

· 临床研究 ·

系统性炎症相关指标与乳腺癌临床病理及预后的相关性分析

赵佳琳¹, 曹 希¹, 彭 理¹, 王学晶¹, 任新瑜², 孙 强^{1*}¹中国医学科学院北京协和医学院, 北京协和医院乳腺外科, ²病理科, 北京 100730

[摘要] **目的:**探讨术前外周血中系统性炎症相关指标对乳腺癌患者预后的影响。**方法:**收集连续收治且符合入选标准的380例乳腺癌患者的外周血指标,根据中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板和淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞和单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)及系统性免疫性炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)水平进行分组,对其中36例三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)患者采用免疫组织化学法检测程序性死亡受体配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)的表达,并以乳腺癌特异性生存为指标进行预后分析。**结果:**NLR及SII水平与乳腺癌患者的肿瘤最大径及临床分期有相关性,PLR及LMR水平与乳腺癌患者的临床病理特征无明显相关性;单因素与多因素分析结果显示,高SII组患者的乳腺癌特异性生存不佳。同时,TNBC亚组中PD-L1阳性表达可能与低SII水平存在相关性。**结论:**术前SII水平可能与乳腺癌患者肿瘤分期及预后相关,TNBC亚组中PD-L1阳性表达可能与低SII水平存在相关性。分析乳腺癌患者术前外周血中系统性炎症相关指标可能为病情监测提供依据。

[关键词] 乳腺癌;系统性免疫性炎症指数;肿瘤浸润淋巴细胞;程序性死亡受体配体1;预后

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)01-074-09

doi: 10.7655/NYDXBNS20210114

Association of systemic inflammation - related indicators with clinicopathological factors and prognosis of breast cancer patients

ZHAO Jialin¹, CAO Xi¹, PENG Li¹, WANG Xuejing¹, REN Xinyu², SUN Qiang^{1*}¹Department of Breast Surgery, ²Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

[Abstract] **Objective:** To analyze prognostic values of systemic inflammation-related indicators in preoperative peripheral blood of breast cancer patients. **Methods:** Preoperative inflammatory indexes, such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and systemic immune-inflammation index (SII), were obtained from 380 breast cancer patients who complied with the selection criteria. PD-L1 expressions were detected by immunohistochemistry methods in tumor tissues of 36 triple negative breast cancer (TNBC) patients. The survival analysis was performed based on the rate of breast cancer-related death. **Results:** Levels of NLR and SII were related to maximum tumor diameter and clinical stage of breast cancer patients, while the PLR and LMR had no significant correlations with clinicopathological features. Univariate and multivariate analysis of survival showed that patients with high SII levels had shorter breast cancer specific survival. Meanwhile, levels of SII were probably correlated with PD-L1 expressions in TNBC patients. **Conclusion:** Preoperative SII levels could be associated with tumor staging and prognosis in breast cancer patients. There may be a correlation between positive PD-L1 expressions and low SII levels in the TNBC subgroup. Systemic inflammation-related indicators of preoperative peripheral blood may provide further choices for disease surveillance of breast cancer patients.

[Key words] breast cancer; systemic immune-inflammation index; tumor infiltrating lymphocyte; programmed cell death-ligand 1; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(01):074-081, 113]

[基金项目] 北京市科学技术委员会重大专项科技计划(D161100000816005)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: sunqiangpumc@sina.com

根据全球肿瘤流行病学统计数据库 GLOBOCAN 的统计,在全球范围内,乳腺癌约占所有女性恶性肿瘤的 24.2%^[1];仅 2018 年,乳腺癌在全球新发病例数约 209 万,其中约 62 万患者死于乳腺癌。在中国女性中,乳腺癌是发病率最高的癌症,预计到 2021 年,我国乳腺癌总发病例数将达 250 万^[2]。因此,除早期诊断外,乳腺癌的治疗及预后也至关重要。目前以乳腺癌的临床病理分期及分子分型为基础制定辅助治疗策略已得到广泛应用,研究乳腺癌预后相关因素对于判断患者病情及指导临床治疗意义重大。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体均为阴性的乳腺癌,占有乳腺癌的 10%~17%,以发病年龄轻、分期晚、内脏转移风险大、组织学分级高及组织病理学淋巴细胞浸润密度高为特征。由于缺乏明确的治疗靶点使得 TNBC 患者治疗选择受限,除化疗及放疗外, TNBC 的免疫治疗也逐渐成为研究热点。

