Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) **Original Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2023; Vol. 47; No. 1

Investigating the Association between Tumor- Infiltrating Lymphocytes and Complete Pathological Response in Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy

Ghazal Mokhberi[1*], Mona Malekzadeh Moghani[2], Azadeh Rakhshan[3], Massumeh Sajjadi Rad[4]

1. Department of Radiotherapy, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran.
2. Department of Radiotherapy, School of Medicine, Shohada-e-Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Pathology, School of Medicine, Shohada-e-Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Radiotherapy, School of Medicine, Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran.

Received: September 22, 2020; Accepted: November 15, 2022

Abstract

Background and Aim: Breast cancer is the most common type of cancer in women, in iran. Hence, determination of the optimal treatment and contributing factors are important. The main aim of the current study was to determine the association between tumor- infiltration lymphocytes (TIL) and complete pathological response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy.

Methods: In this comparative retrospective study, 73 consecutive patients with breast cancer who underwent core needle biopsy and then neoadjuvant chemotherapy in Shohada Tajrish hospital, Tehran, Iran, from 2011 to 2019 were enrolled. Then, the association between TIL and complete pathological response in patients was determined.

Results: The results in this study demonstrated that 13.3% and 35.7% of those with TIL less than 10 and more than 10, respectively had a complete pathological response that showed a statistically significant difference (P = 0.025).

Conclusion: Tumor Infiltration of lymphocytes and complete pathological response in breast cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy are interrelated, and TIL may be used to predict the response.

Keywords: breast cancer; tumor- infiltration lymphocytes (TIL); complete pathologic response

Please cite this article as: Mokhberi G, Malekzadeh Moghani M, Rakhshan A, Sajjadi Rad M. Investigating the Association between Tumor- Infiltrating Lymphocytes and Complete Pathological Response in Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(1):53-61.

[*]**Corresponding Author:** Ghazal Mokhberi; Email: gzlmkh@gmail.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-08-12]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.1.0]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۷، شماره ۱، سال ۱۴۰۲ شمسی، صفحات ۵۳ تا ۶۱

رابطه بین میزان اینفیلتراسیون لنفوسیتی پری تومورال و پاسخ کامل پاتولوژیک در بیماران سرطان پستان تحت شیمی‌درمانی نئوادجوانت

غزال مخبری[1*]، مونا ملک‌زاده مغانی[2]، آزاده رخشان[3]، معصومه سجادی راد[4]

۱- گروه رادیوانکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲- گروه رادیوانکولوژی، دانشکده پزشکی، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴- گروه رادیوانکولوژی، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۲۴

خلاصه

سابقه و هدف: سرطان پستان شایع ترین کنسردر زنان، در ایران است. از این رو تعیین بهترین نوع درمان و فاکتورهای مرتبط با آن از اهمیت برخوردارند. هدف اصلی در این مطالعه بررسی رابطه بین میزان انفیلتراسیون لنفوسیتی تومورال ((Tumor- Infiltration Lymphocyte (TIL) و پاسخ کامل پاتولوژیک در بیماران کنسر پستان تحت درمان نئوادجوانت است.

روش کار: در این مطالعه هم‌گروهی گذشته نگر، ۷۳ بیمار که تحت بیوپسی کورنیدل و سپس شیمی‌درمانی نئوادجوانت در بیمارستان شهدای تجریش / تهران/ ایران از سال ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۸ قرار گرفتند، بررسی شده و رابطه بین میزان اینفیلتراسیون لنفوسیتی و پاسخ کامل پاتولوژیک در بیماران تعیین شد و با آزمون کای دو مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که بیماران با اینفیلتراسیون لنفوسیتی زیر ۱۰ درصد و بالای ۱۰ درصد به ترتیب ۳/۱۳ درصد و ۷/۳۵ درصد پاسخ پاتولوژیک کامل داشتند که نشان‌دهنده تفاوت آماری معنادار می باشد (P=۰/۰۲۵).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد اینفیلتراسیون لنفوسیتی تومورال و میزان پاسخ کامل پاتولوژیک در بیماران کنسر برست تحت شیمی‌درمانی نئوادجوانت با هم مرتبط بوده و به عنوان یک عامل پیشگویی‌کننده در درمان قابل استفاده است.

