

# D-二聚体水平对放化疗结直肠癌患者的预后价值：Meta分析

吴刚杰<sup>1</sup>, 雷 春<sup>1</sup>, 龚晓兵<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

<sup>2</sup>暨南大学附属第一医院全科医学科, 广东 广州

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月17日; 发布日期: 2023年2月24日

## 摘 要

目的: 探究放化疗前结直肠癌患者的血浆D-二聚体水平与其生存预后之间的关系。方法: 检索The Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普中文期刊数据库(VIP), 纳入所有符合纳入标准的研究, 检索时限从建库起至2022年12月。由两名研究人员分别对检索出的文献按纳入与排除标准筛选文献、提取资料, 并采用Revman 5.4软件进行Meta分析。结果: 最终纳入10篇文献, 包括1465名患者进行分析。Meta分析结果显示D-二聚体水平高的放化疗结直肠癌患者相比于D-二聚体水平正常的放化疗结直肠癌患者有较差的OS (HR: 1.62, 95% CI: 1.44, 1.83;  $P < 0.00001$ ), 差异具有统计学意义。结论: 高血浆D-二聚体水平可能是放化疗的结直肠癌患者评估预后的预测因子。

## 关键词

D-二聚体, 结直肠癌, 放化疗, 预后

# Prognostic Value of D-Dimer Level in Patients with Colorectal Cancer Treated with Chemoradiotherapy: A Meta-Analysis

Gangjie Wu<sup>1</sup>, Chun Lei<sup>1</sup>, Xiaobing Gong<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical College of Medicine, Jinan University, Guangzhou Guangdong

<sup>2</sup>Department of General Medicine, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Feb. 17<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 24<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 吴刚杰, 雷春, 龚晓兵. D-二聚体水平对放化疗结直肠癌患者的预后价值: Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2794-2801. DOI: 10.12677/acm.2023.132394

## Abstract

**Objective:** To explore the relationship between plasma D-dimer level and survival prognosis in patients with colorectal cancer before chemoradiotherapy. **Methods:** The Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, China National Knowledge Network (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform and VIP Chinese journal Database were searched, and all studies meeting the inclusion criteria were included. The search period is from the establishment of the database to December 2022. Two researchers screened literatures and extracted data according to inclusion and exclusion criteria respectively, and meta-analysis was performed using Revman 5.4 software. **Results:** Finally, 10 literatures including 1465 patients were included for analysis. Meta-analysis showed that patients with high D-dimer level had worse OS than those with normal D-dimer level (HR: 1.62, 95% CI: 1.44, 1.83;  $P < 0.00001$ ), the difference was statistically significant. **Conclusion:** High plasma D-dimer levels may be a predictor of prognosis in patients with colorectal cancer assessed by chemoradiotherapy.

## Keywords

D-Dimer, Colorectal Cancer, Chemoradiotherapy, 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

结直肠癌是最常见恶性肿瘤之一，发病率在全球癌症发病率中居第三，其癌症相关死亡率在全球居第二[1]。目前结直肠癌的治疗方法主要包括手术、放疗、化疗、靶向治疗等等，尽管治疗方案不断优化，但治疗后肿瘤复发率和转移率仍较高[2]，生存率仍较低[3]。因此，制定有效的风险评估因素和个体化的治疗方法改善结直肠癌的预后具有重要意义。

有研究发现血浆 D-二聚体水平与癌症患者的预后密切相关[4]。血浆 D-二聚体(D-dimer, DD)是凝血和纤溶系统激活的标志物，能够准确反应机体高凝状态。凝血系统是肿瘤微环境的重要组成部分，肿瘤细胞通过与受损内皮细胞相互作用从而直接释放组织因子和促癌抗凝剂，进而诱导血浆高凝状态并激活凝血系统，导致纤维蛋白及其降解产物 D-二聚体形成增多，共同促进肿瘤血管生成、增强血小板对肿瘤细胞的粘附，促进肿瘤的增殖和侵袭[5] [6]。有多个研究发现血浆 D-二聚体升高的结直肠癌患者生存率低，预后差[7] [8]。目前还没有系统地尝试探索行放化疗的结直肠癌患者中 D-二聚体水平的预后价值。因此，我们对此进行 Meta 分析，以探讨血浆 D-二聚体与结直肠癌患者预后的关系。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 文献检索策略

