

# 外周血炎症性指标在新辅助化疗后的三阴性乳腺癌中的临床研究

于怡淼, 张碧媛\*

青岛大学附属医院肿瘤放疗科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年9月17日; 录用日期: 2023年10月10日; 发布日期: 2023年10月17日

## 摘要

目的: 观察不同外周血炎症性指标对三阴性乳腺癌患者新辅助化疗疗效的预测作用以及和临床病理因素的关系。方法: 选取青岛大学附属医院2022年1月~2023年1月收治的70例三阴性乳腺癌患者, 提取新辅助化疗前外周血中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比例(NLR)、血小板/淋巴细胞比例(PLR)、淋巴细胞/单核细胞比例(LMR), 讨论其与临床病理因素及病理完全缓解(pCR)的关系。结果: NLR与年龄和RCB分级密切相关, NLR水平越低, 年龄越大, RCB分级越低。PLR水平与MP分级有关, PLR水平越低, MP分级越低。低水平中性粒细胞、低水平NLR与pCR有关。结论: 中性粒细胞、NLR可作为预测三阴性乳腺癌新辅助化疗后是否达到pCR的指标。

## 关键词

新辅助化疗, 三阴性乳腺癌, 中性粒细胞, NLR

# Clinical Study of Peripheral Blood Inflammatory Indicators in Triple-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy

Yimiao Yu, Biyuan Zhang\*

Department of Radiation Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Sep. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 10<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 17<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 于怡淼, 张碧媛. 外周血炎症性指标在新辅助化疗后的三阴性乳腺癌中的临床研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16223-16230. DOI: 10.12677/acm.2023.13102268

## Abstract

**Objective:** To observe the predictive effect of different peripheral blood inflammatory indexes on neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer and the relationship between them and clinicopathological factors. **Methods:** 70 patients with triple-negative breast cancer admitted to the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2022 to January 2023 were selected. Peripheral blood neutrophil count, lymphocyte count, neutrophil/lymphocyte (NLR), platelet/lymphocyte (PLR) and lymphocyte/monocyte (LMR) were extracted before neoadjuvant chemotherapy. Discuss its relationship with clinicopathological factors and pathological complete response (pCR). **Results:** NLR was closely related to age and RCB grading. The lower the level of NLR, the older the age, the lower the RCB grading. PLR level is related to MP rating, the lower the PLR level, the lower the MP rating. Low levels of neutrophils and low levels of PLR were associated with pCR. **Conclusion:** Neutrophils and NLR can be used to predict whether pCR is achieved after neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer.

## Keywords

Neoadjuvant Chemotherapy, Triple-Negative Breast Cancer, Neutrophils, NLR

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 研究背景

对于早期浸润性乳腺癌, 建议在手术前进行新辅助治疗, 可降低肿瘤分期, 提高手术机会以及延长生存期[1]。新辅助化疗(NAC)的理想结果是切除的乳腺组织内没有残留的侵袭性肿瘤细胞或实现病理完全缓解。三阴性乳腺癌(TNBC)是恶性程度最高并且预后最差的乳腺癌类型, 在乳腺癌中占 15%~20% [2]。

炎症反应在肿瘤发展的各个阶段(起始、促进等)都有重要作用[3], 聚集到炎症部位的中性粒细胞主要通过增加 DNA 损伤, 血管生成和免疫抑制来促进癌症的发生[4]。有荟萃分析表明中性粒细胞作为癌症患者无病生存期(DFS)、肿瘤特异生存率(CSS)和总生存期(OS)的独立预后因素[5]。肿瘤总浸润淋巴细胞(TIL)水平升高通常与几种乳腺癌亚型的良好预后有关。TIL 的亚型以各种不同的方式影响肿瘤细胞和免疫细胞, 导致促肿瘤或抗肿瘤作用[6]。其他一些参数已转换为比值, 比如中性粒细胞/淋巴细胞比值为 NLR, 在肿瘤分期、转移性病变量增加的晚期或侵袭性疾病患者中, NLR 升高[7] [8] [9]。血小板/淋巴细胞比值为 PLR, 有文献显示 PLR 升高与乳腺癌患者预后不良、TNM 晚期分期和远处转移有关[10]。淋巴细胞/单核细胞比值为 LMR, Marín 等学者指出, 术前 LMR 与 NAC 患者的预后有关, LMR 越高, 生存时间越长, 预后越好[11]。提前预测三阴性乳腺癌患者新辅助化疗的效果, 对患者个性化治疗有重要意义。本研究通过对三阴性乳腺癌患者术前新辅助化疗前外周血炎症指标的分析, 讨论各项指标对 NAC 疗效的预测。

