

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.09.025
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220323.1809.006.html\(2022-01-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220323.1809.006.html(2022-01-29))

肺免疫预后指数对免疫检查点抑制剂治疗的非小细胞肺癌 临床疗效预测的 meta 分析*

罗瑞君,黄妹妹,彭 敏,冯 佳,阮 鹏[△]
(武汉大学人民医院肿瘤科 430000)

[摘要] **目的** 评价肺免疫预后指数(LIPI)对免疫检查点抑制剂(ICI)治疗的非小细胞肺癌(NSCLC)患者预后的预测价值。**方法** 对 Pubmed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、万方、维普和知网等数据库进行系统的文献检索,使用危险比(HR)及其 95%置信区间(CI)来评估 LIPI 与 ICI 治疗的 NSCLC 患者总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)和疾病控制率(DCR)之间的关系。**结果** 包含 5 293 例患者的 8 篇研究纳入此项 meta 分析,结果显示低危组[衍生的中性粒细胞与淋巴细胞比值(dNLR)≤3 且乳酸脱氢酶(LDH)≤正常值上限]和高危组(dNLR≥3 且 LDH≥正常值上限)及中危组(dNLR≥3 或 LDH≥正常值上限)相比,可以提高 ICI 治疗的 NSCLC 患者的 PFS($HR=0.49,95\%CI:0.42\sim0.58,P<0.000\ 01$),OS($HR=0.29,95\%CI:0.27\sim0.32,P<0.000\ 01$)和 DCR($HR=0.38,95\%CI:0.25\sim0.59,P<0.000\ 01$)。**结论** LIPI 评分可以成为预测 ICI 治疗的 NSCLC 临床疗效的生物学指标。

[关键词] 肺免疫预后指数;免疫检查点抑制剂;非小细胞肺癌;生存期;meta 分析

[中图法分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)09-1558-06

Prediction of lung immune prognostic index in treating non-small cell lung cancer by immune checkpoint inhibitor: a meta analysis*

LUO Ruijun, HUANG Meimei, PENG Min, FENG Jia, RUAN Peng[△]

(Department of Oncology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the predictive value of the lung immune prognostic index (LIPI) in the prognosis in the patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated by immune checkpoint inhibitor (ICI). **Methods** A systematical literature retrieval was performed by PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, Wan Fang, Wei Pu and CNKI databases. The hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (CI) were used to assess the associations between LIPI with the overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and disease control rate(DCR) in NSCLC patients treated by ICI. **Results** Eight studies including 5293 patients were included in this meta-analysis. The results showed that the low risk group (DNLR ≤3 and LDH ≤ the normal upper limit) was compared with the high risk group (DNLR ≥3 and LDH ≥ the normal upper limit) and the middle risk group (DNLR ≥3 or LDH ≥the normal upper limit), PFS ($HR=0.49,95\%CI:0.42-0.58,P<0.000\ 01$), OS ($HR=0.29,95\%CI:0.27-0.32,P<0.000\ 01$) and DCR ($HR=0.38,95\%CI:0.25-0.59,P<0.000\ 01$) could be improved in NSCLC patients treated by ICI. **Conclusion** The LIPI score could be used as the biological indicators to predict the clinical efficacy of ICI treating NSCLC.

[Key words] LIPI;ICI;NSCLC;survival time;meta analysis

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)正在迅速改变肿瘤学的格局,特别是在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,它表现出了长期的持久性反应和生存改善,既可作为单一治疗,也可作为联合治疗^[1]。目前研究最多的生物标志物是程序性死亡配体(PD-L1),它已被用作 NSCLC 患者 ICI 临床试验的登记标准^[2]。然而即使在 PD-L1 阳性表达组,仍然有一部分人群无法从 ICI

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81770169)。 作者简介:罗瑞君(1988—),主管护师,在读硕士研究生,主要从事临床肿瘤学研究和管理工作。 △ 通信作者, E-mail: ruanpeng@whu.edu.cn。

