

Н.С. Сергеева, Т.А. Кармакова, М.А. Поляк,  
И.И. Алентов



Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена,  
Москва, Российская Федерация

# Системная воспалительная реакция как фактор прогноза при раке молочной железы. Часть II. Гематологические маркеры воспаления

*Хроническое воспаление — один из признанных факторов, способствующих возникновению и прогрессии злокачественных новообразований. На системном уровне хронический воспалительный процесс сопровождается изменением содержания в крови медиаторов воспаления и гематологических показателей периферической крови. Соотношение количества определенных популяций клеток крови у онкологических больных, по данным многочисленных клинических исследований, является независимым фактором прогноза при злокачественных опухолях различных локализаций. Настоящий обзор посвящен гематологическим показателям системной воспалительной реакции (СВР) при раке молочной железы (РМЖ). В статье описаны свойства клеток периферической крови (нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов), определяющие их связь с развитием онкологической патологии, и способы оценки выраженности СВР с использованием гематологических показателей (индексы NLR, PLR, LMR и др.). Представлен сравнительный анализ данных о взаимосвязи этих показателей с клинико-морфологическими особенностями РМЖ, выживаемостью больных и ответом опухоли на химиотерапию. Рассмотрены комбинированные алгоритмы, включающие клинико-морфологические факторы и гематологические индексы, которые предлагаются для повышения качества прогностической оценки. Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что гематологические индексы, отражающие активность СВР у больных РМЖ, могут служить дополнительными независимыми факторами прогноза заболевания. Разработка прогностических алгоритмов, информативных для определенных клинических групп больных РМЖ, является перспективным направлением исследований.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, системная воспалительная реакция, гематологические индексы, прогноз

**Для цитирования:** Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Поляк М.А., Алентов И.И., Системная воспалительная реакция как фактор прогноза при раке молочной железы. Часть II. Гематологические маркеры воспаления. *Вестник РАМН.* 2022;77(6):408–419. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2235>

## Введение

Хроническое воспаление — один из признанных факторов, способствующих возникновению и прогрессии злокачественных новообразований различной локализации, включая рак молочной железы (РМЖ). По существующим представлениям, состояние хронического воспаления создает условия для злокачественной трансформации клеток, их пролиферации, активного ангиогенеза в формирующейся опухоли, ее инвазивного роста и метастазирования, повышает устойчивость клеток новообразования к стрессорным и цитотоксическим воздействиям. Источником провоспалительных стимулов для опухолевых клеток могут служить хронические воспалительные заболевания, непосредственно затрагивающие те или иные органы, системные воспалительные процессы, спровоцированные инфекционным поражением, метаболическими или аутоиммунными нарушениями, а также собственно опухолевая ткань. Активированная мутантными генами секреция провоспалительных цитокинов злокачественными клетками, гипоксия, погибающие вследствие недостатка кислорода и питательных веществ клетки опухоли, продукты деградации нормальных тканей в участках инвазивного роста — все это является триггерным механизмом для возникновения и поддержа-

ния локального хронического воспалительного процесса в опухолевой ткани [1].

Постоянное действие провоспалительных стимулов приводит к структурно-функциональной перестройке микроокружения в опухолевом очаге: накоплению Т-регуляторных клеток и незрелых миелоидных клеток, обладающих супрессорной активностью, перепрограммированию макрофагов, нейтрофилов, фибробластов и лимфоцитов в сторону опухоль-промотирующего фенотипа [2]. Это вызывает подавление местных противоопухолевых иммунных реакций и ведет к истощению возможностей системного иммунного ответа, что выступает одним из ключевых условий роста и диссеминации опухоли [2, 3].

На системном уровне наличие в организме хронического воспалительного процесса сопровождается увеличением содержания в крови медиаторов воспаления (цитокинов, хемокинов, эйкозаноидов, активных форм кислорода и азота), белков острой фазы воспаления и факторов роста, а также активацией факторов свертывания крови [4]. Гуморальные провоспалительные сигналы являются главным регулятором клеточного звена воспалительных и иммунных реакций, а также индуцируют ответ центров кроветворения, что приводит к изменению состава лейкоцитов периферической

крови. Характерные для хронического воспаления изменения клеточных показателей периферической крови у онкологических больных, как правило, проявляются в виде нейтрофилии, лимфопении и тромбоцитоза [5], что расценивают как отражение общего нарушения баланса воспалительных и противоопухолевых иммунных реакций организма-хозяина. По данным клинических исследований, изменение соотношения специфических популяций клеток крови может служить независимым фактором прогноза при злокачественных опухолях различных локализаций [6].

В данной части обзора мы продолжаем рассматривать маркеры системной воспалительной реакции (СВР) у больных РМЖ и представляем анализ сведений о клинической значимости гематологических показателей, основанных на оценке относительного количества нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов периферической крови.

**Методология поиска первоисточников.** Поиск источников информации о результатах клинических исследований проводился с использованием электронного ресурса PubMed по ключевым словам «breast cancer patients», «prognosis», «chemotherapy response», «biomarkers of inflammation», с уточнением наименования гематологического индекса («NLR», «PLR», «LMR», «MLR», «SII», «SIRI», «PIV»). Историческая глубина поиска не ограничивалась. Всего рассмотрено 94 источника, для обзора отобрано 70 релевантных публикаций.

### Популяции клеток периферической крови, используемые в расчетах гематологических показателей системной воспалительной реакции

Лимфоциты являются важнейшим звеном противоопухолевой защиты организма. Цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры способны распо-

знавать и уничтожать мутантные и трансформированные клетки, В-лимфоциты обеспечивают продукцию специфических антител к неоантигенам, клетки пула CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов осуществляют разностороннюю регуляцию иммунных реакций [7].

Клинические данные подтверждают, что высокая плотность лимфоцитов, инфильтрирующих опухолевую ткань (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs), при РМЖ является благоприятным прогностическим признаком [8], а исходная и развивающаяся после лекарственного и лучевого лечения лимфопения ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания [9, 10]. Плотность CD8<sup>+</sup> TILs в ткани РМЖ прямо коррелирует с абсолютным количеством лимфоцитов и моноцитов в периферической крови [11] и обратным образом — с абсолютным количеством нейтрофилов [12].

**Нейтрофилы** — наиболее многочисленные лейкоциты в кровотоке. Привлекаемые в зону роста опухоли цитокинами и хемокинами, которые выделяются опухолевыми и стромальными клетками, нейтрофилы продуцируют множество провоспалительных, противовоспалительных и регуляторных пептидов и медиаторов (активные формы кислорода и азота, ФНО- $\alpha$ , интерфероны, ИЛ-1), ферментов (ММР-9, ММР-8, эластазу нейтрофилов, аргиназу 1, индуцируемую синтазу оксида азота), факторов роста (EGF, HGF, PDGF, VEGFA, TGF $\beta$ ), которые играют существенную роль в развитии острой воспалительной реакции и хронического воспаления, в том числе ассоциированного с развитием опухолевого процесса [13]. Факторы, выделяемые нейтрофилами, влияют на различные стадии онкогенеза в молочной железе, включая инициацию РМЖ, его рост и метастатическое распространение [14]. Нейтрофилам, инфильтрирующим ткань опухоли, отводят центральную роль в активации неоангиогенеза, ингибировании активности цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров, экстравазации и диссеминации опухолевых клеток, формировании про-

N.S. Sergeeva, T.A. Karmakova, M.A. Polyak, I.I. Alentov

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russian Federation

## Systemic Inflammatory Response as a Prognostic Factor in Breast Cancer. Part II. Hematological Markers of Inflammation

