

系统免疫炎症指数与 Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的关系

姜 聪, 张世园, 黄元夕

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要: [目的] 探讨系统免疫炎症指数(systemic inflammation index, SII)与 Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的关系。[方法] 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 1 月在哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 198 例接受新辅助化疗及手术的女性 Luminal B 型乳腺癌患者的临床病理资料。采用 Logistic 回归模型进行单因素和多因素分析 SII 与 pCR 的关系。[结果] 37 例患者获 pCR, 低 SII 组 25 例, 高 SII 组 12 例, SII 与 pCR 相关($P=0.018$)。单因素分析显示: 与 Her-2 阴性者相比, 阳性者 pCR 更高($P<0.001$); 与 Ki-67 $\leq 14\%$ 者相比, Ki-67 $>14\%$ 者更易达到 pCR($P=0.024$); 与低 SII 组相比, 高 SII 组更难达到 pCR($P=0.020$)。多因素分析显示: 与低 SII 组相比, 高 SII 组较难获得 pCR($P=0.019$); 与 Her-2 阴性者相比, Her-2 阳性者 pCR 率更高($P=0.024$); 与 Ki-67 $\leq 14\%$ 者相比, Ki-67 $>14\%$ 者 pCR 率更高($P=0.019$)。亚组分析显示: 在低 SII 组中 Luminal B/Her-2(+)亚组患者 pCR 率更高($\chi^2=9.764, P=0.002$); 在高 SII 组中 Luminal B/Her-2(+)亚组患者 pCR 率更高, 但差异无统计学意义($\chi^2=3.556, P=0.059$)。[结论] SII 值、Ki-67 值及 Her-2 状态是 Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗后 pCR 的独立预测因素, 低 SII 且 Luminal B/Her-2(+)组 pCR 率更高, 与预后相关性有待进一步研究。

关键词: 系统免疫炎症指数; Luminal B 型乳腺癌; 新辅助化疗; 病理完全缓解

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)09-0767-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.09.B003

Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index and Pathological Complete Response in Luminal B Breast Cancer Received Neoadjuvant Chemotherapy

JIANG Cong, ZHANG Shi-yuan, HUANG Yuan-xi

(Tumor Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: [Objective] To investigate the relationship between systemic inflammation index(SII) and pathological complete response(pCR) of Luminal B breast cancer. [Methods] The clinicopathological data of 198 female patients with Luminal B breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy and surgery in the cancer hospital affiliated to Harbin medical university from January 2015 to January 2017 were retrospectively analyzed. Logistic regression model was used to analyze the relationship between SII and pCR in breast cancer. [Results] 37 patients (18.7%) got pCR, which 25 in the low SII group and 12 in the high SII group. SII was correlated with pCR ($P=0.018$). Univariate analysis showed that pCR was higher in the positive Her-2 group than in the negative Her-2 group ($P<0.001$). Compared to Ki-67 $\leq 14\%$ group, $> 14\%$ group were easy to achieve pCR($P=0.024$). Compared to the low SII group, the high SII group was more difficult to achieve pCR($P=0.020$). Multivariate analysis showed that pCR was more difficult to obtain in the high SII group than in the low SII group ($P=0.019$). Compared to the Her-2 negative group, the positive group had a higher pCR rate ($P=0.024$). Compared to Ki-67 $\leq 14\%$, $> 14\%$ had a higher pCR rate ($P=0.019$). For the low SII group, the Luminal B/ Her-2 (+) subgroup had a higher pCR rate ($\chi^2=9.764, P=0.002$). For the high SII group, the Luminal B/ Her-2 (+) subgroup had a higher pCR rate, but the difference was not statistically significant($\chi^2=3.556, P=0.059$). [Conclusion] SII value, Ki-67 value and Her-2 status are independent predictors of pCR for Luminal B breast cancer with NAC, Low SII and Luminal B/ Her-2 (+) subgroup has higher pCR rate, and its correlation with prognosis of patients needs further study.

Subject words: systemic inflammatory index; Luminal B breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; pathological complete response

免疫系统在乳腺癌化疗的敏感性中起着至关重

要的作用^[1]。生化或血液学标志物(包括升高的 C 反应蛋白、白细胞、中性粒细胞和血小板数目等)可用于监测全身性炎症反应^[2-3]。研究表明, 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)和

通信作者: 黄元夕, 主任医师, 博士; 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号(150086); E-mail: rxwk@163.com

