

بررسی ارتباط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک Cd8 و سایر مشخصات بالینی و آسیب‌شناسی با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان

سیمین همتی^۱، میترا حیدرپور^۲، آوات فیضی^۳، فاطمه ابوطالبیان^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تعامل سیستم ایمنی با سلول‌های تومورال، می‌تواند عنصر مهمی در تعیین رفتار تومور و در نتیجه طول عمر بیمار باشد. در این مطالعه، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8 به عنوان یک عامل پیش‌آگهی دهنده در مقایسه با سایر ویژگی‌های تومور در ارتباط با بقا و مرگ و میر بیماران سرطان پستان ارزیابی شدند.

روش‌ها: نمونه‌های پاتولوژی ۵۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان انتخاب شد. لنفوسیت‌های CD8 به روش ایمونوهیستوشیمی (Immunohistochemistry یا IHC) رنگ‌آمیزی و به صورت نیمه کمی شمارش شدند. خصوصیات بالینی و آسیب‌شناسی شامل مرحله (Stage)، درجه (Grade)، درگیری غدد لنفاوی، نوع تومور، تهاجم لنفوواسکولار، متاستاز، عود، نشانگرهای (ER) Estrogen receptor، Progesterone receptor (PR)، Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) و Ki67، سابقه‌ی خانوادگی، مرگ و میر و بقای کلی بیماران ارزیابی و ثبت گردید.

یافته‌ها: بین وجود CD8 با مرگ و میر ($P = 0/050$) و بقای کلی بیماران ($P = 0/090$)، رابطه‌ی آماری معنی‌داری دیده نشد. در بین ویژگی‌های تومور، مرحله ($P = 0/020$)، درگیری غدد لنفاوی ($P = 0/020$)، نشانگر Ki67 ($P = 0/045$)، متاستاز ($P < 0/001$) و عود ($P = 0/008$) با میزان مرگ و میر ارتباط معنی‌داری داشت. بقای کلی بیماران با مرحله ($P = 0/009$)، درگیری غدد لنفاوی ($P = 0/003$)، متاستاز ($P = 0/020$)، نبود نشانگر PR ($P = 0/020$) و نشانگر Ki67 ($P = 0/010$) در ارتباط بود.

نتیجه‌گیری: با وجود مطرح شدن CD8 به عنوان یک عامل پیش‌گویی کننده‌ی بقا در برخی مطالعات، چنین ارتباطی در مطالعه‌ی حاضر دیده نشد. جهت ارزیابی ارتباط سیستم ایمنی با مرگ و میر و بقا، مطالعات با نمونه‌ی بیشتر و بررسی هم‌زمان چندین رده‌ی سلول ایمنی پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، لنفوسیت CD8، T، پیش‌آگهی

ارجاع: همتی سیمین، حیدرپور میترا، فیضی آوات، ابوطالبیان فاطمه. بررسی ارتباط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک Cd8 و سایر مشخصات بالینی و

آسیب‌شناسی با بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۸): ۱۳۱۴-۱۳۰۹

مقدمه

به ماهیت هیستوپاتولوژیک یا مولکولی خود تومور هستند، شناخته شده‌اند و در بالین استفاده می‌شوند. از جمله نشانگرهای مولکولی، می‌توان نشانگرهای هورمونی (Progesterone receptor یا PR و Estrogen receptor یا ER)، Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) و Ki67 مربوط به تکثیر سلولی را نام برد. نشانگرهای پاتولوژیک مرحله‌ی بیماری (Node, Tumour) و Metastasis یا TNM stage)، درجه (Grade)، درگیری غدد لنفاوی و تهاجم عروقی نیز در مطالعات بسیاری به عنوان نشانگرهای

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان با نرخ بروز حدود ۱/۶ میلیون مورد سالانه و دومین علت شایع مرگ در بین زنان در کل دنیا می‌باشد (۱). تا کنون تلاش‌های زیادی برای بهبود میزان بقای بیماران با تشخیص زودهنگام بیماری و درمان‌های اختصاصی هدفمند انجام شده است. محدودیت‌های روش‌های درمانی، باعث شده است تلاش‌ها برای پیدا کردن نشانگرهای پیش‌آگهی دهنده جهت درمان اختصاصی دوچندان شود. تا کنون تعداد زیادی عوامل پیش‌آگهی دهنده که همگی مربوط

۱- استادیار، گروه رادیوتراپی انکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

۴- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

وضعیت عود و متاستاز با بررسی پرونده‌های درمانی و همچنین، تماس با بیماران تعیین شد. میزان مرگ و میر از طریق سازمان ثبت احوال مشخص و سپس، بقای کلی بیماران محاسبه گردید.