治疗中获益。在这种情况下,确定患者对 ICI 疗法有反应的组织生物标志物是选择目标人群的关键,可以提高 ICI 的总体疗效和(或)减少不必要的过度治疗^[3]。

由于免疫检查点通路包括一个重要的循环阶段,而外周血又是一个容易获得的生物体液和细胞参数来源,可能会与免疫治疗的反应有关。越来越多的证据表明,炎症反应在癌症的发展和进展中起着重要的作用。机体的炎症过程被认为是癌症患者的免疫抗性机制,促进肿瘤细胞的生长和传播,激活致癌信号通路^[4]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、衍生的中性粒细胞与淋巴细胞比值(dNLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)等新的潜在生物标志物已被用于检测包括 NSCLC 在内的各种癌症的炎症状态。肺部免疫预后指数(lung immune prognostic index, LIPI)是根据 dNLR>3 和 LDH 大于各中心正常范围上限而发展起来的^[5]。LIPI 根据风险因子的数量将患者分为 3 组,即低危、中危、高危组。目前有多个研究^[6-9]探讨了 LIPI 在各个实体瘤,如黑色素瘤、胃癌和 NSCLC 等免疫治疗中的预测作用,但研究结果存在较大的争议。为解决以上临床实际问题,本研究拟通过 meta 分析来充分和系统地了解 LIPI 的作用,为 LIPI 对接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者生存和疾病复发的预测价值提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

采用主题词加自由词的方式检索 Embase、Web of Science、Pubmed、Cochrane Library、万方数据库、中国知网,检索词为:("Nivolumab" OR "Pembrolizumab" OR "Atezolizumab" OR "Durvalumab" OR "CTLA-4" OR "immune checkpoint inhibitor" OR "PD-1" OR "PD-L1" OR "ICIs") AND ("Non-Small Cell Lung Cancer" OR "NSCLC" OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "Non small Cell Lung Cancer") AND ("LIPI" OR "Lung Immune Prognostic Index")及对应的中文检索词。检索时限和语种不限。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)研究报告了经病理证实为 NSCLC,并接受 ICIs 治疗(如 nivolumab, pembrolizumab, atezolizum-

ab, durvalumab);(2)临床试验、前瞻性队列研究或回顾性研究调查了 LIPI 的预测价值;(3)治疗前 dNLR 和 LDH 水平有效,LIPI 分组确定(LIPI 以 dNLR>3 和 LDH 大于正常上限为基础,分为 3 组,即低危、中危、高危组);(4)研究评估了 LIPI 水平与总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)及疾病控制率(disease control rate, DCR)之间的关系;(5)提供了足够的信息计算 HR 和 95% 置信区间(CI)。

1.2.2 排除标准

(1)综述、元分析、病例报道和会议摘要;(2)非临床研究和非相关研究;(3)计算 HR 和 95%CI 数据不足的研究;(4)重复数据或重复分析的研究。

1.3 文献筛选与资料提取

根据研究目的、文献纳入和排除标准,由 2 名研究人员独立对文献进行筛选和资料提取。通过阅读文献的标题和摘要对文献进行初筛,初筛后仔细阅读文献全文,最终确定纳入文献,如遇到意见分歧时,咨询第 3 名研究人员,三方协商达成共识。资料提取的内容包括作者、发表年份、治疗线、ICIs、LIPI 截止值、预测指标、结局指标。

1.4 文献质量评价

采用偏倚风险评估工具 ROBINS-I 进行文献质量评价,该工具适用于多种非随机研究类型。主要包括干预前的混杂偏倚、研究对象选择偏倚;干预中的干预分类偏倚;干预后的偏离既定干预的偏倚、缺失数据的偏倚、结局测量偏倚及结果选择报告性的偏倚。

