

## · 论著 ·

# 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率和血小板与淋巴细胞比率与乳腺癌新辅助化疗患者预后的关系

陈茂山<sup>1</sup> 张艳利<sup>2</sup> 侯令密<sup>3</sup> 杨光伦<sup>2</sup> 黄云辉<sup>1</sup> 邓萍<sup>4</sup> 杨宏伟<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 评价乳腺癌患者新辅助化疗(NAC)前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)和血小板与淋巴细胞比率(PLR)与其DFS的关系。**方法** 回顾性分析2013年1月至2015年3月期间在重庆医科大学附属第一医院确诊并接受NAC的283例乳腺癌患者临床资料。分别将约登指数最大值对应的NLR值和PLR值作为截断值,按 $\geq$ 截断值和 $<$ 截断值分为高、低比值组。采用Log-rank检验和Cox比例风险回归模型分析患者治疗前外周血NLR和PLR水平与其DFS的关系。**结果** 约登指数最大值对应的NLR值和PLR值分别为1.8和130.0,以之为截断值,将患者分为高NLR( $\geq 1.8$ )组180例和低NLR( $< 1.8$ )组103例,以及高PLR( $\geq 130.0$ )组130例和低PLR( $< 130.0$ )组153例。中位随访30个月(5~46个月),高NLR组患者中位DFS较低NLR组短(27.0个月比34.0个月,Log-rank检验: $\chi^2=26.25, P<0.001$ );高PLR组患者中位DFS较低PLR组短(27.5个月比32.0个月,Log-rank检验: $\chi^2=28.32, P<0.001$ )。在NAC后未达到pCR的239例患者中,高NLR组患者( $n=161$ )DFS较低NLR组( $n=78$ )差( $HR=2.84, 95\% CI=1.43 \sim 4.45, P=0.002$ ),高PLR组患者( $n=118$ )DFS也较低PLR组( $n=121$ )差( $HR=2.62, 95\% CI=1.51 \sim 4.61, P=0.001$ )。多因素Cox比例风险回归分析显示,有生育史( $HR=3.90, 95\% CI=1.28 \sim 11.87, P=0.016$ )和高PLR( $HR=1.01, 95\% CI=1.00 \sim 1.02, P=0.004$ )是接受NAC的乳腺癌患者DFS的不良预后因素,而高NLR不是独立预后影响因素。**结论** 乳腺癌患者NAC前外周血高水平NLR和PLR预示其预后较差,PLR为独立危险因素。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 预后; 中性粒细胞与淋巴细胞比率; 血小板与淋巴细胞比率; 新辅助化疗

**【中图法分类号】** R737.9

**【文献标志码】** A

**Prognostic value of peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy**

Chen Maoshan<sup>1</sup>, Zhang Yanli<sup>2</sup>, Hou Lingmi<sup>3</sup>, Yang Guanglun<sup>2</sup>, Huang Yunhui<sup>1</sup>, Deng Ping<sup>4</sup>, Yang Hongwei<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Breast and Thyroid Surgery, <sup>2</sup>Department of Ultrasound, Suining Central Hospital, Suining 629000, China; <sup>3</sup>Department of Endocrine and Breast Surgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; <sup>4</sup>Department of Thyroid and Breast Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Yang Hongwei, Email: yhw. sn@163. com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the relationship of peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) with disease-free survival (DFS) in breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy (NAC). **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 283 breast cancer patients with NAC in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2013 to March 2015. Cutoff values of NLR and PLR were estimated by Yoden index, and the patients were

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2018.02.006

基金项目:遂宁市中心医院科研课题资助项目(2016s15)

作者单位:629000 四川省遂宁市中心医院乳腺甲状腺外科<sup>1</sup>、超声科<sup>2</sup>;400016 重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科<sup>3</sup>;637000 四川南充,川北医学院附属医院乳腺甲状腺外科<sup>4</sup>