通过计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普中文期刊数据库(VIP)，检索时限从建库起至 2022 年 12 月。英文检索词: Colorectal Neoplasm; Colorectal Tumor; Colorectal Cancer; Colorectal Carcinoma; D-dimer; D-dimer fibrin; D-dimer fragments; fibrin fragment D。中文检索词: 结直肠癌; 结直肠肿瘤; D-二聚体; 血浆 D-二聚体; 纤维蛋

白溶解。以收集国内外医学期刊公开发表的与本研究有关的文献资料。

## 2.2. 文献纳入与排除标准

纳入标准：1) 接受放化疗的结直肠癌患者；2) 探讨放化疗前血浆 D-二聚体水平与结直肠癌患者预后的关系；3) 提供总生存期(OS)的风险比(HRs)和 95%置信区间(CIs)数据，或者可以从提供的数据间接计算；4) 可获取全文。

排除标准：1) 摘要、信件、综述、病例报告或非临床研究等记录；2) 无法获取全文及数据不完整的文章。

## 2.3. 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者独立完成文献筛选、资料提取并交叉核对。如遇分歧，与第三方讨论后解决。需要提取的内容包括：① 纳入研究的基本信息；② 偏倚风险评价的相关信息；③ 相关结局指标的数据。

## 2.4. 质量评价

采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)文献质量评价量表对纳入研究的质量进行评分，按照 NOS 量表病对照研究部分提供的 3 个模块、8 个选项进行评价。NOS 评分范围为 0 至 9 分，NOS 评分  $\geq 6$  的研究被认为是高质量的。

## 2.5. 统计学分析

使用 Cochrane 提供的 Revman5.4 软件绘制森林图进行 Meta 分析。通过合并 HR 和 95%CI 来评估 D-二聚体水平与 OS 的关联。纳入研究结果的异质性采用  $\chi^2$  检验的 P 值及  $I^2$  判断，当  $P \geq 0.1$ ， $I^2 \leq 50\%$  时，说明研究间存在同质性，使用固定效应模型；当  $P < 0.1$ ， $I^2 > 50\%$  时，说明研究之间有异质性，使用随机效应模型，分析其异质性来源，对可能导致异质性的因素进行亚组分析或敏感性分析。使用漏斗图判断发表偏倚是否存在。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 文献筛选步骤与结果

通过数据库检索或获得文献 750 篇，其中 146 篇文献因重复文章被剔除，阅读文献标题与摘要排除不符合文献 554 篇，进一步阅读全文全面评估，排除无法获取全文文献 7 篇，结局指标不一致文献 13 篇，数据不完整文献 2 篇，重复文章 6 篇，不符合纳入标准文献 12 篇，最后纳入文献 10 篇[9]-[18]，文献筛选流程见图 1。

### 3.2. 纳入文献基本特征

表 1 为 10 项研究的基本特征，研究发表年份从 2004 年至 2021 年之间，涵盖中国、美国、奥地利、日本四个国家地区，共纳入 1465 名研究对象，年龄跨度为 23~93 岁，均通过病理活检等方法确诊为结直肠癌，治疗方式主要为化疗或手术联合化疗或手术联合放化疗。大部分研究随访时间充分，由 25~155 个月不等，每位受试者在化疗前均进行了 D-二聚体检测，各项研究所用检测方法以及对 D-二聚体临界值水平的定义有所差异。10 项符合研究均报告了 OS，其中 8 项研究[10]-[16]的结果表明，D-二聚体水平与总生存期密切相关，可作为放化疗结直肠癌患者的预测指标之一；而 Tingting Hong 等人[18]与 Yasutomo Ojima 等人[17]的研究结果表明，多因素分析下 D-二聚体水平并非为影响结直肠癌患者 OS 的危险因素。

