

肿瘤微环境对乳腺癌患者预后的影响分析

谭艳卿*, 徐玉, 尹灿, 帕尔哈提·阿布都热衣木#

新疆医科大学第六附属医院普外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月28日; 录用日期: 2023年9月21日; 发布日期: 2023年10月8日

摘要

乳腺癌(BC)是世界范围内的主要死亡原因。它的分子可分为腔A、腔BHER2-、腔BHER2+、HER2+和三阴性乳腺癌(TNBC)。这些亚型的预后不同; 因此, 了解肿瘤微环境(TME)使新的治疗策略成为可能。目前因BC导致的死亡率逐年上升, 虽然手术或化疗是恢复的机会, 但恢复的机会随着癌症的进展而减少。BC的预后取决于许多因素, 包括传统的临床病理变量, 如肿瘤分级、肿瘤大小和淋巴结受累程度, 它已被证明根据每个分子亚型具有不同的行为。而肿瘤微环境对乳腺癌的患者预后也发挥着至关重要的作用。

关键词

乳腺癌, 肿瘤微环境, 中性粒细胞, 淋巴细胞, 血小板, 治疗

Effect of Tumor Microenvironment on Prognosis of Breast Cancer Patients

Yanqing Tan*, Yu Xu, Can Yin, Paerhati·Abudureyimu#

General Surgery Department, Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 28th, 2023; accepted: Sep. 21st, 2023; published: Oct. 8th, 2023

Abstract

Breast cancer (BC) is a leading cause of death worldwide. Its molecules can be divided into cavity A, cavity BHER2-, cavity BHER2+, HER2+, and triple-negative breast cancer (TNBC). The prognosis of these subtypes is different; therefore, understanding the tumor microenvironment (TME) enables new therapeutic strategies. The current death rate due to BC is increasing year by year, and although surgery or chemotherapy is a chance of recovery, the chance of recovery decreases as the

*第一作者。

#通讯作者。

cancer progresses. The prognosis of BC depends on a number of factors, including traditional clinicopathologic variables such as tumor grade, tumor size, and lymph node involvement, and it has been shown to behave differently depending on each molecular subtype. The tumor microenvironment also plays an important role in the prognosis of breast cancer patients.

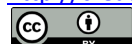
Keywords

Breast Cancer, Tumor Microenvironment, Neutrophils, Lymphocyte, Platelets, Treatment

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. 引言

乳腺癌是发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤，是临床常见女性恶性肿瘤，40~50岁为发病高峰，是女性常见肿瘤中的第二位，研究显示，其目前发病率为15%左右，近些年呈逐年上升趋势，且年轻人群的乳腺癌患者总量越来越多，其病死率及复发率均较高。乳腺癌现已发展成为严重威胁女性身心健康的常见疾病，目前临床并没有明确疾病具体发病机制，但绝大多数临床学者认为该病的发生和雌激素、接触放射线以及病毒感染等因素相关，在多因素的联合作用下该病临床发病率居高不下，已成为威胁女性生命健康的公共卫生问题[1]。

2. 肿瘤微环境简介(TME)

肿瘤微环境(TME)由不同的非恶性细胞类型和一种细胞外基质(ECM)组成，总共被命名为基质。基质由基底膜、免疫细胞、癌症相关成纤维细胞(CAFs)、周细胞和血管内皮细胞[2]组成。肿瘤细胞增殖、逃避免疫监视、扩散和转移受到其组成、功能，和所有基质成分[2] [3]之间的通信的变化的影响。在TME内的各种免疫细胞中，如树突状细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、粒细胞和成纤维细胞，浸润中性粒细胞与其他类型的细胞一起，在癌症发展中发挥着突出的作用[3]。