*Chronic inflammation is one of the recognized factors contributing to the onset and progression of malignant neoplasms. At the systemic level, a chronic inflammatory process is accompanied by an increased levels of inflammatory mediators and a change in hematological parameters of peripheral blood. According to numerous clinical studies, the change in the ratio of blood cell populations in cancer patients is an independent prognostic factor in malignant tumors of various localizations. This review is devoted to hematological parameters of the systemic inflammatory response (SIR) in breast cancer (BC). The review presents the characteristics of blood cells used for calculations of hematological indices (neutrophils, lymphocytes, monocytes, platelets); approaches for assessing SIR using these indices (NLR, PLR, LMR, etc.); comparative analysis of data on the association of the hematological indices with the clinical and morphological features of BC, patient survival and tumor response to chemotherapy. The data indicating the benefit of SIR hematological markers investigation during monitoring after treatment are summarized. Complex algorithms, including clinical, morphological and hematological factors, which are proposed to improve the quality of prognosis assessment, are considered. The information accumulated to date suggests that hematological indices reflecting SIR activity in BC patients can serve as additional independent prognostic factors. The development of the prognostic algorithms that are informative for certain clinical groups of BC patients is a promising area of research.*

**Keywords:** breast cancer, systemic inflammatory response, hematological markers, prognosis

**For citation:** Sergeeva NS, Karmakova TA, Polyak MA, Alentov II, Systemic Inflammatory Response as a Prognostic Factor in Breast Cancer. Part II. Hematological Markers of Inflammation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(6):408–419. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2235>

опухолевого микроокружения, в том числе в преметастатических нишах [13, 14].

*Тромбоциты*, фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов, служат источником целого спектра биологически активных веществ, которые задействованы в процессах свертывания крови, воспаления и регенерации тканей [15]. Провоспалительные цитокины, выделяемые клетками опухолевой ткани, стимулируют выработку тромбопоэтина в гепатоцитах, что активирует процесс мегакариоцитопоэза в костном мозге и приводит к увеличению количества тромбоцитов в крови [16]. Активация тромбоцитов при злокачественных опухолях не только является причиной повышения у больных тромбогенного потенциала, но и играет существенную роль в опухолевой прогрессии и развитии опухоль-промотирующего воспаления [16]. С одной стороны, циркулирующие опухолевые клетки индуцируют агрегацию тромбоцитов в кровотоке с образованием кластеров, которые повышают жизнеспособность диссеминирующих клеток. С другой стороны, тромбоциты, рекрутированные в микроокружение опухоли, взаимодействуют непосредственно с опухолевыми клетками. Высвобождение из тромбоцитов ангиогенных и митогенных факторов (TGFβ, PDGF и VEGF и др.) способствует активной пролиферации клеток опухоли, а целый ряд прямых и опосредованных механизмов определяет роль тромбоцитов в подавлении противоопухолевого иммунного ответа [17].

Циркулирующие *моноциты* являются непосредственными предшественниками популяции опухолеассоциированных макрофагов (ОАМ) — одного из наиболее значимых клеточных компонентов микроокружения опухоли. В зависимости от сложившихся локальных условий в ткани мононуклеарные макрофаги, обладая высокой пластичностью фенотипа, могут приобретать провоспалительные (M1) или противовоспалительные (M2) характеристики [18]. Макрофаги M1 продуцируют активные формы кислорода и азота, провоспалительные цитокины (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) активируют Th1-опосредованные иммунные реакции и могут способствовать уничтожению опухолевых клеток. Макрофаги M2, напротив, принимают участие в разви-

тии Th2-опосредованного иммунного ответа, выделяют противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, ИЛ-13 и TGF-β), факторы, способствующие заживлению ран и ремоделированию ткани [18]. За счет продукции факторов роста и цитокинов макрофаги M2 обладают проангиогенными и иммуносупрессивными свойствами, ускоряют прогрессирование и метастазирование опухоли [18], а также играют роль в формировании устойчивости к противоопухолевым воздействиям [19]. По данным экспериментальных исследований, факторы, выделяемые опухолью, не только стимулируют образование клеток миелоцитарного ряда в костном мозге и выход моноцитов в циркуляцию, но и влияют на перепрограммирование моноцитов в сторону опухоль-промотирующего M2-фенотипа уже в периферической крови [20].

### Критерии оценки гематологических показателей системной воспалительной реакции

В отличие от морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров, характеризующих воспалительные и иммунные реакции в опухоли, оценка показателей крови не требует получения образцов ткани. Кроме того, определение этих показателей может быть выполнено в динамике, например в процессе лечения больных или в ходе мониторинга после лечения. Исследования могут быть выполнены ретроспективно, с использованием данных клинической документации, включающих общий клинический анализ крови. Благодаря доступности исполнения и возможностям широкого практического применения анализ гематологических маркеров СВР у онкологических больных в последние годы получил широкое распространение в клинических исследованиях.

Изменение состава клеток в системном кровотоке как маркер СВР традиционно оценивают по величине соотношения абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), тромбоцитов и лимфоцитов (PLR), моноцитов и лимфоцитов (MLR или LMR) (табл. 1). Увеличение NLR, PLR, MLR (или снижение LMR), как пра-

**Таблица 1.** Гематологические индексы, используемые для оценки активности системной воспалительной реакции у больных раком молочной железы

Наименование	Сокращенное обозначение	Формула для расчета	Диапазон вариаций ДУ	Источники
Соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio)	NLR	N/L	1,7 ÷ 5,0	[21, 22]
Соотношение количества тромбоцитов и лимфоцитов (platelet-to-lymphocyte ratio)	PLR	P/L	108 ÷ 300	[23, 24]
Соотношение количества лимфоцитов и моноцитов (lymphocyte-to-monocyte ratio)	LMR	L/M	2,2 ÷ 6,2	[25, 26]
Соотношение количества моноцитов и лимфоцитов (monocyte-to-lymphocyte ratio)	MLR	M/L	0,22 ÷ 0,3	[27, 28]
Системный иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index)	SII	N × P/L	442 ÷ 624	[29, 30]
Индекс системного воспалительного ответа (systemic inflammation response index)	SIRI	N × M/L	0,52 ÷ 0,785	[31, 32]
Общий иммуно-воспалительный индекс (pan-immune-inflammation value)	PIV	N × P × M/L	285 ÷ 310	[28, 33]

*Примечание.* N — нейтрофилы; L — лимфоциты; P — тромбоциты; M — моноциты; ДУ — дискриминационный уровень.

вило, коррелирует с меньшей общей выживаемостью (ОВ) больных при солидных опухолях различной локализации, в том числе при РМЖ [34–36].

Дискриминационные уровни (ДУ) для оценки гематологических показателей СВР при РМЖ в разных публикациях существенно варьируют (см. табл. 1). В отдельных работах авторы используют разные пороговые значения гематологических маркеров СВР для разных групп клинических наблюдений [37, 38]. Это обусловлено тем, что для определения оптимального ДУ чаще всего прибегают к ROC-анализу имеющегося пула данных, сопоставляя показатели СВР с клиническими результатами. При этом исходное распределение индивидуальных значений, в частности, NLR и PLR может зависеть от распространенности опухолевого процесса. Так, в исследованиях, включающих больных с I–III стадиями заболевания, показатели NLR и PLR, как правило, ниже, чем в работах, выполненных у больных с метастатическим РМЖ. Кроме того, авторы обзоров обращают внимание на этнические отличия популяций больных, следствием которых могут быть молекулярные и фармакологические особенности, влияющие как на выраженность СВР, так и на эффективность лечения [39]. В целом ряде работ было доказано влияние на гематологические показатели СВР таких факторов, как пол, возраст, раса и образ жизни [40–42]. Эти обстоятельства осложняют сравнение результатов оригинальных исследований и объективно препятствуют созданию универсальных рекомендаций по использованию данных показателей в клинической практике у онкологических больных.