1.5 统计学处理

应用 Revman5.3 软件进行统计学分析,HR 和 95%CI 直接从每个研究文献提取。各研究成果间的异质性采用 χ^2 检验分析,并采用 I^2 衡量异质性的。大小。 $P \geq 0.10$, $I^2 < 50\%$ 为不存在异质性,采用固定效应模型; $P < 0.10$, $I^2 \geq 50\%$, 为存在异质性,采用随机效应模型,并对可能导致异质性的因素进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索和筛选结果

文献检索结果如图 1 所示。共检索到 1 297 篇文献,去除重复文献,剩余 402 篇,经过认真阅读题目、摘要、全文后,删除不相关文献、无法获取 HR 值与 95%CI、未报道 OS、PFS、DCR 等文献,最终有 8 篇文献^[10-17]纳入 meta 分析。

2.2 纳入文献基本特征

纳入的文献发表时间为 2018—2021 年,共 5 293 例患者,3 篇为回顾性研究^[10,13,17],5 篇为前瞻性研究^[11-12,14-16],具体文献特征见表 1。

表 1 纳入文献基本特征

文献作者	年份	研究类型	样本量	治疗线	免疫检查点抑制剂	预测指标	LIPI 截止值	结局指标
MEZQUITA 等 ^[10]	2018	回顾性研究	466	二线以上	Nivolumab	LIPI	dNLR≥3 LDH>正常上限	DCR
					Pembrolizumab			PFS
					Atezolizumab			OS
					Durvalumab			
					Durvalumab-ipilimumab			
KAZANDJIAN 等 ^[11]	2019	前瞻性研究	3 987	未提及	未提及	LIPI	dNLR≥3	PFS
							LDH>正常上限	OS
HOPKINS 等 ^[12]	2021	前瞻性研究	766	一线	Atezolizumab	LIPI	dNLR>3	PFS
							LDH>正常上限	OS
RUIZ-BAÑOBRE 等 ^[13]	2019	回顾性研究	188	二线以上	Nivolumab	LIPI	dNLR>3	DCR
							LDH>正常上限	PFS
								OS
SORICH 等 ^[14]	2019	前瞻性研究	1 489	未提及	Atezolizumab	LIPI	dNLR≥3	PFS
							LDH>正常上限	OS
HOPKINS 等 ^[15]	2020	前瞻性研究	1 548	未提及	Atezolizumab	LIPI	dNLR≥3	OS
							LDH>正常上限	
MAZZASCHI 等 ^[16]	2020	前瞻性研究	109	一线、二线、三线	Nivolumab	LIPI	dNLR≥3	PFS
					Pembrolizumab		LDH>正常上限	OS
					Atezolizumab			
WANG 等 ^[17]	2020	回顾性研究	330	一线、二线、三线	未提及	LIPI	dNLR>3	PFS
							LDH>正常上限	OS

