Iranian Journal of Breast Diseases. 2023; 15(4):33-50.

Original Article

Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio with Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Nonmetastatic Advanced Breast Cancer Subtypes in Kerman

Maryam Bahador[1], Shahrzad Gilani[1], Vahid Moazed[2], Abnoos Mokhtari Ardekani[3], Mohammad Hasan Larizadeh[1]

[1]Department of Radiation Oncology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[2]Department of Oncology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[3]Endocrinology and Metabolism Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Receive: 2022/06/17
Accepted: 2022/11/21

***Corresponding Author:**
mrs.shahrzad66@gmail.com

Ethics Approval:
198109

Abstract

Introduction: Researchers have increasingly focused their concentration on the prognostic part played by inflammatory indices, such as the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and the platelet to lymphocyte ratio (PLR). In breast cancer, the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy (differs in patients, and a higher response rate reflects a better outcome. Therefore, the purpose of this study was to assess the association of NLR and PLR with response to neoadjuvant chemotherapy in advanced nonmetastatic breast cancer

Methods: This cross-sectional study was performed on 120 patients with nonmetastatic advanced breast cancer who were candidates for neoadjuvant chemotherapy. Data were collected using a checklist and Peripheral blood samples were evaluated for the calculation of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and the platelet to lymphocyte ratio (PLR). After completion of neoadjuvant chemotherapy and surgery, the response was evaluated based on the pathology report. chi-square test and logistic regression were also used for data analysis.

Results: Patients with a PLR below 126.98 (n = 84) were categorized as having low PLR, and those with a PLR greater than 126.98 (n = 36) were categorized as having high PLR. The high-PLR group showed a significantly greater response to neoadjuvant chemotherapy than the low-PLR group ($P = 0.01$). NLR was not correlated to the response to neoadjuvant chemotherapy ($P = 0.24$). An inverse relationship was observed between PLR and tumor size after treatment ($P = 0.01$). No significant relationship was observed between PLR and age, node status, tumor grade, or Ki67 status. Multivariate analysis showed no significant relationship between ER, PR, or HER2 expression levels and NLR or PLR.

Conclusion: PLR is a good prognostic marker for breast cancer, and patients with a higher PLR respond better to neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: Platelet to Lymphocyte Ratio, Neoadjuvant Chemotherapy, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Breast Cancer

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3]
[Downloaded from ijbd.ir on 2023-01-28]

Introduction

Breast cancer is one of the most common cancers in women around the world (1). In Iran, breast cancer ranks first among the cancers diagnosed in women, accounting for 24.4% of all malignancies (2).

Neutrophils, lymphocytes, and platelets, as contributors to the systemic inflammatory response, are perceived to play a key role in carcinogenesis and, therefore, tumor progression (3).

Neoadjuvant chemotherapy has now been well established as a standard treatment option in patients with locally advanced breast cancer (4). Therefore, pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients has prognostic value in determining short-term and medium-term outcomes, and one of the main goals in current ongoing studies is to assess the potential benefit of neoadjuvant chemotherapy (5). The Food and Drug Administration has recommended the inclusion of pathologic complete response as a major requirement for faster approval of drugs used in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer (4).

Based on these concepts, studies have been published suggesting the increase in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) as predictors of breast cancer prognosis (6). Research has shown that NLR and PLR are associated with pathologic complete response in breast cancer (4). According to the mentioned points and considering that no research has been done in this field in Iran so far, the present study aimed to investigate the association of NLR and PLR before neoadjuvant chemotherapy with pathologic complete response in advanced nonmetastatic breast cancer subgroups in Kerman province.

Materials and Methods

This cross-sectional study was performed on 120 patients with nonmetastatic advanced breast cancer who were candidates for neoadjuvant chemotherapy. Data were collected using a checklist including items for age, tumor size, node status, Ki67 status, histologic grade, estrogen receptor (ER) status, progesterone receptor (PR) status, and HER2 status. Peripheral blood samples were evaluated for the calculation of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and the platelet to lymphocyte ratio (PLR). After completion of neoadjuvant chemotherapy and surgery, the response was evaluated based on the pathology report. The chi-square test and logistic regression were used for data analysis.

The patients were divided into two groups based on the pathological response: the responsive group, made up of those who had achieved pathologic complete response, namely, the absence of any invasive disease in the breast and regional lymph nodes, and the nonresponsive group, including patients with any disease were in the breast and regional lymph nodes upon pathologic assessment.

Results

This study contained a total of 120 participants. The numbers of patients in the responsive and nonresponsive groups were 34 and 86, respectively. The mean (SD) age of responsive patients was 44.8 (10.5), and that of nonresponsive patients was 48.3 (13.3). Compared with ER^+, PR^+, and $HER2^-$ tumors, ER^-, PR^-, and $HER2^+$ ones were significantly more likely to be responsive to neoadjuvant chemotherapy ($P = 0.04$, $P = 0.01$, and $P = 0.002$, respectively). No significant relationship was found between age and neoadjuvant

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3] [DOI: 10.30699/ijbd.15.4.33]

chemotherapy response. Ki67 expression level was higher in the responsive group, but this difference was not statistically significant.

In terms of tumor grade, all patients in the responsive group had grade 2 or 3 tumors, but this relationship was not statistically significant. Based on the cut-off value for PLR, attained from logistic regression analysis, the high-ratio group (53%) showed a significantly greater response to neoadjuvant chemotherapy compared with the low-ratio group (47%) ($P = 0.01$). However, no significant difference was observed in the response of high-NLR and low-NLR groups. Multivariate analysis did not show any significant relationship between PR, ER, and HER2 levels with NLR and PLR (Table 1). There was no significant difference in the mean NLR or PLR among molecular subtypes (Table 2).

Table 1: Multivariate analysis of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio by ER, PR, and HER2 status

Variables	Neutrophil to Lympjocyte Ratio		Platelete to Lymphocyte Ratio	
	OR (95% CI)	*P* Value	OR (95% CI)	*P* Value
First model				
ER				
Positive	0.65 (0.15-2.7)	0.56	2.9 (0.56-15.7)	0.2
Negative	1	-	1	
PR				
Positive	1.46 (0.36-5.8)	0.6	0.86 (0.16-4.5)	0.8
Negative	1	-	1	
HER2				
Positive	1	0.9	1	0.71
Negative	1.02 (0.43-2.38)		1.17 (0.49-2.8)	
Second model				
ER				
Positive	0.65 (0.15-2.7)	0.56	2.9 (0.56-15.7)	0.2
Negative	1	-	1	
PR				
Positive	1.46 (0.36-5.8)	0.6	0.86 (0.16-4.5)	0.8
Negative	1	-	1	
HER2				
Positive	0.97 (0.42-2.28)	0.96	0.85 (0.35-2.01)	0.71
Negative	1	-	1	
Third model				
ER				
Positive	1	0.6	1	0.19
Negative	1.5 (0.37-6.3)		0.33 (0.06-1.7)	
PR				
Positive	1.46 (0.36-5.8)	0.59	0.86 (0.16-4.5)	0.86
Negative	1		1	
HER2				
Positive	0.97 (0.42-2.28)	0.96	0.85 (0.36-2.01)	0.71
Negative	1		1	
Fourth model				
ER				
Positive	1	0.55	1	0.19
Negative	1.5 (0.37-6.3)		0.33 (0.06-1.7)	
PR				
Positive	1	0.59	1	0.86
Negative	0.68 (0.17-2.7)		1.15 (0.21-6.1)	
HER2				
Positive	1	0.96	1	0.71
Negative	1.02 (0.44-2.38)		1.17 (0.49-2.8)	

