·论著·

中性粒细胞与淋巴细胞比值对乳腺癌新辅助治疗的疗效预测*

郭婉莹[1] 畅 昶[2] 刘起鹏[1] 邓 淼[1,*]
1.河南科技大学第一附属医院乳腺外科(河南 洛阳 471003)
2.河南科技大学第一附属医院病理科(河南 洛阳 471003)

【摘要】**目的** 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)被报道与多种恶性肿瘤化疗疗效相关，可作为化疗疗效的独立预测因素。本研究汇总新辅助治疗NAT)前临床病理学特征及NLR，评估NLR能否成为预测NAT后病理完全缓解率(pCR)的因素。**方法** 我们分析了215例接受NAT的患者对NAT的反应与包括NLR在内的各种因素的相关性。**结果** 在215例患者中，65例(30.2%)获得了pCR。HER2状态、Ki-67指数和NLR与pCR显著相关，差异具有统计学意义。HER2阳性患者的pCR率高于HER2阴性患者(45.3%比20.2%，*P*<0.001)；高Ki-67指数患者的pCR率高于低Ki-67指数患者(32.7%比5.3%，*P*=0.013)；低NLR组患者的pCR率高于高NLR组患者(51.9%比18.1%，*P*<0.001)。在二元Logistic多因素分析中，低NLR(OR：0.20，95%CI：0.10~0.40)及HER2阳性(OR：3.39，95%CI：1.73~6.63)是pCR的独立影响因素(*P*均<0.05)。**结论** 本研究结果表明，NLR可以作为NAT后pCR的预测因子。有助于临床医生在新辅助治疗期间动态监测病情，更加有效的识别能通过新辅助治疗获益的人群，指导患者辅助治疗方案的制定并预测疾病预后。

【关键词】乳腺癌；中性粒细胞/淋巴细胞比值；新辅助治疗；病理完全缓解
【中图分类号】R737.9
【文献标识码】A
【基金项目】2021年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210601)
DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.4.012

The Ratio of Neutrophils to Lymphocytes in Predicting the Efficacy of Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer*

GUO Wan-ying[1], CHANG Chang[2], LIU Qi-peng[1], DENG Miao[1,*].
1.Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science & Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China
2.Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science & Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China

Abstract: ***Objective*** Background and Purpose Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) has been reported to be associated with chemotherapy efficacy for a variety of malignancies and can be used as an independent predictor of chemotherapy efficacy. In this study, we summarized the clinicopathological features and NLR before neoadjuvant therapy (NAT) to assess whether NLR could be a factor in predicting pathological complete response(pCR). ***Methods*** We analyzed the correlation between responses to NAT in 215 patients receiving NAT and various factors, including NLR. ***Results*** pCR was obtained in 65 (30.2%) of the 215 patients.HER2 status, Ki-67 index and NLR were significantly correlated with pCR. The pCR rate was higher in HER2-positive patients than in Her2-negative patients (45.3% vs 20.2%, *P*<0.001). The pCR rate of patients with high Ki-67 index was higher than that of patients with low Ki-67 index (32.7% vs 5.3%, *P*=0.013). The pCR rate in patients with low NLR was higher than that in patients with high NLR (51.9% vs 18.1%, *P*<0.001). In binary Logistic multivariate analysis, low NLR (OR: 0.20, 95%CI:0.10-0.40) and HER2 positive (OR: 3.39, 95%CI:1.73-6.63) were independent influencing factors of pCR (*P*<0.05). ***Conclusion*** Our results suggest that NLR is a predictor of post-NAT pCR and can be used as a useful predictor and prognostic indicator. It is helpful for clinicians to dynamically monitor during neoadjuvant therapy, more effectively identify the population who can benefit from neoadjuvant therapy, guide the formulation of adjuvant therapy for patients and predict the prognosis of the disease.
Keywords: Breast Cancer; Neutrophil to Lymphocyte Ratio; Neoadjuvant Therapy; Pathological Complete Response