واژگان کلیدی: سرطان پستان؛ اینفیلتراسیون لنفوسیتی تومورال ((Tumor- Infiltration Lymphocyte (TIL)؛ پاسخ کامل پاتولوژیک

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Mokhberi G, Malekzadeh Moghani M, Rakhshan A, Sajjadi Rad M. Investigating the Association between Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Complete Pathological Response in Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(1):53-61.

*نویسنده مسئول مکاتبات: غزال مخبری؛ آدرس پست الکترونیکی: gzlmkh@gmail.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-08-12]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.1.0]
CC BY NC

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین کنسر خانم ها در جهان (۱) و همراه با بیشترین آمار فوت و هزینه درمان است (۲). شیوع این کنسر در بین خانم‌های ایرانی ۲۴/۴ درصد بوده (۳) و بروز آن در امریکا ۱۲۳ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر با مرگ و میر سالانه ۸۴ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است (۴). مبتلایان به سرطان پستان در ایران نسبت به کشورهای غربی الگوهای متفاوتی دارند؛ به طور مثال میانگین سنی این بیماران در کشور ما کمتر از سایرین گزارش شده است (۳، ۵). بیماران با بیماری‌های لوکال پیشرفته حتی بدون وجود متاستاز شانس درمان کمتری دارند (۶). شیمی‌درمانی نئوادجوانت درمان بسیار مهمی است چون با بهبود نتایج سروایوال همراه بوده است (۷) که می‌تواند سبب تغییر بیماران از وضعیت غیرقابل عمل به وضعیت قابل عمل شود (۶). پاسخ کامل پاتولوژیک به عنوان یک نشانگر خوب پاسخ به درمان در کوتاه‌مدت قابل استفاده است (۹). میزان اینفیلتراسیون لنفوسیتی در حال حاضر می‌تواند در ارتباط با جنبه‌های متفاوت پاسخ به درمان باشد، به طوری که پاسخ به درمان در ۷۰ تا ۹۰ درصد بیماران تحت درمان نئوادجوانت و پاسخ کامل پاتولوژیک در ۱۰ تا ۲۵ درصد بیماران دیده می‌شود (۱۸-۱۱). هدف اصلی این مطالعه تعیین رابطه بین میزان اینفیلتراسیون لنفوسیتی تومورال و میزان پاسخ کامل پاتولوژیک در بیماران تحت شیمی درمانی نئوادجووانت است.

روش کار

در این مطالعه هم‌گروهی، تعداد ۷۳ نفر از بیماران مبتلا به سرطان پستان که در سال‌های ۹۰ تا ۹۸ تحت نمونه‌برداری کورنیدل و سپس تحت درمان نئوادجونت در بیمارستان شهدای تجریش تهران قرار گرفته اند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. معیار ورود، شامل کانسر پستان کاندیدای درمان شیمی‌درمانی نئوادجوانت و انجام نمونه‌برداری کورنیدل بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل نقص اطلاعات پرونده و دسترسی نداشتن به لام پاتولوژی بودند. لام‌ها تحت بررسی میکروسکوپی قرار گرفتند، اسکورینگ اینفیلتراسیون لنفوسیتی براساس International TILs working group 2014 انجام، TILs بر حسب درصد گزارش شد و براساس مطالعات گذشته، آستانه ۱۰ درصد برای اسکورینگ TILs مد نظر قرار گرفت و براساس آن نمونه‌ها به دو گروه اینفیلتراسیون لنفوسیتی تومورال استرومال زیر ۱۰ درصد و اینفیلتراسیون لنفوسیتی تومورال استرومایی بالای ۱۰ درصد تقسیم شدند.

تمامی اطلاعات بیماران از جمله مشخصات دموگرافیک (سن)، مشخصات بالینی (سایز توده، وضعیت لنفاوی) و پاتولوژیک (هیستولوژی تومور، گرید و نتایج تست ایمونوهیستوشیمی رسپتور استروژنی و HER2 و میزان انوازیون پری نورال و تهاجم لنفو وسکولار) نمونه کورنیدل و رژیم درمانی که برای بیمار استفاده شد، به همراه میزان پاسخ بر اساس پاتولوژی پس از درمان نیز در یک فرم جمع‌آوری شد. در نهایت پس از جمع شدن اطلاعات، ارتباط پاسخ کامل پاتولوژیک و گروه‌بندی‌های اینفیلتراسیون لنفوسیتی استرومال آنالیز شد. درپایان پس از جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز از تمامی افراد مورد مطالعه، اقدام به آنالیز داده‌ها کردیم که از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ بهره گرفتیم. آزمون‌های مورد استفاده در این زمینه شامل کولموگروف - اسمیرنوف، تی مستقل (Independent-Sample T)، من ویتنی، کای اسکوار و فیشر بودند و سطح معناداری برای تفسیر روابط بین متغیرها ۵ درصد لحاظ شد. تمامی مراحل مطالعه نیز تحت تایید کمیته اخلاق دانشگاه شهید بهشتی قرار گرفت.