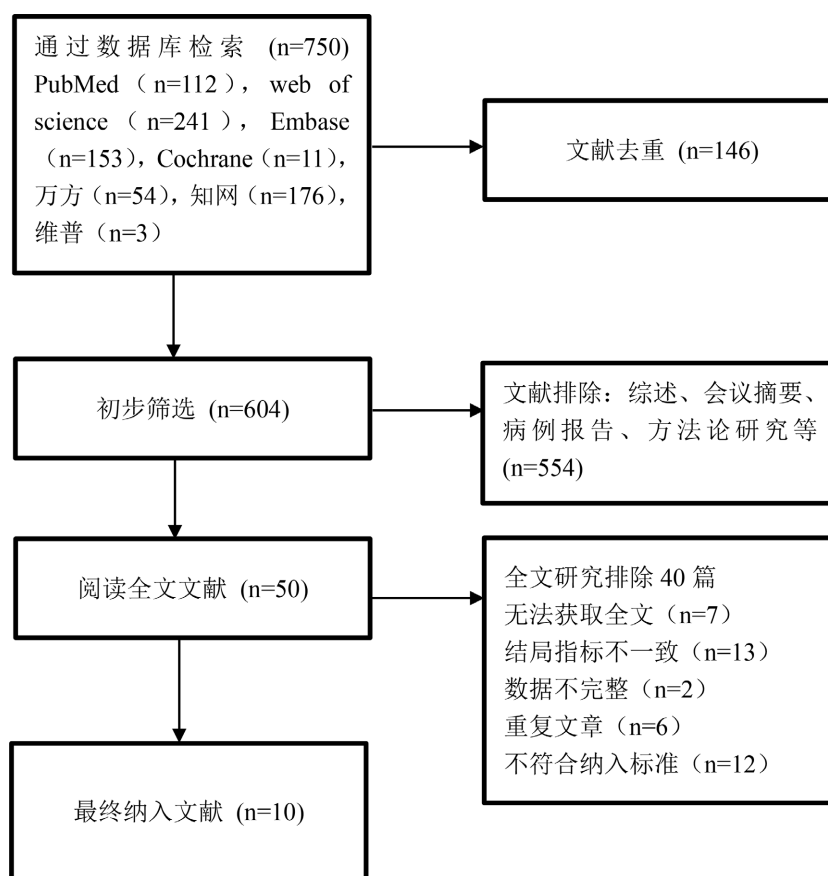


Figure 1. Literature screening flow chart  
图 1. 文献筛选流程图

Table 1. Basic features of the included literatures  
表 1. 纳入文献基本特征

第一作者及年份	国家	治疗方式	样本量	D-二聚体 临界值	年龄	随访时间	检测方法	NOS 评分
Chan Liu 2020	China	Chemotherapy	178	0.55 mg/L	NA	NA	NA	7
Florian Moik 2020	Austria	Chemotherapy	99	NA	61 (55~67)	155 months	quantitative latex assay	8
Huiping Li 2019	China	chemotherapy	57	0.8 ng/mL	61 (35~84)	50 months	latex agglutination assay	7
Kimberly Blackwell 2004	America	Chemotherapy	104	133.2 ng/dL	61 (23~85)	>25	immunoassay	8
Liming Zhu 2014	China	Chemotherapy	74	1.9 ug/mL	55.5 (31~74)	NA	immunoturbidimetry	7
Manabu Yamamoto 2012	Japan	Chemotherapy	42	5 ug/mL	70	33.6	immunosorbent	8
Tingting Hong 2017	China	Surgery, chemotherapy or radiotherapy	505	216 ug/L	63 (27~93)	62 months	immunoturbidimetric assays	9
Yasutomu Ojima 2021	Japan	surgery, chemotherapy	304	1.0 ug/ml	70 (36~93)	99.1 months	luminescence immunoassay	7
薛丽英 2014	中国	化疗	40	5 mg/L	70	36	酶联免疫法	8
赵爽爽 2016	中国	化疗	62	0.8 mg/L	35~84	50	免疫比浊度法	9

备注: NOS: 纽卡斯尔 - 渥太华量表。

### 3.3. 纳入文献质量评估

两位研究员使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入的 10 篇文献进行质量评估, 评分为 7~9 分, 提示纳入文献为高质量文献, 评分结果见表 1。

### 3.4. Meta 分析

#### 3.4.1. D-二聚体水平对放化疗前结直肠癌患者 OS 影响的统计分析

对 10 项研究的 OS 效应值进行汇总分析, 异质性检验显示:  $I^2 = 43%$ ,  $P = 0.07$ , 说明研究间无显著异质性, 采用固定效应模型, 分析结果显示: 放化疗前高 D-二聚体水平下的结直肠癌患者与更差的 OS 显著相关, 差异有统计学意义[图 2]。采用逐一剔除法对纳入研究进行敏感性分析, 结果基本一致, 说明本研究结果具有较好的稳定性。