乳腺癌的发病率已超越肺癌，成为自2019年以来世界上女性发病率最高的恶性肿瘤[1]。新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)对局部晚期乳腺癌具有显著的临床优势，它使不能手术的肿瘤变得可手术，可降低原发肿瘤的临床分期，使初诊时不能保乳的患者降期为可保乳的患者，同时可依据新辅助治疗的疗效评价预测患者的预后[2]。2019年圣加仑(St. Gallen)共识推荐将新辅助治疗作为Ⅱ期或Ⅲ期、HER2阳性及三阴型乳腺癌患者的首选治疗方案。

病理完全缓解(pathological complete response, pCR)可作为无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)的独立预测因子，成为新辅助治疗患者的评估疗效的替代终点。提高pCR率可降低复发率，改善预后[3-4]。在乳腺癌患者中，对新辅助治疗的疗效反应不尽相同。到目前为止，除了分子亚型外，还没有其他有效的生物标志物被证实成为pCR的预测因子。探寻新辅助治疗可靠、便捷的预测因子对于预测预后和制定辅助治疗策略尤为重要。

炎性反应与肿瘤的发生、发展、转移等密切相关[5]，其中，中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)作为全身炎性反应状态最常用的观察与监测指标，可全面反映外周血中中性粒细胞与淋巴细胞之间的动态变化。并且相关研究表明NLR与乳腺癌新辅助治疗后的pCR密切相关[6]。但对于NLR是否能成为pCR的预测因子，目前已有的研究尚存争议。

本研究旨在汇总临床病理学特征及实验室指标对乳腺癌患者新辅助治疗前的NLR与新辅助治疗疗效的关系进行分析。探

【第一作者】郭婉莹，女，主治医师，主要研究方向：乳腺肿瘤。E-mail：13525495494@163.com
【通讯作者】邓 淼，男，主任医师，主要研究方向：乳腺肿瘤。E-mail：dengmiao1973@163.com

究NLR能否作为预测pCR及预后的指标。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性的分析2016年11月至2021年9月在河南科技大学第一附属医院乳腺外科接受新辅助治疗的215例原发性乳腺癌患者，均为女性，年龄23~80岁(中位年龄51岁)。血常规检查和病理检查均在所有患者新辅助治疗前后进行。

纳入标准：所有病例新辅助治疗前均经粗针穿刺活检病理证实为原发性浸润性乳腺癌；在新辅助治疗前不进行其他任何治疗；无急慢性炎症、血液系统疾病及自身免疫性疾患；心肺指标及肝肾功能均在正常值范围内。 排除标准：临床资料不全；急慢性炎症、血液病、甲亢、风湿类疾患、糖尿病及自身免疫性疾病；初诊Ⅳ期的病例； 合并其他肿瘤的患者。

1.2 免疫组化与实验室指标判读 ER、PR、HER2、Ki-67的表达通过免疫组织化学方法检测。激素受体(hormone receptor, HR)阳性定义为染色细胞≥1%。HER2阳性定义为染色3+或原位杂交阳性。Ki-67值≥15%被认为是阳性。NLR在新辅助治疗前进行检测。由于既往文献没有报道有效的临界值，在我们的分析中，以ROC曲线为依据确定NLR的最佳分割点，同时兼顾预测pCR的敏感性及特异性。将1.83作为区分NLR分组的截断值，高NLR组(NLR≥1.83)和低NLR组(NLR<1.83)。

1.3 新辅助治疗方法与疗效评估 化疗方案中最常见的有蒽环类药物、紫杉烷类药物和铂类药物的多种组合。

靶向药物包括曲妥珠单抗及帕妥珠单抗用于HER2阳性的患者。在完成新辅助治疗后，病理反应的评估是通过切除标本的显微镜检查来进行。pCR定义为新辅助治疗后手术标本中乳腺和腋窝淋巴结中均无浸润性肿瘤成分(ypT0/ypTis，ypN0)。同样被认为达到pCR的还包括残留导管原位癌的患者。

