

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021>.

## 中性粒细胞与淋巴细胞比值在乳腺癌中的研究进展

王慧芳 综述 刘静 审校

(山西医科大学第一医院普通外科, 太原 030001)

**[摘要]** 乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 病死率较高, 中性粒细胞和淋巴细胞是最常见的炎性细胞, 临床上中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)容易获得、成本较低, 被证明与多种癌症的发生发展关系密切。NLR在乳腺癌的相关研究中应用较广, 不仅对乳腺癌的诊断具有指导意义, NLR也有助于评估乳腺癌患者的临床分期, 且术前高NLR与不良预后相关, 然而NLR是否可作为三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)完全病理反应(pathological complete response, pCR)的预测指标尚存在争议。

**[关键词]** 乳腺癌; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 诊治

## Research progress of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer

WANG Huifang, LIU Jing

(Department of General Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**Abstract** Breast cancer has the highest incidence in women, and the mortality rate is high. Neutrophils and lymphocytes are common inflammatory cells. Clinically, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is easy to obtain and the cost is low, NLR is closely related to the occurrence and development of various cancers which has been proven. The NLR has been widely used in breast cancer research. It not only has guiding significance for the diagnosis of breast cancer, but also helps to evaluate the clinical stage of breast cancer patients, moreover, high preoperative NLR is associated with poor prognosis. However, whether NLR can be used as a predictive indicator of triple negative breast cancer (TNBC) pathological complete response (pCR) is still controversial.

**Keywords** breast cancer; neutrophil to lymphocyte ratio; diagnosis and treatment

据报道, 自2004年以来, 美国女性乳腺癌发病率缓慢上升(每年约0.3%)<sup>[1]</sup>, 尽管乳腺癌的治疗取得飞速的进展, 1989年到2017年, 其病死率下降约40%, 但其病死率依旧位列于女性所患恶性肿瘤的第二位。我国女性乳腺癌发病率和病死率虽明显

低于欧美国家, 但其发病率同样位于女性罹患所有恶性肿瘤的首位, 病死率位于第六位<sup>[2]</sup>。乳腺癌患者的病死率居高不下, 死亡人数较多, 寻找可靠的标志物用于疾病的诊断, 预测疾病的诊疗效果及预后具有重要的临床意义。目前大量研究报

收稿日期 (Date of reception): 2020-08-29

通信作者 (Corresponding author): 刘静, Email: liujing5585@163.com

道免疫系统在肿瘤的发生与发展过程发挥重要作用, 肿瘤相关炎症细胞可能作为肿瘤预后的预测因子, 中性粒细胞和淋巴细胞是最常见的炎性细胞。中性粒细胞通过分泌多种炎症介质(血管内皮生长因子、白介素-6、白介素-10、白介素-22)激活肿瘤<sup>[3]</sup>, 淋巴细胞参与癌症免疫监视来抑制肿瘤进展<sup>[4]</sup>, 单纯的中性粒细胞或者淋巴细胞数值较不稳定, 而中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)相对稳定, 是反映机体炎性反应的常用指标, NLR已应用于甲状腺癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、结直肠癌、胆管癌等恶性肿瘤的相关研究中。本研究就NLR在乳腺癌的研究中的应用价值作一综述。

