

# NLR、PLR、LMR及血清D-二聚体在肺癌免疫治疗疗效预测中的作用研究进展

马风云<sup>1</sup>, 肖泽民<sup>1\*</sup>, 董文<sup>2</sup>, 罗家顺<sup>1</sup>

<sup>1</sup>吉首大学医学院, 湖南 吉首

<sup>2</sup>中南大学湘雅医学院附属常德医院肿瘤科, 湖南 常德

收稿日期: 2024年4月13日; 录用日期: 2024年5月7日; 发布日期: 2024年5月14日

## 摘要

肺癌的治疗手段主要包括手术、化疗、放疗、靶向治疗以及免疫治疗, 随着精准治疗理念的提出, 免疫治疗在肺癌各个治疗线中均扮演着重要角色, 重塑了肺癌治疗格局, 实现了多种单药和联合治疗的多种用药模式。免疫治疗通过激活人体自身免疫系统来对抗肿瘤, 具有良好的安全性及耐受性, 已迅速成为现代肿瘤学的主要治疗手段之一, 以免疫检查点抑制剂(ICIs)为主的免疫治疗显著改善了非小细胞肺癌(NSCLC)患者的生存期, 然而, 仅有少数患者对单一疗法或联合疗法有反应, 并且部分患者获得了持久疗效的同时, 也承受免疫治疗带来的不良反应, 免疫检查点抑制剂相关不良反应的发生率为54%~76%, 尽管这些不良反应通常是轻微且可逆的, 但严重者甚至导致患者死亡, 例如免疫相关肺炎和免疫相关肝炎, 因此需及时治疗, 有些患者在治疗开始后数月才显现出生存获益, 部分患者甚至不能从免疫治疗中获益, 因此, 迫切需要寻找到灵敏、高效的生物标志物, 早期识别并预测患者使用免疫治疗的疗效, 避免不良反应的发生。目前运用最广泛的生物标志物是PD-L1, 但在晚期NSCLC中, 不同的免疫治疗药物对于PD-L1表达水平甚至判读标准存在差异, 且检测手段相对复杂及费用较高, 其次, 完善该检查涉及组织可及性, 临床上完善PD-L1检测的总体比例较低, 且既往有研究表明, PD-L1阴性表达的部分患者可从免疫治疗中获益, 而部分高表达患者不能从中获益, 这可能与肿瘤组织中PD-L1表达存在时空异质性有关, 目前不能算是完美的生物标志物, 尤其对于复治患者, 迫切需要更简便、快捷的检测手段, 帮助临床医生识别出优势人群, 为患者制定个体化治疗方案。目前, 关于血液学生物标志物的相关研究越来越多, 在本篇综述中, 旨在总结有关免疫检查点抑制剂疗效的预测和预后生物标志物的相关知识, 更好地服务于疾病。

## 关键词

肺癌, 免疫治疗, 血液生物标志物, 血浆D-二聚体

## The Progress of Research on the Roles of NLR, PLR, LMR, and Serum D-Dimer in Predicting the Efficacy of Immunotherapy for Lung Cancer

\*通讯作者。

**Fengyun Ma<sup>1</sup>, Zemin Xiao<sup>1\*</sup>, Wen Dong<sup>2</sup>, Jiashun Luo<sup>1</sup>**<sup>1</sup>School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan<sup>2</sup>Oncology Department, Changde Hospital, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changde HunanReceived: Apr. 13<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 7<sup>th</sup>, 2024; published: May 14<sup>th</sup>, 2024**Abstract**

The treatment of lung cancer mainly includes surgery, chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy, and immunotherapy. With the concept of precision treatment, immunotherapy plays an important role in various treatment regimens for lung cancer, reshaping the landscape of lung cancer treatment and achieving various single and combination therapy patterns. Immunotherapy activates the body's immune system to fight against tumors, and has good safety and tolerability. It has rapidly become one of the main treatment modalities in modern oncology. Immunotherapy, mainly immune checkpoint inhibitors (ICIs), has significantly improved the survival of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. However, only a few patients respond to monotherapy or combination therapy, and some patients experience prolonged beneficial effects while also enduring adverse reactions brought on by immunotherapy. The incidence of adverse reactions related to immune checkpoint inhibitors is 54% to 76%. Although these adverse reactions are usually mild and reversible, severe cases can even lead to patient death, such as immune-related pneumonitis and immune-related hepatitis. Therefore, timely treatment is necessary. Some patients only show survival benefits from treatment after several months, while some cannot benefit at all from immunotherapy. Hence, there is an urgent need to identify sensitive and efficient biomarkers to early recognize and predict the efficacy of immunotherapy and avoid the occurrence of adverse reactions. Currently, the most widely used biomarker is PD-L1, but in advanced NSCLC, different immunotherapeutic drugs have differences in the level of PD-L1 expression and even interpretation criteria. Moreover, the detection methods are relatively complex and costly. Furthermore, the availability of the tissue involved in the perfect examination is relatively low clinically. Prior studies have shown that some PD-L1-negative patients can benefit from immunotherapy while some high-expressing patients cannot. This may be related to the spatiotemporal heterogeneity of PD-L1 expression in tumor tissue, making it not a perfect biomarker. Especially for recurrent patients, a simpler, more rapid detection method is urgently needed to help clinical doctors identify the favorable population and develop individualized treatment plans for patients. Currently, there is an increasing amount of research on hematological biomarkers. This review aims to summarize the knowledge related to predictive and prognostic biomarkers of immune checkpoint inhibitor efficacy, providing better service for the disease.