## 2. 研究方法

### 2.1. 研究对象

本研究选取青岛大学附属医院 2022 年 1 月~2023 年 1 月收治的 70 例乳腺癌患者按照以下纳入和排除标准纳入本回顾性研究。纳入标准如下: (1) 经穿刺病理证实的三阴性乳腺癌; (2) 可用的临床和病理

资料; (3) 手术前至少 4 个周期的新辅助化疗; (4) 术前相关检查未发现炎性反应。排除标准: (1) 临床及病理资料丢失; (2) 同时患有其他肿瘤相关疾病; (3) 在其他机构接受新辅助化疗的患者。最终, 70 例 TNBC 患者被纳入本次研究。根据 NCCN 指南, 三阴性乳腺癌患者新辅助化疗方案主要包括紫杉醇、蒽环类药物, 所有患者均接受了临床指征的外科手术: 乳房切除术或保乳手术和腋窝淋巴结清扫术或前哨淋巴结活检。筛选病人的过程“见图 1”。

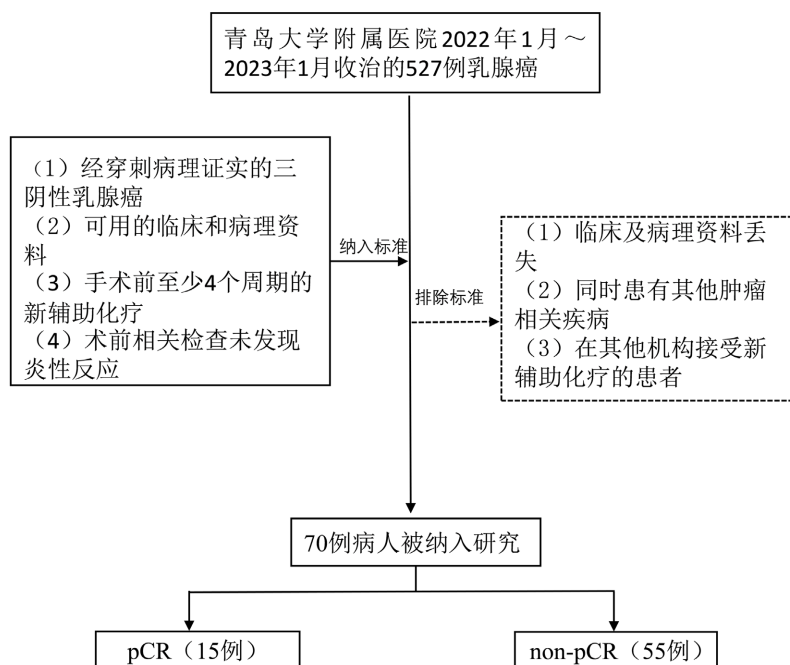


Figure 1. The process of screening patients

图 1. 筛选病人过程图

## 2.2. 研究方法

所有患者在行新辅助化疗前常规行血常规化验, 提取的指标主要是外周血中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、PLR、LMR。同时根据患者影像学检查及术后病理等提取相关临床及病理指标, 包括年龄、肿瘤大小, ki-67 指数, 残留肿瘤负荷(RCB)分级, Miller-Payne(MP)分级。pCR 定义为乳腺原发灶无浸润性癌(可存在导管原位癌)且区域淋巴结阴性。