روش اجرا و ارزیابی CD8. تمام نمونه‌ها در فرمالین تثبیت و در پارافین بلوک‌گیری شده بودند. از بلوک حاوی بافت تومورال مناسب، برش‌های بافتی به ضخامت ۵-۴ میکرومتر تهیه و رنگ‌آمیزی Immunohistochemistry (IHC) با آنتی‌بادهای CD8 (DAKO, Clone C8/144B, Lot: 20029981) انجام شد. در نهایت، نمونه‌ها با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. لام‌های تهیه شده توسط پاتولوژیست، بدون اطلاع از داده‌های بیماران و با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند. در هر نمونه، فیلد دارای بیشترین تجمع CD8 انتخاب و به شیوه‌ی نیمه‌کمی بر اساس تراکم لنفوسیت‌ها در یکی از سه دسته‌ی ۱+ (تجمع کم)، ۲+ (تجمع متوسط) و ۳+ (تجمع زیاد) قرار گرفتند.

آنالیز آماری: متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و میانه (کمیانه-بیشینه) و متغیرهای کیفی به صورت تعداد (درصد) بیان شده‌اند. آزمون‌های Independent t و ANOVA برای مقایسه‌ی متغیرهای کمی و آزمون χ^2 برای متغیرهای کیفی بین گروه‌ها استفاده شد. از روش Kaplan-Meier و رگرسیون COX و آزمون Log-Rank برای بررسی ارتباط متغیرهای پیش‌گویی کننده با بقا و مرگ و میر بیماران استفاده گردید. تمامی داده‌های بیماران با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد آنالیز قرار گرفت. مقادیر $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۵۲ بیمار شامل یک مرد (۱/۹ درصد) و ۵۱ زن (۹۸/۱ درصد) وارد مطالعه شدند. ۱۲ بیمار (۳۰/۸ درصد) سابقه‌ی خانوادگی مثبت داشتند. میانگین سنی بیماران ۵۲/۴ سال (با دامنه‌ی ۳۳-۷۳ سال) بود. متوسط دوره‌ی پی‌گیری بیماران بعد از تشخیص ۲۲/۶ ماه (۴-۴۷ ماه) بود که طی این دوره‌ی زمانی، ۸ نفر (۱۵/۴ درصد) دچار متاستاز و ۵ نفر (۹/۶ درصد) دچار عود بیماری شدند و ۸ بیمار (۱۵/۴ درصد) به علت سرطان فوت کردند. میانگین اندازه‌ی تومور در بیماران مورد مطالعه، ۳/۹۹ سانتی‌متر با دامنه‌ی (۱۵-۰/۵ سانتی‌متر) بود. بررسی بافت تومور بر اساس ارتشاح لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک CD8 نشان داد که بیشتر نمونه‌ها (۲۲ مورد معادل ۴۲/۳ درصد) لنفوسیت‌های CD8 با تراکم بالا (۳+) داشتند، ۱۹ مورد (۳۶/۵ درصد) لنفوسیت‌های CD8 با تراکم پایین (+) و سایر نمونه‌ها، لنفوسیت‌های CD8 با تراکم ۲+ داشتند.

پیش‌آگهی دهنده یاد شده‌اند (۵-۲). علاوه بر عوامل مربوط به ماهیت تومور که در پیش‌آگهی بیماران مؤثرند، واکنش ایمنی میزبان به تومور، می‌تواند عنصر مهمی در تعیین رفتار تومور و میزان پاسخ به درمان باشد. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که پیشرفت سرطان تحت تأثیر سیستم ایمنی میزبان قرار دارد (۶). در بین این مطالعات، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک به عنوان جزء اصلی سیستم ایمنی اکتسابی به عنوان یک عامل پیش‌آگهی دهنده‌ی بالقوه معرفی شده‌اند. این سلول‌ها، با ارایه‌ی پپتیدهای آنتی‌ژن تومورال روی سطح خود، به تحریک ایمنی سلولی و تهاجم سلول‌های ایمنی به تومور کمک می‌کند. این سلول‌ها، همچنین با تولید اینترفرون گاما، باعث سیتواستاز و توقف رشد تومور می‌شوند (۷). بنابراین، استفاده‌ی بالینی هدفمند از این نشانگر زیستی در انتخاب درمان مناسب برای بیماران، می‌تواند بهبود نتیجه‌ی درمانی برای بیماران با خطر مرگ و میر بالا و کاهش عوارض درمان برای بیماران با خطر پایین را در پی داشته باشد، درمان را هدفمند کند و میزان بقا (Survival) و کیفیت زندگی را افزایش دهد (۸).