肿瘤有能力通过分泌生长因子、细胞因子和趋化因子来招募基质细胞(如成纤维细胞)、免疫细胞和血管细胞[4]。因此，肿瘤通过释放生长促进信号以及重塑组织结构来影响肿瘤起始、进展、转移、血管化和治疗反应[5]的肿瘤微环境(TME)。许多治疗只关注癌细胞本身而忽略TME，TME实际上是BC进展和发展[6]的关键角色。肿瘤不仅试图逃避宿主的免疫系统，而且还通过改变浸润细胞的功能，创造一个有利于其进展的微环境，从浸润细胞中获益。在TME中，不同的基质、免疫和调节细胞可能刺激或抑制肿瘤生长。肿瘤微环境中的炎症标志物包括中性粒细胞、血小板、淋巴细胞、单核细胞等。中性粒细胞可分泌多种炎症介质包括白细胞介素、血管内皮因子等，促进肿瘤进展[7]。血小板可分泌血小板活化生长因子等刺激肿瘤分化，其分泌释放的血管生成调节因子不仅可以促进肿瘤血管生成，还可以稳定肿瘤血管，辅助形成癌栓，阻止自然杀伤细胞溶解肿瘤细胞[8]。

2.1. 淋巴细胞

淋巴细胞是机体免疫微环境的重要组成部分，尤其是肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)，它是CD8⁺和CD4⁺细胞的混合物，可以对肿瘤细胞产生高特异性免疫应答[9]。TIL可通过参与机体的细胞与体液免疫来抑制肿瘤的发生、发展，通过诱导癌细胞凋亡抑制癌细胞增殖。因此，淋巴细胞在抗肿瘤免疫反应和肿瘤免

疫监测中起着关键作用。TILs 是一种选定的 T 细胞,对肿瘤细胞具有高特异性免疫反应。这些淋巴细胞是先天免疫系统的一部分,它们可以检测到癌细胞,并提醒免疫系统,从而摧毁它们。因此,低 TIL 计数可能预示新辅助化疗[10]的反应较低反应,并可能与不良预后的[11] [12]相关。

2.2. 中性粒细胞

越来越多的证据表明,乳腺癌的发生和进展在很大程度上受到免疫环境的影响。中性粒细胞是循环中最丰富的白细胞,在炎症中作为先锋,包括乳腺癌。中性粒细胞似乎参与了 BC 的进展,促进转移起始细胞,从而驱动癌症的扩散[13] [14]。它们可以分泌免疫抑制介质和血管生成因子,如活性氧、血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9),有助于形成促肿瘤微环境[15]。中性粒细胞分泌因子改变癌细胞的异质性,有利于乳腺转移起始细胞[16]。在 BC 模型中,肿瘤细胞诱导的中性粒细胞显示通过免疫抑制抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞,促进转移[17]。此外,已经观察到中性粒细胞可能支持转移性疾病患者中循环肿瘤细胞(CTCs)的转移潜能[18]。循环中性粒细胞与乳腺癌患者的预后密切相关,肿瘤浸润性中性粒细胞在乳腺癌的不同阶段具有不同的功能,如抗肿瘤或促肿瘤中性粒细胞,分别称为中性粒细胞 N1 和 N2 中性粒细胞。迄今为止,巨噬细胞和 T 细胞是 BC 中研究最充分的免疫细胞,而越来越多的证据表明,中性粒细胞在 BC 的肿瘤发生和转移中也起着关键作用;此外,循环中性粒细胞已被报道具有很大的预后预测价值[19]。中性粒细胞是血液中最丰富的白细胞,通常作为宿主抵御病原体的第一道防线[20]。然而,由于它们的寿命较短(在血液中平均为 6~8 小时) [21],很难将这一细胞子集用于实验,这导致人们对它们在实体肿瘤中的作用了解不足。此外,一些体外研究或动物实验报告的矛盾结果表明中性粒细胞的双重作用。免疫治疗的疗效与肿瘤免疫微环境密切相关,特别是浸润免疫细胞[22]。