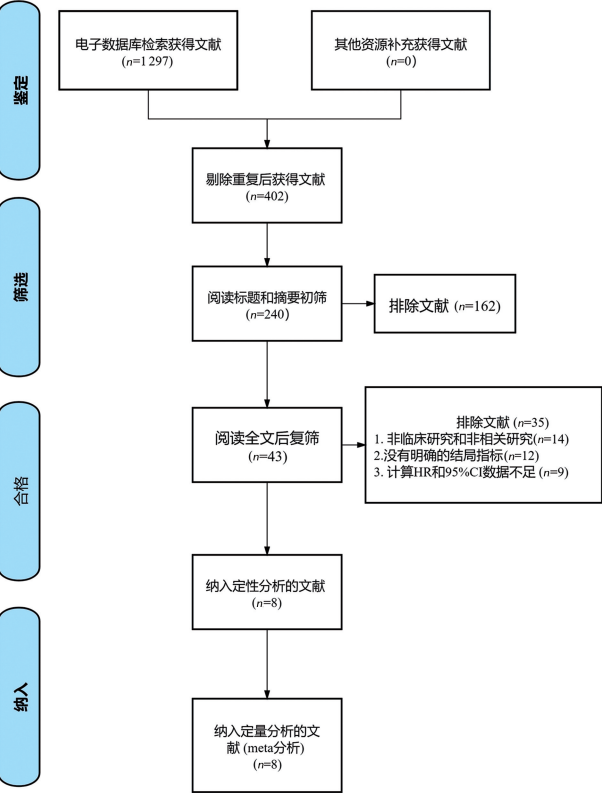


图 1 纳入与排除文献筛选过程

2.3 纳入文献质量评价

按照 ROBINS- I 评估工具的 7 个评价领域评价结果显示所有文献总体质量较好,见图 2。

2.4 meta 分析结果

2.4.1 LIPI 与预后指标 PFS 的相关性

对所纳入的 7 篇文献^[10-14,16-17] PFS 值合并效应量 meta 分析存在异质性($P=0.03, I^2=55\%$),选用随机效应模型分析,结果显示低危组的 PFS 更长($HR=0.49, 95\%CI:0.42\sim0.58, P<0.000\ 01$),差异有统计学意义,见表 2。

2.4.2 LIPI 与预后指标 OS 的相关性

对本次纳入文献中 LIPI 与 OS 之间的关系进行 meta 分析(表 2),纳入的 8 篇文献^[10-17]无明显异质性($P=0.07, I^2=45\%$),固选用固定效应模型分析。结果显示 LIPI 与 ICI 治疗的 NSCLC 患者的 OS 具有相关性,低危组的 OS 更有优势($HR=0.29, 95\%CI:0.27\sim0.32, P<0.000\ 01$)。

2.4.3 LIPI 与预后指标 DCR 的相关性

仅有 2 篇文献^[10,13]描述了 LIPI 与 DCR 之间的关系,无明显异质性($P=0.63, I^2=0\%$),采用固定效应模型分析,结果显示低危组的 DCR 更高($HR=0.38, 95\%CI:0.25\sim0.59, P<0.000\ 01$),差异有统计学意义,见表 2。

表 2 LIPI 预测非小细胞肺癌免疫治疗疗效 meta 分析

结局指标	95%CI	$I^2(\%)$	P
PFS ^[10-14,16-17]	0.49(0.42~0.58)	55	<0.000 01
OS ^[10-17]	0.29(0.27~0.32)	45	<0.000 01
DCR ^[10,13]	0.38(0.25~0.59)	0	<0.000 01

2.4.4 敏感性分析和发表偏倚

通过对 LIPI 与 PFS 间进行敏感度分析,发现异质性主要来自文献[12],去除这篇文献后, I^2 下降到 19%, P 值异质性增加至 0.29, $HR=0.54,95\%CI$:

0.47~0.61。根据纳入文献预后指标 PFS、OS 及 DCR 绘制漏斗图,未出现明显的发表偏倚,见图 3。

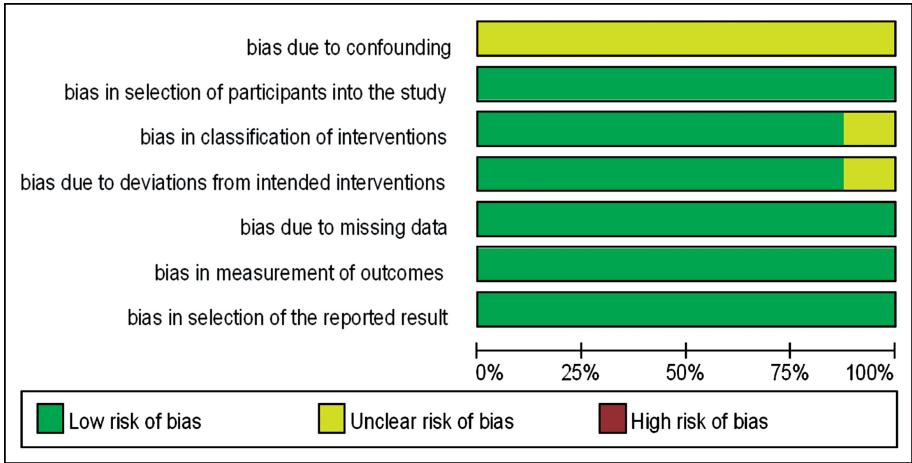


图 2 纳纳入文献质量评价

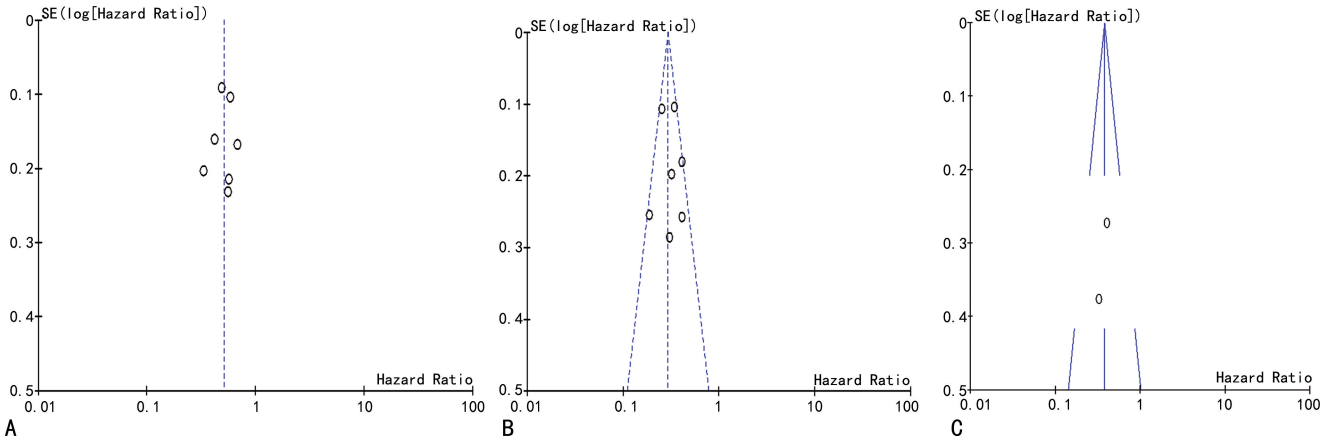


图 3 LIPI 与 PFS、OS、DCR 间的漏斗图

3 讨 论

目前 LIPI 对 ICI 治疗的 NSCLC 患者的疗效预测价值存在较大争议,鉴于既往研究样本量限制和研究结果差异等因素,本研究通过 meta 分析,证实了 LIPI 评分在 NSCLC 患者免疫治疗中的预测作用,结果显示了 LIPI 与 PFS、OS 及 DCR 存在显著相关性。

恶性肿瘤的侵袭性取决于肿瘤细胞本身的性质及其生长的微环境。早期的研究表明,炎症是癌症的一个公认特征,炎症反应在癌变过程中起着至关重要的作用^[18]。一方面,在恶性实体肿瘤中,炎症刺激导致免疫细胞浸润、血管生成和成纤维细胞增殖^[19]。另一方面,它是免疫耐受的机制之一,促进肿瘤生长和扩散,激活癌症患者的致癌信号通路^[20]。dNLR 是由中性粒细胞计数和淋巴细胞计数计算而来,中性粒细胞是肿瘤炎症和免疫的关键参与者,参与了肿瘤的进展^[21-22]。研究发现中性粒细胞可以产生血管内皮生长因子(VEGF),VEGF 在介导肿瘤血管生成过程中发挥了重要作用,是天然免疫和适应性抗肿瘤免疫的