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3]
[Downloaded from ijbd.ir on 2023-01-28]

Table 2: Comparison of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio among molecular subgroups

Neutrophil to lymphocyte ratio					
Molecular subtype	**N**	**Mean (SD)**	**Median**	**IQR**	***P* Value**
Luminal A	2	1.17 (0.67)	1.17	…	0.164
Luminal B	35	2.07 (1.10)	1.74	0.86	
HER2-enriched	13	2.29 (1.47)	1.85	1.05	
TN	10	1.56 (0.55)	1.47	0.73	
Platelet to lymphocyte ratio					
Molecular subtype	**N**	**Mean (SD)**	**Median**	**IQR**	***P* Value**
Luminal A	2	87.97 (45.42)	87.97	…	0.368
Luminal B	35	119.28 (64.92)	100.00	49.29	
HER2-enriched	13	127.12 (36.05)	118.46	54.41	
TN	10	161.53 (165.10)	161.53	60.88	

Discussion

Neoadjuvant chemotherapy provides an excellent model for the evaluation of prognostic factors (7). Information on the differential histological response of breast tumors to neoadjuvant chemotherapy is limited. We found that a high PLR was associated with a greater chance of responding to neoadjuvant chemotherapy. Also, a significant inverse relationship was observed between tumor size after treatment and PLR.

NLR and PLR are prognostic indicators related to systemic inflammatory response, and the host immune environment has a great effect on these blood markers (8). The present study showed that PLR, unlike NLR, may be a reliable predictor of better response to neoadjuvant chemotherapy. In 2020, Vibisono et al investigated the relationship between PLR and response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients. They stated that patients with a low PLR (≤150) showed a better response to neoadjuvant chemotherapy (9). Therefore, the difference between these results and the findings of the present study can be due to the potential effect of genetics and racial differences in the study population and the populations of other countries, as well as the difference in the cut-off values for the ratio of platelets to lymphocytes and also the lack of performing tests in a reference laboratory, which can affect blood cell counts due to the difference in the types of kits and the accuracy of different devices. Also, the present study showed that patients with ER-negative, PR-negative, and HER2-positive tumors responded better to neoadjuvant chemotherapy. Consistent with the findings of this research, in 2019, Kim et al showed that patients with ER^-, PR^-, and $HER2^+$ tumors had a better response to neoadjuvant chemotherapy (6).

Conclusion

PLR is a good prognostic marker for breast cancer, and patients with a higher PLR respond better to neoadjuvant chemotherapy.

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3] [DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3]

Reffrences

1. Abbasalizadeh S, Abbasalizadeh F, Sahaf F, Navaei N. Prevalence of breast cancer in north west of Tabriz. Iranian J Obstetr Gyn. 2002; 5: 54-7.
2. Sharifian A, Pourhoseingholi MA, Emadedin M, Nejad MR, Ashtari S, Hajizadeh N, et al. Burden of breast cancer in Iranian women is increasing. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015; 16(12): 5049-52.
3. Hajizadeh, N. (2015). Incidence rate of breast cancer in Iranian women, trend analysis from 2003 to 2009.
4. Dan J, Tan J, Huang J, Zhang X, Guo Y, Huang Y, 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): 982-8.
5. Cuello-López J, Fidalgo-Zapata A, López-Agudelo L, Vásquez-Trespalacios E. Platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive factor of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. PLoS One. 2018; 13(11): e0207224.
6. Kim HY, Kim TH, Yoon HK, Lee A. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in predicting neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. Journal of Breast Cancer. 2019; 22(3): 425-38.
7. Khan U. Correlation between Neoadjuvant Chemotherapy Response and ER, PGR and Her-2 Expression in Breast Cancer. P J M H S. 2013; 7(3): 614-7.
8. Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, Matsushita D, Uchikado Y, Kita, et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. BMC cancer. 2019; 19(1): 1-7.
9. Wibisono A, Christian INWS, Adiputra PAT. Hubungan antara Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) dan respon Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) CAF pada pasien Locally Advanced Breast Cancer. Intisari Sains Medis. 2020; 11(2): 647-51.

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3] [2023-01-28]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.33]

فصلنامه بیماری های پستان ایران
۵۰-۳۳ :(٤)۱۵ ؛۱٤۰۱

مقاله پژوهشی

بررسی ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت با پاسخ پاتولوژی به شیمی‌درمانی نئوادجوانت در انواع زیرگروه‌های سرطان پستان پیشرفته غیرمتاستاتیک بیماران مراجعه کننده به بیمارستان‌ها و درمانگاه‌های آموزشی شهر کرمان

مریم بهادر[۱]، شهرزاد گیلانی[۱]، وحید معاضد[۲]، آبنوس مختاری اردکانی[۳]، محمد حسن لاری زاده[۱]

[۱]گروه رادیوانکولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
[۲]گروه انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
[۳]مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۳/۲۷
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۸/۳۰

* نویسنده مسئول:
mrs.shahrzad66@gmail.com

چکیده

مقدمه و اهداف: نقش پیش‌آگهی شاخص‌های التهابی همچون نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) توجه محققین زیادی را به خود جلب نموده است. در سرطان پستان اثر درمانی شیمی درمانی نئوادجوانت در بیماران متفاوت است و میزان پاسخ بالاتر منعکس‌کننده نتایج بهتر می‌باشد. بنابراین هدف از این تحقیق بررسی رابطه بین NLR و PLR با پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) در سرطان پستان پیشرفته غیرمتاستاتیک است.