在 BC 中,中性粒细胞胞外陷阱(NET)的形成,即由 DNA 和细胞内内容物排出的网状结构,与侵袭性增加和静脉血栓栓塞的风险有关。肿瘤释放促炎因子、促 NETotic 因子和细胞外囊泡进入循环,从而激活血小板和内皮细胞,导致 NET 的释放。NETs 可以捕获 CTC,促进转移的形成,也可以促进受损内皮细胞的外渗,并为转移前的生态位产生一个高度炎症的微环境[23]。

2.3. 血小板

血小板作为炎症的调节因子起着至关重要的作用,并参与了 BC 发展和传播的各个阶段[24]。肿瘤激活的血小板通过促进诸如血管生成和转移等关键过程,进一步促进了癌症的进展。血小板调节先天免疫(树突状细胞的抗原呈递、单核细胞招募和分化或中性粒细胞胞外陷阱形成),并促进血栓形成和转移(例如,通过溶磷脂酸依赖性(LPA)转移或血小板凝块形成的机制) [25]。此外,适应性免疫反应也可以通过血小板诱导 t 辅助细胞的分化来调节[24]血小板源性生长因子(PDGF)有助于维持增殖信号。其中,我们认识到 PDGF、转化生长因子(TGF-beta)和血小板来源的内皮细胞生长因子(PD-ECGF),通常由 BC 细胞产生,并增强其进展和侵袭性[26]。血小板来源的细胞外囊泡(PEVs)也被认为是转移性 BC 细胞系中与迁移相关的信号激活的潜在介质[27]。此外,止血和 BC 之间的联系假设中血小板在疾病进展中起着核心作用[28]。在外周血中,肿瘤细胞与粘附血小板的相互作用通过粘附蛋白和交联血浆蛋白配体来抑制肿瘤细胞。不能附着的肿瘤细胞会迅速从循环中清除并发生凋亡。为了促进与血小板的粘附,一些癌细胞可以上调异常的表面蛋白。与血小板的结合有助于转移细胞在其目标器官的微血管内停止,在那里它们会渗出,开始在附着部位增殖,或保持长时间的休眠状态[29]。PDGF 支持转移生态位中入侵转移细胞的增殖和外渗[30]另一方面,BC 细胞分泌高水平的白细胞介素-8 (IL-8)来响应血小板,这可能激活其 AKT 通路,促进侵袭能力。

2.4. 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)的预后价值

肿瘤可以被认为无法愈合的伤口,以慢性炎症为特征。中性粒细胞是对炎症反应最快的免疫细胞,

许多研究发现 NLR 与 BC 患者的预后和治疗反应密切相关[22] [31]。有充分的证据表明, 全身炎症反应在肿瘤的进展和发展中发挥了作用。由肿瘤和相关细胞产生的细胞因子和趋化因子的分泌可以促进转移的发展。中性粒细胞反应抑制细胞毒性 T 细胞的肿瘤监测活性, 从而增加恶性潜能。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是全身炎症的生化标志物, 其在预测乳腺癌预后中的预后作用越来越受到重视。高预处理 NLR 已被证明是乳腺癌患者的一个较差的预后指标, 而该参数的低比例表明炎症减少的系统性背景, 导致对治疗的更好反应[32] [33]。因此, 我们推断 NLR 可以反映不同恶性肿瘤的化疗敏感性。鉴于肿瘤微环境对疾病侵袭性的明显影响, NLR 很可能作为预测新辅助环境中化疗反应的替代物。此外, 这种常规、廉价、容易获取的血液检测往往是一系列治疗前血液检测的一部分, 不需要产生额外的费用或资源。本研究的目的是研究 NLR 在新辅助治疗中的预测价值。