有力免疫抑制因子^[23]。此外,中性粒细胞衍生的蛋白酶可以降解细胞因子和趋化因子,重塑细胞外间质,肿瘤细胞中的中性粒细胞弹性蛋白酶可以过度激活 PI3K 通路,这进一步加速了肿瘤不受控制的增殖^[24-25]。据报道,产生白细胞介素(IL)-17 的 T 细胞能够释放 CXC 趋化因子来补充中性粒细胞,且 IL-17a 参与了对免疫检查点封锁的抵抗^[26]。因此,较高的 dNLR 水平可能反映了负性炎症,并有助于对免疫检查点封锁的抵抗。另一方面,外周血淋巴细胞计数被认为是多种癌症预后的一个预测因子^[27]。淋巴细胞在肿瘤相关免疫中发挥重要作用,具有抑制肿瘤发展的潜在抗肿瘤免疫功能,淋巴细胞参与细胞毒性细胞死亡和细胞因子的产生,通过对癌症的免疫反应抑制肿瘤细胞增殖和转移^[28]。

LDH 广泛分布于人体主要器官,是一种催化乳酸和丙酮酸转化的酶,它是反映肿瘤负荷、细胞损伤和坏死的指标。有研究显示 LDH 水平升高是肿瘤预后不良的预测因素。一项对 238 例黑色素瘤患者的

回顾性研究表明,在治疗 6 周后,应用帕博利珠单抗的患者 LDH 水平明显下降($HR = -15.6, 95\%CI: -23.1 \sim -1.3$),LDH 水平在进展性疾病患者中上升($HR = 6.2, 95\%CI: -12.8 \sim 44.5$)^[29]。而 LDH 水平升高是肿瘤糖酵解活性增强和缺氧导致肿瘤坏死的产物。一方面,在糖酵解活性增强的肿瘤中,缺氧时的有氧糖酵解或无氧糖酵解,免疫细胞功能均会受到葡萄糖缺乏或肿瘤酸度的影响。另一方面,缺氧本身或缺氧调节因子在高糖酵解活性肿瘤中的过度表达可能会影响抗肿瘤免疫。此外,缺氧激活血管生成的主开关,即缺氧诱导因子-1(HIF-1),并上调肿瘤中的 VEGF。VEGF 通过诱导内皮细胞的增殖和存活,促进肿瘤血管生成,在肿瘤内形成大量畸形和功能不良的新生血管。这些肿瘤血管干扰了主动抗癌免疫系统,抑制了 ICI 治疗肿瘤的疗效^[30-31]。因此 LDH 水平可以影响 ICIs 的疗效。

本研究也存在一些局限性。首先,不同研究中的病理类型、年龄分布和性别等因素,会对研究结果产生一定的异质性。其次,由于缺乏原始数据,无法根据性别、年龄和并发症等因素进行更多的亚组分析。

综上所述,LIPI 可作为 NSCLC 患者 ICI 治疗的预后指标,有助于制订治疗策略。今后还需要更多前瞻性的研究来评估 LIPI 与 PD-1、PD-L1、TMB 等因子表达之间的相关性,通过探索这些新的预测因子的参与,可以大大增强 LIPI 的预测功能。

参考文献

- [1] HERBST R S, MORGENZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [2] BÜTTNER R, GOSNEY J R, SKOV B G, et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry testing: a review of analytical assays and clinical implementation in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3867-3876.
- [3] ZHANG S, BAI X, SHAN F. The progress and confusion of anti-PD1/PD-L1 immunotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106247.
- [4] PENG B, WANG Y H, LIU Y M, et al. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 3098-3106.
- [5] HOPKINS A M, KICHENADASSE G, MCKINNON R A, et al. Baseline tumor size and survival outcomes in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Semin Oncol*, 2019, 46(4/5): 380-384.
- [6] MINAMI S, IHARA S, KOMUTA K. Pretreatment lung immune prognostic index is a prognostic marker of chemotherapy and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor[J]. *World J Oncol*, 2019, 10(1): 35-45.
- [7] BENITEZ J C, GONZALO R, ELIE R, et al. The LIPI score and inflammatory biomarkers for selection of patients with solid tumors treated with checkpoint inhibitors[J]. *Q J Nucl Med Mol Imag*, 2020, 64(2): 162-174.
- [8] MEYERS D E, STUKALIN I, VALLERAND I A, et al. The lung immune prognostic index discriminates survival outcomes in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancers*, 2019, 11(11): 1713.
- [9] TAY R Y, CHIRAMEL J, MONTAGUE E, et al. Impact of blood-based biomarkers on survival outcomes with pembrolizumab in pre-treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts)[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: i529.
- [10] MEZQUITA L, AUCLIN E, FERRARA R, et al. Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Jama Oncol*, 2018, 4(3): 351-357.
- [11] KAZANDJIAN D, GONG Y, KEEGAN P, et al. Prognostic value of the lung immune prognostic index for patients treated for metastatic non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1481.
- [12] HOPKINS A M, KICHENADASSE G, ABU-HELWA A Y, et al. Value of the lung immune prognostic index in patients with non-small cell lung cancer initiating first-line atezolizumab combination therapy: subgroup analysis of the IMPOWER150 trial[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(5): 1176.
- [13] RUIZ-BAOBRE J, ARESES-MANRIQUE M C, MOSQUERA-MARTÍNEZ J, et al. Evaluation of the lung immune prognostic index in advanced non-small cell lung cancer patients under nivolumab monotherapy[J]. *Translat Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 1078-1085.