随着肿瘤免疫微环境^[3]与肿瘤细胞之间的相互作用逐渐受到关注,炎症及免疫成为目前肿瘤相关研究中的热门领域。目前外周血中中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板和淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞和单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)及系统性免疫性炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)等炎症指标已被用于评估机体的炎症状态,并有相关研究探索其与甲状腺癌及乳腺癌的预后关系^[4-5]。而一项以中国女性为研究对象的前瞻性队列研究^[6]旨在探索炎症与乳腺肿瘤的关系,研究证实高敏 C-反应蛋白水平升高可能增加乳腺癌发病风险。本研究通过分析术前 NLR、PLR、LMR 及 SII 水平与乳腺癌患者临床病理特征之间的关系,结合长期随访结果评估其预后价值,并进一步分析 TNBC 患者中相关指标与程序性死亡受体配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)表达的相关性,期望为后续临床诊治提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选取北京协和医院 2015 年 1—7 月收治的符合入选标准的 380 例乳腺癌患者术前血液样本进行炎症相关指标汇总;其中接受标准手术治疗且术后病理证实为 TNBC 患者共 36 例。入组患者初诊时均无

远处转移,均接受手术治疗,并根据美国国立综合癌症网络(NCCN)指南行相应的辅助治疗;所有患者均有完整治疗信息及随访结果。

纳入标准:①初诊为乳腺癌且既往未接受乳腺癌相关治疗的女性患者,术前于本院行基线外周血指标检测;②于本院接受标准手术治疗,术后病理证实为浸润性乳腺癌患者;③术后病理分期信息完整,且接受术后规范治疗及长期随访。排除标准:①术前处于怀孕期或哺乳期的患者;②术前已行新辅助治疗的乳腺癌患者;③既往曾行同侧和/或对侧乳腺手术并确诊为乳腺癌的患者;④合并其他恶性肿瘤的患者;⑤男性乳腺癌患者。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 术前外周血中系统性炎症相关指标的计算

收集患者术前外周静脉血的检测结果,记录中性粒细胞(neutrophil, N)、淋巴细胞(lymphocyte, L)、血小板(platelet, P)、单核细胞(monocyte, M)的绝对值,分别计算 NLR、PLR、LMR 和 SII;其中 NLR 为 N 及 L 绝对值的比值,PLR 为 P 及 L 绝对值的比值,LMR 为 L 及 M 绝对值的比值,SII 计算公式为 $P \times N / L$ 。

1.2.2 临床病理特征及生存期指标

入组患者的临床病理特征包括年龄、手术方式、家族史、肿瘤最大径、TNM 分期及其他乳腺癌相关病理结果等。所有患者术后病理均经石蜡切片证实为乳腺癌,诊断标准参考 WHO 分类第 4 版,由至少 2 名病理科医师判读。根据免疫组化方法(immunohistochemistry, IHC)测定乳腺癌常用指标,包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)等的表达情况;人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的表达则结合 IHC 和荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)综合判断,并进一步采用免疫组化方法检测 TNBC 组织中 PD-L1 的表达水平。

本研究选用的生存期指标主要为乳腺癌特异性生存(breast cancer specific survival, BCSS),即手术日期至末次随访日期(存活患者)或死亡日期(死亡患者)的时间间隔;通过医院病案系统及科室随访系统查询患者或家属的联系方式,以电话随访为主,每 3~6 个月随访 1 次,所有入组患者均随访至 2019 年 12 月 1 日,期间因乳腺癌死亡视为发生结局事件。

1.2.3 PD-L1 染色的判读标准

参考既往研究的染色评判标准^[7-8],本研究中

PD-L1 阳性的标准为乳腺肿瘤细胞的细胞膜和/或细胞质呈现清晰的棕黄色至棕褐色颗粒,细胞不着色或细胞着色率 < 5% 认为是阴性表达,细胞着色率 ≥ 5% 认为是阳性表达。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 24.0 统计软件对实验数据进行统计分析。参考既往文献^[5,9-10],采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线方法选取 NLR、PLR、LMR 及 SII 分组的临界点,并结合界值将患者分为高值组和低值组。不同组间的比较采用卡方检验,两变量相关采用 Spearman 等级相关检验,采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验分析比较不同分组患者的 BCSS 并绘制生存曲线,应用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析预后指标与 BCSS 的相关性,所有分析采用双边 95% 可信区间,

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者的基线特征及分组结果

本研究入组的乳腺癌患者年龄(57.00 ± 18.39)岁(21~89岁),平均肿瘤最大径(3.33 ± 3.20)cm(0.8~6.5 cm),中位随访时间 50 个月(8~59 个月),其中 36 例(36/380, 9.5%)为 TNBC。所有患者术前体温正常,无明显全身或局部感染征象,均在术前 7 d 内采集静脉血。如前所述,结合 ROC 曲线界值法(图 1)将患者分为高 NLR(≥ 1.93)组(218 例)和低 NLR(< 1.93)组(162 例),高 PLR(≥ 132.50)组(176 例)和低 PLR(< 132.50)组(204 例),高 LMR(≥ 6.09)组(242 例)和低 LMR(< 6.09)组(138 例),高 SII(≥ 636.56)组(222 例)和低 SII(< 636.56)组(158 例)。