一些基础研究表明, 循环中性粒细胞的促肿瘤功能有一种独特的机制: 保护循环肿瘤细胞(CTCs)。循环中的中性粒细胞可以聚集在肿瘤细胞周围, 诱导肿瘤细胞聚集, 通过隐藏其免疫监视来帮助肿瘤细胞存活[34]。最近的研究还发现, 中性粒细胞可以在循环和肿瘤病变中形成许多网, 并可以与血小板协同捕获 ctc 并促进癌症转移[35]。此外, 中性粒细胞减少在接受化疗的癌症患者中非常常见, 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)支持治疗可诱导中性粒细胞反应; 因此, 中性粒细胞正向 netotic 表型启动, 可能抑制 T 细胞的细胞毒性活性, 并损害免疫监测[36] [37] [38]。另一方面, 淋巴细胞在恶性疾病中具有产生适应性抗肿瘤反应的倾向[39], 而淋巴细胞数量的减少被认为与免疫反应不足有关, 这可能会增加肿瘤复发或转移的风险[40]。显然, 在 BC 中, 预后和 NLR 之间存在着普遍的联系, 但仍需要大型的前瞻性研究和严格的研究来确定其临床意义。

2.5. 血小板与淋巴细胞比值(PLR)的预后价值

有研究发现治疗前 PLR、NLR 预测新辅助治疗效果预测价值不高, 且与 pCR (病理完全缓解)无相关性; 而 Δ PLR、 Δ NLR (Δ PLR、 Δ NLR 分别为治疗前后 PLR、NLR 的差值)。与患者新辅助治疗后的 pCR 相关, 有研究发现 HER2 阳性比 HER2 阴性患者的 pCR 率更高, 表明 HER2 阳性患者对新辅助治疗的反应更好。尽管分子分型不一样, 但既往研究结果也显示, 三阴性型和 Luminal 型均对化疗敏感性欠佳, 因为 HER2 阳性乳腺癌患者有疗效较好的抗 HER2 靶向药, 所以对于新辅助治疗的疗效优于 HER2 阴性患者。因此我们可以知道 III 期浸润性乳腺癌患者新辅助治疗后 Δ PLR 和 Δ NLR 较高者预后较好。

2.6. 靶向中性粒细胞治疗癌症

由于大多数研究已经揭示了中性粒细胞在 BC 中的促肿瘤功能, 靶向中性粒细胞作为一种治疗策略已被研究。此外, 多个 BC 异种移植模型已经证明, 富含中性粒细胞的肿瘤更有可能对免疫检查点封锁(ICB)治疗产生耐药性, 而消耗中性粒细胞可以恢复 ICB 的效率, 以减少肿瘤复发, 显著提高无进展生存期[38]。然而, 由于癌症患者的所有中性粒细胞都不可能根除, 因为它会导致严重的免疫缺陷和感染, 因此更可取的是阻断中性粒细胞在肿瘤组织中的趋化或防止其极化为 N2 样表型。IFN- β 和 TGF- β 是最常被报道的调节 N1 和 N2 样中性粒细胞极化之间的转换的细胞因子。

3. 肿瘤微环境对于乳腺癌患者预后分析

在过去的几年里, 免疫系统在癌症的发展和进展中的作用得到了越来越多的关注。免疫系统在癌症发展过程中具有矛盾的行为; 一些免疫细胞能够识别肿瘤细胞并保护宿主(免疫监视), 而其他细胞则有助于激活免疫逃逸机制[41]。一种由肿瘤中的致癌突变决定的持续慢性炎症的状态, 创造了一个典型的癌症组织的炎症微环境[42]。这种“低级别”炎症导致恶性细胞的增殖和存活, 促进血管生成, 破坏适应性免

疫反应, 并导致免疫细胞走向免疫抑制表型[43]。肿瘤相关的慢性炎症无疑是促进癌症进展到转移阶段的一个标志[44]。肿瘤微环境(TME)和外周血中的免疫细胞显著参与了乳腺癌(BC)的扩散[45]。循环炎症细胞具有促肿瘤活性, 如增强血管生成、趋化因子的产生或免疫监测, 并促进肿瘤细胞的转移潜能[46]。