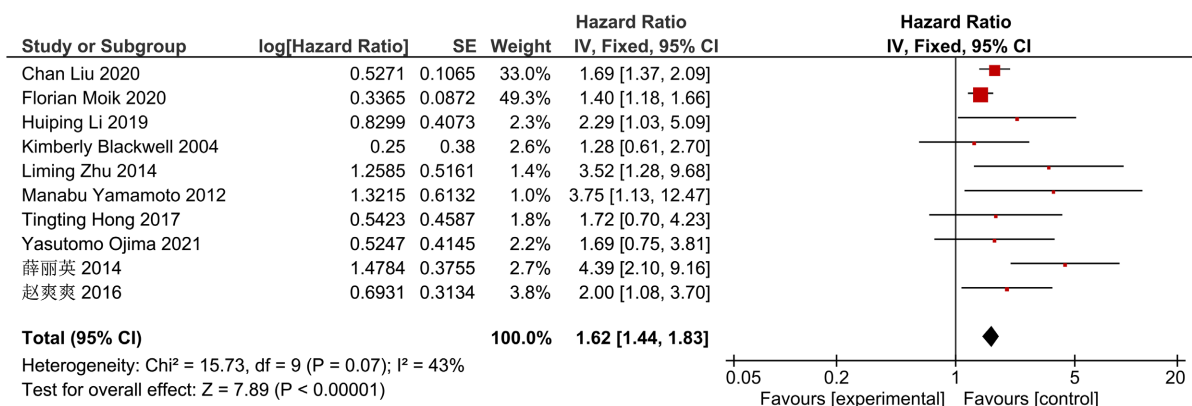


Figure 2. Forest map of effects of different D-dimer levels on OS in patients with colorectal cancer before chemoradiotherapy  
 图 2. 不同 D-二聚体水平对放化疗前结直肠癌患者 OS 影响的森林图

#### 3.4.2. 亚组分析

以治疗方式、国家地区、样本量大小为分组评估其对分析结果的影响, 亚组分析结果显示: 在国家地区、样本量大小这两个分组因素影响下, 最终分析结果无明显变化, 即放化疗前高 D-二聚体水平下的结直肠癌患者 OS 均明显缩短; 而亚组为治疗方式时, 行化疗的结直肠癌患者在高 D-二聚体水平下具有更差的 OS, 而行手术联合化疗的结直肠癌患者 D-二聚体水平高低与否, 与 OS 并不相关, 差异无统计学意义( $P = 0.08$ )。亚组分析汇总见表 2。

Table 2. Subgroup analysis of effects of different D-dimer levels on OS in patients with colorectal cancer before chemoradiotherapy