收稿日期: 2020-04-02; 修回日期: 2020-05-01

血小板与淋巴细胞比值 (platelet/lymphocyte ratio, PLR) 可以预测多种癌症人群的死亡率, 包括乳腺癌、肺癌、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌和结肠癌等^[4]。最近, 以血小板、中性粒细胞及淋巴细胞为中心的综合指标已在多种癌症中进行了评估, 被称为全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII), 其值由血小板计数 $\times$ 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数而得。该指标是非侵入性的, 可在治疗过程中提供动态检测指标, 它可能更适合反映宿主炎症和免疫状态之间的平衡^[5]。

相较于接受新辅助化疗的三阴性及 Her-2 阳性乳腺癌患者, Luminal B 型患者更难获得 pCR^[6]。尽管已有 SII 与多种癌症研究的报道, 但其在乳腺癌中的作用仍在不断探讨中, 本文分析 SII 与 Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集了 2015 年 1 月至 2017 年 1 月在哈尔滨医科大学附属肿瘤医院接受新辅助化疗及手术的女性乳腺癌患者 198 例。病例纳入标准: (1) 术前新辅助化疗, 且化疗前未行放疗及内分泌治疗; (2) 化疗前经粗针穿刺病理确诊为 Luminal B 型乳腺癌。排除标准: (1) 临床病理资料不全者; (2) 多发肿瘤患者; (3) 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、急慢性感染等疾病, 服用特殊药物等。患者每次治疗前均签署医院《病史数据/生物标本二次利用知情同意书》, 本研究中涉及人类参与者的所有程序符合研究委员会的标准, 并符合 1964 年的《赫尔辛基宣言》及其他道德标准修正案。

1.2 治疗方案

患者确诊后均接受新辅助化疗, 并根据免疫组化结果及患者意愿选择化疗方案。其中包括 AC-T 方案 15 例; AC-TH 方案 1 例; EC-T 方案 53 例; TAC 方案 30 例; AC 方案 45 例; TEC 方案 48 例; TC 方案 6 例。静脉滴注, 21 天为 1 个周期, 所有患者均至少接受 4 个周期新辅助化疗。应用多西他赛患者, 化疗前给予地塞米松、苯海拉明预防过敏。化疗结束后休息 2 周, 根据患者病情, 在可耐受的条件下行乳腺癌

手术。

AC-T 方案: 多柔比星 60mg/m², 环磷酰胺 600mg/m², 多西他赛 80~100mg/m²; AC-TH 方案: 多柔比星 60mg/m², 环磷酰胺 600mg/m², 多西他赛 75mg/m², 曲妥珠单抗首剂 8mg/kg, 之后 6mg/kg; EC-T 方案: 表柔比星 75mg/m², 环磷酰胺 500mg/m², 多西他赛 75mg/m²; TAC 方案: 多西他赛 75mg/m², 多柔比星 50mg/m², 环磷酰胺 500mg/m²; AC 方案: 多柔比星 60mg/m², 环磷酰胺 600mg/m²; TEC 方案: 多西他赛 75mg/m², 表柔比星 75mg/m², 环磷酰胺 500mg/m²; TC 方案: 多西他赛 75mg/m², 环磷酰胺 600mg/m²。

1.3 疗效评估

每周期化疗结束后行乳腺彩超检查, 每 2 个周期化疗结束后行乳腺钼靶检查, 依据 2009 年修订的实体肿瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1 版) 评估肿瘤变化情况, 适时决定外科手术治疗时机。术后根据病理结果, 继续完善化疗、内分泌治疗及放疗等。

病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 定义为: 根据术后病理, 乳腺原发灶中找不到恶性肿瘤的组织学证据, 或仅存原位癌成分。

1.4 分组方法

根据 WHO 的分类标准, BMI=体质量 (kg)/身高 (m²), 分为正常/低体重组 (BMI<25kg/m²), 超重组 (25≤BMI<30kg/m²) 及肥胖组 (30kg/m²≤BMI)。TNM 分期参考第 8 版 AJCC/UICC 分期标准。

SII=中性粒细胞绝对值 (10⁹/L) $\times$ 血小板计数 (10⁹/L)/淋巴细胞绝对值 (10⁹/L)。SII 临界值确定方法有多种^[7], 且并无通用标准。本文取中位数 564 作为界值将 SII 分为高低组。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据。不同 SII 组及 Luminal 亚组间分析通过 Pearson's χ^2 进行评估。使用 Logistic 回归模型对临床病理特征与 pCR 之间的关系进行单因素和多因素分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同 SII 组患者临床病理特征