سرطان پستان به علت شیوع بالا و قابل درمان بودن به طور مکرر از نظر ارتباط نشانگرهای ایمنولوژیک با پیش‌آگهی تحت بررسی قرار گرفته است (۷). با وجود شواهد فراوان به نفع اهمیت پاسخ سیستم ایمنی در پیش‌گویی رفتار تومور، هنوز این نشانگرها برای استفاده در بالین انتخاب نشده‌اند که علت آن، می‌تواند تفاوت قابل ملاحظه‌ی مطالعات در نشانگر زیستی مورد مطالعه، مرحله‌ی بیماری، وجود یا فقدان اطلاعات در مورد درمان انجام شده، کیفیت درمان و تفاوت جمعیت تحت مطالعه باشد (۹).

بنابراین، در این مطالعه سعی شد لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8 به عنوان بخشی از سیستم ایمنی، در کنار سایر ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک تومور بررسی شود و از نظر اهمیت و قدرت پیش‌آگهی برای مرگ و میر و بقای بیماران مبتلا به سرطان سینه مورد ارزیابی قرار گیرد.

روش‌ها

طراحی مطالعه و بیماران: این مطالعه‌ی گذشته‌نگر، بر روی ۵۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان که به روش بیوپسی و پاتولوژی طی سال‌های ۹۵-۱۳۹۰ تشخیص داده شدند و در بیمارستان الزهرای (س) شهر اصفهان تحت جراحی ماستکتومی قرار گرفته بودند، انجام شد. بیماران با تشخیص سرطان پستان اولیه وارد مطالعه شدند و بیماران که قبل از جراحی تحت درمان قرار گرفته بودند، از مطالعه حذف شدند. پارامترهای بالینی و آسیب‌شناسی شامل سن، جنس، نوع تومور، اندازه‌ی تومور، درگیری غدد لنفاوی، مرحله، درجه، تهاجم عروقی، نشانگرهای ER، PR، HER2 و Ki67 و سابقه‌ی خانوادگی از پرونده استخراج گردید.

طبق نتایج آنالیز، بین CD8 با مرگ و میر بیماران اختلاف آماری معنی‌داری دیده نشد ($P = 0/050$). در بین متغیرها، به ترتیب میان مرگ و میر با متاستاز ($P < 0/001$)، عود ($P = 0/008$)، درگیری غدد لنفاوی ($P = 0/020$) و مرحله‌ی بیماری ($P = 0/020$) ارتباط مستقیمی دیده شد. سایر متغیرها با مرگ و میر ارتباط معنی‌داری نداشتند.

بین CD8 و بقای کلی بیماران، ارتباط آماری معنی‌داری دیده نشد ($P = 0/090$). در میان متغیرهای بالینی و آسیب‌شناسی، به ترتیب درگیری غدد لنفاوی ($P = 0/003$)، مرحله‌ی بیماری ($P = 0/009$)، Ki67 ($P = 0/010$)، متاستاز ($P = 0/020$) و PR ($P = 0/020$) با بقای کلی بیماران در ارتباط بود. سایر متغیرها و بقای کلی بیماران ارتباط معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

سرطان در بیشتر بیماران (۳۸ مورد معادل ۷۳/۱ درصد) از نوع Invasive ductal carcinoma (IDC) بود.