**Keywords**

Lung Cancer, Immunotherapy, Blood Biomarkers, Plasma D-Dimer

Copyright © 2024 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**

在我国，肺癌是最常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率居高不下。肺癌的病理类型分为小细胞

肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),其中 NSCLC 是最常见的类型,约占肺癌的 80%~85%。NSCLC 的主要亚型包括腺癌(ADC,约占 40%~50%)和鳞状细胞癌(SqCC,约占 20%~30%) [1]。尽管肺癌早期检测技术不断进步,但大多数肺癌患者在确诊时已处于局部晚期或转移性疾病(III 期或 IV 期),或因身体原因,不能进行手术治疗。尤其是无驱动基因突变的鳞癌患者,因缺乏有效治疗策略而面临着更大的挑战 [2]。近年来的研究表明,免疫治疗已成为非小细胞肺癌治疗的重要手段,无论单药或联合化疗或抗血管生成治疗等其他治疗药物,已被证实可以延长 NSCLC 患者的生存期,改善预后。

免疫检查点抑制剂,如程序性细胞死亡受体 1/程序性细胞死亡配体 1 (PD-1/PD-L1)相关研究,已成为当前最热门的免疫治疗策略之一。然而,ICIs 仅对部分 NSCLC 患者有效,总体反应率约为 20%,且使用 ICIs 会降低人体的免疫耐受性,导致免疫相关不良反应(irAEs)的发生率高达 70%。目前常用于免疫治疗疗效预测的生物标志物包括 PD-L 表达水平、肿瘤突变负荷(TMB)、微卫星不稳定、肿瘤浸润 T 细胞含量等[3],但在临床工作中,上述指标在预测疗效方面均显示出一定的局限性,如其检测手段相对复杂,费用相对较高,存在肿瘤异质性以及不利于动态监测等问题,因此,寻找最合适的生物标志物将成为目前研究的热点之一。

与其他生物标志物相比,外周血标志物如 NLR、PLR、LMR 及血清 D-二聚体的获取更为便捷,且价格低、可重复性高[4]。因此,本文对 NLR、PLR、LMR 及血清 D-二聚体与肿瘤免疫治疗的研究进行综述,这有助于更全面地了解这些标志物在肿瘤免疫治疗中的临床意义。

炎症在肿瘤的发生和发展的各个阶段起着关键作用,它可能对肿瘤的免疫监视和治疗反应产生积极或消极的影响,同时,肿瘤的发展又可以促进血液中炎症细胞数量的变化,包括中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等,这些细胞参与调节机体的免疫系统,由于免疫治疗主要通过激活各种免疫细胞来发挥作用,因此炎症标志物可能成为 NSCLC 患者免疫治疗潜在的预后因素。外周血细胞的变化在一定程度上可以反映机体免疫状态的动态变化[5]。

## 2. 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)

### 2.1. NLR 与癌症预后相关性及截断值

中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)计算方法为外周血中性粒细胞绝对值与淋巴细胞绝对值的比值,NLR 被认为是一种炎症指标,其增高可能与肿瘤微环境的炎症反应有关,较高的 NLR 与免疫系统的抑制状态和肿瘤进展有关。NLR 升高反映了中性细胞的相对增高或淋巴细胞的相对减少,诱发全身炎症反应,从而抑制肿瘤细胞凋亡、诱发 DNA 损坏、促进血管生成和肿瘤生长及转移[6]。

目前,关于 NLR 与肺癌预后的研究逐渐增多,Bryant 等人分析了包括 821 例度伐利尤单抗(durvalumab)患者和 445 例未接受 durvalumab 患者,研究结果表明:相较于未接受免疫治疗的患者,接受 durvalumab 治疗的 III 期 NSCLC 患者的治疗前 NLR 具有显著预后预测价值,NLR 越高,疗效越差[7]。一项研究使用治疗前中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR,  $\geq 6.4$ )对患者进行二分类,在多变量分析中,治疗前 NLR  $\geq 6.4$  与非小细胞肺癌患者更短的总生存期(OS)相关[8]。另一项回顾性研究纳入了 55 例接受一线阿替利珠单抗(atenzolizumab)联合依托泊苷加铂方案治疗 ES-SCLC 的患者,结果显示:NLR  $\leq 3.4$  与 NLR  $> 3.43$  的患者的中位 PFS 分别为 14.9 个月和 9.6 个月,NLR  $\leq 3.43$  和 PLR  $\leq 135.7$  的患者的中位 OS 时间显著优于 NLR  $> 3.43$  和 PLR  $> 135.7$  的患者[9],但研究样本量较小,且研究仅限于使用 atenzolizumab 联合治疗广泛期 sclc 患者,结果可能无法用于其他治疗方案或肿瘤类型。未来可能需要进一步的研究验证这些结论。

以上研究一致表明,NLR 用于预测免疫治疗肺癌疗效具有统计学意义,然而,不同研究中 NLR 截

断值存在差异, 一项纳入 124 例 NSCLC 患者的回顾性研究显示: NLR 升高的患者组的 5 年生存率较低, 其 NLR 截断值为 3 [10]。另一项 meta 分析 NLR 截断值为 5 的亚组分析显示: 较高的 NLR 和 PLR 水平与预后不良有关[11]。

当前, 对于 NLR 最佳截断值的选择仍需更多前瞻性研究来进一步验证和得出结论。

## 2.2. NLR 联合其他指标预测免疫治疗疗效

人体免疫系统的复杂性和动态变化给 ICIs 治疗相关生物标志物的发展带来巨大的挑战, 单一的标志物可能不足以预测所有患者接受 ICIs 治疗的整体反应, 结合 2 种或多种生物标志物的策略可以优化预测 ICIs 治疗疗效。