本研究纳入 198 例患者, 均为女性, 年龄 24~65

岁, 中位年龄 49 岁。其中 cT2 患者占 74.7% (148 例), N1 占 37.4% (74 例), Her-2 阴性占 69.2% (137 例), Ki-67>14% 占 76.8% (152 例)。新辅助化疗后共 37 例 (18.7%) 达到 pCR, 其中低 SII 组 25 例 (25.3%), 高 SII 组 12 例 (12.1%)。SII 与 Luminal B 型乳腺癌患者 pCR 相关 ($P=0.018$), 而与年龄、BMI、临床 T 分期、临床 N 分期、Her-2 状态及 Ki-67 增殖指数无关 (均 $P>0.05$) (Table 1)。

2.2 乳腺癌患者临床特征与 pCR 之间关系

37 例 (18.7%) 患者获得了 pCR, 低 SII 组 25 例, 高 SII 组 12 例。单因素分析显示: 与 Her-2 阴性者相比, Her-2 阳性者 pCR 更高 ($OR=3.970$, 95%CI: 1.890~8.340, $P<0.001$); 与 Ki-67 $\leq 14\%$ 者相比, Ki-67>14% 者更易达到 pCR ($OR=4.130$, 95%CI: 1.206~14.14, $P=0.024$); 与低 SII 组相比, 高 SII 组更难达到 pCR ($OR=0.408$, 95%CI: 0.192~0.869, $P=0.020$)。与年龄 ≤ 50 岁者相比, >50 岁者 pCR 率更高; 与 cT1/T2 组相比, cT3/T4 组更难达到 pCR; 与 N0 组相比, N1~3 组 pCR 率更低; 与 BMI<25mg/m² 组相比, 其他组更难达到 pCR, 但差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) (Table 2)。

将单因素分析中差异具有统计学意义的临床病理特征纳入多因素分析显示: 与低 SII 组相比, 高 SII 组较难获得 pCR ($OR=0.384$, 95%CI: 0.173~0.855, $P=0.019$); 与 Her-2 阴性者相比, Her-2 阳性者 pCR 率更高 ($OR=3.944$, 95%CI: 1.824~8.526, $P=0.024$); 与 Ki-67 $\leq 14\%$ 者相比, >14% 者 pCR 率更高 ($OR=4.631$, 95%CI: 1.288~16.658, $P=0.019$)。多因素分析表明 SII、Her-2 状态及 Ki-67 值是 pCR 的独立预测因素 (Table 3)。

2.3 SII 与 Luminal B 型乳腺癌患者关系

单因素及多因素分析表明 SII 和 Her-2 状态均是 Luminal B 型乳腺癌患者 pCR 的独立预测因素。为进一步分析两者的关系对其进行亚组分析, 低 SII 组中, Luminal B/Her-2 (-) 亚组 pCR 率为 15.4% (10 例), Luminal B/Her-2 (+) 亚组 pCR 率为 44.1% (15 例), 不同亚组间 pCR 率差异具有统计学意义 ($P=0.002$); 在高 SII 组中, Luminal B/Her-2(-) 亚组 pCR 率为 8.3% (6 例), Luminal B/Her-2(+) 亚组 pCR 率为 22.2% (6 例), 不同亚组间 pCR 率差异无统计学意义

Table 1 Clinicopathological characteristics of patients with different SII groups[n(%)]

Variable	N (n=198)	SII ≤ 564 (n=99)	SII>564 (n=99)	χ^2	P
Age(years-old)				0.762	0.383
≤ 50	120(60.1)	57(57.6)	63(63.6)		
>50	78(39.4)	42(42.4)	36(36.4)		
BMI(kg/m ²)				4.717	0.095
<25	119(60.1)	65(65.7)	54(54.5)		
25~30	68(34.3)	27(27.3)	41(41.4)		
≥ 30	11(5.6)	7(7.0)	4(4.1)		
T stage				3.909	0.271
cT1	14(7.1)	5(5.1)	9(9.1)		
cT2	148(74.7)	79(79.8)	69(69.7)		
cT3	31(15.7)	14(14.1)	17(17.2)		
cT4	5(2.5)	1(1.0)	4(4.0)		
N stage				2.141	0.544
N0	13(6.6)	5(5.1)	8(8.1)		
N1	74(37.4)	41(41.4)	33(33.3)		
N2	64(32.3)	29(29.3)	35(35.4)		
N3	47(23.7)	24(24.2)	23(23.2)		
Her-2				1.161	0.281
Negative	137(69.2)	65(65.7)	72(72.7)		
Positive	61(30.8)	34(34.3)	27(27.3)		
Ki-67				0.113	0.736
$\leq 14\%$	46(23.2)	24(24.2)	22(22.2)		
>14%	152(76.8)	75(75.8)	77(77.8)		
pCR				5.617	0.018
No	161(81.3)	74(74.7)	87(87.9)		
Yes	37(18.7)	25(25.3)	12(12.1)		