通信作者:杨宏伟,Email:yhw. sn@163. com

divided into high or low ratio group according to cutoff values. The correlation of DFS with peripheral blood NLR and PLR was analyzed by Log-rank test and Cox's proportional hazard regression model. **Results** The values of NLR and PLR corresponding to the maximum Yoden index were 1.8 and 130.0 respectively, regarded as cutoff values. Accordingly, there were 180 patients in high NLR group ( $\geq 1.8$ ) and 103 patients in low NLR group ( $< 1.8$ ); there were 130 patients in high PLR group ( $\geq 130.0$ ) and 153 patients in low PLR group ( $< 130.0$ ). With a median follow-up of 30 months (range: 5 to 46 months), the median DFS in high NLR group was significantly shorter than that in low NLR group (27.0 months vs 34.0 months, Log-rank test:  $\chi^2 = 26.25$ ,  $P < 0.001$ ). The median DFS in high PLR group was significantly shorter than that in low PLR group (27.5 months vs 32.0 months, Log-rank test:  $\chi^2 = 28.32$ ,  $P < 0.001$ ). Totally 239 patients had not achieved pCR after NAC. Among them, high NLR group ( $n = 161$ ) had a significantly worse DFS than low NLR group ( $n = 78$ ) ( $HR = 2.84$ , 95%  $CI = 1.43 - 4.45$ ,  $P = 0.002$ ); the high PLR group ( $n = 118$ ) had a significantly worse DFS than low PLR group ( $n = 121$ ) ( $HR = 2.62$ , 95%  $CI = 1.51 - 4.61$ ,  $P = 0.001$ ). Cox's proportional hazard regression analysis showed that childbirth history ( $HR = 3.90$ , 95%  $CI = 1.282 - 11.874$ ,  $P = 0.016$ ) and high PLR ( $HR = 1.010$ , 95%  $CI = 1.003 - 1.017$ ,  $P = 0.004$ ) were significantly associated with DFS in breast cancer patients with NAC, but high NLR was not an independent prognostic factor. **Conclusion** High PLR and NLR in peripheral blood of breast cancer patients before treatment predict a poor prognosis after NAC, and PLR is an independent risk factor.

**【Key words】** Breast neoplasms; Prognosis; Neutrophil to lymphocyte ratio; Platelet to lymphocyte ratio; Neoadjuvant chemotherapy

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,患病人数不断增加;尽管诊疗水平的提升显著改善了患者的预后,但仍有 14% 患者死于乳腺癌<sup>[1]</sup>。初诊时能准确评估病情及预测预后,对治疗策略及随访方案的制定具有重要价值。目前,临床上常采用临床分期、肿瘤大小、淋巴结状态、受体表达情况等指标对预后进行评估,对多数乳腺癌患者制定全程管理策略具有指导意义<sup>[2-3]</sup>。临床分期与预后呈负相关,临床分期较晚的患者提示预后较差,该类患者常接受术前新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC),经治疗后淋巴结状态、受体表达水平可能受到一定影响,可能无法准确评估患者病情<sup>[4-5]</sup>。研究发现,乳腺癌的生物学行为与机体炎症反应激活密切相关<sup>[6-7]</sup>。外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)和血小板与淋巴细胞比率(PLR)属于机体非特异性炎症指标,能灵敏反映机体炎症反应状态<sup>[8]</sup>。在结直肠癌、食管癌、前列腺癌等多种肿瘤中,NLR 和 PLR 水平对患者预后具有一定预测价值<sup>[9-11]</sup>。本研究旨在评估乳腺癌患者 NAC 前外周血 NLR 和 PLR 水平与其预后的关系。

## 资料与方法

### 一、一般资料

回顾性分析 2013 年 1 月至 2015 年 3 月期间重庆医科大学附属第一医院诊治的 283 例乳腺癌患者临床资料。病例纳入标准:穿刺病理活组织检查为

乳腺癌,接受新辅助化疗,未接受任何抗肿瘤治疗,可获得治疗前血常规化验、化疗方案、疗效评价及手术、术后辅助治疗等数据。排除标准:治疗前合并有影响血液化验结果的因素,如患有血液系统疾病、其他恶性肿瘤、急慢性感染等疾病,服用特殊药物等;初次随访时失访的病例。