乳腺癌(BC)的预后不仅取决于肿瘤分期(局限性 vs 转移性疾病), 还取决于分子亚型(管腔型、HER2+ 或三阴性 BC)。目前, BC 管理包括多学科和多模式治疗: 手术、放疗、化疗、内分泌治疗和/或靶向治疗。虽然有一些预测和/或预后因素可用(例如, 激素受体状态、HER2 过表达/扩增、组织学分级或分期), 但需要额外的预测和预后生物标志物来更好地适应每个患者。尽管 BC 被归类为一种低免疫原性的恶性疾病, 但最近的证据显示, 在早期和晚期阻断免疫检查点的治疗有良好的结果[47] [48] [49]。免疫治疗的疗效与肿瘤免疫微环境密切相关, 特别是浸润免疫细胞[50]。

在过去的几年中, 炎症血液标志物已经成为预测和预后因素, 特别是中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR); 即中性粒细胞绝对计数和淋巴细胞绝对计数的比值。化疗开始前淋巴细胞减少和高 NLR 与新辅助化疗反应较差以及包括 BC [51] [52]在内的不同癌症类型预后不良不一致。

人体外周血中性粒细胞的水平通常反映人体全身炎症反应的情况。淋巴细胞是人体免疫反应细胞, 是肿瘤特异性免疫反应的重要成分, 参与肿瘤的杀伤作用。NLR 可以综合反映肿瘤患者体内炎症和免疫状态, NLR 升高提示人体炎症反应强、肿瘤杀伤力低下。NLR 与肿瘤的预后和进展有关, NLR 反映了促肿瘤炎症反应与抗肿瘤炎症反应的平衡状态, NLR 升高表示淋巴细胞相对减少, 中性粒细胞相对增多, 使得平衡状态被打破, 炎症反应向着促肿瘤方向发展, 导致预后不良。但具体机制尚不完全明确, 其可能原因为中性粒细胞是循环中血管内皮细胞生长因子(VEGF)的主要来源, 而 VEGF 的过度表达则应减低, 免疫系统不能识别和应答肿瘤抗原的突变, 出现肿瘤抗原诱导的免疫耐受, 导致抗原提呈细胞无法识别抗原, 导致肿瘤细胞逃逸, 从而形成适合肿瘤细胞增殖和转移的环境。

PLR 是近年来发现的影响恶性肿瘤预后的影响因素。由于血小板可以释放一些生长因子, 如血小板衍生生长因子、血小板因子 4 和血小板反应蛋白, 促进肿瘤的血行播散, 在肿瘤细胞的黏附、浸润和肿瘤组织的血管生成过程中发挥重要的作用。因 PLR、NLR 所包括的淋巴细胞、中性粒细胞、血小板与患者的全身炎症情况密切相关, 而肿瘤治疗效果与肿瘤组织周围炎症细胞浸润也密切相关, 化疗一方面可以直接杀伤肿瘤细胞, 另一方面可导致患者淋巴细胞、中性粒细胞及血小板的改变, 化疗前后 PLR 及 NLR 等炎症指标的变化情况可能与患者免疫系统的敏感性及储备能力相关, 在手术前监测相关指标可以预测新辅助治疗效果。有研究还发现新辅助化疗可降低 PLR 及 NLR 的基线, 即预防炎症反应、抗凝治疗、提高患者免疫细胞功能可以提高乳腺癌新辅助治疗效果。

4. 总结与展望

免疫系统在癌症生物学中起着非常重要的作用, 在试图理解肿瘤行为的复杂性时必须加以考虑。越来越多的证据表明, 中性粒细胞和淋巴细胞以及血小板与 BC 治疗、预后和预后有密切的关系。淋巴细胞指标作为 BC 治疗的新的潜在预后和预测因素具有吸引力, 主要是因为它们易于检测和适用于日常临床实践。需要更广泛的前瞻性研究来揭示它们的真正有效性。

综上所述, 通过动态监测肿瘤微环境相关细胞的变化趋势, 能为预测乳腺癌患者疗效和预后提供参考, 对临床治疗策略的选择及预后模型的建立有一定指导意义。未来需要更多前瞻性、多中心、随机对照研究进一步验证。

参考文献

- [1] 吕经纬. 保乳术与改良根治术治疗乳腺癌的效果及对患者生活质量的影响分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(31): 80-82.