روش‌ها: این مطالعه مقطعی به روش نمونه‌گیری در دسترس انجام شد که ۱۲۰ بیمار مبتلا به انواع سرطان پستان پیشرفته غیرمتاستاتیک که جهت شیمی درمانی نئوادجوانت در نظر گرفته شده بودند، انتخاب شد. سپس جمع‌آوری اطلاعات از طریق چک لیست و ارزیابی نمونه خون محیطی انجام و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) محاسبه شد و سپس بعد از اتمام شیمی درمانی نئوادجوانت و انجام جراحی، پاسخ بر اساس گزارش پاتولوژی ارزیابی شد. همچنین از آزمون خی دو (χ^2) و رگرسیون لجستیک برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: بیماران با نسبت کمتر از ۱۲۶/۹۸ به عنوان نسبت پلاکت به لنفوسیت پایین (۸۴) و نسبت بالاتر از ۱۲۶/۹۸ به عنوان نسبت پلاکت به لنفوسیت بالا(۳۶) تعیین شد که گروه با نسبت بالا به‌طور معناداری پاسخ بالاتری به شیمی درمانی نئوادجوانت نسبت به گروه با نسبت پایین نشان داد لذا یک رابطه معنادار بین نسبت پلاکت به لنفوسیت و پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت مشاهده شد ($p=0.01$). نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت رابطه‌ای نداشت ($p=0.24$). یک رابطه معکوس بین نسبت پلاکت به لنفوسیت و اندازه تومور بعد از درمان مشاهده شد ($p=0.01$). رابطه معناداری بین نسبت پلاکت به لنفوسیت با سن، وضعیت ندول، درجه تومور و Ki67 وجود نداشت ($p>0.05$). آنالیز چند متغیره هیچ ارتباط معناداری بین میزان بیان گیرنده استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و HER2 با نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت نشان نداد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که نسبت پلاکت به لنفوسیت یک مارکر پیش‌آگهی خوب برای سرطان پستان بوده و بیماران با نسبت پلاکت به لنفوسیت بالاتر پاسخ بهتری به شیمی درمانی نئوادجوانت خواهند داشت.

کلید واژه‌ها: نسبت پلاکت به لنفوسیت، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، شیمی‌درمانی نئوادجوانت، سرطان پستان.

مقدمه

سرطان[1] با اختصاص ۱۳ درصد از کل علل مرگ در سراسر دنیا به خود و کسب رتبه دوم علل مرگ ناشی از بیماری‌های غیرواگیر، به یکی از مهم‌ترین دغدغه‌های نظام سلامت تبدیل شده است (۱، ۲). سرطان پستان[2] یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان، در سراسر دنیا است (۳). بیش از ۲۵۰ هزار مورد جدید سرطان پستان در سال ۲۰۱۷ در ایالات متحده تشخیص داده شده است (۴). سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی (۷۶٪) و عامل اصلی مرگ ناشی از سرطان در بین زنان ایرانی محسوب می‌شود (۵) در ایران، سرطان پستان رتبه اول را در بین سرطان‌های تشخیص داده شده در زنان دارد با شامل شدن ۲۴/۴ درصد از کل بدخیمی‌ها (۶). لازم به ذکر است که وقوع سرطان پستان در کشورهای در حال توسعه پایین‌تر از کشورهای توسعه یافته است با این حال فقدان تشخیص و درمان مناسب در کشورهای در حال توسعه منجر به مرگ و میر بالای آنها شده است (۷). اعتقاد بر این است که فاکتورهای پیش‌آگهی در هنگام مواجه با بیمار مبتلا به سرطان از اهمیت بالایی از جهت تخمین خطر و پیش‌بینی پاسخ به درمان برخودار هستند (۴). قطعاً ریز محیط‌های تومور شرایط التهابی‌ای ایجاد می‌کنند که می‌تواند تکثیر و بقای سلول‌های بدخیم را تشدید کند و منجر به آنژیوژنز و مهاجم شدن تومور گردد (۸). نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و پلاکت‌ها به عنوان مشارکت‌کنندگان در پاسخ التهابی سیستمیک هستند و نقش کلیدی در ایجاد سرطان و در نتیجه پیشرفت تومور ایفا می‌کنند (۹). درمان‌ها و تغییرات سبک زندگی می‌توانند از شرایط التهابی پیشگیری کنند به‌عنوان مثال شیمی‌درمانی بر سلول‌های مختلف مانند سلول‌های التهابی و ایمنی تأثیر می‌گذارد.

شیمی درمانی نئوادجوانت[3] (NAC) در حال حاضر به‌عنوان یک گزینه درمانی استاندارد در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته موضعی به‌خوبی تأیید شده است. همچنین شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) با پاسخ in vivo تومور به شیمی درمانی مرتبط است (۱۰). بنابراین پاسخ کامل پاتولوژیک به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) در بیماران مبتلا به سرطان پستان دارای ارزش پیش آگهی در تعیین نتایج کوتاه‌مدت و میان مدت است و یکی از اهداف اصلی در مطالعات در حال انجام فعلی، ارزیابی سود بالقوه شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) است (۱۱) و سازمان غذا و دارو[4] (FDA) گنجاندن پاسخ کامل پاتولوژیک را به‌عنوان یک نیاز اصلی برای تأیید هر چه سریع‌تر داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) سرطان پستان توصیه کرده است (۱۰).

شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) میزان جراحی حفظ پستان را افزایش می‌دهد و خطر عود بعد از عمل را در بیماران مبتلا به سرطان پستان قابل برداشت کاهش می‌دهد. حال هدف اصلی از شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC)، استفاده از آن در ایجاد یک استراتژی درمانی مبتنی بر اثرات درمانی تأیید شده و نتایج آنها از طریق کاهش اندازه تومور و بهبود میزان حفظ پستان می‌باشد (۱۲). محققان گزارش کردند که محیط ایمنولوژیک میزبان پیشرفت سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نسبت نوتروفیل به لنفوسیت[5] (NLR) به‌عنوان یک شاخص از التهاب در نظر گرفته شده است و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) بالا را به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده احتمالی نتایج ضعیف در سرطان‌های مختلف مطرح کرده‌اند. به ویژه، نوتروفیل‌ها، سیستم ایمنی را مهار کرده و رشد تومور را با سرکوب فعالیت لنفوسیت‌ها و پاسخ‌های سلول T ارتقا می‌دهند. علاوه بر این برخی مطالعات ارزش پیش‌آگهی فعال شدن پلاکت را تعیین کرده‌اند. پلاکت‌ها تعداد

[1]Cancer
[2]Breast Cancer

[3]Neo-adjuvant Chemotherapy (NAC)
[4]Food and Drug Administration (FDA)
[5]Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR)

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.33]

قابل‌توجهی از فاکتورهای رشد را ترشح می‌کنند. به نوبه خود این فاکتورهای رشد به‌عنوان مثال، فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت[1] (PDGF) و فاکتور رشد سلول اندوتلیال مشتق شده از پلاکت فعالیت سرطان را افزایش می‌دهد. علاوه بر این مشخص شده که التهاب سیستمیک بر پیشرفت تومور تأثیر می‌گذارد و لنفوسیت‌ها در هماهنگی پاسخ ایمنی در مقابل تومور ضروری هستند. بر اساس این مفاهیم مطالعاتی در رابطه با افزایش نشانگرهای زیستی ایمونولوژیک مانند نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت[2] (PLR) به عنوان نشانگرهای پیش‌بینی‌کننده پیش‌آگهی سرطان پستان منتشر شده است (۱۳). تحقیقات نشان داده است که نشانگرهای التهابی مانند نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR)، نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) با پاسخ پاتولوژیک کامل در سرطان پستان مرتبط می‌باشد (۱۰).