### 二、数据收集

收集患者一般信息(年龄、月经状态等)、诊断信息(病理类型、组织学分级、临床分期、受体表达情况等)、化疗方案(药物、剂量、周期)、手术方式、术后辅助治疗、随访数据。于患者 NAC 3~6 个疗程后进行临床评估并实施手术治疗,以术后病理评价 NAC 疗效,疗效评价指标为 pCR。pCR 定义为术后病理检查未见确切癌细胞<sup>[12]</sup>。病理结果来自医院病理科。ER 和 PR 阳性标准为阳性细胞数  $\geq 1\%$ <sup>[13]</sup>;HER-2 免疫组织化学检查结果:(-)、(+)为阴性,(+++ )为阳性,(++)为中间状态,需进一步行荧光杂交检测有无基因扩增<sup>[14]</sup>。计算指标<sup>[9]</sup>:NLR 为中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,PLR 为血小板计数/淋巴细胞计数;血细胞计数为治疗前经患者外周静脉采集静脉血送重庆医科大学附属第一医院检验科检测的结果,血常规化验仪器为 Sysmex XE2100(日本东亚希森美康公司)。

### 三、治疗方案

纳入患者均接受规范化治疗。术前化疗采用蒽环加紫杉类药物的联合方法:TAC 方案(多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>+表柔比星 75 mg/m<sup>2</sup>+环磷酰胺 500 mg/m<sup>2</sup>,

21 d 为 1 个周期) 153 例; TEC 方案(多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>+吡柔比星 50 mg/m<sup>2</sup>+环磷酰胺 500 mg/m<sup>2</sup>, 21 d 为 1 个周期) 130 例。新辅助化疗方案中均不含靶向治疗药物; 治疗 3~6 个周期后评估并行手术治疗, 术后完成剩余化疗疗程(共 6~8 次), 有放射治疗指征者接受局部放射治疗, 激素受体阳性患者行内分泌治疗 5 年, HER-2 阳性患者中 4 例术后行曲妥珠单抗抗体靶向治疗 1 年。

#### 四、随访

通过查阅门诊、住院病历资料及电话方式进行随访, 随访截止日期为 2016 年 10 月 17 日。本研究中 DFS 定义为病理确诊至出现复发或远处转移的时间。

#### 五、统计学分析

采用 SPSS 22.0 和 GraphPad Prism 6 软件进行数据分析。NLR 和 PLR 值用  $\bar{x} \pm s$  表示。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 确定 NLR 和 PLR 与疾病是否进展(DFS) 的相关性, 并将约登指数=敏感度+特异度-1 最大值时对应的数值作为截断值; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线及进行 Log-rank 检验; 单因素分析  $P < 0.100$  的因素, 经输入法进入 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析, 各变量赋值见表 1, 以  $\alpha = 0.050$  为显著性检验水准。

表 1 Cox 比例风险回归模型变量赋值情况

变量	变量类型	变量分类及赋值
年龄	X	$\leq 35$ 岁=0, $> 35$ 岁=1
BMI	X	$< 30$ kg/m <sup>2</sup> =0, $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> =1
初潮年龄	X	$\leq 13$ 岁=0, $> 13$ 岁=1
月经状态	X	绝经前=0, 绝经后=1
生育史	X	未生育=0, 生育=1
中性粒细胞计数	X	$< 6 \times 10^9/L=0$ , $\geq 6 \times 10^9/L=1$
淋巴细胞计数	X	$< 3 \times 10^9/L=0$ , $\geq 3 \times 10^9/L=1$
血小板计数	X	$< 300 \times 10^9/L=0$ , $\geq 300 \times 10^9/L=1$
PLR	X	PLR $< 130.0=0$ , PLR $\geq 130.0=1$
NLR	X	NLR $< 1.8=0$ , NLR $\geq 1.8=1$
临床分期	X	Ⅱ期=0, Ⅲ期=1
pCR	X	non-pCR=0, pCR=1
ER	X	阴性=0, 阳性=1
PR	X	阴性=0, 阳性=1
HER-2	X	阴性=0, 阳性=1
是否 TNBC	X	非 TNBC=0, TNBC=1
DFS	Y	疾病未进展=0, 疾病进展=1

注: BMI 为体质指数; ER 为雌激素受体; PR 为孕激素受体; HER-2 为人表皮生长因子受体 2; NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比率; PLR 为血小板与淋巴细胞比率; pCR 为病理完全缓解; DFS 为无瘤生存; TNBC 为三阴性乳腺癌