یافته‌ها

جدول ۱- توزیع بیماران بر حسب پاسخ کامل پاتولوژیک به تفکیک اینفیلتراسیون

			Pathological Complete Response		
			Pos	Neg	Total
TIL	10&Less	Count	۶	۳۹	۴۵
		%withinTIL	٪۱۳/۳	٪۸۶/۷	٪۱۰۰/۰
	>10	Count	۱۰	۱۸	۲۸
		%withinTIL	٪۳۵/۷	٪۶۴/۳	٪۱۰۰/۰

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-08-12]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.1.0]

پاسخ کامل پاتولوژیک در ۱۳/۳ درصد از بیمارانی که اینفیلتراسیون لنفوسیتی ۱۰ و کمتر داشتند و ۳۵/۷ درصد از بیمارانی که اینفیلتراسیون لنفوسیتی بالای ۱۰ داشتند، با آزمون دقیق آماری فیشر مشاهده شد که اختلاف آماری معناداری را نشان می‌داد (P=۰/۰۲۵). و شانس PCR در بیماران با TIL بالای ۱۰درصد، ۲/۷ برابر افراد زیر ۱۰ درصد است.

جدول ۲- رابطه اینفیلتراسیون لنفوسیتی و N

			Node				Total
			Missing	N0	N1	N2	
TIL	<10%	Count	۳	۱۷	۱۲	۱۳	۴۵
		٪within TIL	٪۶/۷	٪۳۷/۸	٪۲۶/۷	٪۲۸/۹	٪ ۱۰۰/۰
	>10%	Count	۰	۱۶	۶	۶	۲۸
		٪within TIL	٪۰/۰	٪۵۷/۱	٪۲۱/۴	٪۲۱/۴	٪ ۱۰۰/۰

میزان TIL در گروه‌های مختلف N شامل N0 و N1 و N2 اختلاف آماری معناداری را نشان نمی‌داد (P > ۰/۰۵).

جدول ۳- رابطه اینفیلتراسیون لنفوسیتی و پاسخ کامل پاتولوژیک بر اساس وضعیت گیرنده

TIL * Pathological Complete Response Crosstabulation						
Total Receptor Status				Pathological Complete Response		Total
				Pos	Neg	
Both+	TIL	10&Less	Count	۳	۴	۷
			% withinTIL	٪۴۲/۹	٪۵۷/۱	٪۱۰۰/۰
		>10	Count	۴	۳	۷
			% withinTIL	٪۵۷/۱	٪ ۴۲/۹	٪۱۰۰/۰
	Total		Count	۷	۷	۱۴
			% withinTIL	٪۵۰/۰	٪۵۰/۰	٪۱۰۰/۰
Hormone+/HER-	TIL	10&Less	Count	۲	۲۸	۳۰
			% withinTIL	٪۶/۷	٪۹۳/۳	٪۱۰۰/۰
		>10	Count	۵	۱۲	۱۷
			% withinTIL	٪۲۹/۴	٪۷۰/۶	٪۱۰۰/۰
	Total		Count	۷	۴۰	۴۷
			% withinTIL	٪۱۴/۹	٪۸۵/۱	٪۱۰۰/۰
Hormone-/HER+	TIL	10&Less	Count	۱	۲	۳
			% withinTIL	٪۳۳/۳	٪۶۶/۷	٪۱۰۰/۰
		>10	Count	۰	۱	۱
			% withinTIL	٪۰	٪۱۰۰/۰	٪۱۰۰/۰
	Total		Count	۱	۳	۴
			% withinTIL	٪۲۵/۰	٪۷۵/۰	٪۱۰۰/۰
Both-	TIL	10&Less	Count	۰	۵	۵
			% withinTIL	٪۰	٪۱۰۰/۰	٪۱۰۰/۰
		>10	Count	۱	۲	۳
			% withinTIL	٪۳۳/۳	٪۶۶/۷	٪۱۰۰/۰
	Total		Count	۱	۷	۸
			% withinTIL	٪۱۲/۵	٪۸۷/۵	٪۱۰۰/۰