یک آزمایش خون معمولی به‌عنوان روش تشخیصی مرسوم قبل از جراحی به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد(۱۴). تاکنون، تعدادی از عوامل مبتنی بر التهاب مشتق از خون همچون نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR)، نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) به‌عنوان مارکرهای پیش‌آگهی در سرطان پیشنهاد شده‌اند (۱۵). بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) می‌تواند یک روش ساده و ارزان برای پیش‌بینی نتایج سرطان پستان باشد (۱۶). شواهد جدید نشان می‌دهد که افزایش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) فاکتورهای پیش‌آگهی خوبی در بیماران مبتلا به کارسینوما هپاتوسلولار، آدنومای مجرای پانکراس، سرطان معده، کولورکتال و ریه هستند (۱۷، ۱۸- ۲۱).

در پژوهش‌های کو[3] و همکاران در سال ۲۰۱۵ و بهجت (۲۰۱۶) به این نتیجه رسیدند که هر دو نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) به‌طور مستقل با افزایش خطر مرگ‌ومیر در سرطان پستان مرتبط هستند (۱۵، ۱۶). اثیر[4] و همکاران در سال ۲۰۱۷، یک مطالعه از نوع سیستماتیک متاآنالیز روی نقش پیش‌آگهی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در سرطان پستان در کانادا انجام دادند و گزارش کردند که میزان بالای نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) رابطه معکوسی با بقای کلی بیماران و بقای عاری از بیماری[5] (DFS) اثر بیشتری روی نتیجه خاص بیماری در بیماری ER و HER-2 منفی دارد (۲۲). راموس-اسکویول[6] و همکاران در سال ۲۰۱۷، نسبت نوتروفیل-لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت-لنفوسیت (PLR) را در نوع غیرمتاستاتیک سرطان پستان روی ۱۷۲ بیمار اسپانیایی بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) بیشتر از ۳ و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) بیشتر از ۲۵۰ با بقای کلی بیماران و بقای عاری از بیماری (DFS) ارتباط معناداری وجود دارد (۲۳). کیم[7] و همکاران (۲۰۱۹) در پژوهش خود گزارش کردند که گروه با نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) <۲/۲۱ و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) <۱۴۳/۳۶ در آنالیز چند متغیره پاسخ بهتر به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) نسبت به گروه با نسبت‌های بالاتر داشتند (۱۳).

این مطالعه برای ارزیابی اینکه آیا نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) یک پیش‌بینی کننده مفید برای پاسخ پاتولوژیک کامل بعد از شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) در بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته موضعی می‌باشد طراحی شده است، با توجه به موارد ذکر شده و نظر به اینکه تاکنون پژوهشی در این مورد در ایران صورت نگرفته است لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR)

[1]Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)
[2]Platelet–lymphocyte ratio (PLR)
[3]Koh
[4]Ethier
[5]Disease Free Survival (DFS)
[6]Ramos-Esquivel
[7]Kim

قبل از شیمی‌درمانی نئوادجوانت با پاسخ پاتولوژیک کامل در زیرگروه‌های پیشرفته غیرمتاستاتیک سرطان پستان در استان کرمان انجام گردید.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعهٔ مقطعی می‌باشد که از جهت بررسی ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت قبل از شیمی‌درمانی نئوادجوانت با پاسخ پاتولوژی نمونه جراحی در زیرگروه‌های سرطان پستان پیشرفته غیرمتاستاتیک با هدف ارزیابی اینکه آیا این پارامترها پیشگویی‌کننده پاسخ به شیمی‌درمانی نئوادجوانت می‌باشند در سال‌های ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۰ انجام گردید. جامعه آماری این پژوهش کلیهٔ افراد مبتلا به سرطان پستان پیشرفته موضعی مراجعه کننده به بیمارستان‌ها و درمانگاه‌های آموزشی شهر کرمان بودند. معیارهای ورود شامل زنان مبتلا به سرطان پستان مهاجم موضعی غیرمتاستاتیک بود. معیارهای خروج شامل ناقص بودن پرونده اطلاعات بیمار، ابتلا به اختلالات خونریزی دهنده، استفاده از کورتیکواستروئید و وجود هر گونه بیماری التهابی حاد یا مزمن بود. روش نمونه‌گیری به‌صورت نمونه‌گیری در دسترس بود که ۱۲۰ بیمار مبتلا به انواع سرطان پستان پیشرفته غیرمتاستاتیک که جهت شیمی درمانی نئوادجوانت در نظر گرفته شده بودند، انتخاب شد. سپس جمع‌آوری اطلاعات از طریق چک لیستی که شامل سن، اندازه تومور، وضعیت ندول، Ki67، درجه هیستولوژی، وضعیت بیان گیرنده استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و HER2، ارزیابی نمونه خون محیطی و محاسبه نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) بود صورت گرفت و سپس بعد از اتمام شیمی درمانی نئوادجوانت و انجام جراحی، پاسخ بر اساس گزارش پاتولوژی ارزیابی شد. بیماران بر اساس پاسخ پاتولوژی به دو گروه دسته‌بندی شدند که گروه پاسخ دهنده بر اساس ارزیابی پاتولوژی نمونه جراحی به‌صورت پاسخ پاتولوژیک کامل یعنی عدم وجود هر گونه بیماری مهاجم در پستان و غدد لنفاوی ناحیه‌ای و گروه غیرپاسخ دهنده به‌صورت وجود هر گونه بیماری مهاجم در پستان و غدد لنفاوی ناحیه‌ای تعریف شدند.

در روش تجزیه و تحلیل آماری، برای تعیین ویژگی‌های بیماران، تجزیه و تحلیل متغیرها با استفاده از آزمون خی دو ($\chi 2$) انجام شد. ارتباط بین ویژگی‌های بیماران با نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) در سطح دو گروه با نسبت پایین و بالا با استفاده از آزمون خی دو ($\chi 2$) مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک برای تعیین ارتباط بین پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) و مقادیر برش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) و سایر ویژگی‌های بیماران انجام شد. آزمون یو مان-ویتنی (U-Mann-Whitney) برای آزمایش غیرپارامتری ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) با پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) انجام شد. مقدار $p<0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. از نرم‌افزار SPSS version 22 برای تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

یافته‌ها

مشخصات افراد مورد مطالعه از نظر سن و سایر مشخصات جمعیت‌شناختی در جدول (۱) نشان داده شده که در مطالعه حاضر ۱۲۰ بیمار مشارکت داشتند. میانگین (انحراف معیار) سنی بیماران پاسخ‌دهنده ۴۴/۸ (۱۰/۵) و بیماران غیرپاسخ‌دهنده ۴۸/۳ (۱۳/۳) بود. تقریباً ۴۴ بیمار بالای ۵۰ سال سن داشتند. گروه پاسخ‌دهنده شامل ۳۴ بیمار و گروه غیرپاسخ‌دهنده ۸۶ بیمار بوده است. تومورهای ER و PR منفی نسبت به تومورهای ER و PR مثبت پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) بهتری (به ترتیب p= ۰/۰۴ و p= ۰/۰۱) نشان دادند. تومورهای HER-2 مثبت پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.33]

(NAC) بهتری (p= ۰/۰۰۲) نسبت به تومورهای HER-2 منفی نشان دادند.

