

نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به‌عنوان شاخص پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به سرطان سینه: مطالعه‌ای گذشته‌نگر در بیمارستان سیدالشهدا اصفهان

مهران شریفی اصفهانی^۱، لاله شریعتی^۱، مریم نصیریان^۱، سارا حاج هاشمی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به شیوع زیاد بیماری سرطان سینه، اهمیت تعیین پیش‌آگهی در برنامه‌ریزی درمان بیماران، نقش تأیید شده التهاب در بروز سرطان‌ها با وجود نتایج متفاوت در مطالعات قبلی و عدم وجود بررسی کافی، مطالعه با هدف ارزش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان سینه مراجعه‌کننده به بیمارستان سیدالشهدا شهر اصفهان انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه از نوع توصیفی-همبستگی بصورت مقطعی گذشته‌نگر بر روی ۲۱۹ بیمار مبتلا به سرطان سینه مراجعه‌کننده به بیمارستان سیدالشهدا از فروردین‌ماه سال ۱۳۹۵ تا فروردین‌ماه سال ۱۳۹۹ انجام شد. داده‌های موجود در پرونده‌ی بیماران از جمله نسبت شاخص‌های هموگرام اولیه، شاخص‌های دموگرافیک، stage بیماری در زمان تشخیص و بررسی معیارهای پاتولوژی و درصد میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به سرطان سینه استفاده شدند. داده‌ها با آزمون‌های t استودنت، Chi-square، تحلیل واریانس و کاپلان مایر تحلیل شدند.

یافته‌ها: طبق یافته‌های مطالعه، ارتباط زمان بقا با نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (Neutrophil to Lymphocyte Ratio) NLR از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0.01$) که با افزایش NLR زمان بقا کاهش یافت. همچنین ارتباط مرحله‌ی بیماری با NLR بیماران معنی‌دار بود ($P < 0.01$) که در مراحل بالاتر میانگین NLR نیز بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: نسبت نوتروفیل به لنفوسیت می‌تواند به‌عنوان یک معیار سودمند در پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان سینه مورد استفاده قرار گیرد. یافته‌های مطالعه برای متخصصین مربوط و حوزه‌ی سلامت قابل استفاده است.

واژگان کلیدی: سرطان سینه؛ نوتروفیل؛ لنفوسیت؛ پیش‌آگهی

ارجاع: شریفی اصفهانی مهران، شریعتی لاله، نصیریان مریم، حاج هاشمی سارا. **نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به‌عنوان شاخص پیش‌آگهی در بیماران**

مبتلا به سرطان سینه: مطالعه‌ای گذشته‌نگر در بیمارستان سیدالشهدا اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۲۴): ۸۴۶ – ۸۵۲

مقدمه

تکثیر بدون کنترل سلول‌ها در بدن، می‌تواند باعث انواع مختلف بیماری سرطان شود (۱) و دلیل اصلی مرگ در کشورهای توسعه‌یافته و دومین دلیل اصلی مرگ در کشورهای در حال توسعه است (۲). سرطان سینه، شایع‌ترین تومور بدخیم و عامل مهم مرگ ناشی از سرطان در زنان است که سالانه ۲/۱ میلیون زن را درگیر می‌کند (۳)، در ۵ تا ۷ درصد از زنان قبل از ۴۰ سالگی تشخیص داده می‌شود و بیشترین فراوانی در گروه سنی ۲۵ تا ۳۹ مشاهده شده است (۴). در زنان ایرانی نیز سرطان

سینه، شایع‌ترین سرطان است، ۲۴/۴ درصد از همه‌ی سرطان‌ها را به خود اختصاص می‌دهد و پنجمین علت شایع مرگ و میر مرتبط با سرطان می‌باشد (۵). با وجود پیشرفت در روش‌های تشخیصی و درمان این بیماری، عوامل متعددی هستند که در تعیین نتایج پیش‌آگهی و رفتار این تومور تأثیر دارند و می‌تواند بر انتخاب روش درمانی مناسب تأثیر داشته باشد.