از ۵۲ بیمار مطالعه شده، ۱۶ نفر (۳۰/۸ درصد) درگیری غدد لنفاوی نداشتند. در بین بیماران با درگیری غدد لنفاوی، بیشترین فراوانی (۱۶ مورد معادل ۳۰/۸ درصد) مربوط به N1 بود. در میان بیماران مورد مطالعه، فراوانی مرحله‌ی III (۲۴ بیمار معادل ۴۶/۱ درصد) از سایر مراحل بالاتر بود و از نظر درجه، ۲۷ بیمار (۵۱/۹ درصد) G2 بودند. در ۴۳ نفر (۸۲/۷ درصد) از بیماران، تهاجم لنفوواسکولار مشاهده شد. ۱۴ نفر (۲۶/۹ درصد) از نظر ER و ۱۷ نفر (۳۲/۷ درصد) از نظر PR و ۱۵ نفر (۲۸/۸ درصد) از نظر HER2 منفی بودند. میانگین Ki67 در بیماران ۳۳/۰ درصد بود.

جدول ۱. مشخصات بالینی و آسیب‌شناسی و ارتباط آن‌ها با مرگ و میر و بقای کلی بیماران

مقدار P (بقا)	مقدار P (مرگ)	تعداد (درصد)	مشخصات بالینی و آسیب‌شناسی	مقدار P (بقا)	مقدار P (مرگ)	تعداد (درصد)	مشخصات بالینی و آسیب‌شناسی
0/090	0/050	۱۹ (۳۶/۵)	CD8	-	-	۲۲/۶ ± ۹/۳	بقای کلی
		۱۱ (۲۱/۲)	1+			۴-۴۷	میانگین ± انحراف معیار
		۲۲ (۴۲/۳)	2+			۲۱	کمینه- بیشینه
			3+			۴۴ (۸۴/۴)	میانه
0/870	0/980	۵۲/۴ ± ۱۱/۹	میانگین ± انحراف معیار	-	-	۸ (۱۵/۴)	مرگ و میر
		۳۱-۷۳	سن			۴/۲ ± ۴/۰	زنده
		۵۲	کمینه- بیشینه			۰/۵-۱۵/۰	فوت
		۳۲ (۶۱/۵)	منفی	0/630	0/270	۴/۲ ± ۴/۰	اندازه‌ی تومور
0/020	0/001	۸ (۱۵/۴)	مثبت			۳/۵	میانگین ± انحراف معیار
	<	۱۲ (۲۳/۱)	نامعلوم			۰/۵-۱۵/۰	کمینه- بیشینه
		۳۵ (۶۷/۳)	منفی	0/009	0/020	۶ (۱۱/۵)	میانه
0/360	0/008	۵ (۹/۶)	مثبت			۱۴ (۲۶/۹)	IA
		۱۲ (۲۳/۱)	نامعلوم			۸ (۱۵/۴)	IIA
		۱۴ (۲۶/۹)	منفی			۱۲ (۲۳/۱)	IIB
0/160	0/65	۱۹ (۳۶/۵)	مثبت			۲ (۳/۸)	III A
		۱۹ (۳۶/۵)	نامعلوم			۱۰ (۱۹/۲)	III B
		۱۷ (۳۲/۷)	منفی	0/240	0/500	۶ (۱۱/۵)	1
0/020	0/320	۱۶ (۳۰/۸)	مثبت			۲۷ (۵۱/۹)	2
		۱۹ (۳۶/۵)	نامعلوم			۱۸ (۳۴/۶)	3
		۱۵ (۲۸/۸)	منفی			۱ (۱/۹)	نامعلوم
0/630	0/270	۶ (۱۱/۵)	1+	0/003	0/020	۱۶ (۳۰/۸)	درگیری غدد لنفاوی
		۸ (۱۵/۴)	2+			۱۶ (۳۰/۸)	N0
		۵ (۹/۶)	3+			۹ (۱۷/۳)	N1
		۱۲ (۳۴/۶)	نامعلوم			۱۰ (۱۹/۲)	N2
						۱ (۱/۹)	N3
0/010	0/045	۳۳/۰ ± ۲۵/۵	میانگین ± انحراف معیار	0/060	0/160	۹ (۱۷/۳)	منفی
		۰-۸۰	کمینه- بیشینه			۴۳ (۸۲/۷)	مثبت
		۳۰	میانه	0/150	0/460	۳۸ (۷۳/۱)	IDC
0/210	0/430	۲۵ (۳۲/۷)	منفی			۱۰ (۱۹/۲)	DCIS+IDC
		۱۲ (۳۰/۸)	مثبت			۲ (۳/۸)	ILC
		۱۵ (۲۸/۸)	نامعلوم			۲ (۳/۸)	Coloid

ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; IDC: Invasive ductal carcinoma; DCIS: Ductal carcinoma in situ; ILC: Invasive lobular carcinoma

بحث

استفاده از عوامل پیش‌آگهی دهنده برای بقای بیماران سرطان پستان، نقش مهمی در فرایند درمان و مراقبت از بیماران ایفا می‌کند. اگر چه تاکنون مطالعات مختلفی برای تعیین عوامل مؤثر بر مرگ و میر و بقا در بیماران سرطان پستان انجام شده است، اما با این حال، عوامل تعیین شده در هر مطالعه، گاهی متفاوت با سایر مطالعات بوده است؛ همچنین، میزان تأثیر این عوامل نیز مورد بحث بوده است (۱۰). در این مطالعه، سعی بر این بود که علاوه بر تعیین ارزش پیش‌آگهی ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناسی و نشانگرهای مولکولی، سلول‌های CD8 بافت تومور نیز اندازه‌گیری شوند و از نظر تأثیر بر بقای بیماران با سایر متغیرها مقایسه شوند.

در مطالعه‌ی حاضر، هر چند میزان مرگ و میر در بیماران با CD8 +۳ بیشتر بود، اما این ارتباط معنی‌دار نبود ($P = 0/050$)، که می‌تواند در اثر تعداد کم بیمار یا میزان پایین مرگ و میر مربوط به سرطان در این مطالعه باشد.

در مطالعه‌ی مشابهی بر روی ۱۶۲ بیمار سرطان پستان، Fortis و همکاران بین CD8 و بقای بیماران ارتباط واضحی مشاهده کردند که میزان این ارتباط حتی بیش از متغیرهای مرحله‌ی بیماری، درجه، درگیری غدد لنفاوی و اندازه‌ی تومور بود. آن‌ها نشان دادند بیماران با CD8 بالا، با وجود خصوصیات بالینی و آسیب‌شناسی نامطلوب حین تشخیص، پیش‌آگهی بهتری نسبت به بیماران با CD8 پایین‌تر نشان می‌دهند (۱۱). Ali و همکاران در بررسی ۱۲۴۳۹ مورد سرطان پستان مشاهده کردند که حضور لنفوسیت‌های CD8 با کاهش خطر مرگ بیماران همراه بوده است (۱۲). Zhu و همکاران، در بررسی ۸۱ مورد سرطان پستان مشاهده کردند که بیمارانی که مقادیر بیشتری CD8 در بافت تومورال دارند، مرگ و میر کمتر و بقای ایده‌آل‌تری دارند (۱۳).

در تمامی مطالعات پیش‌گفته، افزایش CD8 با بهبود بقا و کاهش مرگ و میر همراه بوده است؛ در حالی که برخی از مطالعات، این نتیجه را تأیید نمی‌کنند. برای مثال، Matkowski و همکاران در بررسی ۸۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان بدون تهاجم موضعی یا متاستاز، دریافتند که بین میزان CD8 و کاهش بقای بیماری ارتباط مستقیمی وجود دارد (۱۴). در مطالعه‌ی حاضر نیز فراوانی مرگ و میر در بیماران با CD8 بالاتر، بیشتر بود، هر چند این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0/050$). طبق نتایج برخی بررسی‌های انجام شده، بین ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناسی نظیر مرحله‌ی بیماری، درجه، درگیری غدد لنفاوی و ... که خود عامل مؤثری در میزان بقای بیمار محسوب می‌شوند، با میزان CD8 در تومور ارتباط وجود دارد (۹) که این همبستگی، می‌تواند توجیه‌کننده‌ی کاهش بقا با افزایش CD8 باشد.

به احتمال زیاد، علت وجود اختلاف در نتایج پژوهش‌ها مربوط به کیفیت و روند درمان باشد که در بسیاری از مطالعات در نظر گرفته نشده است، اما می‌تواند یک عامل تأثیرگذار بر روی بقای بیماران باشد. از این رو، جهت ارزیابی ارتباط بدون تأثیر این عوامل مداخله‌گر، لازم است مطالعه بر روی نمونه با حجم بالاتر و در نظر گرفتن مداخله‌ی درمانی تکرار شود.