## 3. 统计方法

使用 spss27 软件进行统计学分析, ROC 曲线用于确认中性粒细胞、淋巴细胞、NLR、PLR、LMR 最佳界

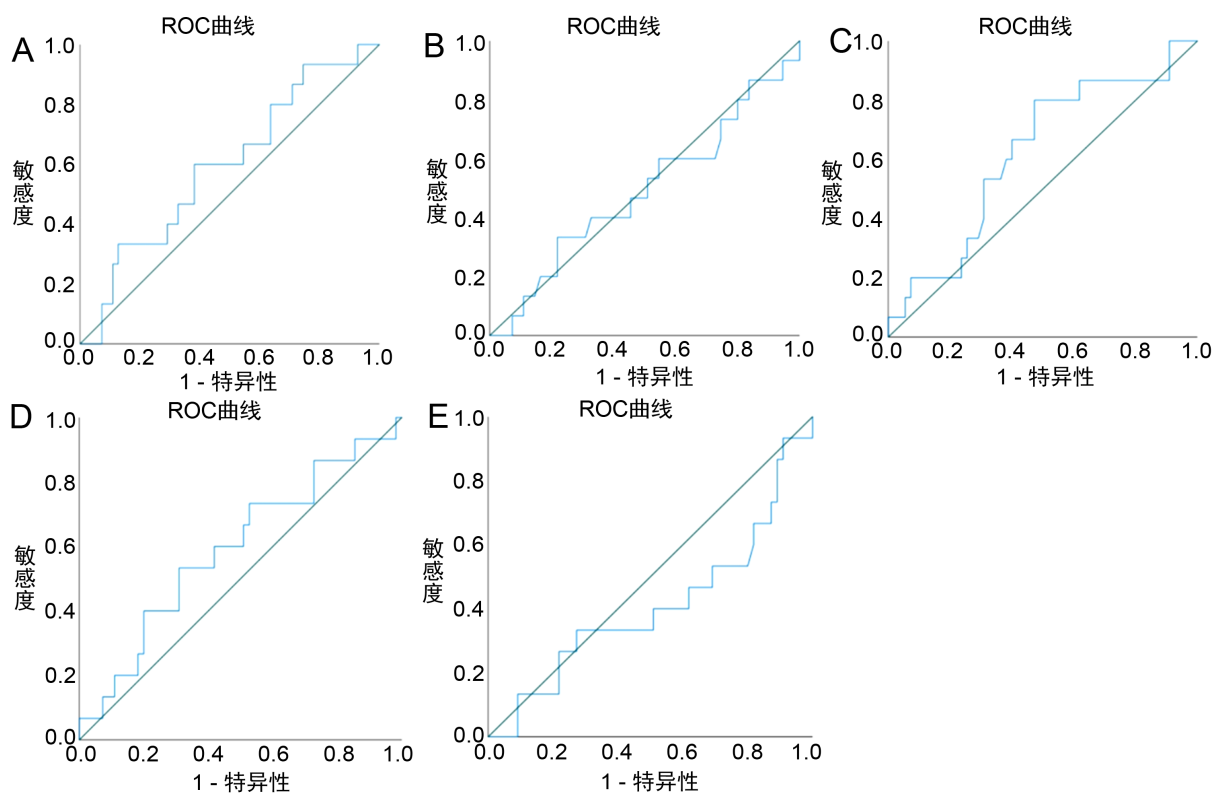
限值, 将各组分为高水平和低水平, 使用卡方检验方法检验中性粒细胞、淋巴细胞、NLR、PLR、LMR 水平与其它各临床病理特征关系, 同时检验中性粒细胞、淋巴细胞、NLR、PLR、LMR 与 pCR 的关系。对于所有统计学分析,  $P < 0.05$  为有统计学意义, 所有检验均为双侧检验。