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-08-12]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.1.0]

پاسخ کامل پاتولوژیک در گروه‌های مختلف بر اساس وضعیت گیرنده‌های هورمونی و HER اختلاف آماری معناداری را با هم نشان نمی‌داد (P > ۰/۰۵) ولی در گروه _ HER2, + hormone receptor که بیشترین تعداد نمونه را شامل می‌شوند، ۵ نفر یا ۲۹/۴ درصد در گروه TIL >10% و ۲ نفر یا ۶/۵ درصد در گروه TIL<10% به پاسخ کامل پاتولوژیک دست یافتند که آزمون نشان می‌دهد این تفاوت معنادار است (P < ۰/۰۵) در حالی که سایر گروه‌ها این چنین نیست.

جدول ۴- رابطه اینفیلتراسیون لنفوسیتی و متغیرهای کمی

	TIL	N	Mean ± SD
Ki 67	10% & Less	۳۴	۳۰/۳ ± ۲۶/۲
	>10%	۱۷	۳۶/۸ ± ۲۴/۴
Age	10% & Less	۴۲	۳۰/۴ ± ۱۰/۱
	>10%	۲۷	۴۴/۳ ± ۹/۷
Pertreatment tumor size	10% & Less	۳۲	۴۹/۴ ± ۳۲/۶
	>10%	۲۰	۵۷/۳ ± ۳۴
Pretreatment LN size	10% & Less	۱۹	۲۴/۱ ± ۱۷/۳
	>10%	۱۴	۲۴/۴ ± ۱۶/۷
T (باقی مانده بعد ازعمل)	10% & Less	۴۳	۲۹/۷ ± ۲۵/۶
	>10%	۲۸	۲۲/۶ ± ۲۲/۹

- **رابطه اینفیلتراسیون لنفوسیتی با سایز تومور قبل از شیمی‌درمانی (بر اساس سونوگرافی) معنادار نبود (P > ۰/۰۵).**
- **رابطه اینفیلتراسیون لنفوسیتی با سایز لنف نود قبل از شیمی‌درمانی (براساس سونوگرافی) معنادار نبود (P > ۰/۰۵).**
- **رابطه اینفیلتراسیون لنفوسیتی با Ki67 معنادار نبود (P > ۰/۰۵).**
- **اینفیلتراسیون لنفوسیتی بالاتر ارتباط معناداری با سن کمتر دارد (p = ۰/۰۱۵).**
- **اینفیلتراسیون لنفوسیتی بالاتر ارتباط معناداری با T (باقی‌مانده بعد از شیمی درمانی) کمتر (P= ۰/۰۱۵) نشان می‌دهد.**

در گروه با میزان اینفیلتراسیتی کمتر از ۱۰، تعداد ۳۷ نفر یا ۸۴/۱ درصد بیماران Grade 2 و کمتر را داشته‌اند و تعداد هفت نفر یا ۱۵/۹ درصد Grade 3 را داشته‌اند و در گروه اینفیلتراسیون لنفوسیتی کمتر از ۱۰ تعداد ۱۰ نفر یا ۴۱/۷ درصد Grade ۲ و کمتر و تعداد ۱۴ نفر یا ۵۸/۳ درصد Grade 3 بودند (p ≤ ۰/۰۰۱).

رابطه آماری معناداری بین اینفیلتراسیون لنفوسیتی و گرید تومور وجود داشت (p=۰/۰۰۱) و اینفیلتراسیون لنفوسیتی بالای ۱۰ همراه با گرید بالاتر تومور بود.