1.4 统计学方法 使用SPSS统计软件应用程序(版本22.0：IBM，Armonk，NY，U.S.A.)进行统计分析。我们使用ROC曲线预测NLR的最佳截断值，并用描述性统计对基线特征进行了总结，评估了临床病理变量之间的相关性，包括生物标记物和NLR。新辅助治疗的反应通过卡方检验或Fisher精确检验进行评估。采用二元Logistic回归模型进行多因素分析，通过Logistic回归估计的OR以相应的95%可信区间进行报告。*P*值<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ROC分析及分组 以新辅助治疗前NLR为检验变量,以新辅助治疗后患者是否达到pCR为状态变量，绘制ROC曲线(图1)，AUC为0. 754。NLR最佳Cut-off 值为1.83。据此分为高NLR组(NLR≥1.83, n=138)；低 NLR 组 (NLR<1.83，n=77)。

2.2 临床及病理特征 符合纳入此项研究条件的共有215名患者。中位年龄51岁(范围23~80岁)。依据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer，AJCC)TNM分期第8版指南[7]。新辅助治疗前TNM分期中Ⅰ~Ⅱ期患者比例为53% (114/215)，Ⅲ期患者比例为47% (101/215)。pCR率为30.2% (65/215)，见表1。

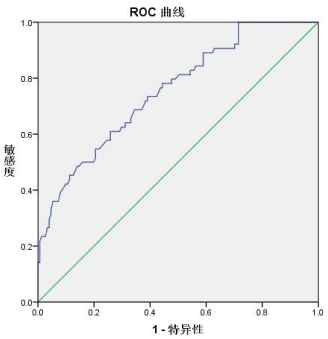

图1 NLR对乳腺癌新辅助治疗疗效预测的ROC曲线。

表1 215例乳腺癌患者的临床病理特征[例(%)]

临床病理特征		值
中位年龄(年)		51
年龄分组	≤40岁	38(17.7)
	>40岁	177(82.3)
NAC前的TNM分期	Ⅰ~Ⅱ期	114(53)
	Ⅲ期	101(47)
组织学分级	1~2级	152(70.7)
	3级	63(29.3)
ER状态	阳性	113(52.6)
	阴性	102(47.4)
PR状态	阳性	78(36.3)
	阴性	137(63.7)
Ki-67状态	<15%	19(8.8)
	≥15%	196(91.2)
HER-2	阳性	86(40)
	阴性	129(60)
NLR分组	高NLR组(NLR≥1.83)	138(64.2)
	低NLR组(NLR<1.83)	77(35.8)
PCR	是	65(30.2)
	否	150(69.8)

2.3 临床病理特征与新辅助治疗疗效的关系 新辅助治疗后30.2%(65/215)的患者获得了pCR。pCR组与非pCR组HER2状态、Ki-67表达差异及NLR不同分组间差异有统计学意义。与HER2阴性患者相比，新辅助治疗后HER2阳性患者的pCR率更高(45.3% vs. 20.2%，*P*<0.001)。与Ki-67指数低的患者相比，新辅助治疗后Ki-67指数高的患者pCR率更高(32.7% vs. 5.3%，*P*=0.013)。与高NLR组相比，新辅助治疗后低NLR组的pCR率(51.9%)显著高于高NLR组(18.1%，*P*<0.001)，见表2。在多因素Logistic分析中，低NLR(OR：0.207，95%CI：0.106~0.404)及HER2阳性(OR：3.395，95%CI：1.737~6.635)为新辅助治疗后pCR独立影响因素(*P*均<0.05)，见表3。

表3 影响乳腺癌患者新辅助治疗疗效的多因素Logistic分析

指标	OR	95%CI	*P*值
TNM分期(Ⅰ~Ⅱ期 vs Ⅲ期)	1.737	0.885-3.408	0.108
HER2状态(阳性vs. 阴性)	3.395	1.737-6.635	<0.001
Ki-67(<15% vs.≥15%)	0.141	0.017-1.186	0.071
NLR分组(≥1.83 vs.<1.85)	0.207	0.106-0.404	<0.001