## 4. 研究结果

### 4.1. 最佳界限值的确定

根据 ROC 曲线, 选择最大约登指数, 选择敏感度 60%, 和特异度 61.8%, 决定  $6.355 \times 10^9/L$  为中性

粒细胞临界值, 将中性粒细胞分为低水平组 40 例( $\leq 6.355 \times 10^9/L$ )和高水平组 30 例( $> 6.355 \times 10^9/L$ )。根据敏感度 33%, 和特异度 78.2%, 决定  $2.42 \times 10^9/L$  为淋巴细胞临界值, 将淋巴细胞分为低水平组 53 例( $\leq 2.42 \times 10^9/L$ )和高水平组 17 例( $> 2.42 \times 10^9/L$ )。根据敏感度 80%, 和特异度 52.7%, 决定 1.865 为 NLR 临界值, 将 NLR 分为低水平组 38 例( $\leq 1.865$ )和高水平组 32 例( $> 1.865$ )。根据敏感度 53.3%, 和特异度 69.1%, 决定 162.76 为 PLR 临界值, 将 PLR 分为低水平组 45 例( $\leq 162.76$ )和高水平组 25 例( $> 162.76$ )。根据敏感度 33.3%, 和特异度 72.7%, 决定 5.89 为 LMR 临界值, 将 LMR 分为低水平组 50 例( $\leq 5.89$ )和高水平组 20 例( $> 5.89$ )。ROC 曲线“见图 2(A)~(E)”。



A. 中性粒细胞的 ROC 曲线; B. 淋巴细胞的 ROC 曲线; C. NLR 的 ROC 曲线; D. PLR 的 ROC 曲线; E. LMR 的 ROC 曲线。

Figure 2. ROC curves of peripheral blood inflammatory cells

图 2. 外周血炎性细胞 ROC 曲线图

#### 4.2. 外周血炎性指标与病理因素的相关性分析

根据“表 1”, 我们可以看到中性粒细胞、淋巴细胞与年龄、肿瘤大小、ki-67 指数, RCB 分级、MP 分级均无明显相关性。但是, NLR 与年龄和 RCB 分级密切相关, NLR 水平越低, 年龄越大, RCB 分级越低。PLR 水平与 MP 分级有关, PLR 水平越低, MP 分级越低。

#### 4.3. 外周血炎性指标与 PCR 相关性分析

70 例患者中总共有 15 名患者新辅助化疗后达到 pCR, pCR 率为 21.4%, 这和文献中的数据基本相符。高水平中性粒细胞的患者 pCR 率为 6.7%, 低水平中性粒细胞的患者为 32.5%, 差有统计学意义( $P = 0.017$ )。高水平淋巴细胞患者中 pCR 率为 29.4%, 低水平淋巴细胞患者为 18.9%, 差异无统计学意义。高

水平 NLR 患者中 pCR 率为 9.37%，低水平 NLR 患者为 25%。低水平 NLR 患者的 pCR 率明显低于高水平患者，差异具有统计学意义( $P = 0.039$ )。高水平 PLR 患者 pCR 率为 32%，低水平 PLR 患者 pCR 率为 15.6%，差异无统计学意义。高水平 LMR 患者 pCR 率为 25%，低水平 LMR 患者 pCR 率为 20%，差异无统计学意义。综上，外周血炎性指标中中性粒细胞、NLR 与 pCR 有关，具体结果“见表 2”。