امروزه برای تعیین پیش‌آگهی بیماران از مواردی همچون استیجینگ به روش TNM (سایز تومور، پاتولوژی تومور و متاستاز) بیان Ki67،

۱- دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه بیومواد، نانوتکنولوژی و مهندسی‌بافت، دانشکده‌ی فناوری‌های نوین علوم پزشکی، مرکز تحقیقات بیوسنسور، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: مهران شریفی اصفهانی؛ دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات پیشگیری از سرطان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
Email: m_sharif.86374@yahoo.com

به‌عنوان یکی از فاکتورهای پیش‌آگهی بد در بیماران مبتلا به سرطان‌های مختلف اثبات شده است (۲۴).

در مطالعات قبلی معنی‌داری بین NLR و استیجینگ بیماری نشان داده شده که با همزمان با افزایش NLR استیج بیماری نیز افزایش پیدا کرد (۲۶). برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که NLR با زمان بقای کوتاه مرتبط است (۲۷). در حالی که برخی دیگر نشان داده‌اند که NLR نمی‌تواند به عنوان یک عامل پیش‌آگهی‌دهنده مستقل برای سرطان سینه در نظر گرفته شود (۲۸). به منظور به دست آوردن یک نتیجه‌ی عینی یا توجه به شیوع زیاد بیماری سرطان سینه و اهمیت تعیین پیش‌آگهی در برنامه‌ریزی درمان بیماران، نقش ثابت شده التهاب در بروز سرطان‌ها، نتایج متفاوت در مطالعات قبلی و عدم وجود بررسی کافی مطالعه با هدف ارزش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان سینه مراجعه‌کننده به بیمارستان سیدالشهدا شهر اصفهان انجام شد.

روش‌ها

مطالعه از نوع توصیفی-همبستگی بصورت مقطعی بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به سرطان سینه مراجعه‌کننده به بیمارستان سیدالشهدا از فروردین‌ماه سال ۱۳۹۵ تا فروردین‌ماه سال ۱۳۹۹ انجام شد. داده‌های بیماران ثبت شده در سیستم سامانه‌ی بیماران بیمارستان سیدالشهدا با در نظر گرفتن و اعمال معیارهای ورود و خروج بیماران از مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. اطلاعات هر کدام از بیماران به صورت مجزا جهت ورود به مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. بیماران مبتلا به سرطان سینه در این مطالعه از نظر معیارهای ورود و خروج از مطالعه بررسی شده و وارد این مطالعه گردیدند. به این صورت که بیماران مبتلا به سرطان سینه با عدم وجود بیماری‌های زمینه‌ای و همراه، بیماری متاستاتیک، بیماری‌های به صورت عودکننده، لکوپنی به هر دلیلی بجز سرطان سینه و فاقد بیماری‌های مزمن التهابی یا عفونی وارد مطالعه شدند. داده‌های بیماران مبتلا به سرطان سینه از نظر نسبت شاخص‌های هموگرام اولیه (شمارش لکوسیت‌ها، شمارش لنفوسیت‌ها، شمارش پلاکت‌ها، مقدار هموگلوبین، RDW، هماتوکریت) شاخص‌های دموگرافیک (سن، جنس) همچنین stage بیماری در زمان تشخیص و بررسی معیارهای پاتولوژی و درصد میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به سرطان سینه مورد استفاده قرار گرفتند. حجم نمونه با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد که ضریب اطمینان ۹۵ درصد و خطای ۶ درصد لحاظ شد. همچنین با توجه به اینکه بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان پستان در حدود ۷۵ درصد است، درصد مرگ در مبتلایان ۲۵ درصد لحاظ شد. که در نهایت حجم نمونه برابر با ۲۰۰ نفر برآورد شد. در طی بررسی ۲۱۹ بیمار وارد مطالعه شدند.