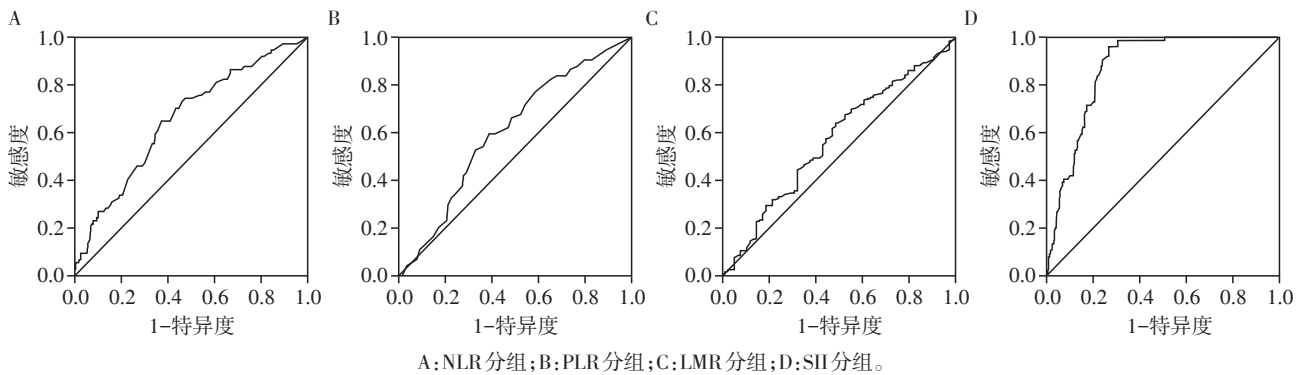


图 1 不同分组基于乳腺癌特异生存的受试者操作特异性曲线

Figure 1 ROC curves with different cut-off points to differentiate patients based on BCSS

2.2 不同分组的临床病理因素比较

根据上述分组标准,分析不同分组临床病理因素的相关性,结果显示,在肿瘤分期方面,NLR 及 SII 水平与乳腺癌患者的肿瘤最大径及临床分期有相关性,其中肿瘤最大径 > 5 cm 的乳腺癌患者分别有 55.6% 及 54.2% 为高 NLR 组($P = 0.026$)及高 SII 组($P = 0.013$),肿瘤 III 期的患者为高 NLR 组($P = 0.017$)及高 SII 组($P = 0.004$)同样超过半数;而肿瘤最大径 ≤ 5 cm 及肿瘤 I ~ II 期的患者则主要为低 NLR 及低 SII 水平,差异有统计学意义(表 1)。本研究患者中,PLR 及 LMR 水平与乳腺癌患者的临床病理特征无明显相关性,在年龄分组、手术方式、家族史、肿瘤最大径、淋巴结状态、肿瘤分期、组织学分级、有无脉管瘤栓及是否为 TNBC 等比较中差异均无统计学意义(P 均 > 0.05, 表 2)。

2.3 TNBC 亚组中 PD-L1 表达与不同分组的相关性

如上所示,本研究中 TNBC 患者共 36 例,参照

PD-L1 染色的判读标准判断不同三阴性乳腺癌患者肿瘤细胞 PD-L1 的表达情况(图 2);细胞着色率为 150 倍及 300 倍视野下着色细胞数与总细胞数比值,A 为细胞着色率 < 1%,B 为 $1\% \leq$ 细胞着色率 < 5%,C 为 $5\% \leq$ 细胞着色率 < 10%,D 为细胞着色率 ≥ 10%;其中 A 及 B 为 PD-L1 表达阴性,C 及 D 为 PD-L1 表达阳性。PD-L1 阳性/阴性表达组分别为 11 例/25 例,根据不同分组中 PD-L1 的表达情况分析(表 3),PD-L1 阳性表达组主要表现为低 NLR、低 PLR、高 LMR 及低 SII 的特点;Spearman 相关性分析显示,TNBC 患者中 PD-L1 的阳性表达可能与低 SII 水平存在相关性,而与 NLR、PLR 及 LMR 水平没有相关性。

2.4 生存分析

本研究采用 BCSS 为主要生存指标,单因素 Cox 回归分析模型(以 $P < 0.1$ 为标准)显示,临床常见指标如年龄、乳房处理、腋窝处理、肿瘤最大径、淋巴

表1 不同NLR及SII分组乳腺癌患者的临床病理因素比较

Table 1 Comparison of clinicopathological factors in different NLR and SII subgroups of breast cancer patients