Pirlog 等人对 PD-L1 表达与 NLR 值的相关性进行研究, PD-L1(+)/NLR > 4 的 PFS 平均生存时间为 13.1 个月, PD-L1(-)/NLR > 4 为 15.1 个月, PD-L1(+)/NLR < 4 为 16.4 个月, PD-L1(-)/NLR < 4 为 27.8 个月。PFS 与 PD-L1 和 NLR 联合预后因子之间的相关性具有统计学意义( $P = 0.04$ )。但关于 OS, PD-L1/NLR 联合预后因素无统计学意义( $P = 0.055$ )。在单因素分析中, NLR 升高与 PFS ( $HR = 2.31, 95\%CI = 1.323\sim 4.051, P = 0.03$ )和 OS ( $HR = 3.555, 95\%CI = 1.310\sim 9.652, P = 0.013$ )时间缩短显著相关。在单因素或多因素分析中, PD-L1 表达不是进展或死亡的有效预后因素。本研究还根据 PD-L1/NLR 联合因子表达对疾病控制率(DCR)进行了分层。在 PD-L1(-)/NLR < 4 组中, 与其他组相比, 本研究中部分缓解(PRs)数量最多, 有 1 个完全缓解(CR) ( $P = 0.006$ ), 考虑到此分析涉及患者数量有限, 假设这两种标志物可用于将患者分为两个预后组: 预后良好组将 PD-L1(+)/NLR < 4 和 PD-L1(-)/NLR < 4 合并, 预后不良组将 PD-L1(+)/NLR > 4 和 PD-L1(-)/NLR > 4 合并[12]。

Tang 等人为探究接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者的疗效的相关性, 回顾性分析了早期血清肿瘤标志物(STMs)和 NLR 的动力学, 结果显示: ORR 为 22.8%, DCR 为 54.5%, 中位 OS 和 PFS 分别为 21.6 和 14.9 个月。ROC 曲线显示, 联合评分( $AUC = 0.706$ )较单一治疗后 NLR ( $AUC = 0.668$ )或主要 STM 变化( $AUC = 0.648$ )预测能力更大, 基于早期 STM 和 NLR 动力学的简单、经济、有效且新颖的组合评分可以准确预测 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床疗效和晚期 NSCLC 患者的预后[13]。

以上研究提示 NLR 联合其他指标的组合去评估肺癌免疫治疗的预后可能成为未来又一个研究方向, 未来需要更多相关研究进一步验证。

## 2.3. 动态 NLR 与疗效的相关性

肿瘤微环境在治疗过程中会随着时间的推移而发生变化, 各监测指标也会有相应变化, 目前关于治疗后 NLR 与其疗效的相关性研究较少, 有研究者认为监测 NLR 值动态变化能够为未来的临床研究提供新思路, 以建立更好的预后评估模型。Nakaya 等人对 101 例接受纳武单抗治疗晚期 NSCLC 患者进行了回顾性分析, 结果显示治疗前 NLR 水平与患者中位无进展生存期(PFS)无相关性, 而治疗后 2 周、4 周 NLR < 3 的患者相较于 NLR  $\geq 3$  的患者中位 PFS 更长(5.3 个月 vs 2.1 个月,  $P = 0.0052$ ; 5.3 个月 vs 2.0 个月,  $P = 0.0051$ ) [14]。另一项研究也发现治疗前 NLR 与 PFS 无相关性( $P > 0.05$ ), 而治疗 6 周后 NLR < 5 的患者中位 PFS 显著长于 NLR  $\geq 5$  的患者(未达 vs 3.2 个月;  $HR = 0.29, 95\%CI: 0.09\sim 0.96, P = 0.04$ ) [15], Li 等人的一项研究发现治疗 6 周后 NLR 较治疗前增加  $\geq 3.0$  与更差的 PFS 和 OS 相关[16]。

这种动态的 NLR 变化可能反映了患者免疫系统的活跃程度和治疗反应, 免疫治疗的有效性与免疫系统的活性密切相关, 因此动态 NLR 可能作为一个监测指标, 有助于医生评估患者的免疫治疗反应和预后。

尽管存在截断值选取意见不统一, 但结果表明 NLR 动态变化与肺癌患者预后存在相关性, 相较于基于组织的生物标志物, NLR 值更易获取。未来需要更多的研究, 特别是前瞻性研究来进一步验证。

## 2.4. NLR 与免疫治疗不良反应(irAEs)相关性

NLR 还与免疫治疗不良反应(irAEs)存在相关性, Fujimoto 等人报道了仅接受 ICIs 治疗的晚期或复发性 NSCLC 患者, 其中 45 例存在 irAEs, irAEs 组治疗前 NLR 显著低于非 irAEs 组(2.8 vs 4.1;  $P = 0.036$ )。NLR 截断值为 2.86, NLR < 2.86 组 irAEs 的发生率显著高于 NLR 组  $\geq 2.86$  组( $P = 0.004$ ; [OR]: 3.12; 95[CI]: 1.43~6.84), 这提示我们可以通过关注治疗前低 NLR 患者 irAEs 的潜在风险, 更好的管理 irAEs [17]。另一项研究也得出来相同的结论: 治疗前低 NLR (NLR < 3) irAE 的发生显著相关([OR]: 2.2;  $P = 0.018$  和 OR: 2.8;  $P = 0.003$ ) [18]。

尽管已经有一些研究支持 NLR 与免疫治疗不良反应之间的相关性, 但这并不意味着 NLR 可以作为免疫治疗不良反应的确定性预测因子, 因为免疫治疗的机制非常复杂, 影响因素众多, 因此单一指标的预测能力可能有限, 因此, 尽管 NLR 可能提供一些线索, 但仍需要综合考虑其他因素, 如患者的临床特征、疾病类型、免疫治疗方案等, 才能更准确地评估免疫治疗不良反应的风险, 在临床应用中仍需要进一步的验证和研究, 以确定其在免疫治疗管理中的确切作用和价值。

## 3. 血小板与淋巴细胞比值(PLR)

### 3.1. PLR 与癌症预后相关性及截断值

血小板与淋巴细胞比值(plateletlymphocyte ratio, PLR)其定义为血小板与淋巴细胞的比值, PLR 是一种炎症指标, 它反映了炎症与血液凝集的状态。临床研究发现, 恶性肿瘤患者常存在血小板增多和聚集的现象, 尤其是晚期肿瘤患者。血小板通过多种机制促进肿瘤细胞的进展、转移和血管生成[19], 主要包括: 血小板 - 肿瘤细胞聚集, 逃避免疫监视, 促进肿瘤细胞的黏附和生长, 促进血管新生。