- [2] Bremnes, R.M., Dønnem, T., Al-Saad, S., *et al.* (2011) The Role of Tumor Stroma in Cancer Progression and Prognosis: Emphasis on Carcinoma-Associated Fibroblasts and Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **6**, 209-217. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f8a1bd>
- [3] Mishalian, I., Granot, Z. and Fridlender, Z.G. (2017) The Diversity of Circulating Neutrophils in Cancer. *Immunobiology*, **222**, 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.02.001>
- [4] 张哲源, 刘怡文, 付臻, 等. 炎症和肿瘤微环境与食管癌防治研究进展食管疾病[J]. *食管疾病*, 2022, 4(2): 85-90.
- [5] Jézéquel, P., Kerdraon, O., Hondermarck, H., *et al.* (2019) Identification of Three Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer with Potential Therapeutic Implications. *Breast Cancer Research*, **21**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1148-6>
- [6] Pollard, J.W. (2004) Tumour-Educated Macrophages Promote Tumour Progression and Metastasis. *Nature Reviews Cancer*, **4**, 71-78. <https://doi.org/10.1038/nrc1256>
- [7] Yan, X., Li, F., Wang, X., *et al.* (2020) Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Journal of Medical Virology*, **92**, 2573-2581. <https://doi.org/10.1002/jmv.26061>
- [8] Yan, M., Lesyk, G., Radziwon-Balicka, A. and Jurasz, P. (2014) Pharmacological Regulation of Platelet Factors That Influence Tumor Angiogenesis. *Seminars in Oncology*, **41**, 370-377. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.04.007>
- [9] Chen, K.-J., Zhou, L., Xie, H.-Y., *et al.* (2012) Intratumoral Regulatory T Cells Alone or in Combination with Cytotoxic T Cells Predict Prognosis of Hepatocellular Carcinoma after Resection. *Medical Oncology*, **29**, 1817-1826. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-0006-x>
- [10] Denkert, C., Loibl, S., Noske, A., *et al.* (2010) Tumor-Associated Lymphocytes as an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 105-113. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.7370>
- [11] Cortazar, P. and Geyer Jr., CE. (2015) Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 1441-1446. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4404-8>
- [12] Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., *et al.* (2014) Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *Lancet*, **384**, 164-172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
- [13] Suppan, C., Bjelic-Radisic, V., La Garde, M., *et al.* (2015) Neutrophil/Lymphocyte Ratio Has No Predictive or Prognostic Value in Breast Cancer Patients Undergoing Preoperative Systemic Therapy. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 1027. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-2005-3>
- [14] Chen, Y., Chen, K., Xiao, X., *et al.* (2016) Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Correlated with Response to Neoadjuvant Chemotherapy as an Independent Prognostic Indicator in Breast Cancer Patients: A Retrospective Study. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 320. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2352-8>
- [15] Marín Hernández, C., Piñero Madrona, A., Gil Vázquez, P.J., *et al.* (2018) Usefulness of Lymphocyte-to-Monocyte, Neutrophil-to-Monocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios as Prognostic Markers in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Clinical and Translational Oncology*, **20**, 476-483. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1732-0>
- [16] Graziano, V., Grassadonia, A., Iezzi, L., *et al.* (2019) Combination of Peripheral Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Predictive of Pathological Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Breast*, **44**, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.12.014>
- [17] Qian, Y., Tao, J., Li, X., *et al.* (2018) Peripheral Inflammation/Immune Indicators of Chemosensitivity and Prognosis in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 1423-1432. <https://doi.org/10.2147/OTT.S148496>
- [18] Losada, B., Guerra, J.A., Malón, D., *et al.* (2019) Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte, Lymphocyte/Monocyte, and Neutrophil/Monocyte Ratios and Outcome in Elderly Breast Cancer Patients. *Clinical and Translational Oncology*, **21**, 855-863. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1999-9>
- [19] Wculek, S. and Malanchi, I. (2015) Neutrophils Support Lung Colonization of Metastasis-Initiating Breast Cancer Cells. *Nature*, **528**, 413-417. <https://doi.org/10.1038/nature16140>
- [20] Zhang, X. and Xu, W. (2017) Neutrophils Diminish T-Cell Immunity to Foster Gastric Cancer Progression: The Role of GM-CSF/PD-L1/PD-1 Signalling Pathway. *Gut*, **66**, 1878-1880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313923>
- [21] Zhang, X., Zhang, W., Yuan, X., *et al.* (2016) Neutrophils in Cancer Development and Progression: Roles, Mechanisms, and Implications (Review). *International Journal of Oncology*, **49**, 857-867. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3616>
- [22] Mouchemore, K.A., Anderson, R.L. and Hamilton, J.A. (2018) Neutrophils, G-CSF and Their Contribution to Breast