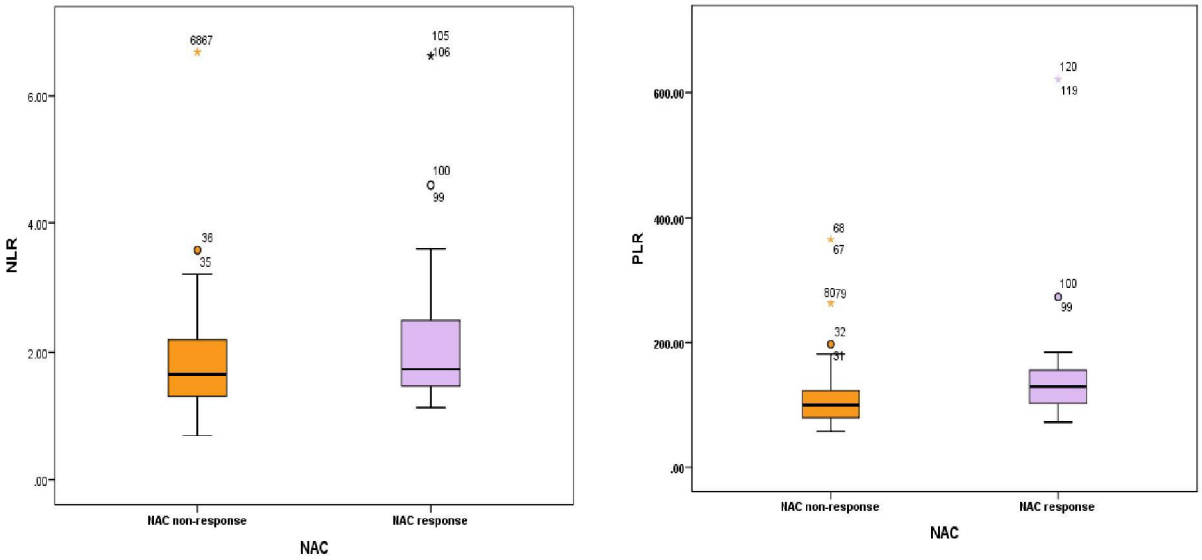
بین سن با پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) ارتباط معناداری مشاهده نشد (p >0.05). Ki67 در گروه پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) سطح بالاتری داشت ولی این ارتباط از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (p>0.05). از نظر گرید تومور، همه بیماران با پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) در درجه دو و سه بودند ولی این ارتباط از لحاظ آماری معنادار نبوده است (p>0.05). از نظر میزان cut off نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) ارتباط معناداری مشاهده شد (p=0.01)، به‌طوری که حدود ۴۷٪ گروه با نسبت پایین و ۵۳٪ گروه با نسبت بالا دارای پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) بودند. برعکس از نظر میزان cut off نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) ارتباط معناداری مشاهده نشد (p>0.05).

جدول ۱: خصوصیات پاتولوژیکی همه بیماران بر اساس پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC)

Characteristics	NAC		*P*-value
	Non-response (n = 86)	Response (n = 34)	
Age (mean, yr)	48.3 (13.3)	44.8 (10.5)	
< 50	54 (62.8%)	22 (64.7%)	0.84
>50	32 (37.2%)	12 (35.3%)	
Tumor size			0.99
T0	18 (20.9%)	34 (100)	
T1	32 (37.2%)	0	
T2	28 (32.6%)	0	
T3	4 (4.7%)	0	
T4	4 (4.7%)	0	
Nodule status			
N0	28 (32.6%)	34 (100)	0.99
N1	30 (34.9%)	0	
N2	14 (16.3%)	0	
N3	14 (16.3%)	0	
ER			0.04*
Positive	58 (67.4%)	16 (47.1%)	
Negative	28 (32.6%)	18 (52.9%)	
PR			0.01*
Positive	52 (60.5%)	12 (35.3%)	
Negative	34 (39.5%)	22 (64.7%)	
HER-2			0.002*
Positive	24 (27.9%)	20 (58.8%)	
Negative	62 (72.1%)	14 (41.2%)	
Ki67**			0.18
Low	4 (4.7%)	0	
Intermediate	4 (4.7%)	0	
High	78 (90.7)	34 (100)	
History of heart disease			0.54
Yes	8 (9.3%)	2 (5.9%)	
No	78 (90.7%)	32 (94.1%)	
Grade			
I	2 (2.3%)	0	0.86
II	50 (58.1%)	20 (58.8%)	
III	34 (35.9%)	14 (41.2%)	
NLR cut off satisfaction			
Low- ratio group	60 (69.8%)	22 (64.7%)	0.59
High-ratio group	26 (30.2%)	12 (35.3%)	
PLR cut off satisfaction			
Low- ratio group	68 (79.1%)	16 (47.1%)	0.01*
High-ratio group	18 (52.9%)	18 (52.9%)	

NAC = neoadjuvant chemotherapy; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor
****Ki67: low for < 10%, intermediate for 10–20, high for > 20% tumor cells.**
***The p-values with statistically significance**

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.33]



شکل ۱: آنالیز غیر پارامتریک NLR و PLR با پاسخ NAC

همانطور که در شکل ۱ ملاحظه می‌شود، در شکل (A) بین پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) ارتباط معناداری مشاهده نشد (p=0.24، یو مان-ویتنی). در شکل (B) بین پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) ارتباط معناداری مشاهده گردید (p=0.003، یو مان-ویتنی). جدول ۲ نشان می‌دهد که میزان cut-off برای نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ۲/۰۰۷ و برای نسبت پلاکت به لنفوسیت ۱۲۶/۹۸ بود. بر اساس میزان cut-off ذکر شده بیماران دارای نسبت نوتروفیل به لنفوسیت پایین (کمتر از ۲/۰۰۷) و نسبت پلاکت به لنفوسیت پایین (کمتر از ۱۲۶/۹۸) انتخاب شدند و با بیمارانی که چنین نسبت‌هایی را نداشتند (گروه با نسبت بالا) مورد مقایسه قرار گرفتند. نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد که بیماران دارای نسبت پلاکت به لنفوسیت پایین، ۸۴ بیمار و گروه با نسبت بالا شامل ۳۶ بیمار بودند. بین اندازه تومور با نسبت پلاکت به لنفوسیت ارتباط معنی‌داری مشاهده شد (p =0.01) به طوری که هر چقدر نسبت پلاکت به لنفوسیت بالاتر باشد اندازه تومور کاهش می‌یابد. ارتباط آماری معنی داری بین نسبت پلاکت به لنفوسیت با سن، وضعیت ندول، گرید تومور و Ki67 مشاهده نگردید (p>0.05). نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد که تعداد بیماران دارای نسبت نوتروفیل به لنفوسیت کم، ۸۲ بیمار و گروه با نسبت بالا شامل ۳۸ بیمار بوده است. ارتباط معناداری بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با سن، اندازه تومور، وضعیت ندول، گرید تومور و Ki67 در بیماران دارای سرطان پیشرفته غیر متاستاتیک مشاهده نشد (p>0.05). نتایج جدول ۴ نشان می‌دهد که آنالیز چند متغیره هیچگونه ارتباط معناداری بین میزان PGR، ER و HER2 با NLR و PLR نشان نداد. نتایج جدول ۵ نشان می‌دهد که در خطای آلفای ۵٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪) میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) در زیرگروه‌های مولکولار (Molecular subtypes) اختلاف معناداری ندارد (P-Value=0.164). همچنین نتایج حاصل از مطالعه حال حاضر نشان داد که در خطای آلفای ۵٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪) میانگین نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) در زیرگروه‌های مولکولار (Molecular subtypes) اختلاف معناداری ندارد (P-Value=0.368). جدول ۵ نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به تومورهای ER منفی، PR منفی و تومورهای HER-2 مثبت در تجزیه و تحلیل تک متغیره (به ترتیب، p= 0.04 و p= 0.01) پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) بهتری نشان دادند ولی HER-2 منفی پاسخ به شیمی‌درمانی نئوادجوانت (NAC) کمتری نشان داد (نسبت شانس [OR]، ۰/۲۷؛ ۹۵٪ CI، ۰/۱۲ - ۰/۶۲؛ p= 0.001).