既往有多项研究已经报道了血小板与多种肿瘤生存之间的关系, 证实血小板升高与预后不良及肿瘤的复发转移有关, 是影响预后的独立危险因素, 被认为可能预测乳腺癌[20]、食管癌[21]等多种恶性肿瘤的免疫治疗的疗效。一项多中心回顾性研究显示, 对于接受 PD-L1 治疗的 NSCLC 患者治疗前 PLR < 200 与更长的 PFS 和 OS 相关, 且有更高的客观缓解率(ORR) ( $P = 0.04$ )和疾病控制率(DCRP = 0.001) [22]。

丁南等人的荟萃分析显示 PLR 升高与 OS 呈负相关( $HR = 1.33$ , 95%CI: 1.10~1.62), 但与 PFS 无相关性( $HR = 1.21$ , 95%CI: 0.97~1.49)。亚组分析表明, 高 PLR 与 NSCLC 患者的短生存率相关( $HR = 1.43$ , 95%CI: 1.14~1.78), 但在 SCLC 患者中则不相关( $HR = 1.10$ , 95%CI: 0.76~1.58)。此外, 当 PLR 的截断值在 150 和 200 之间时结果显著[23]。在临床实践中, 医生们可以通过监测患者的 PLR 来评估其对免疫治疗的响应情况。如果患者的 PLR 较高, 可能需要调整治疗方案, 例如加强免疫激活或采取其他措施以提高治疗效果。因此, 血小板与淋巴细胞比值在肺癌免疫治疗疗效中可能扮演着重要的角色, 可作为预测疗效和指导治疗的生物标志物。

### 3.2. 动态 PLR 与免疫治疗疗效相关性

新辅助免疫疗法显著改变了手术切除非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗方法, 一项回顾性研究生存分析显示, 治疗后高 PLR 的变化与患者总生存期和无事件生存期差之间存在显著相关性[24]。然而, 另一项回顾性研究分析了 41 例接受免疫治疗作为二线或后线治疗的 SCLC 患者资料, 结果显示 PLR < 169 和 PLR  $\geq 169$  的患者在基线状态( $HR = 0.67$ , 95%CI: 0.25~1.80,  $P = 0.43$ )和治疗后 6 周( $HR = 0.69$ , 95%CI: 0.25~1.86,  $P = 0.46$ )的中位 PFS 相似[15]。

既往大部分研究治疗前 PLR 与免疫治疗肺癌预后之间的相关性, 目前关于治疗期间炎症指标动态变化与预后的相关性研究越来越多, 一项荟萃分析显示: 治疗前高 PLR 与较差的 OS 有关。然而, 治疗后

PLR 与生存结果之间无显著相关性[25]。Olgun P 等人的一项研究显示治疗后低 PLR ( $<170$ )和免疫相关不良事件的存在与反应显著相关,多因素分析显示,治疗后  $PLR \geq 170$  ( $P \leq 0.001$ )是较短 OS 的独立预后因素[26]。

以上研究表明 PLR 与肺癌治疗疗效相关性意见并不统一,且现有研究中 PLR 所取的截断值并不一致,刘菁菁等人的一项回顾性研究共纳入 44 例晚期 NSCLC 患者,结果显示  $PLR \leq 144$  与较长的 PFS 和 OS 独立相关[27]。另一项研究显示  $PLR > 180$  的患者 OS 明显较差( $P = 0.0331$ ) [28]。故未来需要更多的研究去进一步验证并得出其最佳截断值。

### 3.3. PLR 与免疫治疗不良反应相关性

患者接受免疫治疗获得疗效的同时,也存在发生不良反应的风险,Pvanv 等人发表的一项关于免疫治疗 SCLC 的研究表明:治疗前低 PLR 与 irAEs 的发生显著相关( $OR: 2.8; P = 0.003$ ),多变量分析证实 PLR 是 irAEs 的独立预测标志物( $OR: 2.3; P = 0.020$ ) [18]。另一项关于接受 PD-1 抑制剂治疗 III-IV 期 NSCLC 患者的单中心回顾性分析结果显示,治疗前低 PLR 与严重 irAE 的发生显著相关( $P = 0.0016$ )。与治疗前相比,发生 irAE 时 PLR 水平显著降低( $P = 1.18E-5$ ) [29]。

未来需要进一步的大规模临床研究来验证其预测性,并探索其在个体化治疗和治疗策略选择中的具体应用,以更好地指导临床实践。

## 4. 淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)

### 4.1. LMR 与癌症预后相关性及其截断值

LMR 定义为绝对淋巴细胞计数与绝对单核细胞计数的比值,反映了全身炎症反应,首次在血液恶性肿瘤中被评估,LMR 作为肺癌的预后生物标志物进行了越来越多的研究,低 LMR 与肺癌患者预后较差相关。淋巴细胞在免疫监测和免疫编辑中发挥着重要作用,通过诱导肿瘤细胞凋亡抑制其增殖和迁移,起到抗肿瘤作用。LMR 反映了机体的免疫状态,在黑色素瘤[30]、肾癌[31]等多种实体瘤患者预后研究中逐渐证实其与预后存在相关性。Lang 发表的一项多中心分析中指出,术前 LMR 升高是 SCLC 手术患者 OS 和 DFS 改善的可靠预后因素[32],LMR 通常被视为正面预后因子。