表2 新辅助治疗疗效与临床病理特征的关系[例(%)]

临床病理特征		例数	PCR		x^2值	P值
			是	否		
患者人数		215	65(30.2)	150(69.8)		
年龄分组	≤40岁	38	10(26.3)	28(73.7)	0.336	0.562
	>40岁	177	55(31.1)	122(68.9)		
NAC前的TNM分期(n%)	Ⅰ~Ⅱ期	114	41(36)	73(64)	3.781	0.052
	Ⅲ期	101	24(23.8)	77(76.2)		
组织学分级	1~2级	152	50(32.9)	102(67.1)	1.743	0.187
	3级	63	15(23.8)	48(76.2)		
HER-2	阳性	86	39(45.3)	47(54.7)	15.528	<0.001
	阴性	129	26(20.2)	103(80.6)		
三阴型	是	42	16(38.1)	26(61.9)	1.731	0.188
	否	173	48(27.7)	125(79.8)		
Ki-67	<15%	19	1(5.3)	18(94.7)	6.161	0.013
	≥15%	196	64(32.7)	132(67.3)		
NLR分组	高NLR组(NLR≥1.83)	138	25(18.1)	113(81.9)	26.82	<0.001
	低NLR组(NLR<1.83)	77	40(51.9)	37(48.1)		

3 讨　论

近年来，相关研究表明[8-9]，新辅助治疗已成为局部晚期乳腺癌的标准治疗方案，新辅助治疗的疗效反应被作为一个预后的标志。研究证实[3-4]，通过新辅助治疗获得pCR的患者，DFS和OS较未获得pCR的患者显著延长。因此如何确定有效、可靠的生物学指标或炎性标志物来预测新辅助治疗疗效值得深究。

Coussens LM、Werb Z等[10]提出“炎症与癌症的关系”，认为多数癌症起源于感染部位、慢性刺激和炎症。中性粒细胞与淋巴细胞是外周血的重要细胞亚群,在机体炎症反应中扮演着重要角色。国内外已有研究表明[11-12]中性粒细胞通过对癌细胞的直接影响和对肿瘤微环境的间接影响促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移。淋巴细胞是免疫细胞亚群的重要成员，通过诱导细胞凋亡抑制肿瘤细胞的分化、增殖和转移，在抗肿瘤过程中发挥了重要作用。淋巴细胞与多种恶性肿瘤的预后有关，其中包括乳腺癌[13-14]。NLR是反映肿瘤炎症状态和抗肿瘤免疫反应之间平衡关系的全身炎性指标之一，中性粒细胞水平升高和(或)淋巴细胞水平降低均可导致高NLR，而高NLR与肿瘤的不良预后及化疗疗效不佳相关[15]。

在我们的研究中，对215名接受过新辅助治疗的乳腺癌患者进行了评估，发现新辅助治疗前低NLR组的pCR率显著高于高NLR组，并在多因素Logistic分析中发现，低NLR是新辅助治疗后pCR独立影响因子。这与既往的几项研究结果一致[16-18]。但也有一些研究发现，NLR和pCR之间没有相关性[19-21]。造成NLR在乳腺癌新辅助治疗中的作用出现不一致的结果可能与肿瘤的不同分子亚型、NLR截断值和样本量有关。由于本研究是单中心，小样本的回顾性研究，存在一定的局限性。因此本研究的初步结果需要进一步通过足够规模的前瞻性临床研究来确定NLR是否可以成为 pCR 的重要预测指标。

综上所述，NLR 是全身炎症反应的监测指标。我们的研究表明，低NLR为新辅助治疗后pCR独立影响因素。这项炎症指标仅通过外周血即可获得，简便易行，有助于临床医生在新辅助治疗期间动态监测病情，更加有效的识别能通过新辅助治疗获益的人群，指导患者辅助治疗方案的制定并预测疾病预后。

参考文献

[1]Burstein H J,Curigliano G,Thurlimann B,et al.Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer:the St.Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021[J].Ann Oncol,2021,32(10):1216-1235.