临床病理因素	低NLR组	高NLR组			低SII组	高SII组	[n(%)]	
			χ^2 值	P值			χ^2 值	P值
年龄			0.588	0.433			2.398	0.121
<55岁	99(55.3)	80(44.7)			112(62.6)	67(37.4)		
≥55岁	119(59.2)	82(40.8)			110(54.7)	91(45.3)		
乳房处理			3.706	0.054			0.147	0.929
保乳手术	75(65.2)	40(34.8)			71(56.8)	44(43.2)		
全切手术	143(54.0)	122(46.0)			151(57.0)	114(43.0)		
腋窝处理			0.049	0.825			0.223	0.637
前哨淋巴结活检术	57(56.4)	44(43.6)			57(56.4)	44(43.6)		
腋窝淋巴结清扫术	161(57.7)	118(42.3)			165(59.1)	114(40.9)		
肿瘤家族史			2.413	0.342			0.149	0.928
无家族史	135(54.9)	111(45.1)			145(58.9)	101(41.1)		
非乳腺癌相关家族史	58(63.7)	33(36.3)			53(58.2)	38(41.8)		
乳腺癌相关家族史	25(58.1)	18(41.9)			24(55.8)	19(44.2)		
肿瘤最大径			7.309	0.026			8.737	0.013
≤2 cm	93(63.7)	53(36.3)			97(66.4)	49(33.6)		
>2~5 cm	93(57.4)	69(42.6)			92(56.8)	70(43.2)		
>5 cm	32(44.4)	40(55.6)			33(45.8)	39(54.2)		
淋巴结状态			3.261	0.071			0.014	0.905
阳性	94(52.5)	85(47.5)			104(58.1)	75(41.9)		
阴性	124(61.7)	77(38.3)			118(58.7)	83(41.3)		
肿瘤分期			8.113	0.017			10.854	0.004
I期	98(64.5)	54(35.5)			103(67.8)	49(32.2)		
II期	88(56.4)	68(43.6)			86(55.1)	70(44.9)		
III期	32(44.4)	40(55.6)			33(45.8)	39(54.2)		
组织学分级			0.432	0.806			5.560	0.062
高分化	53(54.6)	44(45.4)			86(68.0)	31(32.0)		
中分化	115(58.7)	81(41.3)			111(56.6)	85(43.4)		
低分化	50(57.5)	37(42.5)			45(51.7)	42(48.3)		
脉管瘤栓			0.906	0.341			0.000	0.994
有	83(60.6)	54(39.4)			80(58.4)	57(41.6)		
无	135(55.6)	108(44.4)			142(58.4)	101(41.6)		
TNBC			0.228	0.633			0.134	0.714
是	22(61.1)	14(38.9)			20(55.6)	16(44.4)		
否	196(57.0)	148(43.0)			202(58.7)	142(41.3)		

结状态、组织学分级、脉管瘤栓以及PLR分组和LMR分组等均未显示出统计学差异;乳腺癌患者的不良预后与肿瘤分期、是否TNBC、NLR分组及SII分组有相关性(表4)。多因素Cox回归模型分析结果显示,临床分期及SII分组可能是乳腺癌预后的独立危险因素(表4)。

采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验分析所有患者的BCSS,生存曲线显示II/III期患者的BCSS低于I期患者(Log-rank $P < 0.001$),而低SII患者的

BCSS优于高SII者(Log-rank $P=0.001$)。进一步对TNBC亚组进行生存分析,结果显示PD-L1阳性组与阴性组在BCSS上无明显统计学差异(Log-rank $P=0.652$);而SII分组在TNBC的生存方面存在统计学差异(Log-rank $P=0.030$,图3)。

3 讨论

本研究通过分析单中心乳腺癌患者的临床病理资料,首次将既往研究中提到可能与乳腺癌相关

表2 不同PLR及LMR分组乳腺癌患者的临床病理因素比较

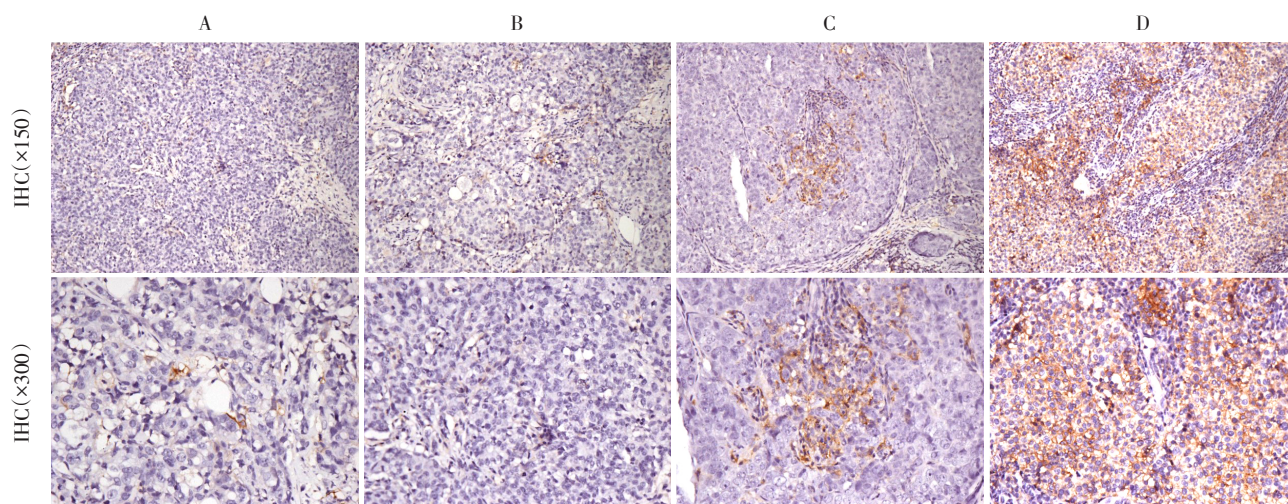
Table 2 Comparison of clinicopathological factors in different PLR and LMR subgroups of breast cancer patients