表 2. 不同 D-二聚体水平对放化疗前结直肠癌患者 OS 影响的亚组分析汇总

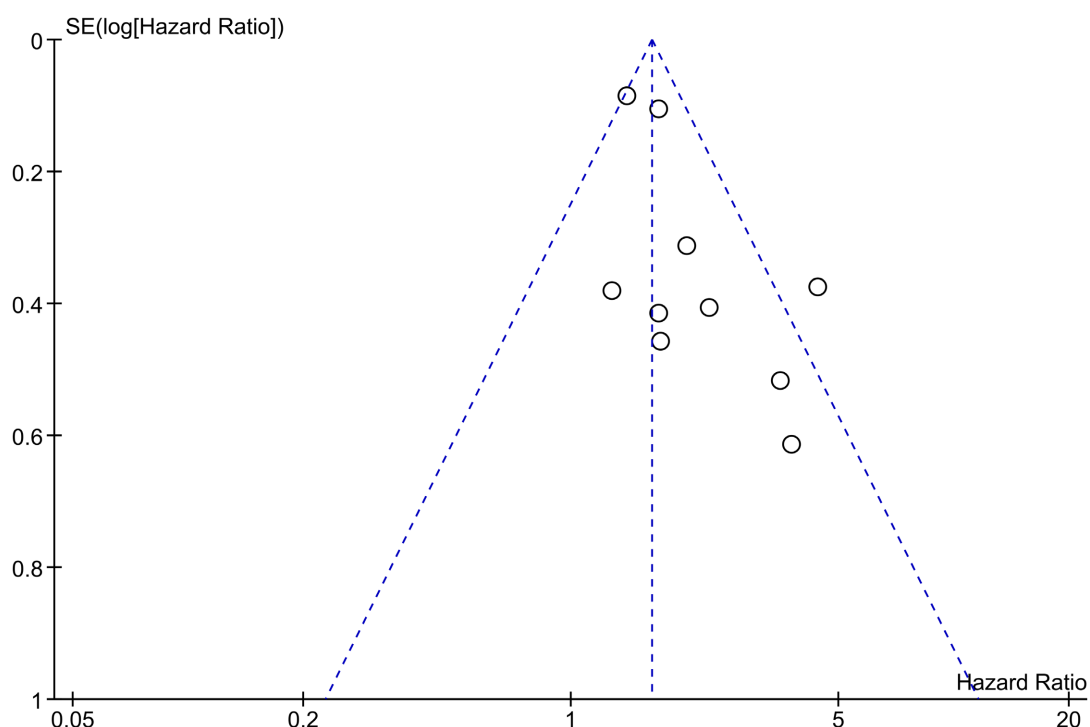
亚组	纳入研究数量(n)	HR (95% CI)	P 值(组内)	$I^2$ (%)
<b>治疗方式</b>				
化疗	8	1.62 (1.43, 1.83)	<0.00001	55
手术联合化疗或放化疗	2	1.70 (0.93, 3.11)	0.08	0
<b>国家</b>				
中国	6	1.89 (1.58, 2.26)	<0.00001	36
非中国	4	1.43 (1.22, 1.68)	<0.0001	0

Continued

样本量				
n ≤ 100	6	1.59 (1.36, 1.86)	<0.00001	67
n > 100	4	1.62 (1.44, 2.01)	<0.00001	0

### 3.5. 发表偏倚分析

采用漏斗图对纳入文献进行发表偏倚风险评估,结果显示,大部分研究位于漏斗内,分布尚均匀,存在发表偏倚的可能性较小。发表偏倚结果见图3。



**Figure 3.** Funnel plot of effects of different D-dimer levels on OS in patients with colorectal cancer before chemoradiotherapy  
**图3.** 不同 D-二聚体水平对放化疗前结直肠癌患者 OS 影响的漏斗图

## 4. 讨论

随着社会高速发展,人们生活水平不断提高,生活方式发生改变,结直肠癌的发病率不断增高[19],严重影响人类健康,已成为社会负担。因此,寻找有效的预后预测因子制定个体化的治疗方案非常重要。研究发现,恶性肿瘤患者常伴有高凝状态,主要以 D-二聚体和纤维蛋白原水平升高为主[20]。化疗本身也可激活凝血系统,导致血液高凝状态[21]。D-二聚体水平在大多治疗前的恶性肿瘤患者中异常升高[22],如肺癌[23]、结直肠癌[24]、卵巢癌[25]和胰腺癌[26],并被认为这些患者的不良预后生物标志物。

Rui Ding 等人[27]研究发现联合检测 D-二聚体水平可为结直肠癌的早期筛查和辅助诊断提供参考。Cinzia Giaccherini 等人[28]的前瞻性队列研究分析中多变量分析表明 D-二聚体是胃肠道癌患者的独立危险因素,可用于预测胃肠道癌患者的疾病进展和死亡率。Moik F 等人与 Naoki Odaira 等人的研究结果显示高 D-二聚体水平与较短的总生存期有关,Cox 回归分析显示 D-二聚体水平是影响结直肠癌预后的危险因素,表明高 D-二聚体水平与结直肠癌预后不良相关[12] [29]。另有研究表明化疗前 D-二聚体水平作为



