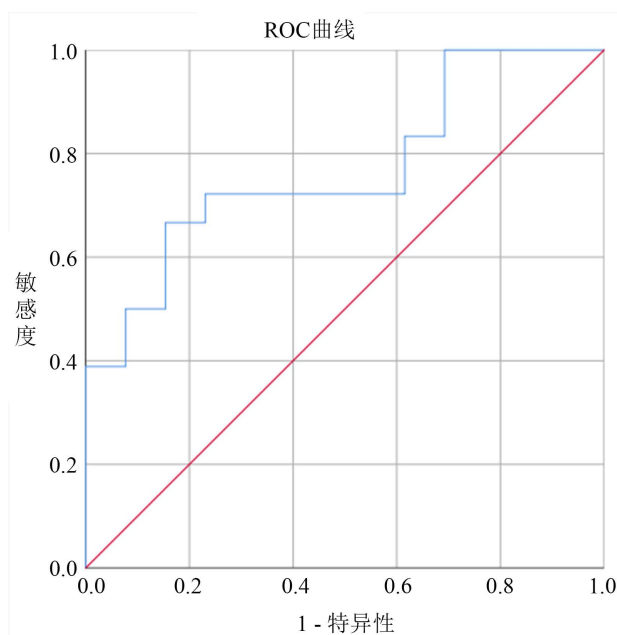
项目	P 值	OR 值	95%置信区间
临床分期 III~IV 期 vs I~II 期	0.778	1.629	0.054~48.771
N 分期 N1~3 vs N0	0.047	23.539	1.047~529.437
NLR	0.037	2.903	1.069~7.884

### 3.4. ROC 分析及 NLR 的预测价值

以放疗过程中严重 OM 的发生为终点, 将放疗前 NLR 设置为检测变量, 绘制 ROC 曲线。ROC 曲线中 NLR 的截取值为 2.95 (约登指数 = 0.513), 曲线下面积为 0.769 (95%CI: 0.603~0.936)。NLR 对 HNC 放疗过程中严重 OM 的出现具有一定的诊断价值( $P < 0.05$ )。见图 1、表 5。

**Table 5.** Predictive role of NLR for severe OM during radiotherapy for HNC**表 5.** NLR 对 HNC 放疗过程中严重 OM 的预测价值

指标	AUC	截断值	95% CI	敏感度	特异度	P 值
NLR	0.769	2.95	0.603~0.936	0.667	0.846	0.012

**Figure 1.** ROC curve**图 1.** ROC 曲线

## 4. 讨论

OM 是 HNC 放疗过程中常见的副反应之一, 主要的病理生理特征可分为五个阶段: 起始、初级反应、信号放大、溃疡以及最后的愈合阶段[14]。OM 不仅使患者感到痛苦, 影响进食, 严重的 OM 还会对治疗产生恐惧心理, 使患者对后续治疗失去信心, 甚至造成患者放弃治疗或更改治疗方案(11%~16%), 影响疗效[15]。放射性粘膜炎的预防性或治愈性治疗尚未建立, 基于阿片类药物的疼痛控制计划通常用于姑息治疗[16]。然而, 如果寻找出一个可以识别患者出现重度 OM 的高风险因素, 我们便可以提前对患者进

行干预, 从而预防或缓解粘膜炎。NLR 已被报道在多种恶性肿瘤中具有预后价值, 但是关于其与 HNC 放疗过程中 OM 的相关性有待进一步探索。

本研究通过 ROC 曲线来选取截断值, 放疗前 NLR 的截取值为 2.95。以截断值为界将放疗前 NLR 的表达分为高水平组和低水平组。高 NLR 组的严重 OM 的发生率及 OMAS 评分显著高于低 NLR 组, 而放疗前 NLR 水平与性别、年龄、吸烟史、肿瘤部位、T 分期、N 分期、临床分期等临床病理参数无关。多因素 logistic 回归分析表明, NLR 及 N 分期是严重粘膜炎的独立危险因素。Lee 等已证明, 放射性肺炎患者的治疗前 NLR 水平高于无症状患者[17]。他们还发现, 确认放射性肺炎时的 NLR 值可预测炎症进一步发展为症状形式[17]。OM 的发生主要是促炎细胞因子活化的结果[18]。NLR 是体内炎症反应的标志物之一, 高 NLR 值表明中性粒细胞增多, 可导致 TNF $\alpha$ 、MMP、IL-1 和 IL6 在炎症反应中过度刺激, 从而可能造成细胞凋亡和组织损伤的加剧[18]-[23]。这可以解释我们得到的结果。