**Table 1.** Relationship between peripheral blood inflammatory cells and clinicopathological factors

**表 1.** 外周血炎性细胞与临床病理因素的关系

临床病理因素	中性粒细胞		P	淋巴细胞		P	NLR		P	PLR		P	LMR		P	
	低	高		低	高		低	高		低	高		低	高		
年龄	≤40 岁	7	8	0.391	12	3	1	12	3	0.039	9	5	0.765	13	2	0.202
	>40 岁	33	22		41	14		26	29		36	15		37	18	
T	1~2	26	20	1	36	10	0.562	23	23	0.449	31	12	0.6	35	11	0.272
	3~4	14	10		17	7		15	9		14	8		15	9	
Ki-67	≤30%	8	10	0.272	11	7	0.116	10	8	1	12	5	1	11	7	0.364
	>30%	32	20		42	10		28	24		33	15		39	13	
RCB	0~1	28	24	0.415	40	12	0.753	33	19	0.013	31	17	0.254	39	13	0.364
	2~3	12	6		13	5		8	13		14	3		11	7	
MP	1~3	17	15	0.630	23	9	0.886	14	18	0.449	25	5	0.044	22	10	0.792
	4~5	23	15		30	8		24	14		20	15		28	10	

**Table 2.** Relationship between peripheral blood inflammatory cells and pCR

**表 2.** 外周血炎性细胞和 pCR 的关系

		pCR	Non-pCR	P
中性粒细胞	低	13	27	0.017
	高	2	28	
淋巴细胞	低	10	43	0.497
	高	5	12	
NLR	低	12	26	0.039
	高	3	29	
PLR	低	7	38	0.134
	高	8	17	
LMR	低	10	40	0.749
	高	5	15	

## 5. 讨论

早期对乳腺癌的研究中，三阴性乳腺癌相对于其他乳腺癌亚型来说 pCR 率更高[12]，而且 NAC 后没有达到 pCR 的病人的预后及生存都较差，所以更需要良好的预测标志物来预测 NAC 的疗效。在这项研

究中, 我们提供的结果表明, 三阴性乳腺癌患者进行 NAC 前中性粒细胞水平、NLR 水平与 NAC 后是否达到 pCR 显著相关。相对于高水平中性粒细胞, 低水平中性粒细胞更容易达到 pCR, 而低水平的 NLR 比高水平 NLR 也更容易达到 pCR。这一观察结果可能表明在需要 NAC 来预测治疗效果的 TNBC 患者中测量中性粒细胞、NLR 的价值。

针对单独的中性粒细胞指标来预测患者预后的实验较少, 一项对转移性肾癌的研究中, 中性粒细胞计数升高纳入的不良预后因素[13], 并有研究试图讨论中性粒细胞对癌症的有害影响以及如何降低其活性的策略[14]。作为癌症发生和发展过程中全身炎症反应的标志物, NLR 被广泛研究, 其数值的升高与乳腺癌等癌症的预后不良有关[15]。尽管一些研究表明 NLR 与乳腺癌患者结局之间存在相关性, 但很少有研究评估 NLR 与 NAC 后结果之间的关系, 本研究选择了 pCR 作为研究结果进行分析。而且在乳腺癌中, 尽管部分研究已经发现 NLR 作为辅助治疗的预后因素的作用, 但较多没有区分乳腺癌亚型。有一项回顾性分析专门研究了 NLR 在管腔型乳腺癌中的预测作用, 低水平 NLR 与疾病死亡和复发风险较高显著相关[16]。这和之前很多研究结果并不相同。

对于与新辅助化疗后预测 pCR 的相关病理特征, 我们纳入了年龄、肿瘤大小、ki-67 指数、RCB 分级和 MP 分级。Chou 等人[17]的研究表明年龄可以预测 pCR, 并且是局部晚期乳腺癌患者 LRR 的独立预后因素。一项与蒽环类新辅助化疗病理完全反应相关的临床研究中发现病理特征年龄、肿瘤大小、肿瘤分级与 pCR 有关[18]。Ki-67 在癌症 NAC 前的预测价值的荟萃分析表明 NAC 前 Ki-67 升高是乳腺癌患者 NAC 后 pCR 的预测因素[19]。RCB 是一个连续性数值, 可以用来评估乳腺癌患者接受新辅助治疗后肿瘤残留的多少, 在一个包括年龄、激素受体状态、治疗前临床分期、激素治疗和病理反应的多变量模型中, RCB 是独立的预后因素[20]。MP 分级即 Miller-Payne 系统分级, 是目前常用的新辅助化疗病理评估系统, 根据残留肿瘤细胞百分比可分为 5 级。在 Miller-Payne 分级和 70 基因标记与新辅助化疗后激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性早期乳腺癌的预后相关研究中发现, 当按 MP 等级结合 70 基因特征分层时, 亚组分析显示良好反应低风险组具有最好的 DFS, 而低反应高风险组显示最差的 DFS ( $P = 0.048$ ) [21]。在本研究中, NLR 水平越低, 年龄越大, RCB 分级越低; PLR 水平越低, MP 分级越低, 即低水平的 NLR、PLR 与更少的不良预后病理因素相关。