توزیع بیماران بر حسب اینفیلتراسیون لنفوسیتی و تهاجم لنفوواسکولار تومور ارائه شد و نشان می‌دهد که این عامل نقشی در پاسخ درمانی نداشته است (P ≤۰/۷)

جدول ۵- توزیع بیماران بر حسب Grade و به تفکیک اینفیلتراسیون لنفوسیتی

			Grade			
			1	2	3	Total
TIL	10&Less	Count	۶	۳۱	۷	۴۴
		%withinTIL	٪۱۳/۶	٪۷۰/۵	٪۱۵/۹	٪۱۰۰/۰
	>10	Count	۰	۱۰	۱۴	۲۴
		%withinTIL	٪۰	٪۴۱/۷	٪۵۸/۳	٪۱۰۰/۰

جدول ۶- توزیع بیماران بر حسب اینفیلتراسیون لنفوسیتی و تهاجم لنفوواسکولار تومور

			LVI		
			Pos	Neg	Total
TIL	10&Less	Count	۱۴	۳۱	۴۵
		% withinTIL	٪۳۱/۱	٪۶۸/۹	٪۱۰۰/۰
	>10	Count	۸	۲۰	۲۸
		% withinTIL	٪۲۸/۶	٪۷۱/۴	٪۱۰۰/۰

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-08-12]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.1.0]

تحقیق همچنین نشان داد که بین اینفیلتراسیون لنفوسیتی و تهاجم پری نورال توموری اختلافی وجود نداشت ($P \leq ۰/۰۸$).

بحث

مشاهده شد که سیستم ایمنی بدن در کنترل تومور نقش دارد و می‌تواند پاسخ کامل پاتولوژیک را داشته باشد. مطالعه آقای lee در سال ۲۰۱۳ اینفیلتراسیون لنفوسیتی بالاتر در توده‌هایی با گرید بالاتر ER ,PR منفی و نود مثبت دیده می‌شوند (۲۰) که در مطالعه ما نیز TIL بالاتر در ارتباط با گرید بالاتر است. در مطالعه Galon و همکاران در سال ۲۰۱۳ در بررسی کارآیی پروگنوستیک و پردیکتیو اینفیلتراسیون سلول‌های لنفوسیتی به این نتیجه رسیدند که وجود سلول‌های ایمنی، دارای ارتباط قابل توجه با پاسخ بالینی تومور و کانسر است که هم‌راستا با نتایج به دست آمده در تحقیق ماست (۲۱). در مطالعه مشابه توسط Mahmoud در سال ۲۰۱۱ نشان داده شد که اینفیلتراسیون تومور در کانسر پستان با سلول‌های CD8 T، در بقای بیمار موثر بوده و خود منجر به پاسخ به درمان قابل توجه شده است که در واقع مکانیسم نتایج به دست آمده در مطالعه ما را توجیه می‌کند. همچنین در این مطالعه سطح TIL در ارتباط با سن کمتر و گرید بالاتر بوده است که منطبق با مطالعه ماست (۲۲).

در مطالعه GU- Trantien درسال ۲۰۱۳ وجود یک ساب تایپ از سلول‌های T cell به عنوان Th1و Th2 بررسی شده و نتایج حاصل از آن نشان می‌دهد که وجود این سلول‌ها با پاسخ مناسب به درمان همراه بوده است (۲۶). همچنین در مطالعه Teschendorf در سال ۲۰۱۰ وجود ساب تایپی از سلول‌های CD4 به نام Th2 بررسی شده و نتیجه حاصل نشان می‌دهد که این فاکتور با کاهش پاسخ آنتی تومورال در ارتباط است (۲۷). در مطالعه Qi در سال ۲۰۱۳ به بررسی نقش Th17 پرداخته‌اند و دارای آثار متفاوت بر اساس نوع تومور و میکروانوایرمنت آن است. بنابراین می‌توان این ساب تایپ‌ها و آثار آنها بر نتایج درمانی را در مطالعات آتی در بیماران ایرانی هم بررسی کرد (۲۹). البته باید ذکر کرد که در مطالعات Sood در سال ۱۹۸۷ و Mahmoud در سال ۲۰۱۲، به بررسی نقش اینفیلتراسیون سلول‌های B cell پرداختند، ولی اثر کلینیکال قابل توجه به دست نیاوردند (۳۱، ۳۰) در مطالعه Denkert در سال ۲۰۱۰، به بررسی ارتباط اینفیلتراسیون سلول‌های ایمنی با روش پاتولوژی رنگ‌آمیزی H&E پرداختند، به طوری که در تومورهای با تعداد لنفوسیت بالا (lymphocyte predominant) میزان پاسخ کامل، ۴۲ درصد بوده، در حالی که این میزان در تومورهای با تعداد لنفوسیت کم، ۷درصد بوده است (میزان کل: ۱۲ درصد) که منطبق با نتایج ما بوده است و در مطالعه ما نیز پاسخ کامل پاتولوژیک در ۱۳/۳ درصد از بیمارانی که اینفیلتراسیون لنفوسیتی ۱۰ و کمتر داشتند و ۳۵/۷ درصد از بیمارانی که اینفیلتراسیون لنفوسیتی بالای ۱۰ داشتند، مشاهده شد که اختلاف آماری معناداری را نشان می‌داد. هحچنین نتایج نشان داد که بیشترین نقش پروگنوستیک این مارکر در دو گروه بیماران بوده که یا triple negative بودند و یا گیرنده HER2 مثبت داشته‌اند، ولی در مطالعه ما ارتباطی بین وضعیت رسپتور هورمونی و HER2 و TIL به دست نیامد که احتمالاً به دلیل کمتر بودن تعداد نمونه در گروه triple negative و HER2 مثبت است (۳۲).