但也有部分研究显示,LMR 与疗效无相关性。关于 LMR 预测肺癌免疫治疗疗效的作用仍有待进一步研究,一项分析了接受 ICIs 的 III/IV 期肺癌患者研究显示  $LMR < 2.12$  ( $P < 0.05$ )的患者 PFS 显著延长[33]。另一项荟萃分析显示治疗前低 LMR 与肺癌患者 PFS ( $HR = 1.49, 95\%CI: 1.34\sim 1.67, P < 0.01$ )和 OS 缩短( $HR = 1.61, 95\%CI: 1.45\sim 1.79, P < 0.01$ )显著相关;然而,在根据组织学类型的亚组分析中,较低的治疗前 LMR 水平似乎与 SCLC 患者的 OS 无相关性( $HR = 1.21, 95\%CI: 0.87\sim 1.67, P = 0.25$ ) [34]。因此,未来需要更多研究来进一步证实 LMR 与不同肺癌类型及组织学类型等多种因素与疗效的相关性。

宋英健等人探讨了 LMR 对一线铂类化疗患者治疗反应的影响,多因素分析显示 LMR 是总生存率( $HR = 1.53, 95\%CI = 1.09\sim 2.14, P = 0.015$ )和无进展生存率( $HR = 1.20, 95\%CI = 1.02\sim 1.67, P = 0.028$ )的独立预后因素,LMR 下降提示 NSCLC 患者的生存率更差[35]。

虽然有多项研究已表明 LMR 与接受免疫治疗的肺癌患者的疗效具有相关性,但其研究中 LMR 截断值存在差异,Egami 的研究结果显示 LMR 最佳截断值分别为 1.538 [36]。另一项研究中 LMR 截断值为:2.86 [37],因此,未来需要更多的前瞻性研究以得出最佳截断值。

### 4.2. 动态 LMR 与免疫治疗疗效相关性

肿瘤患者炎症反应程度不同,且在肿瘤疾病的发生和发展过程中,其炎症指标也在不断变化。Rossi

等人分析了 65 例 nivolumab 治疗转移性 NSCLC 患者, 结果表明, 在单因素分析中, t0 时 LMR 高与总生存期(OS)延长相关( $P = 0.0001$ )。在多因素分析中, t0 和 t1 时 LMR 与 OS 无相关性[38]。而在另一项研究中, 治疗开始 4 周后 LMR 相对于治疗前 LMR 的增加( $\geq 10\%$ )与客观缓解(ORR)呈正相关( $P = 0.0065$ )。当使用 $\geq 10\%$ 的截断值时, LMR 的增加与无进展生存期(PFS) (中位 PFS [mPFS]: 7.3 个月 vs 2.5 个月,  $P = 0.0049$ )和 OS (PFS: 15.6 个月 vs 8.9 个月,  $P = 0.014$ )延长显著相关[39]。

Li 进行的一项研究中, 在多因素 Cox 模型分析中, LMR 降低( $HR = 0.62$ , 95%CI: 0.4~0.96,  $P = 0.033$ )是 PFS 的独立危险因素; 治疗前低 LMR ( $HR = 0.4$ , 95%CI: 0.17~0.94,  $P = 0.036$ )和治疗后 LMR 降低( $HR = 0.42$ , 95%CI: 0.18~0.97,  $P = 0.041$ )是死亡的独立危险因素[40]。

现有关于 LMR 与癌症预后的研究中, 其截断值的选取并不统一, Egami 的一项回顾性分析中, LMR 截断值为 1.538 [36]。Li 等人的一项研究 LMR 截断值为 3.11 [41]。而另一项研究表明, 其 LMR 截断值为 2.6 时最能反映机体的抗肿瘤状态[42]。

### 4.3. LMR 与免疫治疗不良反应相关性

高佳怡等人对接受免疫治疗的老年癌症患者进行了前瞻性分析, 研究表明 LMR 与 irAEs 具有相关性 [43]。然而, 另一项荟萃汇总分析表明, 无论治疗前或治疗后 LMR, 均与 irAE 均无相关性(OR: 1.26, 95% CI: 0.53~3.02,  $P = 0.599$ ) [31]。因此, 未来也需要更多研究确认 LMR 作为疗效预测指标的价值, 各研究中关于 LMR 的截断值选取意见并不一致, 且尚未发现关于 LMR 动态变化与免疫治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效相关研究。

随着对免疫治疗机制和免疫微环境的深入理解, LMR 可能成为更精确的预测指标, 此外, 可能与其他生物标志物相结合, 为个体化治疗方案提供更可靠的指导。

## 5. 血浆-D-二聚体(D-Dimer)

### 5.1. 血浆-D-二聚体与癌症预后相关性及截断值

血浆 D-二聚体是由浆蛋白分解作用产生的, 反映了凝血系统和纤溶系统的激活程度。在肿瘤发生和进展中, 凝血系统与肿瘤密切相关, 而 D-dimer 作为纤溶的标志物, 在肿瘤血管生成、转移和侵袭中发挥着重要作用[44]。血浆 D-二聚体水平在前列腺癌[45]、结肠直肠癌[46]等多种癌症患者中被证明是升高的。晚期癌症患者高凝状态除可导致血栓形成外, 亦可促进肿瘤的生长和转移, 二者相互影响, 形成恶性循环, 使患者生活质量降低, 生存期缩短。

越来越多关于 D-dimer 与肺癌静脉血栓栓塞风险的相关性研究被发表[47], 刘千语等人的一项回顾性研究中评估了治疗前血浆 D-dimer 对无标准抗癌治疗史的晚期 NSCLC 患者的预后价值, 研究表明高血浆 D-二聚体水平与较短的 OS 相关( $HR = 1.48$ , 95%CI = 1.19~1.84) [48]。

然而, D-dimer 是否可以有效地用于预测肺癌接受免疫治疗反应的指标仍有待进一步研究。Li 等人探究了 ICIs 治疗晚期 NSCLC 患者血浆 D-dimer 水平的预后价值, 该研究的单因素和多因素分析显示, 治疗前高 D-dimer 水平与 PFS 和 OS 缩短独立相关( $P < 0.01$ ) [49]。