جدول ۲: خصوصیات کلینیکی و پاتولوژیکی بیماران برحسب PLR cut off

Characteristics	High-ratio group (n = 36)	Low-ratio group (n = 84)	*p*-value
Age group			
< 50	26 (72.2%)	50 (59.5%)	0.18
>50	10 (27.8%)	34 (40.5%)	
Tumor size			
T0	22 (61.1%)	30 (35.7%)	0.01*
None T0 (T1, T2, T3, T4)	14 (38.9%)	54 (64.3%)	
Nodule status			
N0	24 (66.7%)	38 (45.2%)	
N1	6 (16.7%)	24 (28.6%)	0.15
N2	2 (5.6%)	12 (14.3%)	
N3	4 (11.1%)	10 (11.9%)	
Grade			
I	0	2 (2.4%)	0.14
II	26 (72.2%)	44 (52.4%)	
III	10 (27.8%)	38 (45.2%)	
Ki67**			
Low	0	4 (4.8%)	0.34
Intermediate	2 (5.6%)	2 (2.4%)	
High	34 (94.4%)	78 (92.9%)	

NAC = neoadjuvant chemotherapy; PLR =Platelet-lymphocyte Ratio

***The p-values with statistically significance**

Ki67: low for < 10%, intermediate for 10-20%, high for > 20% tumor cells**

جدول ۳: خصوصیات کلینیکی و پاتولوژیکی بیماران برحسب NLR cut off

Characteristics	High-ratio group (n = 38)	Low-ratio group (n = 82)	*p*-value
Age group			
< 50	28 (73.7%)	48 (58.5%)	0.11
>50	10 (26.3%)	34 (41.5%)	
Tumor size			
T0	14 (36.8%)	38 (46.3%)	
T1	10 (26.3%)	22 (26.8%)	0.33
T2	12 (31.6%)	16 (19.5%)	
T3	0	4 (4.9%)	
T4	2 (5.3%)	2 (2.4%)	
Nodule status			
N0	24 (63.2%)	38 (46.3%)	
N1	4 (10.5%)	26 (31.7%)	0.07
N2	6 (15.8%)	8 (9.8%)	
N3	4 (10.5%)	10 (12.2%)	
Grade			
I	0	2 (2.4%)	0.25
II	26 (68.4%)	44 (53.7%)	
III	12 (31.6%)	36 (43.9%)	
Ki67**			
Low	0	4 (4.9%)	0.34
Intermediate	2 (5.3%)	2 (2.4%)	
High	36 (94.7%)	76 (92.7%)	

NAC = neoadjuvant chemotherapy; NLR= Neutrophil-lymphocyte Ratio.

***The p-values with statistically significance.**

****Ki67: low for < 10%, intermediate for 10-20%, high for > 20% tumor cells.**

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.33]

جدول ۴: آنالیز چند متغیره NLR و PLR از نظر میزان ER، PR و HER2

variables	NLR		PLR	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Frist model				
ER				
Positive	0.65 (0.15-2.7)	0.56	2.9 (0.56-15.7)	0.2
Negative	1	-	1	
PR				
Positive	1.46 (0.36-5.8)	0.6	0.86 (0.16-4.5)	0.8
Negative	1	-	1	
HER-2				
Positive	1	0.9	1	0.71
Negative	1.02 (0.43-2.38)		1.17 (0.49-2.8)	
Second models				
ER				
Positive	0.65 (0.15-2.7)	0.56	2.9 (0.56-15.7)	0.2
Negative	1	-	1	
PR				
Positive	1.46 (0.36-5.8)	0.6	0.86 (0.16-4.5)	0.8
Negative	1	-	1	
HER-2				
Positive	0.97 (0.42-2.28)	0.96	0.85 (0.35-2.01)	0.71
Negative	1	-	1	
Third models				
ER				
Positive	1	0.6	1	0.19
Negative	1.5 (0.37-6.3)		0.33 (0.06-1.7)	
PR				
Positive	1.46 (0.36-5.8)	0.59	0.86 (0.16-4.5)	0.86
Negative	1		1	
HER-2				
Positive	0.97 (0.42-2.28)	0.96	0.85 (0.36-2.01)	0.71
Negative	1		1	
Forth models				
ER				
Positive	1	0.55	1	0.19
Negative	1.5 (0.37-6.3)		0.33 (0.06-1.7)	
PR				
Positive	1	0.59	1	0.86
Negative	0.68 (0.17-2.7)		1.15 (0.21-6.1)	
HER-2				
Positive	1	0.96	1	0.71
Negative	1.02(0.44-2.38)		1.17 (0.49-2.8)	

در تجزیه و تحلیل چند متغیره، گروه‌های نسبت بالا و HER-2 مثبت به‌عنوان عامل‌های پیشگویی‌کننده در دستیابی به پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) در نظر گرفته شدند. با توجه به تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک تک متغیره پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC)، گروه نسبت پایین پلاکت به لنفوسیت (PLR)، پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) کمتری نسبت به گروه با نسبت بالا نشان داد (نسبت شانس [OR]، ۰/۲۳؛ ۹۵٪ CI، ۰/۱۰ - ۰/۵۵؛ p = 0.001).

نتایج تجزیه و تحلیل چند متغیره ارتباط معناداری بین گروه نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) بالا و پاسخ بالاتر به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) را نشان داد (OR، ۰/۲۴؛ ۹۵٪ CI، ۰/۰۹ - ۰/۶۱؛ p= 0.003).