## 结 果

### 一、纳入病例基本特征

共纳入 283 例患者, 均为女性, 中位年龄 49 岁(23~72 岁), 纳入研究对象基本特征信息见表 2。术后病理评估达 pCR 者为 44 例(15.5%)。中位随访 30 个月(5~46 个月), 54 例患者(19.1%)出现疾病进展, 包括局部复发 14 例, 区域复发 28 例, 远处转移 20 例, 其中骨转移 12 例、肝转移 9 例、肺转移 5 例。

表 2 283 例乳腺癌患者基本信息

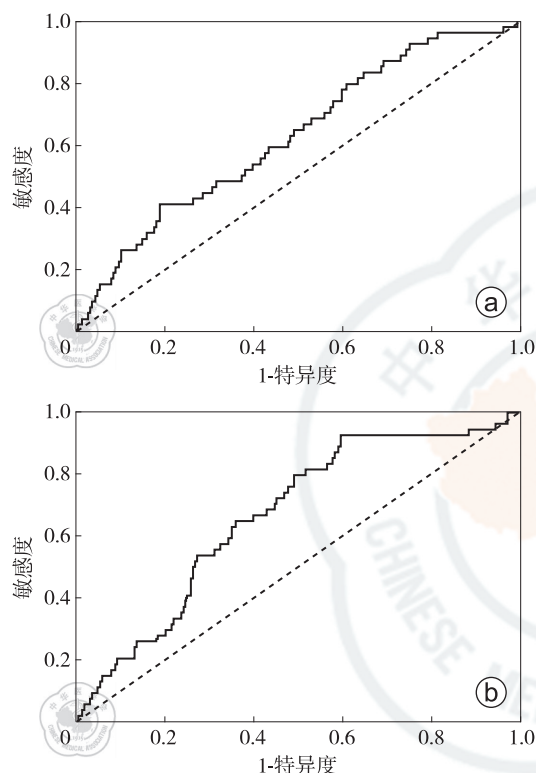
临床病理因素	例数	构成比(%)
月经状态		
绝经前	168	59.4
绝经后	115	40.6
临床分期		
Ⅱ期	198	70.0
Ⅲ期	85	30.0
病理类型		
非特殊类型	251	88.7
特殊类型	32	11.3
ER 状态		
阳性	180	63.6
阴性	103	36.4
PR 状态		
阳性	133	47.0
阴性	150	53.0
HER-2 状态		
阳性	50	17.7
阴性	168	59.3
未知	65	23.0
分子分型		
三阴性	45	15.9
非三阴性	214	75.6
未知	24	8.5
NAC 化疗周期		
3	69	24.4
4	152	53.7
5	56	19.8
6	6	2.1
手术方式		
改良根治术	281	99.3
保留乳房手术	2	0.7
病理疗效评估		
pCR	44	15.5
non-pCR	239	84.5

注: ER 为雌激素受体; PR 为孕激素受体; HER-2 为人表皮生长因子受体 2; NAC 为新辅助化疗; pCR 为病理完全缓解



## 二、NLR 和 PLR 截断值选取

患者治疗前 NLR 值为  $2.2 \pm 1.0$ , PLR 值为  $134.7 \pm 46.7$ 。根据 NLR、PLR 与 DFS 的关系绘制 ROC 曲线(图 1a、1b), NLR、PLR 与 DFS 关系曲线下面积分别为 0.626 和 0.667; 根据最大约登指数计算出 NLR、PLR 截断值分别为 1.8 和 130.0。



注: NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比率; PLR 为血小板与淋巴细胞比率; DFS 为无瘤生存; ROC 曲线为受试者工作特征曲线

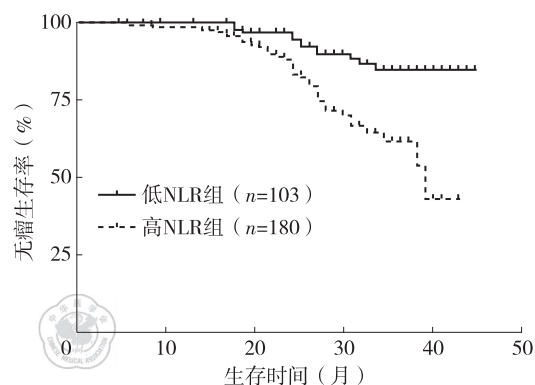
**图 1** 乳腺癌患者新辅助化疗前外周血 NLR、PLR 水平与 DFS 关系的 ROC 曲线 a 图所示 NLR 与 DFS 的关系; b 图所示 PLR 与 DFS 的关系