В последние годы предложены новые индексы, основанные на данных о количестве нескольких клеточных популяций и призванные дать более интегральную оценку СВР — SII, SIRI и PIV (см. табл. 1). Вариантом комплексного анализа гематологических показателей СВР является шкала COP–LMR, оценивающая сочетанное повышение индекса LMR и абсолютное количество тромбоцитов в баллах [43].

Интегральные индексы, согласно результатам подавляющего большинства исследований, обладают большей прогностической силой, чем отдельно взятые клеточные показатели СВР [28, 29, 32, 33, 44, 45]. Однако необходимо отметить, что при их использовании также возникает проблема отсутствия согласованной оценки порогового уровня (см. табл. 1).

### Гематологические маркеры системной воспалительной реакции и прогноз при раке молочной железы

Достоверная связь гематологических показателей СВР с прогнозом при РМЖ представлена в систематических обзорах и подтверждена результатами метаанализов [39, 46–48].

В 2019 г. W. Guo et al. провели анализ 39 исследований, содержащих данные о NLR и/или PLR до начала лечения у 17 079 больных РМЖ [46]. Исследования, вошедшие в метаанализ, включали разные группы больных как по стадии заболевания, так и по молекулярному подтипу опухоли. Несмотря на это, авторы пришли к заключению, что повышенное NLR при РМЖ с высоким уровнем достоверности коррелирует с неблагоприятным прогнозом в отношении как рецидива заболевания, так и ОВ больных (HR — 1,60 и 1,78 соответственно;  $p < 0,001$ ), причем выраженность этой корреляции

не зависела от распространенности опухолевого процесса на время установления диагноза.

Высокий показатель PLR также достоверно коррелировал с меньшей длительностью безрецидивной выживаемости (БРВ) и ОВ больных (HR — 1,32;  $p = 0,002$  и HR — 1,43;  $p = 0,009$  соответственно), но по результатам подгруппового анализа эта корреляция сохраняла статистически значимый уровень только при метастатическом РМЖ (HR — 1,69;  $p = 0,0004$ ). Наиболее выраженная связь NLR с длительностью БРВ и ОВ в рамках подгруппового анализа, а также достоверная корреляция PLR с ОВ больных были установлены только в группе тройного негативного РМЖ, но не в случаях опухоли HER2<sup>+</sup> (другие молекулярные подтипы авторы не выделяли). Кроме того, авторами отмечено, что корреляция NLR с прогнозом более очевидна в азиатских исследованиях (Китай, Япония, Корея), чем в европейских или американских публикациях. Интересно, что для PLR связь прогностической значимости показателя с этнической принадлежностью больных не прослеживалась [46].

Систематический обзор I. Corbeau et al., посвященный клинической значимости только NLR и опубликованный годом позже, построен на данных 41 публикации и включает исследование в группах больных, сформированных соответственно плану лечения [39]. Авторы приходят к заключению, что NLR является надежным прогностическим фактором у больных РМЖ, получающих адъювантное лечение (18 153 пациентки). При этом, по результатам данных многофакторного статистического анализа, в группах, включающих все молекулярные подтипы опухоли, NLR достоверно и независимо коррелировало с БРВ и/или ОВ в 11 из 15 публикаций (73%); в группах, ограниченных тройным негативным РМЖ, — в 3 из 4 работ (75%) [39].

Более осторожны авторы обзора с выводами о прогностической значимости NLR для метастатического РМЖ по причине относительно небольшого количества исследований (8 публикаций, 542 случая), разнородности включенных в эти исследования больных по стадии, молекулярному подтипу опухоли и протоколам лечения. Тем не менее связь высокого NLR с худшей выживаемостью до прогрессирования или ОВ в однофакторном анализе установлена в 7 из 8 исследований, а как независимый фактор прогноза показатель NLR показал себя во всех 4 исследованиях, в которых был использован многофакторный анализ данных [39].

Метаанализ данных о прогностической значимости LMR при РМЖ, опубликованный R.J. Hu et al. в 2018 г. [47], включает данные 10 исследований с участием 5667 больных. Большинство исследований было выполнено в группах больных, смешанных по стадии заболевания и молекулярному подтипу опухоли; 3 исследования — у больных с тройным негативным РМЖ. Результаты метаанализа показали, что низкое LMR достоверно коррелировало с плохой БРВ (HR — 0,60;  $p < 0,001$ ) и ОВ пациенток (HR — 0,65;  $p = 0,009$ ). Связь с неблагоприятным прогнозом оказалась более значимой в азиатских популяциях и в случаях тройного негативного РМЖ, а также в группах пациенток с местнораспространенным РМЖ и смешанных по стадии заболевания. При этом LMR не коррелировало с клинико-патологическими особенностями РМЖ [47].

Число аналитических публикаций об интегральных гематологических показателях СВР существенно меньше.

Метаанализ данных 8 исследований, в которых индекс SII ретроспективно был сопоставлен с прогнозом у боль-



ных РМЖ, получавших различные виды специфического лечения (2642 пациентки), выполненный Y. Zhang et al., показал, что больные с исходно высоким СИ имели худшую ОБ (относительный риск (RR) — 1,79;  $p < 0,001$ ), более низкую БРВ (RR — 1,79;  $p < 0,001$ ) и меньшую выживаемость без отдаленных метастазов (HR — 1,64;  $p < 0,001$ ) [48]. Прогностическая значимость высокого СИ как независимого фактора неблагоприятного прогноза при местнораспространенном РМЖ подтверждена в последующих исследованиях [49, 50]. Связь вариаций СИ до начала лечения с молекулярным подтипом опухоли у больных РМЖ в большинстве опубликованных исследований не описана. Однако W. Li et al. среди пациенток с I–III стадиями заболевания отметили более высокую частоту случаев РМЖ, положительного по экспрессии рецепторов прогестерона, у больных с высокими значениями СИ [49].

В целом ряде работ установлено, что повышенный до начала лечения SIRI является независимым фактором неблагоприятного прогноза в отношении ОБ у больных РМЖ I–III стадий, получающих как адьювантное лечение, так и неoadьювантную химиотерапию (НАХТ) [32, 44, 50–53]. В ходе тщательного и всестороннего анализа M. Zhu et al. показали, что в обследованной когорте пациенток высокий SIRI достоверно ассоциирован с низкой БРВ и ОБ при люминальном В HER2-негативном, HER2-позитивном (HER2-enriched) и тройном негативном раке, но не при люминальном А РМЖ [50].

Индекс PIV, по данным F. Ligoio et al., характеризуется большей прогностической силой, чем другие гематологические показатели СВР [28]. Высокие значения PIV, по результатам мультивариантного анализа, являются независимым предиктором низкой ОБ у больных с местнораспространенным и метастатическим РМЖ [28, 33], а также достоверно ассоциированы с меньшей вероятностью полного ответа опухоли на НАХТ [45].

Индекс COP-LMR, по заключению его разработчиков, не зависит от клинических и морфологических факторов прогноза, а его высокое значение достоверно коррелирует с меньшей БРВ и ОБ больных при всех подтипах РМЖ, за исключением случаев HER2-позитивного рака [43].

Перспективные тенденции, выявленные в перечисленных здесь аналитических и оригинальных исследованиях в отношении клинической значимости гематологических маркеров СВР, а также поднятые в них вопросы во многом определили направления дальнейших исследований.