- Cancer Metastasis. *The FEBS Journal*, **285**, 665-679. <https://doi.org/10.1111/febs.14206>
- [23] Koh, Y.W., Lee, H.J., Ahn, J.-H., Lee, J.W. and Gong, G. (2014) 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. *Tumour Biology*, **35**, 9823-9830. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2282-5>
- [24] Stoiber, D. and Assinger, A. (2020) Platelet-Leukocyte Interplay in Cancer Development and Progression. *Cells*, **9**, Article No. 855. <https://doi.org/10.3390/cells9040855>
- [25] Leblanc, R., Lee, S.C., David, M., *et al.* (2014) Interaction Of Platelet-Derived Autotaxin with Tumor Integrin $\alpha_V\beta_3$ Controls Metastasis of Breast Cancer Cells to Bone. *Blood*, **124**, 3141-3150. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-568683>
- [26] Kang, D.W. and Min, D.S. (2010) Platelet Derived Growth Factor Increases Phospholipase D1 but Not Phospholipase D2 Expression via NF κ B Signaling Pathway and Enhances Invasion of Breast Cancer Cells. *Cancer Letters*, **294**, 125-133. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.01.031>
- [27] Zuo, X.-X., Yang, Y., Zhang, Y., *et al.* (2019) Platelets Promote Breast Cancer Cell MCF-7 Metastasis by Direct Interaction: Surface Integrin $\alpha_2\beta_1$ -Contacting-Mediated Activation of Wnt- β -Catenin Pathway. *Cell Communication and Signaling*, **17**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0464-x>
- [28] Lal, I., Dittus, K. and Holmes, C.E. (2013) Platelets, Coagulation and Fibrinolysis in Breast Cancer Progression. *Breast Cancer Research*, **15**, Article No. 207. <https://doi.org/10.1186/bcr3425>
- [29] Elaskalani, O., Berndt, M.C., Falasca, M. and Metharom, P. (2017) Targeting Platelets for the Treatment of Cancer. *Cancers*, **9**, Article No. 94. <https://doi.org/10.3390/cancers9070094>
- [30] Felding-Habermann, B. (2003) Targeting Tumor Cell-Platelet Interaction in Breast Cancer Metastasis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, **33**, 56-58. <https://doi.org/10.1159/000073295>
- [31] Ethier, J.L., Desautels, D., Templeton, A., Shah, S. and Amir, E. (2017) Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Cancer Research*, **19**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0794-1>
- [32] Azab, B., Bhatt, V.R., Phookan, J., *et al.* (2012) Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long-Term Mortality in Breast Cancer Patients. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 217-224. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1814-0>
- [33] Azab, B., Shah, N., Radbel, J., *et al.* (2013) Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio Is Superior to Platelet/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Long-Term Mortality in Breast Cancer Patients. *Medical Oncology*, **30**, Article No. 432. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0432-4>
- [34] Hurt, B., Schulick, R., Edil, B., *et al.* (2017) Cancer-Promoting Mechanisms of Tumor-Associated Neutrophils. *American Journal of Surgery*, **214**, 938-944. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.08.003>
- [35] Snoderly, H.T., Boone, B.A. and Bennewitz, M.F. (2019) Neutrophil Extracellular Traps in Breast Cancer and Beyond: Current Perspectives on Net Stimuli, Thrombosis and Metastasis, and Clinical Utility for Diagnosis and Treatment. *Breast Cancer Research*, **21**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1237-6>
- [36] Patel, D.A., Xi, J., Luo, J., *et al.* (2019) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Survival in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **174**, 443-452. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05106-7>
- [37] Faria, S.S., Fernandes Jr., P.C., Silva, M.J., *et al.* (2016) The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Narrative Review. *Ecancermedicalscience*, **10**, Article No. 702. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.702>
- [38] Kim, I.S., Gao, Y., Welte, T., *et al.* (2019) Immuno-Subtyping of Breast Cancer Reveals Distinct Myeloid Cell Profiles and Immunotherapy Resistance Mechanisms. *Nature Cell Biology*, **21**, 1113-1126. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0373-7>
- [39] Mohme, M., Riethdorf, S. and Pantel, K. (2017) Circulating and Disseminated Tumour Cells—Mechanisms of Immune Surveillance and Escape. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 155-167. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.144>
- [40] Zhu, J., Powis de Tenbossche, C.G., Cané, S., *et al.* (2017) Resistance to Cancer Immunotherapy Mediated by Apoptosis of Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Nature Communications*, **8**, Article No. 1404. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00784-1>
- [41] de Visser, K.E., Eichten, A. & Coussens, L.M. (2006) Paradoxical Roles of the Immune System during Cancer Development. *Nature Reviews Cancer*, **6**, 24-37. <https://doi.org/10.1038/nrc1782>
- [42] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2000) The Hallmarks of Cancer. *Cell*, **100**, 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- [43] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. and Balkwill, F. (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444.