- [14] SORICH M J, ROWLAND A, KARAPETIS C S, et al. Evaluation of the lung immune prognostic index for prediction of survival and response in patients treated with atezolizumab for NSCLC: pooled analysis of clinical trials[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8): 1440-1446.
- [15] HOPKINS A M, WAGNER J, KICHENADASSE G, et al. Patient-reported outcomes as a prognostic marker of survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer treated with immunotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(11): 3085-3089.
- [16] MAZZASCHI G, MINARI R, ZECCA A, et al. Soluble PD-L1 and circulating CD8⁺PD-1⁺ and NK cells enclose a prognostic and predictive immune effector score in immunotherapy treated NSCLC patients[J]. *Lung Cancer*, 2020, 148: 1-11.
- [17] WANG W, HUANG Z, YU Z, et al. Prognostic value of the lung immune prognostic index may differ in patients treated with immune checkpoint inhibitor monotherapy or combined with chemotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 572853.
- [18] CHEN Q, YANG L X, LI X D, et al. The elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma patients undergoing hepatectomy[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(7): 5283-5289.
- [19] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444.
- [20] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [21] CHO Y, KIM J W, YOON H I, et al. The prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer patients treated with radiotherapy[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(12): 512.
- [22] LAURA M, ISABEL P, EDOUARD A, et al. Predicting immunotherapy outcomes under therapy in patients with advanced NSCLC using dNLR and its early dynamics[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 151: 211-220.
- [23] COFFELT S B, WELLENSTEIN M D, DE VISSER K E. Neutrophils in cancer: neutral no more[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(7): 431-446.
- [24] COLLOCA G A, VENTURINO A, GUARNERI D. Second-generation inflammation-related scores are more effective than systemic inflammation ratios in predicting prognosis of patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer receiving cytotoxic chemotherapy[J]. *Med Oncol*, 2018, 35(12): 158.
- [25] CONROY G, SALLERON J, BELLE A, et al. The prognostic value of inflammation-based scores in advanced hepatocellular carcinoma patients prior to treatment with sorafenib[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56): 95853-95864.
- [26] ESRA A A, SHOHEI K, LIU Y, et al. Interleukin-17A promotes lung tumor progression through neutrophil attraction to tumor sites and mediating resistance to PD-1 blockade[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(8): 1268-1279.
- [27] EO W K, JEONG D W, CHANG H J, et al. Absolute monocyte and lymphocyte count prognostic score for patients with gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(9): 2668-2676.
- [28] FENG F, ZHENG G, WANG Q, et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1): 148.
- [29] DIEM S, KASENDA B, SPAIN L, et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma[J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(3): 256-261.
- [30] SCHAAF M B, GARG A D, AGOSTINIS P. Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 115.
- [31] YI M, JIAO D, QIN S, et al. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 60.