临床病理因素	低PLR组	高PLR组			低LMR组	高LMR组	[n(%)]	
			χ^2 值	P值			χ^2 值	P值
年龄			0.108	0.742			0.927	0.336
< 55岁	85(47.5)	94(52.5)			119(66.5)	60(33.5)		
≥55岁	91(45.3)	110(54.7)			123(61.2)	78(38.8)		
乳房处理			0.027	0.869			0.168	0.682
保乳手术	54(47.0)	61(53.0)			75(65.2)	40(34.8)		
全切手术	122(46.0)	143(54.0)			167(63.0)	98(37.0)		
腋窝处理			0.775	0.379			0.789	0.374
前哨淋巴结活检术	43(42.6)	58(57.4)			68(67.3)	33(32.7)		
腋窝淋巴结清扫术	133(47.7)	146(52.3)			174(62.4)	105(37.6)		
肿瘤家族史			0.555	0.758			1.639	0.441
无家族史	117(47.6)	129(52.4)			153(62.2)	93(37.8)		
非乳腺癌相关家族史	41(45.1)	50(54.9)			63(69.2)	28(30.8)		
乳腺癌相关家族史	18(41.9)	25(58.1)			26(60.5)	17(39.5)		
肿瘤最大径			0.175	0.916			4.014	0.134
≤2 cm	66(45.2)	80(54.8)			102(69.9)	44(30.1)		
>2~5 cm	77(47.5)	85(52.5)			98(60.5)	64(39.5)		
>5 cm	33(45.8)	39(54.2)			42(58.3)	30(41.7)		
淋巴结状态			0.032	0.984			0.045	0.832
阳性	83(46.4)	96(53.6)			113(63.1)	66(36.9)		
阴性	93(46.3)	108(53.7)			129(64.2)	72(35.8)		
肿瘤分期			0.354	0.838			3.328	0.189
I期	68(44.7)	84(55.3)			105(69.1)	47(30.9)		
II期	75(48.1)	81(51.9)			95(60.9)	61(39.1)		
III期	33(45.8)	39(54.2)			42(58.3)	30(41.7)		
组织学分级			2.806	0.246			1.070	0.586
高分化	38(39.2)	59(60.8)			66(68.0)	31(32.0)		
中分化	97(49.5)	99(50.5)			122(62.2)	74(37.8)		
低分化	41(47.1)	46(52.9)			54(62.1)	33(37.9)		
脉管瘤栓			0.097	0.756			0.077	0.782
有	62(45.3)	75(54.7)			86(62.8)	51(37.2)		
无	114(46.9)	129(53.1)			156(64.2)	87(35.8)		
TNBC			0.217	0.641			0.114	0.736
是	18(50.0)	18(50.0)			22(61.1)	14(38.9)		
否	158(46.0)	186(54.0)			220(64.0)	124(36.0)		

的外周血系统性炎症相关指标(NLR、PLR、LMR及SII等)纳入研究,考虑入组人群年龄等因素以BCSS为生存指标在乳腺癌患者中进行预后分析,初步验证SII可能存在预后价值,并结合TNBC中PD-L1表达情况对其进行相关性分析,提示术前系统性炎症相关指标在乳腺癌预后中的潜在价值。

肿瘤与炎症是目前研究的热门领域,研究结果显示炎症可能通过促进肿瘤存活、增殖、迁移和血管生成及抑制抗肿瘤免疫,从而影响癌症的发生和发

展。既往研究显示^[5-6,11],高NLR、高PLR、低LMR及高SII与乳腺癌患者预后不良相关。血常规作为临床常规检测项目,上述参数的获取有便捷、廉价及可重复性强等优点,研究相关指标与乳腺癌预后的潜在联系,可能发现更为简便且具有预测性的临床参数。本研究证实SII可能是影响乳腺癌患者BCSS的独立危险因素,且在TNBC亚组中可能存在预后价值。此外,既往研究^[5,12-13]也提示外周血相关指标可能与乳腺新辅助治疗的敏感性相关,对其治疗反