### 1 NLR 在乳腺癌诊断中的意义

目前, 乳腺癌诊断主要依靠乳腺X线检查和/或超声检查, 诊断的金标准是乳腺组织学活检<sup>[5]</sup>。乳腺X线检查对致密型乳腺敏感性差, 超声检查受个人主观意识影响大, 乳腺组织活检属于有创性操作, 受到医院的限制。因此, 需要一种简单、适用性强、容易获取的指标用于辅助诊断乳腺癌。迟涛等<sup>[6]</sup>报道NLR用于诊断乳腺癌的敏感性为62.9%, 特异性为77.2%, 用于诊断的最佳临界值是1.659, 与其他炎性指标(血小板和淋巴细胞比值, 系统性免疫性炎症指数, 衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值)相比, NLR诊断效能最高。赵卫卫等<sup>[7]</sup>报道, NLR诊断乳腺癌最佳临界值为1.995, 敏感性为85.2%, 特异性为87.1%; NLR联合糖类抗原15-3诊断敏感性可达98.0%, 特异性达92.6%。林帅等<sup>[8]</sup>报道, NLR鉴别良恶性乳腺肿块的临界值是1.749, 此时敏感性为86.46%, 特异性为62.71%, 高NLR预示乳腺肿块恶性。Ozyalvacli等<sup>[9]</sup>的随机对照研究表明, 术前高NLR(>2.96)是鉴别乳腺癌与良性乳腺增生疾病的重要诊断预测指标。NLR对乳腺癌的诊断具有指导意义, 但是尚未明确NLR的可供参考区间, 需要进一步研究去证实。

### 2 NLR 在乳腺癌分期的意义

Azab等<sup>[10]</sup>研究表明治疗前NLR高(>3.3)的乳腺癌患者临床分期更晚, De Lisa等<sup>[11]</sup>研究86例局部晚期乳腺癌患者, 结果显示治疗前NLR有助于评估肿瘤临床分期。林帅等<sup>[8]</sup>研究显示NLR与患者淋巴结转移数( $P<0.0001$ ), 肿瘤直径( $P=0.0026$ ), 临床分期( $P<0.0001$ )相关, NLR高(>1.749)的患者转

移的淋巴结数较多, 肿瘤直径>2 cm, 临床分期也较晚。

### 3 NLR 在乳腺癌内分泌治疗中的意义

内分泌治疗主要应用于激素受体阳性的乳腺癌患者, 有研究<sup>[12]</sup>报道动态监测NLR对主要应用内分泌治疗的晚期乳腺癌(IIIB, IIIC或IV期)患者的预后具有预测作用, 该研究纳入55例以内分泌治疗为主的晚期乳腺癌患者, 记录治疗前和疾病进展期患者的NLR和血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR), 发现NLR或PLR升高的患者, 癌症进展后的总生存期(overall survival after cancer progression, OS-CP)短; NLR升高是可作为预测以内分泌治疗为主的晚期乳腺癌患者预后的独立因素。一项研究<sup>[13]</sup>以内分泌治疗为初始治疗的34例IV期乳腺癌患者为研究对象, 发现与高NLR组相比, 低NLR组患者无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)更长。目前关于NLR与内分泌治疗反应之间的关系研究较少, 仅有的研究样本量均较少, 我们期待更多大样本的研究来证实两者间的关系。

### 4 NLR 在新辅助化疗中的意义

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)常被用于治疗局部晚期的乳腺癌, 使一部分不可手术的患者降期, 最终可接受手术治疗; 或者使不可保乳的患者降期, 最终可接受保乳手术。病理学完全反应(pathological complete response, pCR)是针对新辅助治疗的重要预后指标, pCR取决于乳腺癌亚型, 有研究报道对乳腺癌患者通过对肿瘤浸润性淋巴细胞分层后, 与Luminal A和Luminal B型乳腺癌相比, 三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)或HER2过表达型获得pCR率更高<sup>[14]</sup>, Eryilmaz等<sup>[15]</sup>证明与pCR(-)的患者相比, pCR(+)的患者中雌激素阳性者占比更低。TNBC患者pCR比非TNBC患者更高(45.9% vs 33.6%), 达到pCR的TNBC患者会有更好的预后, 而对于非TNBC患者, pCR与DFS( $P=0.964$ )和OS( $P=0.975$ )没有明显相关性<sup>[16]</sup>。由此可见, pCR可作为TNBC患者新辅助治疗后疗效的评价指标。一项Meta分析得出乳腺癌患者pCR率仅为22.88%<sup>[17]</sup>, 未能达到pCR的乳腺癌患者并不意味着预后一定差, 对于这些患者需要更加可靠、实