另一项研究 D-dimer 的截断值以 500 ng/mL 为评价标准时, 正常 D-dimer ( $\leq 500$  ng/mL)组和高 D-dimer ( $> 500$  ng/mL)组在性别、年龄、吸烟状况、组织病理学和总生存率方面无显著差异。然而, 当血浆 D-dimer 的评价标准设定为 981 ng/mL 时, 高 D-dimer ( $> 981$  ng/mL)组的年龄分布与正常 D-二聚体( $\leq 981$  ng/mL)组存在显著差异。此外, 高 D-二聚体( $> 981$  ng/mL)组的总生存率明显低于正常 D-二聚体( $\leq 981$  ng/mL)组 [50]。本研究提示, 血浆 D-二聚体截断值的选取, 可能会对研究结果产生影响, 未来需要更多前瞻性研究来进一步确定其最佳截断值。

## 5.2. 动态血浆 D-二聚体与免疫治疗疗效相关性

现有关于治疗前血浆 D-二聚体与治疗疗效的相关性研究较多, 而很少涉及治疗后血浆 D-dimer 与治疗疗效的相关性, 陈毅等对 SCLC 患者进行回顾性研究, 结果显示化疗前高 D-dimer 患者的 PFS 和 OS 均显著短于正常 D-dimer 患者(PFS: 6.2 个月 vs 9.6 个月,  $P < 0.001$ ; OS: 15.7 个月 vs 24.4 个月,  $P < 0.001$ )。化疗 2 周期后, D-dimer 由高降至正常的患者的 PFS 和 OS 优于 D-dimer 水平维持在高水平的患者[51]。上述研究中关于 D-二聚体的截断值选取各有差异, 且大多只关注治疗前血浆 D-二聚体与肺癌或其他癌症相关性, 治疗方案多为手术或化疗。

## 5.3. 血浆 D-二聚体与免疫治疗不良反应相关性

一项前瞻性观察性研究表明 D-二聚体浓度下降和皮疹发生是 EGFR TKI 治疗后肺癌患者 PFS 和 OS 的重要预测因子之一, 且具有独立性, 不受其他临床因素的影响[52]。一些研究表明, 血浆 D-二聚体水平可能与免疫治疗不良反应的发生和严重程度相关。这种关联可能是因为免疫治疗引起的炎症反应导致了血栓形成和血管损伤, 从而促进了 D-二聚体的释放。另外, 一些免疫治疗药物可能直接影响凝血系统的功能, 进一步增加了血浆 D-二聚体的水平。

尽管血浆 D-二聚体在肺癌免疫治疗中的预测作用已经引起了研究人员的广泛关注, 但仍然有许多问题需要进一步解决。未来需要开展大规模的临床研究, 验证血浆 D-dimer 作为肺癌免疫治疗疗效预测指标的可靠性和准确性, 进一步探索血浆 D-dimer 与其他生物标志物的联合应用, 提高预测的准确性和精确性。随着对其作用的深入了解和临床验证的不断完善, 相信血浆 D-二聚体将在未来的肺癌免疫治疗中发挥重要作用, 为患者的个体化治疗提供更多的选择和可能性。

## 6. 展望

随着医学的不断发展, 免疫治疗逐渐成为治疗肺癌的新方法, 给晚期肺癌患者带来了希望, 然而, 随之而来的免疫相关不良反应也越来越受到关注, 因此, 如何避免不必要的治疗、减少不良反应以及节约医疗资源和费用显得尤为重要。

目前肺癌免疫治疗公认的检测指标为 PD-L1 的表达及肿瘤突变负荷, 然而, 由于肿瘤异质性、标本量、时间动态性、检测技术、判读标准及费用等多种因素的影响, 其在临床上使用存在一定的局限性, 并非最佳预测标志物, 近期的临床试验显示, 即使 PD-L1 表达阴性的患者, 在二线免疫治疗中仍可表现出良好的疗效, 然而, 部分 PD-L1 高表达的患者却未能从中获益, 因此基于 PD-L1 的表达对患者进行分层不够敏感和特异。

外周血中炎症相关指标及血浆 D-二聚体水平的采集相对无创、可重复检测、相对廉价等优势, 适用于广大临床工作者筛选获益人群, 具有很大的应用前景, 然而, 关于这些指标与接受免疫治疗的非小细胞肺癌(NSCLC)患者疗效的相关性以及截断值的选取意见不一致。在广泛应用于临床之前, 有必要进行前瞻性大样本研究, 以探索并确定最佳的截断值, 从而为临床工作提供便利。

如前所述, 淋巴细胞增多与良好预后相关, 而中性粒细胞、血小板等炎症细胞可能通过多种途径参与肿瘤发展, 可能与肿瘤患者预后呈负相关。因此, 我们推测治疗前 NLR、LMR、PLR 及其动态变化可作为 ICIs 治疗晚期 NSCLC 的预后指标。

既往研究中较少探讨 D-二聚体与免疫治疗疗效的相关性, 大多关注治疗前 D-二聚体水平与预后的关系。在临床实践中观察到, 初治时血浆 D-二聚体水平较高的患者, 在经历 1~2 个周期的免疫治疗后, 其血浆 D-二聚体水平明显降低, 相比血浆 D-二聚体水平持续升高的患者, 其生存期更长。因此, 我们推测



血浆 D-二聚体的动态变化与 ICIs 治疗非小细胞肺癌患者的疗效和预后相关。通过对肺癌免疫治疗效果的预测,可以更好地指导临床治疗,提高患者的生存率和生活质量。

## 基金项目

湖北陈孝平科技发展基金会项目《中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)与卡瑞利珠单抗疗效及免疫相关不良反应的相关性》; 立项编号: CXPJJH121005-08。