结直肠癌缓解治疗的预测因子[7]。然而，D-二聚体水平对放化疗的结直肠癌患者长期预后的影响仍存在争议，尚需大量循证医学证据。

Meta 分析结果表明，放化疗前高 D-二聚体水平下的结直肠癌患者具有更差的 OS，亚组分析结果显示，在国家地区、样本量大小两个亚组下，D-二聚体水平与 OS 有显著的相关性，而在治疗方式亚组下，行手术联合放化疗的结直肠癌患者在 D-二聚体水平下未显示出更差的 OS，对 Tingting Hong 等人[18]与 Yasutomu Ojima 等人[17]的研究进一步分析，发现其纳入的研究对象为可行根治性手术的结直肠癌患者，与其余研究对研究对象的纳入标准有所差异，可能会导致最终结果出现偏差。但仅有 2 项研究出现不一致的结果，鉴于研究较少，还需要更多的大样本研究进行验证。本 Meta 分析所纳入的研究中，有 8 项研究[10]-[16]的结果表明高 D-二聚体水平与生存期缩短密切相关，可作为放化疗结直肠癌患者预后不良的辅助检测指标。总之，综合以上分析结果表明 D-二聚体水平可预测结直肠癌的总生存期，为 D-二聚体对结直肠癌的预后价值增加了证据。

本研究存在一定的局限性，其一纳入文献中有些研究 D-二聚体水平仅测量一次，这可能会导致误差；其二研究在随访时间方面不统一，可能影响评价结果。其三检索时仅涉及到了中文和英文文献，对其他语言发表的研究尚未检索，可能导致偏倚。未来需要开展更多分析血浆 D-二聚体与结直肠癌患者预后的多中心研究。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., et al. (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] 林宇挺, 熊海林. II~III 期结直肠癌中 Vasohibin-1 的表达及复发转移预后分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(5): 484-488.
- [3] 田剑波, 温艳, 杨卓煜, 郑亚迪, 吴峥, 等. 全球结直肠癌筛查指南及共识质量评价[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(2): 248-257.
- [4] Abbas, M., Kassim, S.A., Wang, Z.-C., Shi, M., Hu, Y., et al. (2020) Clinical Evaluation of Plasma Coagulation Parameters in Patients with Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Palliative Chemotherapy in China. *International Journal of Clinical Practice*, **74**, e13619. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13619>
- [5] 姜巧丽, 樊浩然, 赵东亮. 血浆 D-二聚体和纤维蛋白原对结直肠癌患者手术后生存状况的预测效果[J]. 四川生理科学杂志, 2020, 42(2): 147-150.
- [6] Repetto, O. and De Re, V. (2017) Coagulation and Fibrinolysis in Gastric Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1404**, 27-48. <https://doi.org/10.1111/nyas.13454>
- [7] 王焱, 华向东. 结直肠癌患者 D-二聚体检测水平及其临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(1): 83-85.
- [8] 姜恒星, 金永合, 王涛. D-二聚体水平与晚期结直肠癌化疗者预后的相关性[J]. 中国肛肠病杂志, 2019, 39(8): 18-19.
- [9] Blackwell, K., Hurwitz, H., Lieberman, G., Novotny, W., Snyder, S., et al. (2004) Circulating D-Dimer Levels Are Better Predictors of Overall Survival and Disease Progression than Carcinoembryonic Antigen Levels in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma. *Cancer*, **101**, 77-82. <https://doi.org/10.1002/encr.20336>
- [10] Li, H., Zhao, S., Jing, Z., Li, J., Yang, S., et al. (2019) Combination of D-Dimer and Carcinoembryonic Antigen Levels as a Predictive and Prognostic Biomarker in Advanced Colorectal Cancer Patients. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 8086-8092. <https://doi.org/10.1002/jcb.28087>
- [11] Liu, C., Ning, Y., Chen, X. and Zhu, Q. (2020) D-Dimer Level Was Associated with Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer: A Chinese Patients Based Cohort Study. *Medicine*, **99**, e19243. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019243>
- [12] Moik, F., Posch, F., Grilz, E., Scheithauer, W., Pabinger, I., et al. (2020) Haemostatic Biomarkers for Prognosis and Prediction of Therapy Response in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Thrombosis Research*, **187**, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.01.002>
- [13] Yamamoto, M., Yoshinaga, K., Matsuyama, A., Iwasa, T., Osoegawa, A., et al. (2012) Plasma D-Dimer Level as a