وضعیت گیرنده‌ها (گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و گیرنده‌ی HER2) و زیرگروه‌های مولکولی استفاده می‌شود (۶-۸). اگرچه لازمه‌ی استخراج بیشتر این فاکتورهای تشخیصی، انجام نمونه‌برداری‌های تهاجمی و استفاده از روش‌های مولکولی گران‌قیمت است، با این وجود صحت تعیین پیش‌آگهی با این روش‌ها نیز رضایت‌بخش نیست (۹). در این خصوص یافته‌های مطالعات قبلی نشان داده‌اند که پاسخ‌های التهابی در رشد و پیشرفت انواع سرطان از جمله سرطان سینه نقش دارد (۱۰-۱۲). فاکتورهای التهابی مرتبط با سرطان به تکثیر و بقای سلول‌های بدخیم، رگ‌زایی و متاستاز سرطان سینه کمک می‌کند (۱۳). سلول‌های ملتهب منبعی برای گونه‌های فعال اکسیژن و واسطه‌های فعال نیتروژن هستند که می‌تواند سبب آسیب به DNA و ناپایداری ماده ژنتیکی و به دنبال آن شروع سرطان شوند (۱۴)، یا حتی می‌تواند با سیستم‌های ترمیم‌کننده DNA تداخل نمایند (۱۵). در پاسخ‌های التهابی شدید، پاسخ ایمنی تطبیقی ضعیف‌تر می‌شود و سبب ایجاد عدم تعادل در پاسخ ایمنی و سرطان بدخیم می‌شود و حتی پاسخ به عوامل شیمی‌درمانی را تغییر می‌دهد. التهاب، ساخت فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌هایی را افزایش می‌دهد که می‌تواند یک فنوتیپ شبیه سلول‌های بنیادی را تبدیل به پیش‌ساز توموری کند. التهاب همچنین باعث تنظیم افزایشی فاکتورهای رگ‌سازی (که به عنوان تبدیل آنژیوژنیک شناخته می‌شود) می‌گردد که سبب رشد و پیشرفت تومور است (۱۲، ۱۷).

همچنین تحقیقات بر روی نوتروفیل‌ها نشان داده است که نوتروفیل‌ها در تسهیل رشد تومور و همچنین در پیشرفت متاستاز سرطان‌ها نقش دارند (۱۸، ۱۹). تولدایی آن‌ها در ترشح پروتئازها، مخصوصاً متالوپروتئازهای ماتریکس به نفع تهاجم تومور است. نوتروفیل‌ها همچنین با توجه به توانایی در فعال کردن مبدل سیگنال و فعال‌کننده‌های رونویسی ۳ (STAT3) و همچنین پیشبرد نوآنژیوژنز، منجر به پیشروی تومور می‌شوند (۲۰).

در مطالعات اخیر نقش TILها (Tumor infiltrating lymphocytes) بخصوص در سرطان سینه نیز مورد مطالعه قرار گرفته است (۲۱). TILها جمعیت انتخاب شده‌ای از Tcellها هستند که واکنش ایمنولوژیک خاصی علیه سلول‌های تومور نشان می‌دهند. شمارش تعداد کم TILها می‌تواند سبب پاسخ کمتری به شیمی‌درمانی نوآدجوانت را سبب شود (۲۲). همچنین می‌تواند با پیش‌آگهی ضعیف‌تر در ارتباط باشد (۲۳). بیومارکرهایی مانند تعداد نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و (Neutrophil to lymphocyte ratio) NLR به عنوان عوامل پیش‌آگهی‌دهنده برای انواع سرطان‌ها پیشنهاد شده است (۲۴)، وجود مقادیر بالای NLR (نسبت نوتروفیل به لنفوسیت) در خون محیطی که یکی از نشانگرهای التهاب سیستمیک در بدن می‌باشد

جدول ۱. آماره‌های توصیفی (میانگین و انحراف معیار) متغیرهای مورد مطالعه

متغیرها	انحراف معیار	میانگین
RBC	۰/۵۶	۴/۳۹
WBC	۱/۷۳	۶/۵۷
NEUTR %	۹/۰۸	۶۱/۰۹
MONO%	۲/۶۱	۵/۴۹
EOSIN%	۰/۸۵	۱/۲۹
BASO%	۰/۳۲	۰/۵۶
LUC%	۱/۱۴	۱/۸۶
LYMPH%	۸/۶۴	۲۸/۸۵
PLT	۷۸/۲۷	۲۴۲/۹۳
HB	۱/۲۷	۱۲/۴۷
HCT	۴/۱۷	۳۷/۳۴
RDW	۲/۷۰	۱۳/۹۹
سن تشخیص	۱۱/۸۲	۵۳/۵۵
Ki67	۲۲/۶۵	۳۹/۵۰
NLR	۱/۳۲	۲/۵۱
زمان بقا	۵۰۷/۳۵	۱۱۶۷/۷۶