### Гематологические маркеры системной воспалительной реакции и оценка эффективности неoadьювантной химиотерапии при раке молочной железы

Анализ данных о прогностической значимости NLR у больных РМЖ, получавших НАХТ, представленный в 2020 г. в систематическом обзоре I. Corbeau et al. [39], оставлял поле для сомнений в отношении связи этого индекса с результатами лечения и наблюдения за пациентками. Достоверная связь NLR с полным ответом опухоли на НАХТ в однофакторном анализе выявлена только в 4 из 8 (50%) исследований; независимая связь показателя с БРВ и опухоль-специфической выживаемостью по результатам многофакторного анализа была установлена только в 3 из 10 исследований, выполненных

в разных по клиническим особенностям и молекулярному типу опухолей группах больных. Авторы обзора заключают, что неоднозначность результатов оценки прогностической значимости NLR в условиях НАХТ может быть обусловлена тем, что в работах по-разному представлены молекулярные подтипы опухолей. Относительная малочисленность наблюдений, имеющихся в распоряжении авторов на время публикации обзора (1558 больных), и малое число задействованных моделей многофакторного анализа не позволили сделать окончательные выводы о предиктивной значимости NLR для клинической группы пациенток, получающих НАХТ [39].

В последние годы пул данных о возможности использования гематологических маркеров СВР как предиктивных факторов оценки вероятности ответа опухоли на НАХТ существенно расширился. Из 20 публикаций 2020–2022 гг., в которых оценивали предиктивную значимость NLR у больных РМЖ, получающих НАХТ, достоверная корреляция этого показателя с полным ответом опухоли на химиотерапию (pathologic complete response, pCR) получена только в 9 (45%) исследований и только в 4 из них NLR являлся независимым фактором прогноза, в том числе в группах, включающих все молекулярные подтипы опухоли [54, 55], у больных HER2-позитивным РМЖ [56] и при люминальном HER2-негативном подтипе РМЖ [57]. Ни в одном из 8 исследований, в которых оценивали БРВ у больных, получавших НАХТ, не было выявлено связи выживаемости с NLR до начала лечения, однако в 4 из 7 работ получена достоверная корреляция показателя с ОБ больных [32, 58–60], причем в 3 из них — в модели мультивариантного анализа.

Аналогичная тенденция прослеживается и для показателя PLR. Из 14 исследований 2018–2022 гг., в которых сопоставляли величины PLR до начала лечения и pCR, достоверная корреляция с ответом опухоли на НАХТ установлена только в 5 (36%) работах [21, 44, 61–63], причем ни в одной из них PLR не показал себя как независимый предикторный фактор эффективности химиотерапии. В 2 исследованиях PLR достоверно коррелировал с длительностью БРВ и/или ОБ независимо от других прогностических факторов [63, 64], в работе C. Jiang et al. — только на уровне одновариантного анализа [60]. Однако в других 4 работах связи с показателями выживаемости больных для PLR не установлено [26, 32, 57, 65].

Данные о предиктивной и прогностической значимости LMR/MLR у больных РМЖ, получавших НАХТ, представлены в 9 публикациях 2018–2022 гг. Из них только в 4 (44%) исследованиях авторам удалось выявить достоверную связь этих параметров с pCR [21, 26, 45, 66], и только в 1 работе эта корреляция достигала статистически значимого уровня в мультивариантном анализе [21]. В 2 работах LMR характеризуют как значимый и независимый фактор прогноза для оценки БРВ и/или ОБ [66, 67]. X. Song et al. выявили достоверную корреляцию LMR с БРВ и ОБ только на уровне одновариантного анализа [68]. В 2 исследованиях [44, 69] не обнаружено достоверных корреляций этого показателя с выживаемостью больных.

Таким образом, актуальные данные последних лет согласуются с заключением I. Corbeau et al. в том, что гематологические маркеры СВР характеризуются слабой предиктивной значимостью в отношении ответа опухоли на НАХТ у больных РМЖ.

### Гематологические маркеры системной воспалительной реакции при воспалительном раке молочной железы

Воспалительный РМЖ (ВРМЖ) является особой формой злокачественных новообразований молочной железы. Он отличается быстрой прогрессией заболевания и, как следствие, низкой продолжительностью жизни больных [70]. Современные молекулярно-биологические и генетические исследования еще не дают полного понимания биологических механизмов такого агрессивного поведения опухоли [71]. Предполагается, что ведущую роль в патогенезе ВРМЖ играют особенности провоспалительного опухолевого микроокружения [71], однако специфические терапевтические мишени и прогностические биомаркеры для этой формы заболевания на сегодняшний день отсутствуют.

В подавляющем большинстве исследований прогностической значимости клеточных показателей СВР диагноз ВРМЖ является критерием исключения. Тем не менее, по данным С. Van Berckelaer et al., при ранних стадиях РМЖ показатель NLR в среднем был достоверно выше у больных ВРМЖ, чем у пациенток с невоспалительной формой заболевания, однако эти отличия не наблюдались при местнораспространенном или метастатическом РМЖ [72]. Относительно высокие значения NLR при ВРМЖ были ассоциированы с неблагоприятным исходом (HR — 0,49;  $p = 0,05$ ), а низкие значения PLR достоверно коррелировали с большей продолжительностью БРВ (HR — 0,51;  $p = 0,03$ ) [72].

В исследовании других авторов показано, что у больных ВРМЖ, получающих НАХТ, частота случаев рСР не коррелировала с возрастом, индексом массы тела, размером и гистопатологическими характеристиками опухоли, экспрессией гормональных рецепторов и HER2, а также с исходной величиной PLR, но была достоверно ассоциирована с исходно низким NLR ( $p = 0,043$ ). Пациентки с низким NLR до начала лечения чаще достигали 5-летних БРВ и ОВ (HR — 2,57;  $p = 0,01$  и HR — 2,92;  $p < 0,001$  соответственно) [73]. PLR в меньшей степени, но также достоверно коррелировало с показателями 5-летней выживаемости больных (HR — 1,95;  $p = 0,021$  и HR — 1,82;  $p = 0,03$  для БРВ и ОВ соответственно) [73].

### Сравнительная оценка гематологических показателей системной воспалительной реакции при раке молочной железы

По результатам прямого сравнения прогностической значимости отдельных гематологических маркеров СВР при РМЖ одни авторы отдают предпочтение NLR [74–77], другие, напротив, получают высокий уровень корреляции с прогнозом для повышенного PLR, но не для NLR или LMR/MLR [29, 78–80]. В отдельных работах показано преимущество LMR по сравнению с NLR и PLR [81–83]. Результаты двух независимых публикаций [24, 84] свидетельствуют о сравнимой прогностической значимости всех трех гематологических показателей.

При сопоставлении данных сравнительных исследований не прослеживается однозначной связи между выявленным авторами преимуществом того или иного показателя и основными клинико-патологическими особенностями РМЖ или менструальным статусом больных. Однако следует принимать во внимание, что прогности-

ческая значимость отдельных гематологических маркеров СВР может быть разной в группах больных, отличающихся по степени распространенности опухолевого процесса и молекулярному подтипу РМЖ [37, 85–87].

### Гематологические маркеры системной воспалительной реакции у больных раком молочной железы в динамике

Сложность однозначной интерпретации гематологических показателей СВР для персонализированного прогноза при РМЖ является стимулом к поиску подходов, способных улучшить прогностическую силу этих маркеров. Логичным подходом к решению проблемы стали попытки оценивать изменение величин показателей в динамике — на фоне специфического лечения и после его завершения.

Так, G. Moon et al. установили, что у больных с локализованным и местнораспространенным РМЖ повышение NLR через 4–6 лет после завершения лечения достоверно ассоциировано с развитием рецидива заболевания (HR — 1,448;  $p < 0,001$ ) [88].

J.Y. Kim et al. показали, что повышенные значения NLR и PLR у больных с I–III стадиями РМЖ как до начала, так и через 2–3 года после завершения лечения коррелируют с короткой БРВ (HR — 2,37;  $p = 0,005$ ) [65]. Наиболее значимыми отличиями по длительности БРВ характеризовались группы больных, у которых в процессе динамического наблюдения сохранялись низкие и высокие значения NLR или PLR. Однако независимым фактором прогноза выступала только оценка NLR на этапах мониторинга, причем прогностическая значимость этой оценки не зависела от молекулярного подтипа опухоли [65]. В другом аналогичном исследовании показано, что у больных ТН РМЖ повышенный NLR, зарегистрированный через 6 мес после завершения лечения, достоверно и независимо от других факторов прогноза коррелировал с короткой БРВ ( $p < 0,001$ ) [89].