## 三、NLR 与乳腺癌 NAC 患者预后的相关性

根据 NLR 截断值 1.8 将患者分为 2 组, NLR  $\geq 1.8$  为高 NLR 组 ( $n=180$ ), NLR  $< 1.8$  为低 NLR 组 ( $n=103$ )。至随访截止时, 高、低 NLR 组患者中位 DFS 分别为 27.0 个月和 34.0 个月, 经 Log-rank 检验, 高 NLR 组复发风险较低 NLR 组高 ( $HR=3.16$ ,  $95\% CI=1.70 \sim 4.95$ ,  $\chi^2=26.25$ ,  $P<0.001$ ) (图 2)。

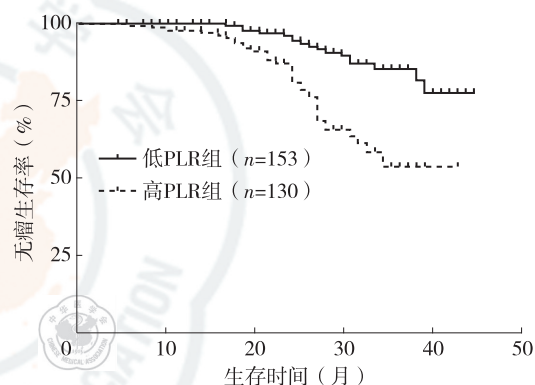
## 四、PLR 与乳腺癌 NAC 患者预后的相关性

根据 PLR 截断值 130.0 将患者分为 2 组, PLR  $\geq 130.0$  为高 PLR 组 ( $n=130$ ), PLR  $< 130.0$  为低 PLR 组 ( $n=153$ )。至随访截止时, 高、低 PLR 组中位 DFS 分别为 27.5 个月和 32.0 个月, 经 Log-rank 检验, 高 PLR 组复发风险较低 PLR 组高 ( $HR=3.37$ ,  $95\% CI=2.08 \sim 6.22$ ,  $\chi^2=28.32$ ,  $P<0.001$ ) (图 3)。



注: Log-rank 检验,  $\chi^2=26.25$ ,  $P<0.001$ ; NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比率

**图 2** 高 NLR 组与低 NLR 组乳腺癌患者无瘤生存曲线比较



注: Log-rank 检验,  $\chi^2=28.32$ ,  $P<0.001$ ; PLR 为血小板与淋巴细胞比率

**图 3** 高 PLR 组与低 PLR 组乳腺癌患者无瘤生存曲线比较

## 五、NLR、PLR 与 NAC 后未达 pCR 者预后的关系

根据 NLR 截断值 1.8、2.0、2.5、3.0 和 PLR 截断值 100.0、130.0、170.0、200.0, 将 239 例术后未达到病理完全缓解 (non-pCR) 者分为高、低比值组。Log-rank 检验显示, non-pCR 患者中高水平 NLR 和 PLR 者预后更差 (表 3)。

## 六、DFS 影响因素分析

Log-rank 检验结果显示, 年龄、生育史、淋巴细胞计数、血小板计数、PLR、NLR、ER、PR、pCR 及 TNBC 可能是接受 NAC 乳腺癌患者预后的影响因素 (表 4)。多因素分析显示, 有生育史和高 PLR 是接受 NAC 乳腺癌患者的预后不良因素, 年龄、pCR、ER、PR、淋巴细胞计数、血小板计数、NLR 及 TNBC 等不是影响预后的独立因素 (表 5)。

## 讨 论

乳腺癌是女性最常见恶性肿瘤, 随着综合诊疗

表 3 不同 NLR、PLR 水平与新辅助化疗未达 pCR 的乳腺癌患者预后的关系( $n=239$ )