($P=0.059$); 即低 SII 且 Luminal B/Her-2(+) 组患者更易获得 pCR (Table 4)。

3 讨论

近年来几项研究揭示了免疫系统对肿瘤化疗反应的贡献, 已证明某些化学治疗剂和溶瘤病毒能够引起抗原的释放和促免疫原性因子生成, 从而促进免疫激活并通过触发免疫原性细胞死亡来增强抗癌反应^[8-9]。许多研究已经证实, 治疗前外周血炎症细胞 (包括中性粒细胞、单核细胞等) 计数与多种癌症预后之间存在紧密联系^[10-12]。

作为一个综合参数, SII 在癌症中的预后价值可以通过血小板、中性粒细胞和淋巴细胞的功能来解释。血小板能促进肿瘤血管生成和转移, 并使肿瘤细胞免受抗肿瘤免疫反应的作用^[13]; 中性粒细胞通过

Table 2 Univariate analysis between clinical characteristics and pCR

Variable	N	pCR (n=37)	B	SE	Wals	OR	95%CI	P
Age(years old)								
≤50	120(60.6%)	21(17.5%)						
>50	78(39.4%)	16(20.5%)	0.19	0.369	0.282	1.217	0.590~2.509	0.595
T stage								
cT ₁ /T ₂	162(81.8%)	33(20.4%)						
cT ₃ /T ₄	36(18.2%)	4(11.1%)	-0.72	0.565	1.606	0.489	0.161~1.479	0.205
N stage								
N ₀	13(6.6%)	3(30.0%)						
N ₁₋₃	185(93.4%)	34(22.5%)	-0.29	0.685	0.175	0.751	0.196~2.874	0.675
BMI(kg/m ²)								
<25	119(60.1%)	23(19.3%)						
≥25	79(39.9%)	14(17.7%)	-0.11	0.375	0.081	0.899	0.431~1.875	0.777
Her-2								
Negative	137(69.2%)	16(11.7%)						
Positive	61(30.8%)	21(34.4%)	1.38	0.379	13.260	3.970	1.890~8.340	<0.001
Ki-67								
≤14%	46(23.2%)	3(6.5%)						
>14%	152(76.8%)	34(22.4%)	1.41	0.628	5.099	4.130	1.206~14.140	0.024
SII								
≤564	99(50.0%)	25(25.3%)						
>564	99(50.0%)	12(12.1%)	-0.90	0.385	5.410	0.408	0.192~0.869	0.020

Table 3 Multivariate analysis between clinical characteristics and pCR

Variable	B	SE	Wals	OR	95%CI	P
SII ^{high} vs SII ^{low}	-0.956	0.408	5.488	0.384	0.173~0.855	0.019
Her-2(+) vs Her-2(-)	1.372	0.393	12.16	3.944	1.824~8.526	<0.001
Ki-67>14% vs Ki-67≤14%	1.533	0.653	5.508	4.631	1.288~16.658	0.019

Table 4 Relationship between SII and Luminal B subgroup of breast cancer patients

Variable	SII≤564				SII>564			
	non-pCR	pCR	χ ²	P	non-pCR	pCR	χ ²	P
Her-2(-)	55	10(15.4%)	9.764	0.002	66	6(8.3%)	3.556	0.059
Her-2(+)	19	15(44.1%)			21	6(22.2%)		

释放诸如中性粒细胞弹性蛋白酶,白介素-8和基质金属蛋白酶-9之类的炎症介质,从而在肿瘤的增殖和转移中起作用^[14];与它们不同的是,淋巴细胞通过其免疫反应可以阻止肿瘤生长和转移,从而使癌症患者拥有更好的生存^[15-16]。

本研究中共 37 例(18.7%)患者在接受新辅助化疗后达到 pCR,其中 Her-2 阳性患者较阴性患者 pCR 更高($P<0.001$),这与 Teshome 等^[17]的研究一致。Ki-67 作为新辅助化疗疗效预测指标的价值目前尚无定论,一些研究认为 Ki-67 表达可能与新辅助化疗疗效相关^[18],我们进一步证实 Ki-67 值和 Her-2 状态是 Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗后 pCR 的独立