У больных ТН РМЖ I–IV стадий, получавших как адъювантное, так и неoadъювантное лечение, повышенные значения NLR, регистрируемые в течение 2 лет после завершения лечения, ассоциированы с низкой 5-летней выживаемостью (HR — 10,76; 95%-й ДИ — 4,193–26,58) [38]. Необходимо отметить, что для достижения подобного результата авторы использовали разные пороговые уровни оценки NLR до начала лечения и на этапах мониторинга (2,84 и 7,82 соответственно).

Достоверная корреляция показана между снижением NLR после лечения и лучшей ОВ больных с I–IV стадиями РМЖ, включающего все молекулярные подтипы опухоли (HR — 2,09;  $p < 0,001$ ; одновариантный анализ) [84]; для показателей NLR и PLR — при распространенном гормон-позитивном РМЖ IIIB–C и IV стадий (HR — 5,221;  $p = 0,035$ ; многовариантный анализ) [74]; для LMR — у больных с I–III стадиями РМЖ, получающих радиотерапию (HR — 3,101;  $p = 0,009$ ; мультивариантный анализ) [25]. Увеличение индекса SIRI у больных с операбельным РМЖ через 4 нед после операции по сравнению с его значением до лечения также достоверно коррелировало с меньшей ОВ пациенток ( $p < 0,001$ ) [52].

Определение в динамике NLR или SIRI имеет преимущество по сравнению с оценкой только исходных величин этих показателей и в оценке эффективности НАХТ у больных РМЖ [31, 90].

Все эти данные позволяют полагать, что оценка динамики гематологических показателей СВР в процессе мониторинга больных может предоставить более надежную прогностическую информацию, а также даст возможность преодолеть ограничения, обусловленные высокой вариабельностью их исходных значений.

**Комбинированные прогностические алгоритмы, использующие гематологические маркеры системной воспалительной реакции**

Для повышения надежности прогноза с целью выбора оптимальной тактики лечения больных РМЖ предпринимается попытки создания различных комбинированных алгоритмов, включающих гематологические

маркеры СВР (табл. 2). Прогностические номограммы формируются на основе клинико-патологических факторов и гематологических индексов, значимых для оценки прогноза в соответствующих группах больных. Как видно из данных, представленных в табл. 2, использование NLR, PLR, LMR, SIRI или PIV в качестве дополнительных параметров позволяет достичь достаточно высоких прогностических характеристик модели при оценке БРВ, ОВ или ответа опухоли на химиотерапию по результатам ROC-анализа (AUC) или расчета индекса конкордантности (с-индекс). Как правило, это подтверждается прямым сравнением алгоритма с базовой моделью, построенной с применением только традиционных клинико-патологических факторов прогноза [32, 52, 78, 91, 92]

L.F. Orlandini et al. показали, что при раннем РМЖ сочетание исходно высокого NLR и высокого (> 30) индекса

**Таблица 2.** Комбинированные алгоритмы (номограммы) для оценки прогноза РМЖ на основе клинико-морфологических характеристик заболевания и гематологических маркеров СВР

Характеристика групп больных (стадия, молекулярный подтип)	Параметры, использованные в алгоритме		Клинический критерий оценки прогноза	Эффективность прогностической модели		Источник
	Базовая модель (клинико-морфологические параметры)	Дополнительные (маркеры СВР)		Базовая модель	Базовая модель + дополнительные параметры	
I–IV стадии Все молекулярные подтипы	T, N, M, экспрессия РП	PLR	3- и 5-летняя ОВ	с-индекс 0,77	с-индекс 0,82	[78]
I–III стадии Все молекулярные подтипы	Стадия (TNM), степень злокачественности	SIRI	5-летняя ОВ	AUC 0,64	AUC 0,72	[52]
I–III стадии Все молекулярные подтипы	Стадия (TNM), молекулярный подтип	LMR	5-летняя БРВ	—	с-индекс 0,69	[82]
I–III стадии Все молекулярные подтипы	Гистологический тип, T, N, экспрессия РП, Ki-67	PIV	1-, 3- и 5-летняя ОВ	—	с-индекс 0,759	[33]
II–III стадии Все молекулярные подтипы	сТ	NLR и SIRI	3-, 5- и 8-летняя ОВ	с-индекс 0,513 (TNM)	с-индекс 0,729	[32]
I–III стадии Люминальный В, HER2-позитивный и ТН	Стадия, экспрессия РП	FAR-PLR	3- и 5-летняя БРВ	с-индекс 0,592	с-индекс 0,651	[91]
			3- и 5-летняя ОВ	с-индекс 0,592	с-индекс 0,652	
I–II стадии ТН	Возраст, Т	NLR	10-летняя БРВ	с-индекс 0,59	с-индекс 0,68	[92]
			10-летняя ОВ	с-индекс 0,59	с-индекс 0,69	
I–III стадии Гормон-позитивный HER2-негативный	Экспрессия РЭ, РП и Ki-67	NLR	pCR (НАХТ)	—	с-индекс 0,843	[57]
I–III стадии ТН	сТ	LMR, фибриноген и D-димер	pCR (НАХТ)	—	AUC 0,808	[21]
I–III стадии Все молекулярные подтипы	N, менопауза, гистологический тип опухоли, экспрессия Ki-67	Шкала INPS (NLR, MLR, PNI, AAPR)*	1-, 3- и 5-летняя ОВ	с-индекс 0,714	с-индекс 0,825	[93]

*Примечание.* ТН — тройной негативный подтип РМЖ; T, сТ, N, M — оценка отдельных индексов по системе TNM; РЭ — рецепторы эстрогенов; РП — рецепторы прогестерона; НАХТ — неоадьювантная химиотерапия; БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; pCR — полный ответ опухоли на НАХТ; AUC (area under curve) — площадь под кривой (ROC-анализ); с-индекс — индекс конкордантности; «—» — сведения в публикации не представлены; \* — пояснения см. в тексте.

массы тела было характерно для больных с наименьшей длительностью БРВ и ОВ [76]. Обнаруженные корреляции авторы объясняют тем, что дисрегуляция метаболизма и ассоциированное с гипертрофированной жировой тканью хроническое субклиническое воспаление могут приводить к увеличению в периферической крови уровня провоспалительных цитокинов, что, с одной стороны, стимулирует усиленное образование нейтрофилов в костном мозге и повышение NLR, а с другой — провоцирует раннюю диссеминацию опухолевых клеток [76]. Таким образом, конституциональные особенности пациенток могут быть важным дополнительным фактором в комбинированных алгоритмах для прогноза РМЖ.

Х. Hua et al. использовали многоуровневый подход и разработали прогностический индекс INPS (inflammatory-nutritional prognostic score) на основе оценки NLR, MLR, нутритивного статуса больных (prognostic nutritional index, PNI) и нового опухоль-ассоциированного маркера — соотношения уровней щелочной фосфатазы и альбумина в сыворотке крови больных (albumin-to-alkaline phosphatase ratio, AAPR) [93]. Индекс INPS достоверно коррелировал с ОВ больных локализованным и местнораспространенным РМЖ по результатам мультивариантного анализа. Номограмма, сочетающая оценку параметра N, менопаузального статуса, гистологического типа опухоли, уровня экспрессии Ki-67 и индекса INPS, характеризовалась достаточно высокой прогностической силой как в основной, так и в валидационной когорте больных (см. табл. 2) [93].