截断值	高比值组	低比值组	HR 值	95% CI	$\chi^2$ 值	P 值
NLR						
1.8	$\geq 1.8(n=161)$	$<1.8(n=78)$	2.84	1.43 ~ 4.45	19.74	0.002
2.0	$\geq 2.0(n=133)$	$<2.0(n=106)$	2.16	1.28 ~ 3.99	13.92	0.006
2.5	$\geq 2.5(n=74)$	$<2.5(n=165)$	2.16	1.33 ~ 4.78	16.57	0.005
3.0	$\geq 3.0(n=36)$	$<3.0(n=203)$	1.99	1.02 ~ 5.93	11.82	0.048
PLR						
100.0	$\geq 100.0(n=188)$	$<100.0(n=51)$	6.30	1.72 ~ 5.85	30.21	$<0.001$
130.0	$\geq 130.0(n=118)$	$<130.0(n=121)$	2.62	1.51 ~ 4.61	21.69	0.001
170.0	$\geq 170.0(n=53)$	$<170.0(n=186)$	1.84	1.04 ~ 4.27	14.95	0.042
200.0	$\geq 200.0(n=21)$	$<200.0(n=218)$	2.84	1.74 ~ 17.10	18.38	0.004

注: NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比率; PLR 为血小板与淋巴细胞比率; pCR 为病理完全缓解; HR 为风险比

表 4 影响 283 例乳腺癌患者 DFS 的单因素分析

变量	B 值	HR 值	95% CI	P 值
年龄	-0.037	0.96	0.94 ~ 0.99	0.016
BMI	-0.001	1.00	0.92 ~ 1.09	0.976
初潮年龄	-0.041	0.96	0.82 ~ 1.12	0.613
月经状态	0.414	1.51	0.86 ~ 2.67	0.152
生育史	0.946	2.58	0.93 ~ 7.14	0.069
中性粒细胞计数	0.062	1.06	0.92 ~ 1.23	0.404
淋巴细胞计数	-0.549	0.58	0.32 ~ 1.04	0.068
血小板计数	0.005	1.01	1.00 ~ 1.01	0.021
PLR	0.011	1.01	1.01 ~ 1.02	$<0.001$
NLR	0.356	1.43	1.19 ~ 1.72	$<0.001$
临床分期	-0.040	0.96	0.54 ~ 1.71	0.896
pCR	-0.992	0.37	0.13 ~ 1.03	0.056
ER	-0.743	0.48	0.25 ~ 0.90	0.023
PR	-0.736	0.48	0.27 ~ 0.84	0.010
HER-2	0.182	1.20	0.59 ~ 2.44	0.616
是否 TNBC	0.916	2.50	0.90 ~ 6.93	0.078

注: DFS 为无瘤生存; HR 为风险比; BMI 为体质指数; NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比率; PLR 为血小板与淋巴细胞比率; pCR 为病理完全缓解; ER 为雌激素受体; PR 为孕激素受体; HER-2 为人表皮生长因子受体 2; TNBC 为三阴性乳腺癌

水平的提升,病死率呈下降趋势<sup>[1]</sup>。但乳腺癌患病人数逐年增加,而部分患者最终会出现疾病进展<sup>[1]</sup>。乳腺癌预后指标对临床病情评估及治疗策略制定有指导意义。本研究发现,治疗前外周血 NLR 和 PLR 水平可预测接受 NAC 的乳腺癌患者的预后,即 NLR、PLR 水平高者,预后更差;对于 NAC 后未达到 pCR 的患者,两指标同样具有预测意义。乳腺癌的发生、发展与机体的炎症反应和免疫状态之间存在着密切关系<sup>[7]</sup>。肿瘤细胞可释放各种细胞因子引起机体非特异性炎症反应,对应的炎症细胞能协助肿瘤细胞增殖生长、血管生成,促使疾病进展<sup>[15-16]</sup>。