در بررسی سایر متغیرها نظیر متغیرهای هیستوپاتولوژیک، بین درگیری غدد لنفاوی و مرحله‌ی بیماری با مرگ و میر و بقا ارتباط مستقیمی مشاهده شد که مورد تأیید بیشتر مطالعات می‌باشد. طبق بررسی‌های انجام شده، مهم‌ترین عامل مربوط به پیش‌آگهی بیماری، وجود یا عدم وجود درگیری غدد لنفاوی است. مشابه یافته‌های این مطالعه، Fisher و همکاران نیز مشاهده کردند که افزایش درگیری غدد لنفاوی با کاهش بقای بیماران همراه است (۲).

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ارتباطی میان اندازه و نوع تومور، درجه و تهاجم عروقی با میزان مرگ و میر و بقا وجود ندارد؛ در حالی که نتایج برخی مطالعات در این باره متفاوت می‌باشد. Faradmal و همکاران، در بررسی ۵۲۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان دریافتند که خطر مرگ با اندازه‌ی تومور و متاستاز ارتباط دارد، اما با سایر متغیرها مانند مرحله‌ی بیماری، درگیری غدد لنفاوی، نوع تومور و سابقه‌ی خانوادگی، ارتباطی مشاهده نکردند (۳).

در بررسی نشانگرهای هورمونی و مولکولی مربوط به تقسیم سلولی با بقا و مرگ و میر، در مطالعه‌ی حاضر بین PR و بقای بیماران ارتباط وجود داشت، در صورتی که چنین ارتباطی در مورد ER مشاهده نشد. مشابه این نتایج توسط Purdie و همکاران نیز گزارش شده است (۴). Faradmal و همکاران نیز میان PR و افزایش خطر مرگ ارتباط گزارش کردند، اما بین ER و HER2 ارتباطی مشاهده نکردند (۳) که تأیید کننده‌ی نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. Li و همکاران، دریافتند بقای کلی بیماران با مرحله‌ی بیماری، درگیری غدد لنفاوی و نشانگرهای ER، PR، HER2 و Ki67 در ارتباط است (۵) که در مورد ER و HER2 متفاوت با نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. در مجموع، با وجود این که اغلب مطالعات همانند مطالعه‌ی حاضر بیانگر اهمیت درگیری غدد لنفاوی و مرحله‌ی بیماری به عنوان عامل پیش‌گویی کننده‌ی بقا هستند، اما بین قدرت پیش‌گویی سایر متغیرها در مطالعات مختلف، اختلاف می‌باشد که نیازمند انجام مطالعات گسترده‌تر در این زمینه است.

در پایان، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که به ترتیب اهمیت، درگیری غدد لنفاوی، مرحله‌ی بیماری، Ki67، نشانگر PR و متاستاز، با بقای کلی بیماری در ارتباط می‌باشند. علاوه بر این، متاستاز، عود، درگیری غدد لنفاوی، مرحله‌ی بیماری و Ki67 به ترتیب با میزان مرگ و میر

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی شماره‌ی ۳۹۵۸۷۸ دوره‌ی دکترای حرفه‌ای مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. از آزمایشگاه دکتر برادران و دکتر حیدرپور جهت همکاری در رنگ‌آمیزی IHC قدردانی می‌شود.

بیماری ارتباط داشته‌اند، اما شاهدهی بر نقش پیش‌آگهی دهنده‌ی CD8 وجود نداشت. با توجه به اختلاف در نتایج مطالعات مختلف، جهت تعیین ارزش پیش‌آگهی نشانگرهای سیستم ایمنی و مقایسه با سایر عوامل مؤثر در مرگ و میر و بقا، انجام مطالعات با در نظر گرفتن چندین رده‌ی سلول ایمنی و پی‌گیری طولانی مدت بیماران توصیه می‌گردد.