此外, 在 ROC 分析中, 曲线下面积为 0.769 (95% CI: 0.603~0.936), 提示放疗前 NLR 具有较高的预测准确性。NLR 是临床中常见的指标, 广泛可用、廉价且易于解释。对接受放疗的 HNC 患者, 我们可以在放疗前对 NLR 进行检测, 以评估患者发生严重 OM 的风险, 为缓解或预防放疗过程中 OM 的发生发展提供了新思路。本研究应用 WHO 及 OMAS 两套评分系统对粘膜炎进行了评估, 相互验证, 使结果更可靠, 然而本研究为单中心研究, 且样本量小, 下一步需要扩大样本量, 进行多中心研究来论证。

## 5. 结论

综上所述, 放疗前 NLR 与 HNC 患者放疗过程中 OM 严重程度相关, 且对严重 OM 的发生具有一定的预测价值, 有助于放射性 OM 的临床预防和诊治。

## 参考文献

- [1] Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R.M., Barregard, L., Bhutta, Z.A., Brenner, H., *et al.* (2017) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, **3**, 524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
- [2] Huang, T.-L., Chien, C.-Y., Tsai, W.-L., Liao, K.-C., Chou, S.-Y., Lin, H.-C., *et al.* (2016) Long-Term Late Toxicities and Quality of Life for Survivors of Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Intensity-Modulated Radiotherapy versus Non-Intensity-Modulated Radiotherapy. *Head & Neck*, **38**, E1026-E1032. <https://doi.org/10.1002/hed.24150>
- [3] Song, T., Fang, M., Zhang, X.-B., Zhang, P., Xie, R.-F. and Wu, S.-X. (2015) Sustained Improvement of Quality Of life for Nasopharyngeal Carcinoma Treated by Intensity Modulated Radiation Therapy in Long-Term Survivors. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 5658-5666.
- [4] Peng, G., Wang, T., Yang, K.-Y., Zhang, S., Zhang, T., Li, Q., *et al.* (2012) A Prospective, Randomized Study Comparing Outcomes and Toxicities of Intensity-Modulated Radiotherapy vs. Conventional Two-Dimensional Radiotherapy for the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. *Radiotherapy & Oncology*, **104**, 286-293. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.08.013>
- [5] Trotti, A., Bellm, L.A., Epstein, J.B., Frame, D., Fuchs, H.J., Gwede, C.K., *et al.* (2003) Mucositis Incidence, Severity and Associated Outcomes in Patients with Head and Neck Cancer Receiving Radiotherapy with or without Chemotherapy: A Systematic Literature Review. *Radiotherapy & Oncology*, **66**, 253-262. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00404-8](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00404-8)
- [6] 原浩, 韦燕, 梁国栋. 鼻咽癌患者发生重度放射性口腔黏膜炎的危险因素分析[J]. 中国现代医药杂志, 2022, 24(7): 35-38.
- [7] 刘建辉, 罗妍, 陈晓, 徐向升, 周平. 放疗前中性粒细胞/淋巴细胞血小板/淋巴细胞预后营养指数及 CA19-9 与胰腺腺癌放疗后预后关系的分析[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(6): 289-293.
- [8] 汪庚明, 周燕, 孙谦, 丁建明, 周士祥, 陈蔓, 等. 局部晚期下咽癌患者放疗前 NLR 与 PLR 对预后的意义[J]. 中华全科医学, 2021, 19(5): 763-766.
- [9] 陈阳, 陈方, 施朕善, 王磊. 淋巴细胞与中性粒细胞比值对食管鳞癌患者同步放化疗疗效及预后判断的临床意