- Mortality Predictor in Patients with Advanced or Recurrent Colorectal Cancer. *Oncology*, **83**, 10-15.  
<https://doi.org/10.1159/000338329>
- [14] Zhu, L., Liu, B., Zhao, Y., Liu, L., Yang, C., *et al.* (2014) High Levels of D-Dimer Correlated with Disease Status and Poor Prognosis of Inoperable Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Bevacizumab. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **10**, 246-251. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.151451>
- [15] 赵爽爽, 许青. D-二聚体对晚期结直肠癌患者预后的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(24): 3953-3956.
- [16] 薛丽英, 南景龙, 李卉, 东丽, 蔡智慧, 等. 血浆 D-二聚体水平与复发转移性结直肠癌患者预后的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(3): 254-255+258.
- [17] Ojima, Y., Harano, M., Sumitani, D., Yoshimitsu, M. and Okajima, M. (2021) Prognostic Value of Preoperative Carcinoembryonic Antigen and D-Dimer Concentrations in Patients Undergoing Curative Resection for Colorectal Cancer. *Surgery Today*, **51**, 1108-1117. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02187-0>
- [18] Hong, T., Shen, D., Chen, X., Wu, X. and Hua, D. (2017) Preoperative Plasma Fibrinogen, But Not D-Dimer Might Represent a Prognostic Factor in Non-Metastatic Colorectal Cancer: A Prospective Cohort Study. *Cancer Biomarkers*, **19**, 103-111. <https://doi.org/10.3233/CBM-160510>
- [19] Sawicki, T., Ruzkowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Arłukowicz, T., *et al.* (2021) A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers*, **13**, Article No. 2025. <https://doi.org/10.3390/cancers13092025>
- [20] 杨景婷. 恶性肿瘤高凝状态相关的血液参数改变及抗凝治疗的意义[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [21] Traby, L., Pühr, H.C., Kollars, M., Steinbrecher, O., Prager, G., *et al.* (2020) Effects of Chemotherapy on Extracellular Vesicles and Coagulation Activation in Advanced Colorectal Cancer Patients. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, **4**, 177-178.
- [22] 汪敏, 于鹏跃, 王言, 宋燕珂, 李晓, 等. 外周血凝血指标、血小板计数和 NLR 检测对恶性肿瘤患者治疗前机体凝血状态的评估价值[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(1): 203-210.
- [23] Xu, W., Yang, M., Zhao, C., Wang, P., Deng, K., *et al.* (2021) Massive Spondylectomy for Metastatic Spinal Cord Compression from Non-Small-Cell Lung Cancer with Local Failure after Radiotherapy. *Global Spine Journal*, **11**, 549-555. <https://doi.org/10.1177/2192568220919099>
- [24] Kanehira, D., Kusakabe, M., Shimizu, S., Shimizu, J., Irikuchi, J., *et al.* (2021) Reliability and Validity of D-Dimer Monitoring for Pulmonary Thromboembolism in Patients with Unresectable, Advanced or Recurrent Colorectal Cancer Treated with Bevacizumab. *Molecular and Clinical Oncology*, **15**, Article No. 165. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2327>
- [25] Chen, W., Shan, B., Zhou, S., Yang, H. and Ye, S. (2022) Fibrinogen/Albumin Ratio as a Promising Predictor of Platinum Response and Survival in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09204-0>
- [26] 刘艳, 戴永洲, 姚文亿, 刘兰涛, 李秋营, 等. D-二聚体与胰腺癌患者的生存期及预后的相关性分析[J]. 当代医学, 2022, 28(3): 104-108.
- [27] Ding, R., Chen, Z., He, M., Cen, H., Liu, Z., *et al.* (2022) Application Value of Combined Detection of NLR, PNI, D-Dimer, CD3<sup>+</sup> T Lymphocytes, and CEA in Colorectal Cancer Screening. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 7913025. <https://doi.org/10.1155/2022/7913025>
- [28] Giaccherini, C., Verzeroli, C., Russo, L., Gamba, S., Tartari, C.J., *et al.* (2022) Thrombin Generation and D-Dimer for Prediction of Disease Progression and Mortality in Patients with Metastatic Gastrointestinal Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 4347. <https://doi.org/10.3390/cancers14184347>
- [29] Odaira, N., Yoshino, M., Kurematsu, N., Sasaki, N., Tagawa, C., *et al.* (2019) [Risk Factors of Thromboembolism in Colorectal Cancer Patients Receiving Combination Chemotherapy with Bevacizumab]. *Gan to Kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy*, **46**, 1531-1535. (In Japanese)