## 6. 总结

综上, 本研究证实了低水平中心粒细胞、低水平 NLR 与 pCR 显著相关, 提示了外周血炎症细胞对于三阴性乳腺癌 NAC 的预测价值。本研究也存在诸多局限性, 第一, 病例数较少且为单中心研究, 未来需要大量样本或者多中心研究来验证结果。第二, 本研究为回顾性研究, 需要前瞻性的实验来研究。第三, 本研究没有区分不同化疗方案是否对结果有影响, 未来可以进一步分组研究。

## 伦理批准

本回顾性研究经青岛大学附属医院伦理委员会(QYFY WZLL 27741)批准。

## 知情同意

由于该研究是回顾性的, 因此不需要患者知情同意。

## 参考文献

- [1] Fredriksson, I., Liljegren, G., Arnesson, L.G., Emdin, S.O., Palm-Sjövall, M., Fornander, T., Frisell, J. and Holmberg, L. (2001) Time Trends in the Results of Breast Conservation in 4694 Women. *European Journal of Cancer*, **37**, 1537-1544. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00168-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00168-X)



- [2] Garrido-Castro, A.C., Lin, N.U. and Polyak, K. (2019) Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discovery*, **9**, 176-198. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1177>
- [3] Grivennikov, S.I., Greten, F.R. and Karin, M. (2010) Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, **140**, 883-899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- [4] Xiong, S., Dong, L. and Cheng, L. (2021) Neutrophils in Cancer Carcinogenesis and Metastasis. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 173. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01187-y>
- [5] Shen, M., Hu, P., Donskov, F., Wang, G., Liu, Q. and Du, J. (2014) Tumor-Associated Neutrophils as a New Prognostic Factor in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e98259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098259>
- [6] Nelson, M.A., Ngamcherdtrakul, W., Luoh, S.W. and Yantasee, W. (2021) Prognostic and Therapeutic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocyte Subtypes in Breast Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **40**, 519-536. <https://doi.org/10.1007/s10555-021-09968-0>
- [7] Guthrie, G.J., Charles, K.A., Roxburgh, C.S., Horgan, P.G., McMillan, D.C. and Clarke, S.J. (2013) The Systemic Inflammation-Based Neutrophil-Lymphocyte Ratio: Experience in Patients with Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **88**, 218-230. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>
- [8] Singh, S., Singh, J., Ganguly, R., Chandra, S., Samadi, F.M. and Suhail, S. (2021) Diagnostic Efficacy of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Cancer. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **64**, 243-249. [https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM\\_138\\_20](https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_138_20)
- [9] Polk, N., Budai, B., Hitre, E., Patócs, A. and Mersich, T. (2022) High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Are Markers of Longer Survival after Metastasectomy of Patients with Liver-Only Metastasis of Rectal Cancer. *Pathology and Oncology Research*, **28**, Article ID: 1610315. <https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610315>
- [10] Gong, Z., Xin, R., Li, L., Lv, L. and Wu, X. (2022) Platelet-to-Lymphocyte Ratio Associated with the Clinicopathological Features and Prognostic Value of Breast Cancer: A Meta-Analysis. *The International Journal of Biological Markers*, **37**, 339-348. <https://doi.org/10.1177/03936155221118098>
- [11] Chen, X., Chen, X., Yang, J., Li, Y., Fan, W. and Yang, Z. (2020) Combining Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Apparent Diffusion Coefficient Maps for a Radiomics Nomogram to Predict Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Journal of Computer Assisted Tomography*, **44**, 275-283. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000978>