جدول ۲. آماره‌های توصیفی (فراوانی و درصد) متغیرهای مورد مطالعه

متغیرها	درصد	تعداد
استروژن منفی	۴۷/۹	۱۰۱
استروژن مثبت	۵۲/۱	۱۱۰
پروژسترون منفی	۴۶	۹۷
پروژسترون مثبت	۵۴	۱۱۴
Her2 منفی	۶۷/۳	۱۴۲
Her2 مثبت	۳۲/۷	۶۹
IDC مورفولوژی	۹۶/۷	۲۰۴
ILC	۳/۳	۷
T stage ۱	۶۰/۲	۱۲۷
T stage ۲	۲۸/۴	۶۰
T stage ۳	۱۱/۴	۲۴
N stage ۰	۴۷/۹	۱۰۱
N stage ۱	۳۱/۳	۶۶
N stage ۲	۱۳/۳	۲۸
N stage ۳	۷/۶	۱۶
M stage ۰	۱۰۰	۲۱۱
M stage 1a	۲۴/۶	۵۲
M stage 1b	۲/۸	۶
M stage 2a	۲۹/۹	۶۳
M stage 2b	۱۶/۱	۳۴
M stage 3a	۱۶/۱	۳۴
M stage 3c	۱۰/۴	۲۲
مرگ ۰	۷۹/۶	۱۶۸
مرگ ۱	۲۰/۴	۴۳

$$N = \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2(pq)}{d^2}$$

داده‌های جمع‌آوری شده پس از ثبت و بررسی اولیه وارد نسخه‌ی ۲۰ نرم‌افزار SPSS (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) گردید. به منظور توصیف و ارائه‌ی داده‌های کمی از میانگین، انحراف معیار، میانه، دامنه، دامنه میان چارگی و برای داده‌های کیفی از فراوانی و درصد فراوانی استفاده شد. نرم‌الیتی داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov بررسی گردید. به منظور مقایسه بین گروه‌ها بسته به هدف، از آزمون‌های تی دو نمونه‌ای مستقل، Chi-square و تحلیل واریانس استفاده شد و در صورت نرمال نبودن توزیع داده‌ها از معادل ناپارامتریک هر کدام استفاده گردید. برای محاسبه‌ی میزان بقا با استفاده از آزمون کاپلان مایر استفاده شد و همچنین برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها از آزمون log-rank استفاده شد. در تمام تحلیل‌ها سطح معنی‌داری ۵ درصد در نظر گرفته شد. کلیه ملاحظات اخلاقی در این مطالعه رعایت شد و بیماران با رضایت شخصی وارد مطالعه شدند. این مطالعه با کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1399.945 در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تایید گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۲۱۹ بیمار مبتلا به سرطان سینه مراجعه‌کننده به بیمارستان سیدالشهدا از فروردین‌ماه سال ۱۳۹۵ تا فروردین‌ماه ۱۳۹۹ با توجه به معیارهای ورود به مطالعه و با رضایت شخصی خود وارد مطالعه شدند. آماره‌های توصیفی متغیرهای مورد مطالعه در جدول‌های ۲ و ۳ آمده است.

طبق جدول ۱، میانگین سن تشخیصی بیماران $53/55 \pm 11/82$ سال و میانگین زمان بقای بیمارانی که فوت شدند $507/35 \pm 1167/76$ روز بوده است. میانگین NLR بیماران $1/32 \pm 2/51$ بود.

طبق یافته‌های جدول ۲، از بین ۲۱۱ بیمار مورد مطالعه، تعداد ۴۳ (۲۰/۴ درصد) بیمار فوت شدند. شایع‌ترین استیج در بین بیماران، استیج 2A (۲۹/۹ درصد) بوده است. در این مطالعه، سرطان‌های سینه از نوع IDC بیشترین شیوع را داشتند (۹۶/۸ درصد).

ارتباط استیج بیماری با NLR بیماران معنی‌دار بود که در استیج‌های بالاتر میانگین NLR نیز بیشتر بوده است. در جدول ۴ ارتباط بین استیج‌های مختلف بیماری و زمان بقا و در جدول ۵ ارتباط بین NLR و زمان بقا نشان داده شد.