[2]李才茂,仲守泰,张宝亮.超声、MRI及病理在评价乳腺癌新辅助化疗疗效中的应用[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(4):83-86.

[3]Yee D,DeMichele A M,Yau C,et al.Association of event-free and distant recurrence-free survival with individual-level pathologic complete response in neoadjuvant treatment of stages 2 and 3 breast cancer:three-year follow-up analysis for the I-SPY2 adaptively randomized clinical trial[J].JAMA Oncol, 2020,6(9):1355-1362.

[4]Bear H D,Anderson S,Brown A,et al.The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide:preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27[J].J Clin Oncol,2003,21(22):4165-4174.

[5]Chen X,Xu C,Hong S,et al.Immune cell types and secreted factors contributing to inflammation-to-cancer transition and immune therapy response[J].Cell Rep,2019,26(7):1965-1977.

[6]Cullinane C,Creavin B,O'Leary D P,et al.Can the neutrophil to lymphocyte ratio predict complete pathologic response to neoadjuvant breast cancer treatment?A systematic review and meta-analysis[J].Clin Breast Cancer,2020,20(6):e675-e681.

[7]Giuliano A E,Edge S B,Hortobagyi G N.Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual:Breast Cancer[J].Ann Surg Oncol, 2018,25(7):1783-1785.

[8]Wolmark N,Wang J,Mamounas E,et al.Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer:nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18[J].J Natl Cancer Inst Monogr,2001(30):96-102.

[9]陈磊,单秀慧,聂维齐,等.超声弹性成像与扩散加权成像对乳腺癌新辅助化疗疗效的早期预测价值比较[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(6):89-92.

[10]Coussens L M,Werb Z.Inflammation and cancer[J].Nature, 2002,420(6917):860-867.

[11]Treffers L W,Hiemstra I H,Kuijpers T W,et al.Neutrophils in cancer[J].Immunol Rev,2016,273(1):312-328.

[12]Galdiero M R,Varricchi G,Loffredo S,et al.Roles of neutrophils in cancer growth and progression[J].J Leukoc Biol, 2018,103(3): 457-464.

[13]Mao Y,Qu Q,Chen X,et al.The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer:A Systematic Review and Meta-Analysis[J].PLoS One,2016,11(4):e152500.

[14]Zhang N,Cao M,Duan Y,et al.The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer:a systematic review and meta-analysis[J].Arch Med Sci,2020,16(5):1092-1103.

[15]Gubin M M,Zhang X,Schuster H,et al.Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens[J]. Nature,2014,515(7528):577-581.

[16]Eren T,Karacin C,Ucar G,et al.Correlation between peripheral blood inflammatory indicators and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients[J].Medicine (Baltimore),2020,99(22):e20346.

[17]Caziuc A,Schlanger D,Amarinei G,et al.Neutrophils-to-lymphocytes,lymphocytes to-monocytes and platelets-to-lymphocytes ratios-predictive biomarkers for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J].J BUON, 2020,25(1):182-187.

[18]Chen Y,Chen K,Xiao X,et al.Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic indicator in breast cancer patients:a retrospective study[J].BMC Cancer,2016,16:320.

[19]Corbeau I,Thezenas S,Maran-Gonzalez A,et al.Inflammatory blood markers as prognostic and predictive factors in early breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J].Cancers (Basel),2020,12(9).

[20]Suppan C,Bjelic-Radisic V,La Garde M,et al.Neutrophil/Lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systemic therapy[J].BMC Cancer,2015,15:1027.

[21]Graziano V,Grassadonia A,Iezzi L,et al.Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J].Breast,2019,44:33-38.

(收稿日期：2023-04-06)（校对编辑：韩敏求）