## 参考文献

- [1] Travis, W.D., Brambilla, E., Nicholson, A.G., *et al.* (2015) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 1243-1260. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
- [2] 张童童, 李峻岭. 存在驱动基因突变肺鳞癌患者的临床病理特征及预后分析[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(10): 648-652.
- [3] Soyano, A.E., Dholaria, B., Marin-Acevedo, J.A., *et al.* (2018) Peripheral Blood Biomarkers Correlate with Outcomes in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Anti-PD-1 Antibodies. *The Journal for Immunotherapy of Cancer*, **6**, 129. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0447-2>
- [4] 唐高燕, 刘琰, 张青云, 等. NLR 和 PLR 动态变化预测 PD-1/PD-L1 治疗晚期非小细胞肺癌患者疗效及预后的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(12): 2247-2254.
- [5] Khan, S., Jain, M., Mathur, V., *et al.* (2016) Chronic Inflammation and Cancer: Paradigm on Tumor Progression, Metastasis and Therapeutic Intervention. *Gulf Journal of Oncology*, **1**, 86-93.
- [6] Grivennikov, S.I., Greten, F.R. and Karin, M. (2010) Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, **140**, 883-899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- [7] Bryant, A.K., Sankar, K., Strohbehn, G.W., *et al.* (2022) Prognostic and Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Adjuvant Immunotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **163**, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.11.021>
- [8] Ksienski, D., Wai, E.S., Alex, D., *et al.* (2021) Prognostic Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Tumor Expression Receiving Pembrolizumab. *Translational Lung Cancer Research*, **10**, 355-367. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-541>
- [9] Kutlu, Y., Aydin, S.G., Bilici, A., *et al.* (2023) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Treated with Atezolizumab in Combination with Chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*, **102**, e33432. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033432>
- [10] Bayraktaroglu, M. and Yildiz, B.P. (2023) Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Non-Small Cell Lung Cancer. *Medicine (Baltimore)*, **102**, e34180. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034180>
- [11] Platini, H., Ferdinand, E., Kohar, K., *et al.* (2022) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*, **58**, Article No. 1069. <https://doi.org/10.3390/medicina58081069>
- [12] Pirlog, C.F., Cotan, H.T., Parosanu, A., *et al.* (2022) Correlation between Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Programmed Death-Ligand 1 Expression as Prognostic Markers in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cureus*, **14**, e26843. <https://doi.org/10.7759/cureus.26843>
- [13] Tang, Y., Cui, Y., Li, L.L., *et al.* (2021) Dynamics of Early Serum Tumour Markers and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predict Response to PD-1/PD-L1 Inhibitors in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Management and Research*, **13**, 8241-8255. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S329963>
- [14] Nakaya, A., Kurata, T., Yoshioka, H., *et al.* (2018) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Early Marker of Outcomes in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *International Journal of Clinical Oncology*, **23**, 634-640. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1250-2>
- [15] Xiong, Q., Huang, Z., Xin, L., *et al.* (2021) Post-Treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts Response to Anti-PD-1/PD-L1 Antibody in SCLC Patients at Early Phase. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **70**, 713-720. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02706-5>
- [16] Li, Y., Zhang, Z., Hu, Y., *et al.* (2020) Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) May Predict the Out-

- comes of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs). *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 654. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00654>
- [17] Fujimoto, A., Toyokawa, G., Koutake, Y., *et al.* (2021) Association between Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **12**, 2198-2204. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14063>
- [18] Pavan, A., Calvetti, L., Dal, Maso, A., *et al.* (2019) Peripheral Blood Markers Identify Risk of Immune-Related Toxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*, **24**, 1128-1136. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0563>
- [19] Schlesinger, M. (2018) Role of Platelets and Platelet Receptors in Cancer Metastasis. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0669-2>
- [20] Cho, U., Park, H.S., Im, S.Y., *et al.* (2018) Prognostic Value of Systemic Inflammatory Markers and Development of a Nomogram in Breast Cancer. *PLOS ONE*, **13**, E0200936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200936>
- [21] Jiang, Y., Xu, D., Song, H., *et al.* (2021) Inflammation and Nutrition-Based Biomarkers in the Prognosis of Oesophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **11**, E048324. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048324>
- [22] Russo, A., Russano, M., Franchina, T., *et al.* (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Outcomes with Nivolumab in Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Large Retrospective Multicenter Study. *Advances in Therapy*, **37**, 1145-1155. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01229-w>
- [23] Ding, N., Pang, Z., Shen, H., *et al.* (2016) The Prognostic Value of PLR in Lung Cancer: A Meta-Analysis Based on Results from a Large Consecutive Cohort. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 34823. <https://doi.org/10.1038/srep34823>
- [24] Huai, Q., Luo, C., Song, P., *et al.* (2023) Peripheral Blood Inflammatory Biomarkers Dynamics Reflect Treatment Response and Predict Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Neoadjuvant Immunotherapy. *Cancer Science*, **114**, 4484-4498. <https://doi.org/10.1111/cas.15964>
- [25] Chen, Y., Wen, S., Xia, J., *et al.* (2021) Association of Dynamic Changes in Peripheral Blood Indexes with Response to PD-1 Inhibitor-Based Combination Therapy and Survival among Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 672271. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672271>
- [26] Olgun, P. and Diker, O. (2023) Sixth-Week Immune-Nutritional-Inflammatory Biomarkers: Can They Predict Clinical Outcomes in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune Checkpoint Inhibitors? *Current Oncology*, **30**, 10539-10549. <https://doi.org/10.3390/curroncol30120769>
- [27] Liu, J., Li, S., Zhang, S., *et al.* (2019) Systemic Immune-Inflammation Index, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio Can Predict Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, E22964. <https://doi.org/10.1002/jcla.22964>
- [28] MacDonald, M., Poesi, D., Leyba, A., *et al.* (2023) Real World Prognostic Utility of Platelet Lymphocyte Ratio and Nutritional Status in First-Line Immunotherapy Response in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treatment and Research Communications*, **36**, Article ID: 100752. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100752>
- [29] Liu, W., Liu, Y., Ma, F., *et al.* (2021) Peripheral Blood Markers Associated with Immune-Related Adverse Effects in Patients Who Had Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with PD-1 Inhibitors. *Cancer Management and Research*, **13**, 765-771. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S293200>
- [30] Weide, B., Martens, A., Hassel, J.C., *et al.* (2016) Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clinical Cancer Research*, **22**, 5487-5496. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0127>
- [31] Wan, L., Wu, C., Luo, S., *et al.* (2022) Prognostic Value of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR) in Cancer Patients Undergoing Immune Checkpoint Inhibitors. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 3610038. <https://doi.org/10.1155/2022/3610038>
- [32] Lang, C., Egger, F., Alireza Hoda, M., *et al.* (2022) Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Is an Independent Prognostic Factor in Surgically Treated Small Cell Lung Cancer: An International Multicenter Analysis. *Lung Cancer*, **169**, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.05.010>
- [33] Liu, Z., Diao, Y. and Li, X. (2022) Body Mass Index and Serum Markers Associated with Progression-Free Survival in Lung Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 824. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09744-5>
- [34] Jin, J., Yang, L., Liu, D., *et al.* (2021) Prognostic Value of Pretreatment Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **20**. <https://doi.org/10.1177/1533033820983085>
- [35] Song, Y.-J., Wang, L.-X., Hong, Y.-Q., *et al.* (2015) Lymphocyte to Monocyte Ratio Is Associated with Response to First-Line Platinum-Based Chemotherapy and Prognosis of Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Tumor Biology*, **37**, 5285-5293. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4397-8>