机体的炎症反应包括中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、C 反应蛋白等多种标志物,其中:中性粒细胞分泌多种细胞因子,能刺激毛细血管增生,促进肿瘤生长和转移<sup>[17]</sup>;淋巴细胞的减少提示机体抗肿瘤免疫力降低,为癌细胞生长提供了环境<sup>[18]</sup>;血小板可分泌血小板趋化生长因子、血小板第 4 因子、转化生长因子- $\beta$  和 VEGF 等刺激肿瘤分化,促进增殖<sup>[19]</sup>。NLR 和 PLR 能稳定反映机体的炎症反应状态,在肿瘤领域越来越受到关注。在肿瘤发生、发展过程中,机体的抗肿瘤免疫系统与炎症反应之间失去平衡,出现淋巴细胞降低,中性粒细胞、血小板升高,对应 NLR 和 PLR 升高<sup>[7,20]</sup>。Kemal 等<sup>[21]</sup>分析了 NLR 和 PLR 在肺癌和健康人群的分布情况,结果提示 NLR 和 PLR 在肺癌明显高于健康人群。Ozyalvacli 等<sup>[22]</sup>分析 120 例乳腺癌和 50 例乳腺良性疾病患者 NLR 的分布情况,结果显示,乳腺癌患者 NLR 水平明显高于良性疾病患者,NLR 与肿瘤大小、淋巴结转移等因素呈正相关。这此研究结果均提示 NLR 和 PLR 可能作为预测预后的指标。有文献报道,NLR 高于 2.0、2.1、3.0 和 3.7 均提示患者预后较差,并且,对接受曲妥珠单抗抗体治疗的 HER-2 阳性乳腺癌和三阴性乳腺癌患者的预后也有预测价值<sup>[5,23-26]</sup>。PLR 水平与乳腺癌预后关系的研究相对较少。Ulas 等<sup>[26]</sup>发现,在接受曲妥珠单抗抗体治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者中,高水平 PLR ( $>161.28$ ) 与预后没有相关性。另一项研究却发现,PLR $>200$  提示可获得更长的中位生存时间<sup>[27]</sup>。本研究结果提示,高水平 PLR 对乳腺癌患者预后具有一定的预测价值,然而,在不同分子亚型乳腺癌中是否具有相同预测价值有待进一步研究。由于血液化验结果受多种因素影响,不同研究报道的 NLR 和 PLR 截断值不同,治疗前外周血 NLR 和 PLR 水平对

表 5 283 例乳腺癌患者 DFS 影响因素的 Cox 比例风险回归分析

变量	B 值	标准误	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
年龄	-0.029	0.017	2.938	0.087	0.97	0.940 ~ 1.004
生育史	1.361	0.568	5.750	0.016	3.90	1.282 ~ 11.874
是否 TNBC(TNBC 比非 TNBC)	0.328	0.667	0.242	0.623	1.39	0.375 ~ 5.138
ER (阳性比阴性)	-0.119	0.438	0.074	0.785	0.89	0.376 ~ 2.094
PR (阳性比阴性)	-0.567	0.352	2.597	0.107	0.57	0.284 ~ 1.131
淋巴细胞计数	0.068	0.365	0.035	0.853	1.07	0.523 ~ 2.190
血小板计数	<0.001	0.003	0.015	0.903	1.00	0.995 ~ 1.005
PLR (高比值组比低比值组)	0.010	0.003	8.518	0.004	1.01	1.003 ~ 1.017
NLR (高比值组比低比值组)	0.203	0.126	2.613	0.106	1.23	0.958 ~ 1.568

注:DFS 为无瘤生存;HR 为风险比;TNBC 为三阴性乳腺癌;ER 为雌激素受体;PR 为孕激素受体;NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比率;PLR 为血小板与淋巴细胞比率

不同亚型乳腺癌患者预后的预测价值尚待进一步研究。同时,在疾病治疗和随访过程中监测 NLR 及 PLR 水平变化是否有助于早期筛查复发病灶,也有待验证。

NAC 是局部晚期乳腺癌的标准治疗方案,NAC 后达到 pCR 预示预后较好<sup>[28-29]</sup>。然而,NAC 后患者病理分期、免疫指标可能发生改变,不能准确评价患者病情<sup>[4-5]</sup>。对于 NAC 后未能达到 pCR 者,需用其他指标进行预后评估。本研究发现,在接受 NAC 并未到达 pCR 的患者中,高 NLR 和高 PLR 的患者预后更差,随着 NLR 和 PLR 值升高,对预后具有同样的预测意义,为该患者预后评估提供了新的参考指标。

治疗前外周血高水平 NLR 和 PLR 预示着接受 NAC 的乳腺癌患者 DFS 更差,对 NAC 未达到 pCR 患者相同具有预测价值。NLR 和 PLR 水平升高提示患者预后更差,但不同研究采用的截断值存在一定差异。外周血 PLR、NLR 可通过常规化验获得,能为预测乳腺癌预后提供一定的参考信息。本研究为回顾性分析,且随访时间较短,因此,所获结果尚需前瞻性临床试验进一步验证。