### Обсуждение

Оценка прогноза при РМЖ является основополагающей в выработке адекватного объема лечебных мероприятий, который обеспечит наилучшие отдаленные результаты. Сегодня при выработке тактики лечения учитывают распространенность опухолевого процесса, молекулярный подтип и степень дифференцировки опухоли, возраст и менструальный статус пациентки, а также некоторые генетические факторы. Однако даже в однородных по этим критериям группах судьба больных различается. Это диктует необходимость поиска дополнительных критериев, которые повысят надежность индивидуального прогноза и, как следствие, будут способствовать выбору оптимального плана лечения. Влияние местных иммуновоспалительных реакций и системного воспаления на развитие опухоли и эффективность противоопухолевой терапии, установленное в клинических и экспериментальных исследованиях, дает основания предполагать, что таким дополнением могут стать факторы, отражающие воспалительные процессы в организме в целом и в опухолевой ткани в частности. Следует отметить, что сегодняшнее понимание роли воспалительных реакций в возникновении и прогрессии злокачественных новообразований приобретает особое значение в свете возможностей применения для лечения больных РМЖ современных методов иммунотерапии [3].

В рамках данного направления определение относительного количества популяций клеток периферической крови является удобным, доступным, недорогим, малоинвазивным и адекватным методом системной оценки состояния про- и противоопухолевых воспалительных и иммунных реакций организма. Выявленные в первых работах корреляции гематологических индексов с течением РМЖ и выживаемостью больных стимулировали

множество исследований в этом направлении, и накопленный на сегодняшний день опыт позволяет сделать определенные обобщения.

Результаты большинства опубликованных исследований свидетельствуют о достоверной взаимосвязи между изменением NLR, PLR, LMR, а также интегральных показателей, включающих оценку 3 и 4 популяций клеток крови (SII, SIRI, PIV), с длительностью безрецидивного периода и выживаемостью больных РМЖ. Гематологические показатели СВР проявляют себя как наиболее надежный прогностический фактор у больных РМЖ, получающих адъювантное лечение. Наименее значимые результаты получены в группах пациенток, получающих НАХТ, как в отношении выживаемости больных, так и при оценке ответа опухоли на это лечение. Индивидуальные особенности опухолевого процесса и исходного провоспалительного статуса пациенток, состоятельность иммунных механизмов противоопухолевой резистентности и реакция опухоли на терапию — все это может по-разному вовлекать в патофизиологические события нейтрофильное, тромбоцитарное или моноцитарное звенья клеточного гомеостаза. Поэтому ожидаемо, что интегральные индексы обладают большей прогностической силой по сравнению с простыми расчетными показателями. Обращает на себя внимание, что во многих исследованиях гематологические индексы выступают как независимые факторы прогноза, т.е. непосредственно не коррелируют с известными клинико-морфологическими характеристиками заболевания, но дополняют их в оценке прогноза. Это повышает ценность данных показателей как прогностических маркеров, а целесообразность их включения в алгоритм прогностической оценки подтверждается существенным улучшением качества комплексных прогностических моделей.

Существенное ограничение применения гематологических показателей СВР для оценки прогноза при РМЖ — их потенциальная зависимость от возраста, этнической принадлежности больных и наличия сопутствующих воспалительных заболеваний, а также вариативность их пороговых уровней. Нет однозначных представлений о прогностической значимости данных маркеров при разных молекулярных подтипах опухоли и разных типах противоопухолевого лечения. Кроме того, на сегодняшний день еще очень слабо изучена динамика гематологических индексов в процессе лечения и наблюдения за больными, в то время как немногочисленные опубликованные данные демонстрируют перспективность такого подхода. В то же время необходимо отметить, что в работах последних лет особое внимание уделяется дифференцированному анализу полученных данных, что создает предпосылки для объективного и всестороннего понимания прогностического потенциала гематологических показателей СВР.

### Заключение

Представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что изменение клеточных гематологических параметров и сывороточных маркеров воспаления — провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, — отражающих выраженность СВР у больных РМЖ, как правило, коррелирует с прогнозом заболевания. Это согласуется со сложившейся парадигмой о потенцирующей роли хронического воспаления, в том числе ассоциированного с опухолью, в прогрессии злокачественных новообразований.



Как показывает анализ опубликованных данных, прогностическая значимость маркеров СВР зависит от стадии РМЖ и вида проводимого лечения. Причины этого в самом общем смысле могут заключаться в особенностях взаимосвязи между опухолью и механизмами противоопухолевой резистентности на разных этапах прогрессии заболевания. При этом на системном уровне крайне затруднительно дифференцировать неспецифическую составляющую хронического воспаления и изменения, непосредственно обусловленные опухолевым процессом, что осложняет возможность однозначной интерпретации получаемых данных. Решение вопросов, связанных с проблемой применения маркеров СВР в качестве критериев прогноза, требует: во-первых, глубокого и всестороннего изучения фундаментальных аспектов патофизиологии СВР у онкологических больных; во-вторых, накопления пула независимых данных, полученных в однородных по клиническому диагнозу и лечению когортах пациентов; в-третьих, анализа этих данных с учетом факторов, способных влиять на показатели СВР; в-четвертых, развития комплексных подходов, основанных на оценке клинических особенностей заболевания и провоспалительного статуса пациента.

Можно ожидать, что в перспективе использование маркеров СВР в комплексных прогностических алгоритмах в качестве дополнения к традиционным кли-

нико-патологическим факторам риска позволит улучшить качество персонализированного прогноза при РМЖ и предоставит новые критерии выбора оптимальной тактики лечения больных.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа осуществлена за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы данного обзора подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Н.С. Сергеева — формирование концепции поисково-аналитической работы, критический анализ источников литературы, написание разделов обзора; Т.А. Кармакова — анализ и систематизация данных литературы, написание разделов обзора; М.А. Поляк — поиск источников литературы, написание разделов обзора, подготовка рукописи к публикации; И.И. Алентов — поиск источников литературы, написание разделов обзора, подготовка рукописи к публикации. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>
2. Hibino S, Kawazoe T, Kasahara H, et al. Inflammation-induced tumorigenesis and metastasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5421. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115421>
3. Salemme V, Centonze G, Cavallo F, et al. The crosstalk between tumor cells and the immune microenvironment in breast cancer: Implications for immunotherapy. *Front Oncol*. 2021;11:610303. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.610303>
4. Brenner DR, Scherer D, Muir K, et al. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(9):1729–1751. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0064>
5. Guner A, Kim HI. Biomarkers for evaluating the inflammation status in patients with cancer. *J Gastric Cancer*. 2019;19(3):254–277. doi: <https://doi.org/10.5230/jgc.2019.19.e29>
6. Dolan RD, Lim J, McSorley ST, et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):16717. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16955-5>
7. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:235–271. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>
8. Kotoula V, Chatzopoulos K, Lakis S, et al. Tumors with high-density tumor infiltrating lymphocytes constitute a favorable entity in breast cancer: a pooled analysis of four prospective adjuvant trials. *Oncotarget*. 2016;7(4):5074–5087. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6231>
9. Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH, et al. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;123:42–51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.01.003>
10. Emile G, Penager S, Levy C, et al. Baseline lymphopenia as prognostic factor in patients with metastatic breast cancer treated with palbociclib. *Oncol Lett*. 2022;23(1):25. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2021.13143>
11. Lee KH, Kim EY, Yun JS, et al. The prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes and hematologic parameters in patients with breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):938. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4832-5>
12. Yoon CI, Park S, Cha YJ, et al. Associations between absolute neutrophil count and lymphocyte-predominant breast cancer. *Breast*. 2020;50:141–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.09.013>
13. Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):173. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01187-y>
14. Hajizadeh F, Aghebati Maleki L, Alexander M, et al. Tumor-associated neutrophils as new players in immunosuppressive process of the tumor microenvironment in breast cancer. *Life Sci*. 2021;264:118699. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118699>
15. Margraf A, Zarbock A. Platelets in inflammation and resolution. *J Immunol*. 2019;203(9):2357–2367. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900899>
16. Plantureux L, Mège D, Crescence L, et al. Impacts of cancer on platelet production, activation and education and mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Cancers (Basel)*. 2018;10(11):441. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers10110441>
17. Ward MP, Kane LE, Norris LA, et al. Platelets, immune cells and the coagulation cascade; friend or foe of the circulating tumour cell? *Mol Cancer*. 2021;20(1):59. doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01347-1>
18. Chen Y, Song Y, Du W et al. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):78. doi: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0568-z>
19. Guo S, Chen X, Guo C, et al. Tumour-associated macrophages heterogeneity drives resistance to clinical therapy. *Expert Rev Mol Med*. 2022;24:e17. doi: <https://doi.org/10.1017/erm.2022.8>
20. Kiss M, Caro AA, Raes G, et al. Systemic reprogramming of monocytes in cancer. *Front Oncol*. 2020;10:1399. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01399>

21. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju124. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>
22. Li B, Zhou P, Liu Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;483:48–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.04.023>
23. Mao Y, Chen D, Duan S, et al. Prognostic impact of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio in advanced epithelial cancers: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2018;18:201. doi: <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0698-5>
24. Zhang F, Huang M, Zhou H, et al. A nomogram to predict the pathologic complete response of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer based on simple laboratory indicators. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(12):3912–3919. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07655-7>
25. Zhu J, Jiao D, Zhao Y, et al. Development of a predictive model utilizing the neutrophil to lymphocyte ratio to predict neoadjuvant chemotherapy efficacy in early breast cancer patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):1350. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80037-2>
26. Ueno A, Maeda R, Kin T, et al. Utility of the absolute lymphocyte count and neutrophil/lymphocyte ratio for predicting survival in patients with metastatic breast cancer on eribulin: A real-world observational study. *Chemotherapy.* 2019;64(5–6):259–269. doi: <https://doi.org/10.1159/000507043>
27. Yao X, Huang J, Zhong H, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):125–139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.09.004>
28. Nakamoto S, Ikeda M, Kubo S, et al. The systemic immune markers at diagnosis can predict the survival benefit in advanced breast cancer. *Cancer Diagn Progn.* 2021;1(5):471–478. doi: <https://doi.org/10.21873/cdp.10063>
29. Kim D, Bae SJ, Ahn SG, et al. RT-induced dynamic changes in the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with breast cancer indicate poor prognosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;193(3):637–647. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06601-8>
30. Ma Y, Zhang J, Chen X. Lymphocyte-to-monocyte ratio is associated with the poor prognosis of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2021;13:1571–1580. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S292048>
31. Deng JP, Hua X, Long ZQ, et al. Prognostic value of skeletal muscle index and monocyte-to-lymphocyte ratio for lymph node-positive breast cancer patients after mastectomy. *Ann Transl Med.* 2019;7(23):775. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.11.37>
32. Truffi M, Piccotti F, Albasini S, et al. Preoperative systemic inflammatory biomarkers are independent predictors of disease recurrence in ER+ HER2- early breast cancer. *Front Oncol.* 2021;11:773078. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.773078>
33. Moldoveanu D, Pravongviengkham V, Best G, et al. Dynamic neutrophil-to-lymphocyte ratio: A novel prognosis measure for triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(10):4028–4034. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08302-2>
34. Corbeau I, Jacot W, Guiu S. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in breast cancer patients: A systematic review. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):958. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12040958>
35. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One.* 2014;9(11):e112361. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112361>
36. Lin BD, Hottenga JJ, Abdellaoui A, et al. Causes of variation in the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios: a twin-family study. *Biomark Med.* 2016;10(10):1061–1072. doi: <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0147>
37. Howard R, Scheiner A, Kanetsky PA, et al. Sociodemographic and lifestyle factors associated with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Ann Epidemiol.* 2019;38:11–21.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2019.07.015>
38. 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. *Cancer Manag Res.* 2020;12:475–484. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S231444>
39. He Q, Li JY, Ren Q-L. Efficacy of neoadjuvant single or dual anti-HER-2 therapy combined with chemotherapy in patients with HER-2-positive breast cancer: A single-center retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(5):1467–1475. doi: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.5.1467>
40. Ligorio F, Fucà G, Zattarin E, et al. The pan-immune-inflammation-value predicts the survival of patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced breast cancer treated with first-line taxane-trastuzumab-pertuzumab. *Cancers (Basel).* 2021;13(8):1964. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13081964>
41. Deng Y, Li W, Liu X, et al. The combination of platelet count and lymphocyte to monocyte ratio is a prognostic factor in patients with resected breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(18):e18755. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018755>
42. Chen L, Kong X, Wang Z, et al. Pretreatment systemic inflammation response index in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy as a useful prognostic indicator. *Cancer Manag Res.* 2020;12:1543–1567. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S235519>
43. Şahin AB, Cubukcu E, Ocak B, et al. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):14662. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94184-7>
44. Jiang C, Zhang S, Qiao K, et al. The pretreatment systemic inflammation response index as a useful prognostic factor is better than lymphocyte to monocyte ratio in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer.* 2022;22(5):424–438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.03.003>
45. Lin F, Zhang LP, Xie SY, et al. Pan-immune-inflammation value: A new prognostic index in operative breast cancer. *Front Oncol.* 2022;12:830138. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.830138>
46. Wang P, Yue W, Li W, et al. Systemic immune-inflammation index and ultrasonographic classification of breast imaging-reporting and data system predict outcomes of triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2019;11:813–819. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S185890>
47. Hu RJ, Liu Q, Ma JY, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts breast cancer outcome: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;484:1–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.031>
48. Guo W, Lu X, Liu Q, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals. *Cancer Med.* 2019;8(9):4135–4148. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.2281>
49. Zhang Y, Sun Y, Zhang Q. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2020;20:224. doi: <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01308-6>
50. Li W, Ma G, Deng Y, et al. Systemic immune-inflammation index is a prognostic factor for breast cancer patients after curative resection. *Front Oncol.* 2021;11:570208. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.570208>
51. Zhu M, Chen L, Kong X, et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival in breast cancer patients. *Cancer Manag Res.* 2022;14:775–820. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S346406>
52. Hua X, Long ZQ, Huang X, et al. The preoperative systemic inflammation response index (SIRI) independently predicts survival in postmenopausal women with breast cancer. *Curr Probl Cancer.* 2020;44(4):100560. doi: <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2020.100560>