طبق یافته‌های جدول ۴، ارتباط استیج بیماری با زمان بقای بیماران از لحاظ آماری معنی‌دار بود. در استیج‌های بالاتر میانگین زمان بقا کمتر است.

جدول ۳. مقایسه‌ی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت NLR بین سطوح مختلف استیج

مرحله	چارک سوم		چارک اول		NLR	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
1a	۲/۵۹	۰/۸۴	۱/۴۷	۱/۸۰	۲/۰۲	۰/۸۴
1b	۳/۳۴	۱/۰۳	۲/۱۰	۲/۷۵	۲/۶۵	۱/۰۳
2a	۲/۷۳	۱/۰۳	۱/۶۶	۲/۲۰	۲/۲۸	۱/۰۳
2b	۲/۹۹	۱/۴۲	۱/۶۷	۲/۳۲	۲/۶۴	۱/۴۲
3a	۳/۳۷	۱/۴۵	۲/۰۱	۲/۶۲	۲/۹۱	۱/۴۵
3c	۴/۹۷	۱/۹۷	۱/۸۲	۲/۵۶	۳/۵۰	۱/۹۷

P-value of Kruskal-Wallis test = ۰/۰۰۳

جدول ۴. ارتباط بین سطوح مختلف استیجها و زمان بقا

استیجها	چارک سوم		چارک اول		میانگین	
	SE	بر آورد	SE	بر آورد	SE	بر آورد
1a	۶/۵۷۳	۱۴۰۸	۱۵۱/۱۵۸	۱۸۰۶	۲۵۰/۸۵۷	۱۶۳۷
1b	.	۹۶۷
2a	۱۸۳/۸۴۸	۱۲۲۷	۲۴۳/۸۳۱	۱۴۳۰	۷۳/۰۴۵	۱۳۷۹
2b	۶۳۵/۰۳۰	۱۲۰۵	۴۷/۱۵۳	۱۵۵۴	۱۵۳/۴۴۲	۱۵۰۲
3a	۴۹/۴۸۳	۴۲۶	۸۰/۶۹۲	۱۵۱۳	۵۲۸/۱۷۰	۱۱۶۵
3c	۱۳۰/۴۲۲	۴۶۱	۱۳۰/۲۸۶	۸۱۲	۱۱۱/۴۷۰	۵۹۸
Overall	۲۱۹/۷۴۳	۷۰۹	۶۷/۱۶۱	۱۵۹۰	۱۱۶/۶۷۸	۱۳۷۹

P-value of Log-Rank test = 0.035

در این مطالعه ارتباط زمان بقا با NLR از نظر آماری معنی دار بود که با افزایش NLR زمان بقا کاهش می‌یافت. در مطالعه‌ی مروری Ethier و همکاران نیز با عنوان نقش NLR در تعیین پیش‌آگهی در بیماران سرطان سینه، با بررسی ۱۵ مطالعه و مجموع داده‌های ۸۵۶۳ بیمار، بین NLR بالا و Overall survival و Disease free survival پایین رابطه‌ی معنی داری یافت شد (۲۷) که همراستا با یافته‌های این مطالعه بود. مطالعه‌ی Faria و همکاران، توصیه به استفاده از NLR به عنوان یک فاکتور در تعیین پیش‌آگهی پیش از درمان جراحی و دارویی کرده است (۲۸).

مطالعه‌ی مروری Corbeau و همکاران، NLR را به عنوان یک فاکتور قبل اعتماد در تعیین پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان سینه لوکالیزه و تحت درمان با شیمی‌درمانی ادجوانت نشان داد (۲۹) که این نتایج هم راستا با نتایج مطالعه‌ی حاضر بود. یک مطالعه‌ی مروری که توسط Liu و همکاران انجام شد NLR بالا را با پیش‌آگهی ضعیف‌تر بیماران در ارتباط دانست (۳۰).

در این مطالعه به نظر می‌رسد که ارزش NLR در تعیین پیش‌آگهی بیماران سرطان سینه نسبت به تغییر در تعداد نوتروفیل و لنفوسیت‌ها به تنهایی بیشتری باشد به این دلیل که مجموعه‌ای از عوامل مختلف هستند که به صورت سینرژیست می‌توانند سبب افزایش تعداد نوتروفیل‌ها و کاهش تعداد لنفوسیت‌ها شوند. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به

طبق یافته‌های جدول ۵، ارتباط زمان بقا با نسبت نوتروفیل به لنفوسیت NLR از نظر آماری معنی دار بود که با افزایش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت NLR زمان بقا کاهش یافت.