- 义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7): 1121-1124.
- [10] 颜玲玲, 吴坚芬, 顾彬彬, 叶丽萍. 血小板与淋巴细胞比值和中性粒细胞与淋巴细胞比值对早期胃癌诊断的预测价值[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(3): 163-170.
- [11] 健康时报网. 首部 CSCO 头颈部肿瘤诊疗指南发布[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(5): 628.
- [12] Peterson, D.E., Boers-Doets, C.B., Bensadoun, R.J. and Herrstedt, J. (2015) Management of Oral and Gastrointestinal Mucosal Injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Annals of Oncology*, **26**, V139-V151. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv202>
- [13] Sonis, S.T., Eilers, J.P., Epstein, J.B., LeVeque, F.G., Liggett Jr., W.H., Mulagha, M.T., *et al.* (1999) Validation of a New Scoring System for the Assessment of Clinical Trial Research of Oral Mucositis Induced by Radiation or Chemotherapy. *Cancer*, **85**, 2103-2113. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990515\)85:10<2103::AID-CNCR2>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990515)85:10<2103::AID-CNCR2>3.0.CO;2-0)
- [14] Sonis, S.T. (2009) Mucositis: The Impact, Biology and Therapeutic Opportunities of Oral Mucositis. *Oral Oncology*, **45**, 1015-1020. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.08.006>
- [15] Eilers, J. and Million, R. (2007) Prevention and Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, **23**, 201-212. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2007.05.005>
- [16] Zenda, S., Matsuura, K., Tachibana, H., Homma, A., Kirita, T., Monden, N., *et al.* (2011) Multicenter Phase II Study of an Opioid-Based Pain Control Program for Head and Neck Cancer Patients Receiving Chemoradiotherapy. *Radiotherapy & Oncology*, **101**, 410-414. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.09.016>
- [17] Lee, Y.H., Choi, H.-S., Jeong, H., Kang, K.M., Song, J.H., Lee, W.S., *et al.* (2018) Neutrophil-Lymphocyte Ratio and a Dosimetric Factor for Predicting Symptomatic Radiation Pneumonitis in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *The Clinical Respiratory Journal*, **12**, 1264-1273. <https://doi.org/10.1111/crj.12660>
- [18] Sonis, S.T. (2013) Oral Mucositis in Head and Neck Cancer: Risk, Biology, and Management. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **33**, e236-e240. [https://doi.org/10.14694/EdBook\\_AM.2013.33.e236](https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2013.33.e236)
- [19] Kang, M., Jeong, C.W., Kwak, C., Kim, H.H. and Ku, J.H. (2016) The Prognostic Significance of the Early Postoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Urothelial Carcinoma of the Bladder Undergoing Radical Cystectomy. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 335-342. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4708-8>
- [20] Han, S., Liu, Y., Li, Q., Li, Z., Hou, H. and Wu, A. (2015) Pre-Treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with Neutrophil and T-Cell Infiltration and Predicts Clinical Outcome in Patients with Glioblastoma. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 617. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1629-7>
- [21] Tham, T., Bardash, Y., Herman, S.W. and Costantino, P.D. (2018) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Indicator in Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Head & Neck*, **40**, 2546-2557. <https://doi.org/10.1002/hed.25324>
- [22] Motomura, T., Shirabe, K., Mano, Y., Muto, J., Toshima, T., Umemoto, Y., *et al.* (2013) Neutrophil-Lymphocyte Ratio Reflects Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation via Inflammatory Microenvironment. *Journal of Hepatology*, **58**, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.017>
- [23] Kantola, T., Klintrup, K., Väyrynen, J.P., Vornanen, J., Bloigu, R., Karhu, T., *et al.* (2012) Stage-Dependent Alterations of the Serum Cytokine Pattern in Colorectal Carcinoma. *British Journal of Cancer*, **107**, 1729-1736. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.456>