- [36] Egami, S., Kawazoe, H., Hashimoto, H., *et al.* (2021) Peripheral Blood Biomarkers Predict Immune-Related Adverse Events in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Pembrolizumab: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of Cancer*, **12**, 2105-2112. <https://doi.org/10.7150/jca.53242>
- [37] Chan, S.W.S., Smith, E., Aggarwal, R., *et al.* (2021) Systemic Inflammatory Markers of Survival in Epidermal Growth Factor-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: Single-Institution Analysis, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Clinical Lung Cancer*, **22**, 390-407. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.01.002>
- [38] Rossi, S., Toschi, L., Finocchiaro, G., *et al.* (2020) Neutrophil and Lymphocyte Blood Count as Potential Predictive Indicators of Nivolumab Efficacy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Immunotherapy*, **12**, 715-724. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0154>
- [39] Sekine, K., Kanda, S., Goto, Y., *et al.* (2018) Change in the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Is an Early Surrogate Marker of the Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **124**, 179-188. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.08.012>
- [40] Li, B., Wang, S., Li, C., *et al.* (2019) The Kinetic Changes of Systemic Inflammatory Factors During Bevacizumab Treatment and Its Prognostic Role in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Journal of Cancer*, **10**, 5082-5089. <https://doi.org/10.7150/jca.30478>
- [41] Li, A., Mu, X., He, K., *et al.* (2020) Prognostic Value of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammation Index in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases. *Future Oncology*, **16**, 2433-2444. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0423>
- [42] Yan, H., Cai, L., Chen, S., *et al.* (2020) Preoperative Lymphocyte-to-Monocyte Ratio versus Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Predictor for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Journal of Medical Biochemistry*, **39**, 160-164.
- [43] Gao, J., Zhang, P., Tang, M., *et al.* (2023) Predictors of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events in Older Patients with Lung Cancer: A Prospective Real-World Analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 8993-9006. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04792-1>
- [44] Zhu, L, R., Li, J., Chen, P., *et al.* (2016) Clinical Significance of Plasma Fibrinogen and D-Dimer in Predicting the Chemotherapy Efficacy and Prognosis for Small Cell Lung Cancer Patients. *Clinical and Translational Oncology*, **18**, 178-188. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1350-7>
- [45] Çalışkan, S. and Sungur, M. (2017) Fibrinogen and D-Dimer Levels in Prostate Cancer: Preliminary Results. *Prostate International*, **5**, 110-112. <https://doi.org/10.1016/j.pnrl.2017.05.001>
- [46] Dai, H., Zhou, H., Sun, Y., *et al.* (2018) D-Dimer as a Potential Clinical Marker for Predicting Metastasis and Progression in Cancer. *Biomedical Reports*, **9**, 453-457. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1151>
- [47] Yi, J., Chen, H., Li, J., *et al.* (2022) The Association between ROS1 Rearrangement and Risk of Thromboembolic Events in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Study in China. *Thrombosis Journal*, **20**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00417-8>
- [48] Liu, Q., He, J., Ning, R., *et al.* (2020) Pretreatment Plasma D-Dimer Levels as an Independent Prognostic Factor for Overall Survival among Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of International Medical Research*, **48**. <https://doi.org/10.1177/0300060520962661>
- [49] Li, X., Lu, D., Zhang, Z., *et al.* (2022) Prognostic Value of Plasma D-Dimer Levels in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Retrospective Study. *Journal of Thoracic Disease*, **14**, 4125-4135. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1363>
- [50] Chen, C., Li, J., Li, J., *et al.* (2020) Application of an Elevated Plasma D-Dimer Cut-Off Value Improves Prognosis Prediction of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 1153. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5947>
- [51] Chen, Y., Yu, H., Wu, C., *et al.* (2016) Prognostic Value of Plasma D-Dimer Levels in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **81**, 210-217. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.030>
- [52] Zaborowska-Szmit, M., Kowalski, D.M., Piórek, A., *et al.* (2016) A Decrease in D-Dimer Concentration and an Occurrence of Skin Rash as Iatrogenic Events and Complementary Predictors of Survival in Lung Cancer Patients Treated with EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Pharmacological Reports*, **68**, 1140-1148. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.07.003>