53. Wang L, Zhou Y, Xia S, et al. Prognostic value of the systemic inflammation response index (SIRI) before and after surgery in operable breast cancer patients. *Cancer Biomark.* 2020;28(4):537–547. doi: <https://doi.org/10.3233/CBM-201682>
54. Dong J, Sun Q, Pan Y, et al. Pretreatment systemic inflammation response index is predictive of pathological complete response in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer.* 2021;21(1):700. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08458-4>
55. Eren T, Karacin C, Ucar G, et al. Correlation between peripheral blood inflammatory indicators and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(22):e20346. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.000000000020346>
56. Boér K, Kahán Z, Landherr L, et al. Pathologic complete response rates after neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab with chemotherapy in early stage HER2-positive breast cancer — increasing rates of breast conserving surgery: A real-world experience. *Pathol Oncol Res.* 2021;27:1609785. doi: <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609785>
57. Tang L, Shu X, Tu G. Exploring the influencing factors of the pathologic complete response in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *World J Surg Oncol.* 2022;20(1):27. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02492-7>
58. Li X, Tan Q, Li H, Yang X. Predictive value of pretreatment peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio for response to neoadjuvant chemotherapy and breast cancer prognosis. *Cancer Manag Res.* 2021;13:5889–5898. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S313123>
59. Muñoz-Montaño W, Cabrera-Galeana P, Alvarado-Miranda A, et al. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in different phenotypes of locally advanced breast cancer during neoadjuvant systemic treatment. *Clin Breast Cancer.* 2020;20(4):307–316.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.12.011>
60. Jiang C, Lu Y, Zhang S, et al. Systemic immune-inflammation index is superior to neutrophil to lymphocyte ratio in prognostic assessment of breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7961568. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/7961568>
61. Cuello-López J, Fidalgo-Zapata A, López-Agudelo L, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive factor of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *PLoS One.* 2018;13(11):e0207224. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207224>
62. Kaytaz Tekyol K, Gurleyik G, Aktaş A, et al. Pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: The relationship between inflammatory biomarkers and molecular subtypes. *Cureus.* 2021;13(4):e14774. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.14774>
63. Hu Y, Wang S, Ding N, et al. Platelet/lymphocyte ratio is superior to neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of chemotherapy response and disease-free survival in luminal B-like (HER2-) breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2020;20(4):e403–e409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.01.008>
64. Corbeau I, Thezenas S, Maran-Gonzalez A, et al. Inflammatory blood markers as prognostic and predictive factors in early breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2666. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12092666>
65. Kim JY, Jung EJ, Kim JM, et al. Dynamic changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predicts breast cancer prognosis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1206. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07700-9>
66. Meng X, Wang X, Jiang C, et al. Correlation analysis of lymphocyte-monocyte ratio with pathological complete response and clinical prognosis of neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Transl Oncol.* 2022;18:101355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101355>
67. Goto W, Kashiwagi S, Asano Y, et al. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the preoperative setting for progression of patients with breast cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1137. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5051-9>
68. Song X, Ma J, Zhang H, et al. Prognostic significance of the primary tumor site and immune indexes in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancer. *Gland Surg.* 2020;9(5):1450–1468. doi: <https://doi.org/10.21037/gS-20-622>
69. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez PJ, et al. Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(4):476–483. doi: <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1732-0>
70. Hester RH, Hortobagyi GN, Lim B. Inflammatory breast cancer: early recognition and diagnosis is critical. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(4):392–396. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.217>
71. Lim B, Woodward WA, Wang X, et al. Inflammatory breast cancer biology: the tumour microenvironment is key. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(8):485–499. doi: <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0010-y>
72. Van Berckelaer C, Van Geyt M, Linders S, et al. A high neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are associated with a worse outcome in inflammatory breast cancer. *Breast.* 2020;53:212–220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.08.006>
73. Al Jarroudi O, El Bairi K, Abda N, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of outcomes in inflammatory breast cancer. *Biomark Med.* 2021;15(14):1289–1298. doi: <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0717>
74. Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, et al. Clinical evaluation of dynamic monitoring of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in primary endocrine therapy for advanced breast cancer. *Anticancer Res.* 2019;39(10):5581–5588. doi: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13752>
75. Myojin M, Horimoto Y, Ito M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and histological type might predict clinical responses to eribulin-based treatment in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2020;27(4):732–738. doi: <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01069-0>
76. Orlandini LF, Pimentel FF, Andrade JM, et al. Obesity and high neutrophil-to-lymphocyte ratio are prognostic factors in non-metastatic breast cancer patients. *Braz J Med Biol Res.* 2021;54(10):e11409. doi: <https://doi.org/10.1590/1414-431X2021e11409>
77. Takamizawa S, Shimoi T, Satomi-Tsushita N, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for patients with metastatic or recurrent breast cancer treated using capecitabine: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2022;22(1):64. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09112-9>
78. Cho U, Park HS, Im SY, et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200936. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200936>
79. Huszno J, Kolosza Z. Prognostic value of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratio in breast cancer patients. *Oncol Lett.* 2019;18(6):6275–6283. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10966>
80. Wang Y, Huang G, Li Z. Prognostic significance of inflammatory biomarkers in patients with breast cancer skeletal metastases. *Cancer Manag Res.* 2020;12:11463–11475. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S277291>
81. Ji H, Xuan Q, Yan C, et al. The prognostic and predictive value of the lymphocyte to monocyte ratio in luminal-type breast cancer patients treated with CEF chemotherapy. *Oncotarget.* 2016;7(23):34881–34889. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8993>

82. Yin Y, Zhang Y, Li L, et al. Prognostic value of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio and development of a nomogram in breast cancer patients. *Front Oncol.* 2021;11:650980. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.650980>
83. Zhang Z, Lin Q, Chen Y, et al. Prognostic evaluation of metastasis-related lymphocyte/monocyte ratio in stage I-III breast cancer receiving chemotherapy. *Front Oncol.* 2022;11:782383. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.782383>
84. Gerrata L, Basile D, Toffoletto B, et al. Biologically driven cut-off definition of lymphocyte ratios in metastatic breast cancer and association with exosomal subpopulations and prognosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):7010. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63291-2>
85. Koh YW, Lee HJ, Ahn JH, et al. 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 Biol.* 2014;35(10):9823–9830. doi: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2282-5>
86. Zenan H, Zixiong L, Zhicheng Y, et al. Clinical prognostic evaluation of immunocytes in different molecular subtypes of breast cancer. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20584–20602. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.28662>
87. Tiainen S, Rilla K, Hämäläinen K, et al. The prognostic and predictive role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the monocyte-to-lymphocyte ratio in early breast cancer, especially in the HER2+ subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(1):63–72. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05925-7>
88. Moon G, Noh H, Cho JJ, et al. Prediction of late recurrence in patients with breast cancer: elevated neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) at 5 years after diagnosis and late recurrence. *Breast Cancer.* 2020;27(1):54–61. doi: <https://doi.org/10.1007/s12282-019-00994-z>
89. Kim KM, Choi HS, Noh H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio after treatment completion as a potential predictor of survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Breast Cancer.* 2021;24(5):443–454. doi: <https://doi.org/10.4048/jbc.2021.24.e43>
90. Dan J, Tan J, Huang J, et al. The dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2020;27(5):982–988. doi: <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01096-x>
91. Zheng Y, Wu C, Yan H, et al. Prognostic value of combined preoperative fibrinogen-albumin ratio and platelet-lymphocyte ratio score in patients with breast cancer: A prognostic nomogram study. *Clin Chim Acta.* 2020;506:110–121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.011>
92. Polley M-YC, Leon-Ferre RA, Leung S, et al. A clinical calculator to predict disease outcomes in women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(3):557–566. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06030-5>
93. Hua X, Duan F, Zhai W, et al. A novel inflammatory-nutritional prognostic scoring system for patients with early-stage breast cancer. *J Inflamm Res.* 2022;15:381–394. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S338421>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кармакова Татьяна Анатольевна**, д.б.н. [*Tatiana A. Karmakova*, PhD in Biology]; адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3 [address: 3, 2nd Botkinsky passage, 125284, Moscow, Russia]; e-mail: [kalmar123@yandex.ru](mailto:kalmar123@yandex.ru), SPIN-код: 4364-6134, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>

**Сергеева Наталья Сергеевна**, д.б.н., профессор [*Natalia S. Sergeeva*, PhD in Biology, Professor]; e-mail: [prognoz.01@mail.ru](mailto:prognoz.01@mail.ru), SPIN-код: 1805-8141, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

**Поляк Марианна Александровна**, врач-онколог [*Polyak A. Marianna*, MD]; e-mail: [marianna29@yandex.ru](mailto:marianna29@yandex.ru), SPIN-код: 1134-3930, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3347-3106>

**Алентов Игорь Игоревич**, к.б.н. [*Igor I. Alentov*, PhD in Biology]; e-mail: [igoralentov@yandex.ru](mailto:igoralentov@yandex.ru), SPIN-код: 9992-7676, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>