در مطالعه‌ی Loi در سال ۲۰۱۲، به ارزیابی ۲۵۶ بیماری که تحت درمان کموتراپی ادجوانت قرار گرفتند، نقش اینفیلتراسیون استرومایی لنفوسیت‌ها در آن ها بررسی شد؛ از نظر پروگنوز این فاکتور، نقش پروگنوستیک معناداری از نظر آماری داشته است که با یافته‌های تحقیق ما همخوانی دارد (۳۳). در مطالعه Adam در سال ۲۰۱۳، به ارزیابی ۴۸۱ بیماری که تحت درمان کموتراپی ادجوانت AC/T قرار گرفتند، نقش اینفیلتراسیون استرومایی لنفوسیت‌ها در آنها بررسی شد که در ارتباط کاهش عود ومورتالیته بوده، ولی در مطالعه ما ارتباطی بین DFS سه ساله و TIL یافت نشد که احتمالاً نیازمند تعداد نمونه بیشتر و فالوآپ طولانی‌تر هستیم، ولی از نظر پروگنوز، TIL، نقش پروگنوستیک معناداری از نظر آماری داشته است که به این ترتیب یافته‌های تحقیق ما را تأیید می‌کند (۳۴).

در مطالعه Loi در سال ۲۰۱۳، به ارزیابی ۴۸۱ بیماری که تحت درمان کموتراپی ادجوانت T/FEC+trastuzumab قرار گرفتند، نقش اینفیلتراسیون استرومایی لنفوسیت‌ها در آنها بررسی شد. از نظر پروگنوز این فاکتور، نقش پروگنوستیک معناداری از نظر آماری داشته است. عمده سود درمان از نظر دوره عاری از

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-08-12]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.1.0]

بیماری در بیمارانی بوده است که HER2+ داشتند، ولی روی بقای کلی بی‌تاثیر بوده است که در تحقیق ما نیز در مورد میزان بقای سه ساله بیماران ارتباطی با TIL در بیماران مورد بررسی مشاهده نشد (۳۵).

در مطالعه Ali در سال ۲۰۱۴، به ارزیابی ۴۳۹ بیماری که تحت درمان کموتراپی ادجوانت قرار گرفتند، نقش اینفیلتراسیون استرومایی لنفوسیت‌ها در آنها بررسی شد؛ از نظر پروگنوز، وجود CD8 T cells نقش پروگنوستیک معناداری در میزان بقای بیمار از نظر آماری داشته است؛ بیشترین سود در بیماران با گیرنده‌های هورمونی منفی و triple negative بوده است. اما در تحقیق ما هنگامی که گروه‌بندی بر اساس وضعیت گیرنده‌های هورمونی و نیز HER2 انجام شد، تفاوت معناداری مشاهده نشد (۳۶).

در مطالعه Mahmoud در سال ۲۰۱۱، به ارزیابی ۱۳۳۴ بیماری که تحت درمان کموتراپی ادجوانت CMF قرار گرفتند، نقش اینفیلتراسیون استرومایی لنفوسیت‌ها در آنها بررسی شد؛ از نظر پروگنوز، سطح بالای اینفیلتراسیون CD8 با میزان بقای بالاتری در ارتباط بوده و نقش پروگنوستیک معناداری از نظر آماری داشته است. البته در تحقیق ما با توجه به برخی محدودیت‌ها، ساب تایپ‌های لنفوسیتی مورد بررسی قرار نگرفتند و ارتباطی بین TIL و DFS سه ساله یافت نشد (۲۲).