A:细胞着色率 < 1%; B:1% ≤ 细胞着色率 < 5%; C:5% ≤ 细胞着色率 < 10%; D:细胞着色率 ≥ 10%。

图2 免疫组化方法检测TNBC组织中PD-L1的表达情况

Figure 2 Expression of PD-L1 in triple negative breast cancers by IHC

表3 TNBC亚组中不同分组的PD-L1表达情况

Table 3 Expression of PD-L1 in TNBC patients

(n)

分组	PD-L1 阳性	PD-L1 阴性	r 值	P 值	分组	PD-L1 阳性	PD-L1 阴性	r 值	P 值
NLR 分组			0.097	0.572	LMR 分组			-0.181	0.291
低 NLR 组	6	11			低 LMR 组	4	14		
高 NLR 组	5	14			高 LMR 组	7	11		
PLR 分组			0.255	0.134	SII 分组			0.380	0.022
低 PLR 组	6	7			低 SII 组	7	6		
高 PLR 组	5	18			高 SII 组	4	19		

应存在预测价值。

SII作为综合评估指标,其预后价值可通过血小板、中性粒细胞和淋巴细胞的功能来解释。血小板可促进肿瘤血管生成和转移,保护肿瘤细胞免受抗肿瘤免疫应答^[26];中性粒细胞可通过释放中性粒细胞弹性蛋白酶、白细胞介素-8等炎症介质,参与肿瘤的增殖和转移;与血小板和中性粒细胞相反,因免疫反应可阻止肿瘤的生长和转移,肿瘤相关淋巴细胞浸润多提示预后良好^[10]。除上文中所述SII在辅助治疗及新辅助治疗的价值外,研究者们还试图探索SII与乳腺癌患者内分泌治疗耐药^[27]及曲妥珠单抗^[28]靶向治疗效果之间的关系。

近年来,关于乳腺癌“分型而治”的理念逐渐被强调,包括雄激素受体^[14]、肿瘤浸润淋巴细胞^[15]及PD-L1检测^[16]逐渐进入常规病理检测选项中,国内外学者^[17-18]也试图寻找乳腺癌更精确的预后指标及治疗靶点。在免疫治疗方面,靶向细胞程序性死亡受体1(programmed cell death 1,PD-1)/PD-L1的免疫疗法作为新型肿瘤治疗方法,主要通过阻断PD-1/

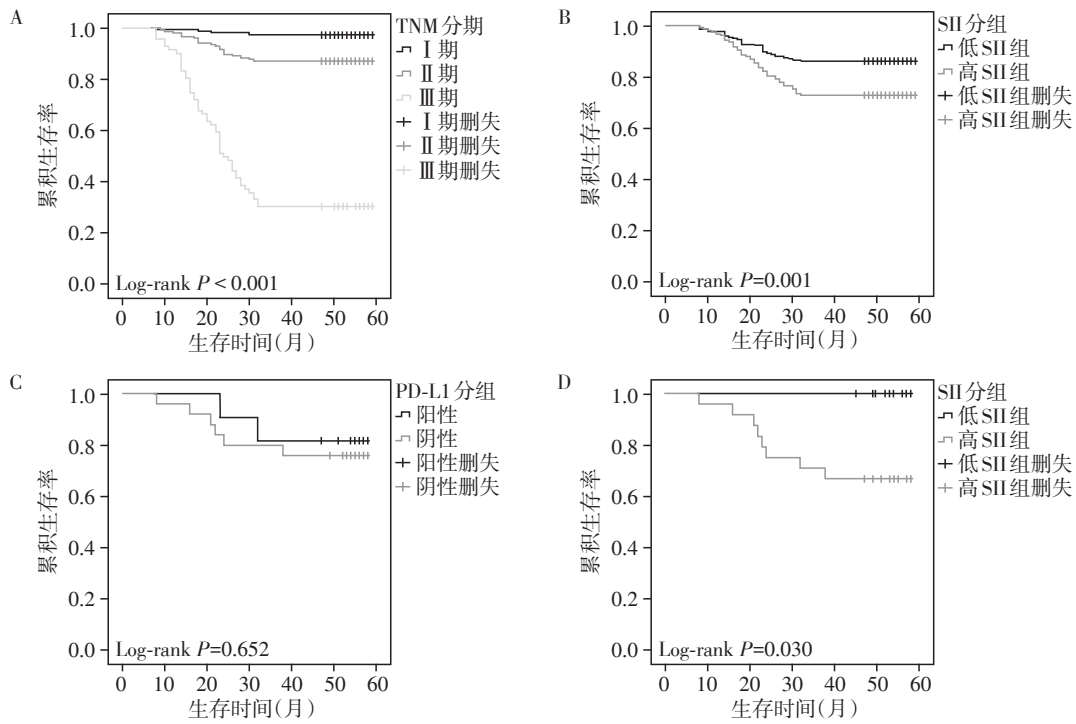
PD-L1通路,诱导肿瘤凋亡及破坏免疫逃逸系统,以达到杀伤肿瘤的目的^[19-20]。本研究中,PD-L1在TNBC中阳性表达率为30.6%,与既往研究^[21-22]结果基本一致。同时,研究者认为^[23]TNBC中PD-1/PD-L1的阳性率高于非TNBC,提示PD-1/PD-L1可能参与TNBC的发生,并可能成为早期TNBC的潜在治疗靶点,以改善早期TNBC患者的治疗选择。此外,对晚期肿瘤患者^[24-25]外周血指标的分析发现,接受免疫治疗后NLR及SII较基线水平升高的患者预后更差,可能为预测免疫治疗疗效提供线索;从而为TNBC免疫治疗相关预后标志物的研究提供新思路。