- [12] Fisher, C.S., Ma, C.X., Gillanders, W.E., Aft, R.L., Eberlein, T.J., Gao, F. and Margenthaler, J.A. (2012) Neoadjuvant Chemotherapy Is Associated with Improved Survival Compared with Adjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Only after Complete Pathologic Response. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 253-258. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1877-y>
- [13] Heng, D.Y., Xie, W., Regan, M.M., Warren, M.A., Golshayan, A.R., Sahi, C., Eigl, B.J., Ruether, J.D., Cheng, T., North, S., Venner, P., Knox, J.J., Chi, K.N., Kollmannsberger, C., McDermott, D.F., Oh, W.K., Atkins, M.B., Bukowski, R.M., Rini, B.I. and Choueiri, T.K. (2009) Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Agents: Results from a Large, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 5794-5799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>
- [14] Ocana, A., Nieto-Jiménez, C., Pandiella, A. and Templeton, A.J. (2017) Neutrophils in Cancer: Prognostic Role and Therapeutic Strategies. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0707-7>
- [15] Templeton, A.J., McNamara, M.G., Šeruga, B., Vera-Badillo, F.E., Aneja, P., Ocaña, A., Leibowitz-Amit, R., Sonpavde, G., Knox, J.J., Tran, B., Tannock, I.F. and Amir, E. (2014) Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, **106**, dju124. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>
- [16] Grassadonia, A., Graziano, V., Iezzi, L., Vici, P., Barba, M., Pizzuti, L., Cicero, G., Krasniqi, E., Mazzotta, M., Marinelli, D., Amodio, A., Natoli, C. and Tinari, N. (2021) Prognostic Relevance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Luminal Breast Cancer: A Retrospective Analysis in the Neoadjuvant Setting. *Cells*, **10**, 1685. <https://doi.org/10.20944/preprints202105.0144.v1>
- [17] Chou, H.H., Kuo, W.L., Yu, C.C., Tsai, H.P., Shen, S.C., Chu, C.H., Yu, M.C., Lo, Y.F., Dabora, M.A., Chang, H.K., Lin, Y.C., Ueng, S.H. and Chen, S.C. (2019) Impact of Age on Pathological Complete Response and Locoregional Recurrence in Locally Advanced Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Biomedical Journal*, **42**, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.10.007>
- [18] Keskin, S., Muslumanoglu, M., Saip, P., Karanlık, H., Guveli, M., Pehlivan, E., Aydoğan, F., Eralp, Y., Aydiner, Y., Yavuz, E., Ozmen, V., Igci, A. and Topuz, E. (2011) Clinical and Pathological Features of Breast Cancer Associated with the Pathological Complete Response to Anthracycline-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *Oncology*, **81**, 30-38.

<https://doi.org/10.1159/000330766>

- [19] Chen, X., He, C., Han, D., Zhou, M., Wang, Q., Tian, J., Li, L., Xu, F., Zhou, E. and Yang, K. (2017) The Predictive Value of Ki-67 before Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Future Oncology*, **13**, 843-857. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0420>
- [20] Symmans, W.F., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., Assad, L., Poniecka, A., Hennessy, B., Green, M., Buzdar, A.U., Singletary, S.E., Hortobagyi, G.N. and Puztai, L. (2007) Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 4414-4422. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6823>
- [21] Hagens, S.C., de Groot, S., Cohen, D., Dekker, T.J.A., Charehbil, A., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Duijm-de Carpentier, M., Pijl, H., Putter, H., Tollenaar, R., Kroep, J.R. and Mesker, W.E. (2021) Tumor-Stroma Ratio Is Associated with Miller-Payne Score and Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in HER2-Negative Early Breast Cancer. *International Journal of Cancer*, **149**, 1181-1188. <https://doi.org/10.1002/ijc.33700>