用的指标来预测新辅助治疗的效果。NLR对乳腺癌患者NAC疗效的预测价值尚存在争议, 由于pCR不能完全反映非TNBC患者的新辅助治疗后的效果, 这里我们仅讨论NLR对TNBC患者pCR的预测情况。

对于NLR是否可作为TNBC pCR的预测指标尚存在争议, 部分研究证明NLR可作为TNBC pCR的预测指标。Choi等<sup>[18]</sup>根据NLR的变化将乳腺癌患者分为高复发风险组和低复发风险组, 研究结果显示经过两周期的新辅助治疗后的高复发风险组的患者预后更差。日本学者回顾性分析177例接受新辅助治疗的乳腺癌患者, 其中61例TNBC患者, 与高NLR的TNBC患者相比, 低NLR更容易获得pCR, 且DFS和OS更长; 而在非TNBC患者中, NLR与pCR, DFS以及OS之间的无显著相关<sup>[16]</sup>。Chae等<sup>[19]</sup>研究证实TNBC患者pCR率与NLR(新辅助治疗前)相关, 该研究采用受试者工作特征曲线确定NLR临界值为1.7, NLR $\leq$ 1.7的患者pCR率更高(42.1% vs. 18.4%,  $P=0.018$ ); NLR $\leq$ 1.7的患者的5年DFS更长(83.7% vs 66.9%,  $P=0.016$ )。也有研究表明NLR不可作为三阴性乳腺癌pCR的预测指标, 澳大利亚学者Suppan等<sup>[20]</sup>以247例患者为研究对象, 分析了TNBC, HER2过表达型以及激素受体阳性3种表型与新辅助治疗前的NLR之间的关系, 得出在任何表型中NLR都不能作为预测新辅助治疗pCR的参数; NLR与DFS的关系也不具有统计学意义。我国学者<sup>[21]</sup>分析180例患者的临床数据, 在多因素分析中, 显示新辅助治疗前的NLR与pCR并无相关性( $P=0.254$ )。土耳其学者<sup>[15]</sup>以78例接受新辅助治疗的局部晚期乳腺癌为研究对象, 研究表明治疗前NLR对pCR毫无预测价值( $P=0.603$ )。笔者认为, NLR是否可作TNBC患者pCR预测指标的相关研究结果有待进一步的大样本、多中心的前瞻性研究证实, 因为以上研究均为单中心的回顾性研究, 样本含量也较少, 研究结果会受到地域、样本含量等因素的影响。

## 5 NLR与乳腺癌预后的相关性

韩国学者一项研究纳入358例TNBC患者, 研究结果显示低NLR( $\leq 3.16$ )患者总生存期(41.83个月 vs 36.5个月,  $P=0.002$ )和无病生存期(37.85个月 vs 32.14个月,  $P=0.032$ )更长; 其中有50例TNBC患者接受了新辅助治疗, 动态检测患者诊断时NLR以及接受新辅助治疗后的NLR, 结果显示新辅助治疗后适度的NLR变化( $-30\% < \text{NLR变化} < 100\%$ )