## 参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(1):7-30.
- [2] 李军楠, 刘晓东, 董国雷, 等. 2342 例乳腺癌患者临床病理学特征及预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012,39(5):287-291.
- [3] Parsa Y, Mirmalek SA, Kani FE, et al. A review of the clinical implications of breast cancer biology [J]. Electron Physician, 2016, 8(5):2416-2424.
- [4] Zhou X, Zhang J, Yun H, et al. Alterations of biomarker profiles after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: tumor heterogeneity should be taken into consideration [J]. Oncotarget, 2015,6(34):36 894-36 902.
- [5] Enomoto Y, Morimoto T, Nishimukai A, et al. Impact of biomarker

changes during neoadjuvant chemotherapy for clinical response in patients with residual breast cancers [J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(2):254-261.

- [6] Aggarwal BB, Gehlot P. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients? [J]. Curr Opin Pharmacol, 2009, 9(4):351-369.
- [7] Michaud DS, Houseman EA, Marsit CJ, et al. Understanding the role of the immune system in the development of cancer: new opportunities for population-based research [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015,24(12):1811-1819.
- [8] Li Y, Jia H, Yu W, et al. Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection [J]. Int J Cancer, 2016,139(1):220-231.
- [9] Zou ZY, Liu HL, Ning N, et al. Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer [J]. Oncol Lett, 2016, 11(3):2241-2248.
- [10] Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2016,23(2):646-654.
- [11] Gu X, Gao X, Li X, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: evidence from 16 266 patients [J]. Sci Rep, 2016,6:22 089.
- [12] Horii R, Honma N, Ogiya A, et al. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guidelines for pathological diagnosis of breast cancer, 2015 edition [J]. Breast Cancer, 2016, 23(3):391-399.
- [13] 杨文涛, 步宏. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南 [J]. 中华病理学杂志, 2015,44(4):237-239.
- [14] 《乳腺癌 HER2 检测指南》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南 (2014 版) [J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(4):262-267.
- [15] Maletzki C, Emmrich J. Inflammation and immunity in the tumor environment [J]. Dig Dis, 2010,28(4/5):574-578.
- [16] Powell DR, Huttenlocher A. Neutrophils in the tumor microenvironment [J]. Trends Immunol, 2016,37(1):41-52.
- [17] Okuturlar Y, Gunaldi M, Tiken EE, et al. Utility of peripheral blood parameters in predicting breast cancer risk [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015,16(6):2409-2412.
- [18] Kitayama J, Yasuda K, Kawai K, et al. Circulating lymphocyte

- number has a positive association with tumor response in neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced rectal cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2010,5:47.
- [19] Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2012,23(4):265-273.
- [20] 朴美慈, 金仁顺. 术前 NLR PLR 与乳腺癌预后的相关性[J]. *中国肿瘤临床*, 2015,42(23):1128-1131.
- [21] Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, et al. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15 (6): 2651-2654.
- [22] 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):10 363-10 366.
- [23] 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.
- [24] Bozkurt O, Karaca H, Berk V, et al. Predicting the role of the pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in the survival of early triple-negative breast cancer patients [J]. *J BUON*, 2015, 20 (6): 1432-1439.
- [25] Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, et al. The elevated preoperative derived neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in breast cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1):361-368.
- [26] Ulas A, Avei N, Kos T, et al. Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio associated with prognosis in patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab? [J]. *J BUON*, 2015,20(3):714-722.
- [27] Gündüz S, Göksu SS, Arslan D, et al. Factors affecting disease-free survival in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer who receive adjuvant trastuzumab [J]. *Mol Clin Oncol*, 2015,3(5):1109-1112.
- [28] Fisher ER, Wang J, Bryant J, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18 [J]. *Cancer*, 2002,95(4):681-695.
- [29] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [J]. *Lancet*, 2014,384(9938):164-172.

(收稿日期:2016-12-04)

(本文编辑:罗承丽)

陈茂山,张艳利,侯令密,等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率和血小板与淋巴细胞比率与乳腺癌新辅助化疗患者预后的关系[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2018,12(2):93-99.