- <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [44] Diakos, C.I., Charles, K.A., McMillan, D.C. and Clarke, S.J. (2014) Cancer-Related Inflammation and Treatment Effectiveness. *The Lancet Oncology*, **15**, e493-e503. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70263-3)
- [45] Mego, M., Gao, H., Cohen, E.N., *et al.* (2016) Circulating Tumor Cells (CTC) Are Associated with Defects in Adaptive Immunity in Patients with Inflammatory Breast Cancer. *Journal of Cancer*, **7**, 1095-1104. <https://doi.org/10.7150/jca.13098>
- [46] Koh, C.-H., Bhoo-Pathy, N., Ng, K.-L., *et al.* (2015) Utility of Pre-Treatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio as Prognostic Factors in Breast Cancer. *British Journal of Cancer*, **113**, 150-158. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.183>
- [47] Schmid, P., Adams, S., Rugo, H.S., *et al.* (2018) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2108-2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>
- [48] Schmid, P., Salgado, R., Park, Y.H., *et al.* (2020) Pembrolizumab plus Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Results from the Phase 1B Open-Label, Multicohort KEYNOTE-173 Study. *Annals of Oncology*, **31**, 569-581. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.072>
- [49] Schmid, P., Cortes, J., Puztai, L., *et al.* (2020) Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 810-821. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>
- [50] Martinez, L.M., Robila, V., Clark, N.M., *et al.* (2019) Regulatory T Cells Control the Switch from *in Situ* to Invasive Breast Cancer. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1942. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01942>
- [51] Xue, L. B., Liu, Y.H., Zhang, B., *et al.* (2019) Prognostic Role of High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Medicine*, **98**, e13842. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013842>
- [52] Li, X., Dai, D., Chen, B., *et al.* (2018) The Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Response and Prognostic Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cancer*, **9**, 861-871. <https://doi.org/10.7150/jca.23367>