会延长患者的DFS(38.37个月 vs 22.37个月,  $P=0.015$ )<sup>[22]</sup>。日本学者的研究证实Luminal型并伴有低肿瘤浸润淋巴细胞的乳腺癌患者, NLR与与预后有着密切的关联(DFS,  $P=0.0129$ ; OS,  $P=0.0046$ ), 在多因素分析中NLR是OS的独立因素( $HR=3.78$ ; 95%CI: 1.21~14.17;  $P=0.022$ )<sup>[23]</sup>。Liu等<sup>[24]</sup>以激素受体阴性的乳腺癌为研究对象, 指出术前NLR与OS和DFS独立相关。Dirican等<sup>[25]</sup>报道, 在预测乳腺癌预后方面, NLR优于衍生中性粒细胞和淋巴细胞比(dNLR), 治疗前的NLR高( $NLR > 4$ )与预后(OS和DFS)不良相关。Koh等<sup>[26]</sup>以接收新辅助治疗的LuminalA型患者为研究对象, 证实治疗前NLR可预测患者的DFS和OS, 且不受患者年龄, 分级和脉管浸润影响; 且NLR是预测患者预后的唯一因素, 然而与pCR无关。对一项纳入1 519例乳腺癌患者的研究中, 结果显示新辅助治疗前的NLR与pCR和DFS无关, 但是多因素分析NLR是OS的独立相关因素<sup>[27]</sup>。以上研究均表明乳腺癌术前高NLR与不良预后相关, 但用于区分NLR高低的最佳临界值尚无统一定论。然而, 也有研究表明术前NLR对乳腺癌患者的复发转移以及生存情况的影响无统计学意义( $P > 0.05$ ), 不能作为预测乳腺癌患者预后的有效指标<sup>[28]</sup>, 笔者认为此次研究的研究对象较少( $n=158$ ), 其研究结果有待进一步证实。

## 6 NLR在乳腺癌中的其他作用

NLR不仅有助于乳腺癌的诊断, 用于新辅助治疗疗效的预测以及对患者的预后进行评估, 与免疫分子的表达的相关性也有报道, 一项研究<sup>[29]</sup>报道治疗前低NLR的患者雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性表达率更高。虽然ER状态用于区分乳腺癌不同亚型, 但是有研究表明治疗前NLR不能用于区分乳腺癌患者的不同亚型(LuminalA/LuminalB, Her-2过表达型, 三阴性)<sup>[30-31]</sup>。

## 7 结语

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 在疾病的诊治过程中以及评估相关预后情况中寻找可靠的标志物具有重要的临床意义。用于NLR易于获得, 成本较低, 现已被证明与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。尽管NLR可作为鉴别乳腺肿块良恶性的有效指标, 也与乳腺癌患者的临床分期相关, 但是目前无法获得的一致临界点,

只可作为临床上参考指标, 不能作为强有力的证据。NLR在预测内分泌治疗、新辅助化疗的疗效以及患者预后等方面的临床价值是不可忽视的, 但是作为预测指标尚不成熟。乳腺癌患者内分泌以及新辅助治疗的疗效缺乏的相关预测指标, 深入研究NLR在内分泌治疗、新辅助化疗的疗效中的应用情况意义重大。