جدول ۵. ارتباط بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت NLR و زمان بقا در

بیماران مبتلا به سرطان سینه

ضرب همبستگی Spearman	-۰/۵۷۱
معنی داری	۰/۰۰۱ <
تعداد	۴۳

بحث

طبق یافته‌های این مطالعه، بین استیج بیماری و همچنین زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان سینه با نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) ارتباط معنی دار وجود داشت که هم به افزایش تعداد نوتروفیل و هم کاهش تعداد لنفوسیت‌ها ارتباط داشت. نتایج مشابه این دستاورد در مطالعات قبلی از جمله مطالعه‌ی Elyasinia و همکاران با عنوان NLR در مراحل مختلف سرطان سینه در بیمارستان امام دانشگاه علوم پزشکی تهران، با جامعه‌ی آماری ۱۹۵ بیمار نیز رابطه‌ی معنی داری بین NLR و استیجینگ بیماری یافت شد. با افزایش NLR استیج بیماری نیز افزایش پیدا می‌کرد (۲۶).

اولیه‌ی پیش‌آگهی بیماران استفاده کرد. استفاده از NLR جهت تصمیم‌گیری‌های پزشکی برای بیمار، علاوه بر صرفه اقتصادی موجب صرفه‌جویی در وقت و عدم تحمل تست‌های تهاجمی می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکترا رشته‌ی پزشکی با کد ۳۹۹۸۳۸ می‌باشد که در دانشگاه دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات دانشگاه علوم پزشکی تقدیر و تشکر می‌شود.

گذشته‌نگر بودن آن و عدم امکان بررسی بعضی از متغیرهای دموگرافیک و آزمایشگاهی همانند اندازه تومور و مدت درمان، اندازه‌گیری سیتوکین‌ها و مارکرهای التهابی اشاره کرد. ولی نتایج این مطالعه نشان داد که با شمارش کامل سلول‌های خونی و مشخص نمودن NLR به عنوان یک پیش‌آگهی‌دهنده می‌توان برای نوع و مدت درمان استفاده نمود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه در راستای ارتباط بین NLR و زمان بقا و همچنین ارتباط NLR و استیج بیماری، مشخص است که می‌توان از NLR بعنوان یک فاکتور ارزان قیمت سریع و در دسترس برای تعیین

References

- Amori N, Aghajani M, Asgarian FS, Jazayeri M. Epidemiology and trend of common cancers in Iran (2004-2008). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26(5).
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 87-108.
- Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol* 2022; 95(1130): 20211033.
- Thomas A, Rhoads A, Pinkerton E, Schroeder MC, Conway KM, Hundley WG, et al. Incidence and Survival Among Young Women With Stage I-III Breast Cancer: SEER 2000-2015. *JNCI Cancer Spectr* 2019; 3(3): pkz040.
- Taghavi A, Fazeli Z, Vahedi M, Baghestani AR, Pourhoseingholi A, Barzegar F, et al. Increased trend of breast cancer mortality in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(1): 367-70.
- Martincich L, Deantoni V, Bertotto I, Redana S, Kubatzki F, Sarotto I, et al. Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. *Eur Radiol* 2012; 22(7): 1519-28.
- Tyagi NK, Dhesy-Thind S. Clinical practice guidelines in breast cancer. *Curr Oncol* 2018; 25(Suppl 1): S151-S60.
- Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014; 32(13): 1365-83.
- Hadad SM, Jordan LB, Roy PG, Purdie CA, Iwamoto T, Pusztai L, et al. A prospective comparison of ER, PR, Ki67 and gene expression in paired sequential core biopsies of primary, untreated breast cancer. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 745.
- Engström MJ, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen OA, et al. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(3): 463-73.
- Fernandes JV, Cobucci RN, Jatobá CA, Fernandes TA, de Azevedo JW, de Araújo JM. The role of the mediators of inflammation in cancer development. *Pathol Oncol Res* 2015; 21(3): 527-34.
- Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30(7): 1073-81.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 436-44.
- Deshmukh SK, Srivastava SK, Poosarla T, Dyess DL, Holliday NP, Singh AP, et al. Inflammation, immunosuppressive microenvironment and breast cancer: opportunities for cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med* 2019; 7(20): 593.
- Aziz K, Nowsheen S, Pantelias G, Iliakis G, Gorgoulis VG, Georgakilas AG. Targeting DNA damage and repair: embracing the pharmacological era for successful cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2012; 133(3): 334-50.
- Greten FR, Grivnenkov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity* 2019; 51(1): 27-41.
- Sadri Nahand J, Moghoofei M, Salmaninejad A, Bahmanpour Z, Karimzadeh M, Nasiri M, et al. Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: A review. *Int J Cancer* 2020; 146(2): 305-20.
- Gupta SC, Kim JH, Prasad S, Aggarwal BB. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(3): 405-34.
- Swierczak A, Mouchemore KA, Hamilton JA, Anderson RL. Neutrophils: important contributors to tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34(4): 735-51.
- Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer* 2016; 16(7): 431-46.
- Ou Q, Cheng J, Zhang L, Wang H, Wang W, Ma Y. The prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: Deleterious or advantageous? *Tumour Biol* 2017; 39(6): 1010428317706214.