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3] [DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3]

جدول ۵: مقایسه میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) در زیرگروه‌های مولکولار (Molecular subtypes)

Ratio of neutrophils to lymphocytes					
Molecular subtypes	N	Mean±Sd	Median	IQR	P-Value
Luminal A	2	1.17±0.67	1.17	…	0.164
Luminal B	35	2.07±1.10	1.74	0.86	
Her2Enriched	13	2.29±1.47	1.85	1.05	
TN	10	1.56±0.55	1.47	0.73	
Platelet to lymphocyte ratio					
Molecular subtypes	N	Mean±Sd	Median	IQR	P-Value
Luminal A	2	87.97±45.42	87.97	…	0.368
Luminal B	35	119.28±64.92	100.00	49.29	
Her2Enriched	13	127.12±36.05	118.46	54.41	
TN	10	161.53±165.10	161.53	60.88	

جدول ۶: آنالیز یک متغیره و چند متغیره پاسخ NAC

Characteristics	NAC response			
	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age group				
< 50	1.1 (0.47-2.49)	0.84	-	-
>50	1	-	-	-
Tumor grade				
I & II	1	-	-	-
III	1.1 (0.48-2.4)	0.89	-	-
ER				
Positive	1	-	1	-
Negative	2.3 (1.04-5.2)	0.04*	0.55 (0.12-2.46)	0.43
PR				
Positive	1	-	1	-
Negative	2.8 (1.2-6.4)	0.01*	2.7 (0.62-12.2)	0.18
HER-2				
Positive	1	-	1	-
Negative	0.27(0.12-0.62)	0.002*	0.31 (0.12-0.78)	0.01*
Ki67**				
Low	-	-	-	-
Intermediate	-	-	-	-
High	-	-	-	-
NLR cut off satisfaction				
Low- ratio group	0.79(0.34-1.84)	0.59	-	-
High-ratio group	1	-	-	-
PLR cut off satisfaction				
Low- ratio group	0.23(0.10-0.55)	0.001	0.24 (0.09-0.61)	0.003*
High-ratio group	1	-	1	-

NAC = neoadjuvant chemotherapy; OR = odds ratio; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; HR = hormonal receptor; NLR = neutrophil-lymphocyte ratio; PLR = platelet-lymphocyte ratio.
**Ki67: low for < 10%, intermediate for 10–20, high for > 20% tumor cells.
*The p-values with statistically significance

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.33]

بحث

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان، در سراسر دنیا است (۳) لذا انتخاب رویکرد درمانی مناسب از جهت دستیابی به بالاترین پاسخ در مبتلایان به سرطان پستان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. ارتباط بین التهاب و بدخیمی نشان داد که شروع، پیشرفت و متاستاز تومور تحت تأثیر پاسخ التهابی سیستمیک میزبان و نیز ریز محیط تومور قرار می‌گیرد (۲۴). نوتروفیل‌ها به‌عنوان پارامترهای ایمنی و التهابی از طریق آزادسازی چندین واسطه التهابی همچون ماتریکس متالوپروتئیناز-۹، الاستاز نوتروفیل و اینترلوکین-۸ در تکثیر تومور و بروز متاستاز نقش دارند. علاوه‌براین، پلاکت‌ها آنژیوژنز تومور را از طریق آزادسازی فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) و متاستاز را از طریق چسبندگی به سلول‌های توموری و تسهیل متاستاز از جریان خون را افزایش می‌دهند و همچنین سلول‌های توموری را از پاسخ ایمنی ضدتوموری حفظ می‌کنند (۱۶،۲۳).

شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) یک مدل عالی برای ارزیابی فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده فراهم می‌کند (۲۵). اطلاعات درباره پاسخ هیستولوژیک متفاوت تومورهای سینه به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) محدود است. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که گروه با نسبت بالای پلاکت به لنفوسیت (PLR) به‌طور معناداری پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) بالاتری نسبت به گروه با نسبت پایین داشتند. علاوه بر این، آنالیز تک متغیره و چندمتغیره آشکار کرد که افزایش نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR)، شانس پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) را افزایش می‌دهد. همچنین، ارتباط معکوس و معناداری بین اندازه تومور بعد از درمان و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) مشاهده شد. براساس آنالیز تک متغیره، تومورهای ER منفی، PR منفی و HER2 مثبت پاسخ بهتری به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) نشان دادند.

نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) مارکرهای پیش‌آگهی مرتبط با پاسخ التهابی سیستمیک هستند و محیط ایمنی میزبان اثر زیادی روی این مارکرهای خونی دارد (۲۶). تحقیق حاضر نشان داد که نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) بر خلاف نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) پیش‌بینی‌کننده قابل اعتمادی برای پاسخ بهتر به شیمی‌درمانی نئوادجوانت (NAC) بود. کیم و همکاران در سال ۲۰۱۹، کارایی بالقوه نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) را در پیش‌بینی پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) شناسایی کردند و پتانسیل آنها را به‌عنوان ابزار غربالگری و همچنین نقش پیش‌آگهی قابل‌توجه در بیماران مبتلا به سرطان پستان کاندید دریافت شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) را نشان دادند (۱۳). ویبیسونو[1] و همکاران در سال ۲۰۲۰ رابطه بین نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) و پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) را در بیماران LABC[2] (سرطان پستان پیشرفته به‌طور موضعی) بررسی کردند. آنها بیان کردند که بیماران با نسبت کم نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) (≤150) پاسخ بهتری به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) نشان دادند (۲۷). بنابراین اختلاف بین این نتایج و یافته مطالعه حاضر می‌تواند به‌علت اثر بالقوه ژنتیک و تفاوت نژادی در جمعیت مورد مطالعه و جمعیت‌های کشورهای دیگر و همچنین اختلاف مقادیر cut off برای نسبت پلاکت به لنفوسیت باشد که با استفاده از روش‌های مشخصی تعیین می‌شود و همچنین عدم انجام آزمایشات در یک آزمایشگاه مرجع که می‌تواند با توجه به تفاوت نوع کیت‌ها و دقت دستگاه‌های مختلف در شمارش رده‌های خونی تأثیرگذار باشد.

در مطالعه حاضر، ما متوجه شدیم که اندازه تومور بعد از درمان به‌طور معکوسی با نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) مرتبط است به‌گونه‌ای که هر چه نسبت پلاکت به

[1] Wibisono
[2] Locally Advanced Breast Cancer

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.4.3.3]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.4.33]
۱۵(۴): ۳۳-۵۰

لنفوسیت (PLR) کمتر باشد اندازه تومور بعد از درمان کمتر تحت تأثیر شیمی درمانی نئوادجوانت قرار می‌گیرد. در مطالعه‌ای که کَنون[1] و همکاران در سال ۲۰۱۵ در تگزاس با هدف بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) به‌عنوان عوامل پیش‌آگهی پس از پرتودرمانی استریوتاکتیک برای سرطان ریه non-small cell در مراحل اولیه بر روی حجم نمونه ۱۴۹ بیمار انجام دادند به این نتیجه رسیدند که نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) به‌طور قابل‌توجهی با جنسیت و اندازه تومور مرتبط است (۲۸) که با یافته‌های حاصل از مطالعه حال حاضر مطابقت دارد. هم‌چنین نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) ممکن است به‌عنوان یک شاخص پیش آگهی برای نارسایی غیرموضعی پس از تابش استریوتاکتیک برای سرطان ریه در مراحل اولیه استفاده شود (۲۸)، که با نتایج این پژوهش همسو می‌باشد.