本研究的不足之处主要为单中心研究,TNBC亚组患者样本量有限,SII在TNBC患者中的预后价值及与PD-L1的相关性有待增加病例数以提高数据的准确性,并通过更长的随访时间进一步验证;但SII具有易获取及便于动态监测等优点,从一定程度上能反映机体的免疫炎症状态,从而在机制上解释本文的研究发现,在不失一般性的前提下,本文结论对同类研究仍具有重要的参考价值。同时,参照

表4 乳腺癌患者BCSS的单因素和多因素Cox回归分析

Table 4 Univariate and multivariate Cox regression analyses of prognostic factors for breast cancer specific survival

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	P值	95% CI	HR	P值	95% CI
年龄	1.396	0.159	0.878~2.220	1.010	0.126	0.997~1.023
乳房处理	1.171	0.546	0.701~1.956	—	—	—
腋窝处理	1.121	0.673	0.659~1.907	—	—	—
肿瘤家族史		0.324		—	—	—
无家族史	—	—	—	—	—	—
非乳腺癌相关家族史	1.150	0.617	0.665~1.990	—	—	—
乳腺癌相关家族史	1.627	0.135	0.859~3.081	—	—	—
肿瘤最大径	1.006	0.958	0.856~1.159	1.004	0.955	0.864~1.168
淋巴结状态	1.067	0.782	0.676~1.683	1.008	0.973	0.631~1.611
肿瘤分期		<0.001			<0.001	
I期	—	—	—	—	—	—
II期	5.146	0.003	1.759~15.507	4.675	0.005	1.588~13.761
III期	41.589	<0.001	14.981~115.453	39.982	<0.001	14.172~112.800
组织学分级		0.614			0.609	
高分化	—	—	—	—	—	—
中分化	1.170	0.598	0.652~2.099	1.319	0.446	0.648~2.685
低分化	1.390	0.326	0.720~2.683	1.326	0.335	0.747~2.351
有无脉管瘤栓	1.365	0.221	0.829~2.248	1.138	0.622	0.681~1.900
是否TNBC	1.725	0.095	0.909~3.273	1.365	0.361	0.700~2.663
NLR分组	1.767	0.015	1.117~2.795	1.179	0.499	0.731~1.902
PLR分组	1.007	0.976	0.638~1.591	—	—	—
LMR分组	0.958	0.860	0.594~1.544	—	—	—
SII分组	2.077	0.002	1.309~3.296	1.645	0.047	1.007~2.688



A: 依据TNM分期对所有患者进行生存分析; B: 依据SII分组对所有患者进行生存分析; C: 依据PD-L1分组对TNBC亚组进行生存分析; D: 依据SII分组对TNBC亚组进行生存分析。

图3 Kaplan-Meier和Log-rank方法进行生存分析

Figure 3 Analysis of survival by Kaplan-Meier and Log-rank methods

上述研究中乳腺癌患者在接受新辅助治疗或免疫治疗过程的SII等指标动态变化,可能成为潜在的研究方向。

综上,研究乳腺癌患者的术前系统性炎症指标与预后的相关性可能为乳腺癌患者提供简便快捷的监测手段,未来可通过开展前瞻性大样本的临床研究进一步探索相关指标在乳腺癌患者中的作用机制,从而为临床诊疗提供参考依据。