22. Ravelli A, Roviello G, Cretella D, Cavazzoni A, Biondi A, Cappelletti MR, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and breast cancer: Beyond the prognostic and predictive utility. *Tumour Biol* 2017; 39(4): 1010428317695023.
23. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 105-13.
24. Cortazar P, Geyer CE, Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(5): 1441-6.
25. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88(1): 218-30.
26. Elyasinia F, Keramati MR, Ahmadi F, Rezaei S, Ashouri M, Parsaei R, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer. *Acta Med Iran* 2017; 55(4): 228-32.
27. 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 Res* 2017; 19(1): 2.
28. Faria SS, Fernandes PC, Jr., Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience* 2016; 10: 702.
29. 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.
30. Liu X, Qu JK, Zhang J, Yan Y, Zhao XX, Wang JZ, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(45): e8101.

The Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Indicator in Patients with Breast Cancer: A Retrospective Study at Seyed Al-Shohada Hospital, Isfahan

Mehran Sharifi Isfahani¹, Laleh Shariati², Maryam Nasirian³, Sara Hajhashemi⁴

Original Article

Abstract

Background: Considering the high prevalence of breast cancer, the importance of determining the prognosis in planning the treatment of patients, the confirmed role of inflammation in the occurrence of cancers despite different results in previous studies and the lack of sufficient investigation, a study aimed to determine the value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis of patients with breast cancer referred to Seyed al-Shohada Hospital in Isfahan.

Methods: This retrospective cross-sectional study was conducted on 219 breast cancer patients referred to Seyed al-Shohada Hospital from April 2016 to April 2020. The data available in the patients' files, such as the ratio of initial hemogram indicators, demographic indicators, disease stage at diagnosis, pathological criteria, and mortality rate of patients with breast cancer, were used. Data were analyzed using Student's t-test, Chi-square, analysis of variance, and the Kaplan-Meier method.

Findings: The findings of the study showed a statistically significant relationship between survival time and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) ($P < 0.01$), where increased NLR was associated with decreased survival time. Also, the relationship between the disease stage and the patients' NLR was significant, and the average NLR was higher in higher stages.

Conclusion: The neutrophil-to-lymphocyte ratio can be used as a useful prognostic marker in patients with breast cancer. The findings of the study can be used for related professionals and in the field of health.

Keywords: Breast Cancer; Neutrophil; Lymphocyte; Prognosis

Citation: Sharifi Isfahani M, Shariati L, Nasirian M, Hajhashemi S. **The Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Indicator in Patients with Breast Cancer: A Retrospective Study at Seyed Al-Shohada Hospital, Isfahan.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(824): 846 - 52.

1- Associate, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Cancer Prevention Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant, Department of Biomaterials, Nanotechnology and Tissue Engineering, School of Advanced Medical Technology, Biosensor Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mehran Sharifi Isfahani, Associate, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Cancer Prevention Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: m_sharif.86374@yahoo.com