References

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1): 9-29.
2. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52(9): 1551-7.
3. Faradmal J, Mafi M, Sadighi-Pashaki A, Karami M, Roshanaei G. Factors affecting survival in breast cancer patients referred to the Darol Aitam-e Mahdieh Center. *Zahedan J Res Med Sci* 2014; 22 (93): 105-15.
4. Purdie CA, Quinlan P, Jordan LB, Ashfield A, Ogston S, Dewar JA, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: A population-based study. *Br J Cancer* 2014; 110(3): 565-72.
5. Li FY, Wu SG, Zhou J, Sun JY, Lin Q, Lin HX, et al. Prognostic value of Ki-67 in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2014; 9(2): e87264.
6. Allen M, Louise JJ. Jekyll and Hyde: The role of the microenvironment on the progression of cancer. *J Pathol* 2011; 223(2): 162-76.
7. Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immunoediting: The roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol* 2006; 90: 1-50.
8. Ogino S, Galon J, Fuchs CS, Dranoff G. Cancer immunology--analysis of host and tumor factors for personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8(12): 711-9.
9. Galon J, Pages F, Marincola FM, Angell HK, Thurin M, Lugli A, et al. Cancer classification using the Immunoscore: A worldwide task force. *J Transl Med* 2012; 10: 205.
10. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: A review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Ann Surg* 2002; 235(1): 10-26.
11. Fortis SP, Sofopoulos M, Sotiriadou NN, Haritos C, Vaxevanis CK, Anastasopoulou EA, et al. Differential intratumoral distributions of CD8 and CD163 immune cells as prognostic biomarkers in breast cancer. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 39.
12. Ali HR, Provenzano E, Dawson SJ, Blows FM, Liu B, Shah M, et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Ann Oncol* 2014; 25(8): 1536-43.
13. Zhu S, Lin J, Qiao G, Xu Y, Zou H. Differential regulation and function of tumor-infiltrating T cells in different stages of breast cancer patients. *Tumour Biol* 2015; 36(10): 7907-13.
14. Matkowski R, Gisterek I, Halon A, Lacko A, Szewczyk K, Staszek U, et al. The prognostic role of tumor-infiltrating CD4 and CD8 T lymphocytes in breast cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(7): 2445-51.

The Relationship of CD8-Positive Cytotoxic T Lymphocytes and other Clinicopathologic Features with Survival in Breast Cancer

Simin Hemati¹, Mitra Heidarpour², Awat Feizi³, Fatemeh Abootalebian⁴

Original Article

Abstract

Background: CD8-positive T lymphocytes are important part of cell-mediated immunity and play a central role in induction of immune response against tumor progression. So, these cells might have potential to be used in clinic along with other prognostic biomarkers; however no definite comparison on validation of this maker has been conducted. The purpose of this study was to assess the role of CD8-positive cells in breast cancer outcome and to compare the correlation of tumor-infiltrating CD8-positive cytotoxic lymphocyte density and clinicopathologic parameters with mortality and survival rates in breast cancer.

Methods: CD8-positive T cells were detected via immunohistochemistry using the paraffin-embedded tumor samples of 52 patients with breast cancer. Clinicopathologic data including tumor type and grade, lymph node involvement, stage, lymphovascular invasion, metastasis, relapse, patient's family history, and estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and Ki67 markers were reviewed. Mortality and survival rates were obtained.

Findings: There were no statically significant correlations between presence of CD8 and mortality ($P = 0.05$) or survival ($P = 0.09$). Increased mortality rate was significantly associated with increased Ki67 ($P = 0.045$), lymph node metastasis ($P = 0.020$), higher stage ($P = 0.020$), metastasis ($P < 0.001$), and relapse ($P = 0.008$). In addition, overall survival was significantly associated with lymph node involvement ($P = 0.003$), higher stage ($P = 0.009$), metastasis ($P = 0.020$), negative PR ($P = 0.020$), and negative Ki67 ($P = 0.010$).

Conclusion: Although some previous studies reported CD8 as a prognostic marker to be complementary of tumor, node, and metastasis (TNM) staging, but our data did not show any correlation between the presence of CD8 with mortality or survival. The role of immunologic reaction in tumor microenvironment should be further validated using larger patient population with analysis of multiple immune cell lines together.

Keywords: Breast cancer, Prognostic factors, CD8-positive T-Lymphocytes

Citation: Hemati S, Heidarpour M, Feizi A, Abootalebian F. **The Relationship of CD8-Positive Cytotoxic T Lymphocytes and other Clinicopathologic Features with Survival in Breast Cancer.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(448): 1309-14.

1- Assistant Professor, Department of Radiotherapy Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Fatemeh Abootalebian, Email: fa.abootalebian@yahoo.com