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries: global cancer statistics 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424
- [2] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-e289
- [3] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541-550
- [4] 赵跃, 黄景昊, 孙甲甲, 等. 术前NLR、PLR、SII与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(5): 716-719, 737
- [5] 王浩峰, 王耀辉, 陆劲松. 乳腺癌反映炎症状态外周血细胞间比值研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(8): 598-602
- [6] 王刚, 李霓, 冯小双, 等. 炎症因子与乳腺癌发病风险的前瞻性队列研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(5): 517-521
- [7] MITTENDORF E A, PHILIPS A V, MERIC-BERNSTAM F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4): 361-370
- [8] HERBST R S, SORIA J C, KOWANETZ M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MP-DL3280A in cancer patients [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567
- [9] PISTELLI M, DE LISA M, BALLATORE Z, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio may be a useful tool in predicting survival in early triple negative breast cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 195
- [10] LIU J, SHI Z, BAI Y, et al. Prognostic significance of systemic immune - inflammation index in triple - negative breast cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4471-4480
- [11] 崔浩, 吴瑶瑶, 章龙珍. 术前NLR、PLR与三阴性乳腺癌患者预后的相关性分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(12): 60-64
- [12] 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
- [13] CHEN L, KONG X, WANG Z, et al. Pre-treatment systemic immune-inflammation index is a useful prognostic indicator in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5): 2993-3021
- [14] 任晓燕, 陶玉梅, 金晓霞, 等. 雄激素受体在不同分子分型乳腺癌中的表达及临床病理意义 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(1): 62-66
- [15] REN X, WU H, LU J, et al. PD1 protein expression in tumor infiltrated lymphocytes rather than PDL1 in tumor cells predicts survival in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(5): 373-380
- [16] MARTINEZ-MORILLA S, MCGUIRE J, GAULE P, et al. Quantitative assessment of PD-L1 as an analyte in immunohistochemistry diagnostic assays using a standardized cell line tissue microarray [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(1): 4-15
- [17] 周善良, 刘敬芹, 辛智芳, 等. 免疫相关细胞检测在乳腺癌治疗中的价值 [J]. *癌症进展*, 2018, 16(9): 1184-1187
- [18] 张喆, 贾立周, 唐奇, 等. TROP2和VEGFR2在三阴性乳腺癌中的表达及与临床病理因素的相关性研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(10): 1453-1458, 1471
- [19] JIANG Y, CHEN M, NIE H, et al. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(5): 1111-1122
- [20] PANDEY S, 钱宝梅, 王文博, 等. 人PD-L1基因启动子区STAT3结合元件的筛选 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(9): 1280-1284, 1291
- [21] 陶海云, 屈中玉, 吴艳林, 等. 免疫治疗相关蛋白PD-1/PD-L1在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(2): 173-175, 182
- [22] BROCKHOFF G, SEITZ S, WEBER F, et al. The presence of PD-1 positive tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancers is associated with a favorable outcome of disease [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(5): 6201-6212
- [23] GRUOSSO T, GIGOUX M, MANEM V S K, et al. Spatially distinct tumor immune microenvironments stratify triple-negative breast cancers [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4): 1785-1800
- [24] MOSCHETTA M, UCCELLO M, KASENDA B, et al. Dynamics of neutrophils - to - lymphocyte ratio predict outcomes of PD - 1/PD - L1 blockade [J]. *Biomed Res Int*, (下转第113页)

- phragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact-a prospective study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(2):213-219
- [11] SMARGIASSI A, INCHINGOLO R, TAGLIABOSCHI L, et al. Ultrasonographic assessment of the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease patients: relationships with pulmonary function and the influence of body composition - a pilot study[J]. *Respiration*, 2014, 87(5):364-371
- [12] ZAMBON M, GRECO M, BOCCHINO S, et al. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(1):29-38
- [13] LIN C, YU H, FAN H, et al. The efficacy of noninvasive ventilation in managing postextubation respiratory failure: a meta-analysis[J]. *Heart Lung*, 2014, 43(2):99-104
- [14] 林炳文,陈名智,肖雄箭,等.高流量氧疗在ICU机械通气患者脱机过程中的应用[J].*中国急救医学*, 2017, 37(9):803-807
- [15] MAURI T, TURRINI C, ERONIA N, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(9):1207-1215
- [16] VAN HOVE S C, STOREY J, ADAMS C, et al. An experimental and numerical investigation of CO₂ distribution in the upper airways during nasal high flow therapy [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(10):3007-3019
- [17] NISHIMURA M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects [J]. *Respir Care*, 2016, 61(4):529-541
- [18] XU Z, LI Y, ZHOU J, et al. High-flow nasal cannula in adults with acute respiratory failure and after extubation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):202
- [19] FRAT J P, THILLE A W, MERCAT A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(23):2185-2196
- [20] 卢骁,高玉芝,吴春双,等.经鼻高流量氧疗在基于肺超声评估的高风险脱机患者中的应用[J].*中华急诊医学杂志*, 2018, 27(4):367-372
- [收稿日期] 2020-02-12

(上接第81页)

- 2017, 2017(6):1-5
- [25] 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
- [26] FRANCO A T, CORKEN A, WARE J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer [J]. *Blood*, 2015, 126(5):582-588
- [27] LI Q X, SHI D J, ZHANG L X, et al. Association of body mass and systemic immune-inflammation indices with endocrine therapy resistance in luminal breast cancers [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(5):1936-1947
- [28] JIANG L, FANG J, DING J. High systemic immune-inflammation index predicts poor survival in patients with human epidermal growth factor receptor-2 positive breast cancer receiving adjuvant trastuzumab [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:475-484
- [收稿日期] 2020-02-21