预测因素。Hu 等^[19]发现 SII 在中国肝细胞癌患者中具有独立预后作用,SII 升高的患者比 SII 降低的患者具有更高复发率和更低生存率;Tong 等^[20]验证了 SII 与非小细胞肺癌患者治疗后肿瘤反应与生存之间的相关性,并证明其具有独立的预后作用;Jiang 等^[21]研究显示,SII 升高可以独立预测鼻咽癌患者的不良生存。近来,Liu 等^[22]回顾性分析了 160 例三阴性乳腺癌患者的病例,发现高 SII 值与不良预后相关,且其在三阴性乳腺癌患者中具有独立的预后意义;Sun 等^[23]回顾性分析了 155 例 Her-2 阳性乳腺癌患者的病例,高 SII 值能独立预测了激素受体阴性,Her-2 阳性乳腺癌患者的不良生存。与上述研究结果相似,本文分析显示:低 SII 值 Luminal B 乳腺癌患者在接受新辅助化疗后 pCR 更高($P=0.020$),校正了混杂因素后的多因素分析提示 SII 是 Luminal B 型乳腺癌

新辅助化疗后 pCR 的独立预测因素。

为探讨不同 SII 组与不同 Luminal B 型亚组患者之间 pCR 率是否存在差异,我们进一步进行了亚组分析,结果显示,低 SII 组中 Luminal B/Her-2(+)亚组患者 pCR 率更高,差异具有统计学意义($\chi^2=9.764, P=0.002$);高 SII 组中 Luminal B/Her-2(+)亚组患者 pCR 率更高,但差异无统计学意义($\chi^2=3.556, P=0.059$),提示我们低 SII 且 Luminal B/Her-2(+)组可能有更好的预后。

相较于三阴性或 Her-2 阳性乳腺癌,Luminal B 型乳腺癌对化疗敏感性较低,接受新辅助化疗后更难达到 pCR。因此,根据本研究的结果,我们可以通

过新辅助化疗前 SII 值的高低来预测 Luminal B 型乳腺癌患者的预后,综合评估患者是否能从新辅助化疗中获益,以便临床及时调整选择最佳的治疗方案。

但是,本文存在部分不足之处,是一项单中心回顾性研究,并未获得生存数据,因此未来需要进行大样本的前瞻性随机队列研究,并长期随访,获得 SII 与新辅助化疗患者 pCR 更直接的关系。

综上所述,SII 值、Ki-67 值和 Her-2 状态是 Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗后 pCR 的独立预测因素,低 SII 且 Luminal B/Her-2(+)组 pCR 率更高,与患者预后的相关性有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Bianchini G, Gianni L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2):e58-e68.
- [2] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203):436-444.
- [3] Yu X, Wen Y, Lin Y, et al. The value of preoperative glasgow prognostic score and the C-reactive protein to albumin ratio as prognostic factors for long-term survival in pathological T1N0 esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2018, 9(5):807-815.
- [4] Lu Y, Jiang J, Ren C. The clinicopathological and prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4):e0230979.
- [5] Liu J, Zhang W, Niu R, et al. A combination of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratios as a useful predictor of survival outcomes following the transarterial chemoembolization of huge hepatocellular carcinoma[J]. *Saudi Med J*, 2020, 41(4):376-382.
- [6] 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.
- [7] Li X, Dai D, Chen B, et al. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for response and prognostic effect of neoadjuvant chemotherapy in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cancer*, 2018, 9(5):861-871.
- [8] Ogino S, Galon J, Fuchs CS, et al. Cancer immunology-analysis of host and tumor factors for personalized medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(12):711-719.
- [9] Inoue H, Tani K. Multimodal immunogenic cancer cell death as a consequence of anticancer cytotoxic treatments [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1):39-49.
- [10] Grenader T, Nash S, Plotkin Y, et al. Derived neutrophil lymphocyte ratio may predict benefit from cisplatin in the

advanced biliary cancer: the ABC-02 and BT-22 studies [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(9):1910-1916.

- [11] 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.
- [12] Yamagishi T, Fujimoto N, Nishi H, et al. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma[J]. *Lung Cancer*, 2015, 90(1):111-117.
- [13] Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer[J]. *Blood*, 2015, 126(5):582-588.
- [14] Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth[J]. *Nat Med*, 2010, 16(2):219-223.
- [15] Mohammed ZM, Going JJ, Edwards J, et al. The role of the tumour inflammatory cell infiltrate in predicting recurrence and survival in patients with primary operable breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(8):943-955.
- [16] Ali HR, Provenzano E, Dawson SJ, et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8):1536-1543.
- [17] Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2014, 23(3):505-523.
- [18] Li XB, Krishnamurti U, Bhattarai S, et al. Biomarkers predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 145(6):871-878.
- [19] Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23):6212-6222.
- [20] Tong YS, Tan J, Zhou XL, et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):221.
- [21] Jiang W, Chen Y, Huang J, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma: a propensity score-matched analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39):66075-66086.
- [22] 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.
- [23] Sun Y, Li W, Li AJ, et al. Increased systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival for hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:3153-3162.