## 参考文献

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- 张敏璐, 彭鹏, 吴春晓, 等. 2008—2012年中国肿瘤登记地区女性乳腺癌发病和死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(4): 315-320. ZHANG Minlu, PENG Peng, WU Chunxiao, et al. Report of breast cancer incidence and mortality in China registry regions, 2008—2012[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(4): 315-320.
- Tan KW, Chong SZ, Wong FH, et al. Neutrophils contribute to inflammatory lymphangiogenesis by increasing VEGF-A bioavailability and secreting VEGF-D[J]. *Blood*, 2013, 122(22): 3666-3677.
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting[J]. *Immunity*, 2004, 21(2): 137-148.
- 中国抗癌协会乳腺专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680. Chinese Association of Breast Oncology. Guidelines and norms for diagnosis and treatment on breast cancer (2019 edition)[J]. *China Oncology*, 2019, 29(8): 609-680.
- 迟涛, 尹明明, 胡知齐. 术前外周血多指标联合检测分析在乳腺癌诊断中应用价值[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(9): 730-734. CHI Tao, YIN Mingming, HU Zhiqi. Application value of preoperative peripheral blood multi-index combined detection and analysis in the diagnosis of breast cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2020, 27(9): 730-734.
- 赵卫卫, 肖林林, 刘秀芬, 等. 术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值在乳腺癌诊断中的作用[J]. *检验医学*, 2018, 33(3): 209-212. ZHAO Weiwei, XIAO Linlin, LIU Xiufen, et al. Preoperative peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of breast cancer[J]. *Laboratory Medicine*, 2018, 33(3): 209-212.
- 林帅, 赵颖. 术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞计数比鉴别乳腺良恶性肿瘤的价值[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(7): 1171-1173. LIN Shuai, ZHAO Yi. The value of preoperative peripheral blood neutrophil to lymphocyte count ratio in distinguishing benign and malignant breast masses[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2017, 33(7): 1171-1173.
- Ozyalvacli G, Yesil C, Kargi E, et al. Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil lymphocyte ratio in breast cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(23): 10363-10366.
- Azab B, Bhatt VR, Phookan J, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1): 217-224.
- De Lisa M, Ridolfi F, Pistelli M, et al. 342P - Baseline neutrophil to lymphocyte ratio correlates with tumor stage in locally advanced breast cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 4): iv113.
- Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, et al. Clinical evaluation of dynamic monitoring of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in primary endocrine therapy for advanced breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(10): 5581-5588.
- Iimori N, Kashiwagi S, Asano Y, et al. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in endocrine therapy for stage IV breast cancer[J]. *In Vivo*, 2018, 32(3): 669-675.
- Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 40-50.
- Eryilmaz MK, Mutlu H, Salim DK, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio has a high negative predictive value for pathologic complete response in locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(18): 7737-7740.
- Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, et al. Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio for efficacy of preoperative chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4): 1104-1110.
- Cullinane C, Creavin B, O'Leary DP, 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.
- Choi H, Noh H, Cho IJ, et al. Changes in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) during neoadjuvant treatment correlated with patients' survival[J]. *Breast Cancer*, 2020, 27(5): 871-879.
- Chae S, Kang KM, Kim HJ, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts response to chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(2): e113-e119.
- 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.
- Qian Y, Tao J, Li X, et al. Peripheral inflammation/immune indicators of chemosensitivity and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 1423-1432.
- Lee J, Kim DM, Lee A. Prognostic role and clinical association of

- tumor-infiltrating lymphocyte, programmed death ligand-1 expression with neutrophil-lymphocyte ratio in locally advanced triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(2): 649-663.
23. Bun A, Fujimoto Y, Higuchi T, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in luminal breast cancers with low levels of tumour-infiltrating lymphocytes[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(5): 2871-2880.
  24. Liu C, Huang Z, Wang Q, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in hormone-receptor-negative breast cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4653-4660.
  25. Dirican A, Kucukzeybek BB, Alacacioglu A, et al. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer?[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(1): 70-81.
  26. Koh YW, Lee HJ, Ahn JH, et al. Prognostic significance of the ratio of absolute neutrophil to lymphocyte counts for breast cancer patients with ER/PR-positivity and HER2-negativity in neoadjuvant setting[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 9823-9830.
  27. Muñoz-Montaña W, Cabrera-Galeana P, Alvarado-Miranda A, et al. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in different phenotypes of locally advanced breast cancer during neoadjuvant systemic treatment[J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(4): 307-316.
  28. 胡赟宏, 王铮元, 崔嵘嵘, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值对乳腺癌复发转移的预测价值及乳腺癌预后影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(30): 3657-3661.
  - HU Yunhong, WANG Zhengyuan, CUI Rongrong, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio on recurrence and metastasis of breast cancer and influencing factors on breast cancer prognosis[J]. *Chinese General Practice*, 2016, 19(30): 3657-3661.
  29. Xu J, Ni C, Ma C, et al. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with ER and PR in breast cancer patients and their changes after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(8): 989-996.
  30. Yilmaz S, Aykota MR, Sari T, et al. Simple peripheral blood cell parameters: neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios do not determine breast cancer subtypes[J]. *Indian J Surg*, 2020. doi: 10.1007/s12262-020-02256-1.
  31. Yersal Ö, Çetinkünar S, Aktimur R, et al. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios are not different among breast cancer subtypes[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(8): 2227-2231.

**本文引用:** 王慧芳, 刘静. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在乳腺癌中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

**Cite this article as:** WANG Huifang, LIU Jing. Research progress of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.