همچنین پژوهش حاضر نشان داد که بیماران با تومورهای ER منفی، PR منفی و HER2 مثبت پاسخ بهتری به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) نشان دادند. همسو با یافته‌های این پژوهش، کیم و همکاران در سال ۲۰۱۹ در آنالیز تک متغیره نشان دادند که بیماران با تومورهای ER، PR منفی و HER2 مثبت پاسخ بهتری به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) داشتند (۱۳)، خان[2] در سال ۲۰۱۳ بیان کردند که در بیماران سرطان پستان دارای تومورهای با وضعیت گیرنده هورمونی منفی در مقایسه با تومورهای ER و PR مثبت به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) بهتر پاسخ می‌دهند اما آنان هیچ ارتباطی بین میزان بیان HER2 و پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) نیافتند (۲۵). از محدودیت‌های پژوهش این است که مطالعه ما از یک استان انجام شده و شامل تعداد کمی از بیماران می‌باشد که ممکن است برای نشان دادن کل جمعیت مبتلا به سرطان پستان ناکافی باشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود محققان مطالعات بیشتری در رابطه با ارتباط بین نسبت نوتروفیل و پلاکت به لنفوسیت در خون محیطی برای تایید نتایج این پژوهش انجام دهند.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، پاسخ به درمان نئوادجوانت در جمعیت‌های با تومورهای مختلف متفاوت است. این مطالعه اهمیت نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) را در پیش‌بینی پاسخ به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) در بیماران سرطان پستان پیشرفته غیرمتاستاتیک نشان داد. نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) یک شاخص ارزان، به‌طور گسترده در دسترس و قابل تکرار است که از آن می‌توان برای یافتن بیماران با خطر بالا که ممکن است از درمان‌های ضد توموری کمتر سود ببرند، استفاده کرد. علاوه بر این، بیماران ER، PR منفی و HER2 مثبت پاسخ بهتری به شیمی درمانی نئوادجوانت (NAC) نشان دادند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تعارض منافعی در پژوهش حاضر و نگارش مقاله وجود ندارد و طرح پژوهشی فوق بدون هیچ منبع مالی از ارگان یا سازمانی انجام شده است.

تشکر و قدردانی

نتایج این مقاله حاصل از پایان نامه دستیاری تخصصی رشته رادیوانکولوژی مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان با شماره مصوب ۱۹۸۱۰۹ است. بنابراین نویسندگان از مسئولین کلیه بیمارستان‌های تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی کرمان که با محققین همکاری نمودند، کمال تشکر را دارند.

[1] Cannon
[2] Khan

References

1. HR FJ, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010; 127(12):2893-917.
2. Ghoncheh M, Mohammadian-Hafshejani A, Salehiniya H. Incidence and mortality of breast cancer and their relationship to development in Asia. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16(14):6081-7.
   doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.6081.
3. Abbasalizadeh S, Abbasalizadeh F, Sahaf F, Navaei N. Prevalence of breast cancer in north west of Tabriz. Iranian J Obstetr Gyn. 2002; 5: 54-7.
4. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. 2019; 321(3): 288-300.
   doi: 10.1001/jama.2018.19323.
5. Sharifi Nasab M, Yazdimoghaddam H, Mohaddess ST, Rakhshani MH. Correlations of Diabetes and the Risk Factors with the Survival of Breast Cancer Patients. Iranian Quarterly Journal of Breast Disease. 2022; 14(4): 31-44.
   Sharifian A, Pourhoseingholi MA, Emadedin M, Rostami Nejad M, Ashtari s, Hajizadeh N, et al. Burden of breast cancer in Iranian women is increasing. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015; 16(12):5049-52.
6. Ramezani R. Iranian Annual of National Cancer Registration Report 2009-2010. Center for Disease Control. 2012.
7. Nafissi N, Khayamzadeh M, Zeinali Z, Pazooki D, Hosseini M, Akbari ME. Epidemiology and histopathology of breast cancer in Iran versus other Middle Eastern countries. Middle East Journal of Cancer. 2018; 9(3):243-51.
8. Hajizadeh N. Incidence rate of breast cancer in iranian women, trend analysis from 2003 to 2009.
9. Dan J, Tan J, Huang J, Zhang X, Guo Y, Huang Y, 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):982-8.
10. Cuello-López J, Fidalgo-Zapata A, Lopez-Agudelo L, Vasquez-Trespalacios E. Platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive factor of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. PLoS One. 2018; 13(11):e0207224.
11. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, Noda S, Kawajiri H, Takashima T, et al. Platelet-lymphocyte ratio as a useful predictor of the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer. PloS one. 2016; 11(7):e0153459.
12. Kim HY, Kim TH, Yoon HK, Lee A. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in predicting neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer. Journal of Breast Cancer. 2019; 22(3):425-38.
13. Wei B, Yao M, Xing C, Wang W, Yao J, Hong Y, et al. The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. OncoTargets and therapy. 2016; 9:5567-75.
14. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, et al. Utility of pre-treatment neutrophil–lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. British journal of cancer. 2015; 113(1):150-8.
15. Bahgat T. Breast cancer prognostication with neutrophil–lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. Al-Azhar Assiut Medical Journal. 2017; 15(4):179.
16. Li MX, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. International journal of cancer. 2014; 134(10): 2403-13.
17. Chen N, Li W, Huang K, Yang W, Huang L, Cong T, et al. Increased platelet-lymphocyte ratio closely relates to inferior clinical features and worse long-term survival in both resected and metastatic colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of 24 studies. Oncotarget. 2017; 8(19):32356-69.
18. You J, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. Oncotarget. 2016; 7(18):25516.
19. Gu X, Gao X, Cui M, Xie M, Peng C, Bai Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer. Oncotarget. 2016; 7(31): 49878-87.
20. Gu X, Sun S, Gao XS, Xiong W, Qin S, Qi X, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: evidence from 3,430 patients. Scientific reports. 2016; 6(1): 23893.
21. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Research. 2017; 19(1):1-3.

22. Ramos-Esquivel A, Rodriguez-Porras L, Porras J. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in non-metastatic breast cancer patients from a Hispanic population. Breast disease. 2017; 37(1): 1-6.
23. Guo W, Lu X, Liu Q, Zhang T, Li P, Qiao W, 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 medicine. 2019; 8(9):4135-48.
24. KHAN U. Correlation between Neoadjuvant Chemotherapy Response and ER, PGR and Her-2 Expression in Breast Cancer. 2013; 7(3): 614-7.
25. Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, Matsushita D, Uchikado Y, Kita Y, et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. BMC cancer. 2019; 19(1):672.
26. Wibisono A, Christian IN, Adiputra PA. Hubungan antara Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) dan respon Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) CAF pada pasien Locally Advanced Breast Cancer. Intisari Sains Medis. 2020; 11(2): 647-51.
27. Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, Ahn C, Westover KD, Choy H, et al. Neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early-stage non–small-cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2015; 10(2): 280-5.