در مطالعه‌ای تشخیصی که Ruan و همکاران در چین انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۱۸ منتشر شد، با بررسی ۱۶۶ مورد کنسر تریپل نگاتیو پستان که تحت درمان نئوادجوانت بودند، مشخص شد که میزان TIL هم بالای ۱۰ درصد و هم بالای ۲۰ درصد همراه با افزایش میزان PCR (پاسخ کامل پاتولوژیک) در این گونه تومورهاست. در آنالیز مولتی واریان، میزان TIL بالای ۲۰ درصد، کارایی پیشگویی‌کنندگی بالاتری داشت، بنابراین در کل با نتایج تحقیق ما همخوانی دارد. همچنین TIL در ارتباط با گرید بالاتر و LVI منفی و KI67 بالاتر بوده و بی ارتباط با سن، سایز تومور، وضعیت لنف نود، هیستولوژی و رژیم شیمی‌درمانی بود. در مطالعه ما TIL بالاتر در ارتباط با گرید بالاتر، سن کمترولی بی ارتباط با LVI، Ki67، سایز تومور و وضعیت لنف نود بوده است (۳۷).

در متاآنالیز که توسط Gao و همکاران در چین انجام دادند و نتایج آن در سال ۲۰۲۰ منتشر شد، با بررسی ۳۷ مطالعه در مورد کانسر پستان تریپل نگاتیو مشخص شد که میزان TIL بالاتر همراه با افزایش میزان پاسخ کامل پاتولوژیک بود که با نتیجه کلی مطالعه ما همسو بوده، اما در مطالعه ما گروه تریپل نگاتیو به دلیل کم بودن نمونه قابل تفسیر نبوده است. همچنین در مطالعه TIL GAO بالا با بهبود DFS و OS همراه بوده که این نتیجه در مطالعه ما حاصل نشد (۳۸).

در مطالعه ما رابطه بین سایز توده باقی‌مانده بعد از شیمی‌درمانی بررسی شده و این نتیجه به دست آمده که در تومورهایی با TIL بالاتر سایز توده باقی‌مانده کوچک‌تر بوده که این نتیجه خود گواهی بر پاسخ بهتر تومور با TIL بالاتر به شیمی درمانی است.

در مطالعه ما رابطه بین TIL و اینویژن پرینورال بررسی شد و رابطه‌ای بین آنها یافت نشد که این مسئله در مطالعات دیگر بررسی نشده است. محدودیت در این مطالعه دسترسی نداشتن به نمونه‌ها و همچنین اطلاعات ناقص پرونده‌ها بود. مطالعات آینده نیازمند نمونه‌های بیشتر در سطح مولتی سنتریک است.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که میزان پاسخ کامل پاتولوژیک در بیماران تحت درمان نئوادجوانت در ارتباط با اینفیلتراسیون لنفوسیتی تومورال است که می‌تواند پیشگویی‌کننده پاسخ به درمان باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان نامه شماره (۳۳۵م) خانم غزال مخبری برای دریافت درجه تخصص در رشته رادیوتراپی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بررسی و با کد اخلاق IR.SBMU.MSP.REC.1398.257 ثبت شده است.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-08-12]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.1.0]

References

1. Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. Public Health. 2000; 114(2):143-5.

2. Vahdaninia M, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a survival analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2004 Apr-Jun;5(2):223-5.

3. Radice D, Redaelli A. Breast cancer management: quality-of-life and cost considerations. Pharmacoeconomics. 2003;21(6):383-96.

4. Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. Breast Cancer Res. 2002;4(5):R10.

5. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. Ann Surg. 2003 Apr;237(4):474-82.

6. The breast in Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwart's Principles of Surgery. 10th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2015.

7. Laster SC. The Breast. In: Robbins Stanley L, et al. Basic Pathology. 10th edition. W.B. Saunders. 2015.

8. Danforth DN, et al. Danforth Obstetrics and Gynecology. 11th edition. 2012.

9. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008; 26:814.

10. Devita, hellma, and resenbergs cancer principles and practice of oncology - vol1.

11. Harichi, Twenty years of breast cancer in Iran:annals of oncology 2010.

12.Harrisons_Principles_of_Internal_Medicine,18th_Edition.

13. Jazayery, Sadat, Incidance of primary breast cancer in Iran: cancer epidemiology 2015.

14. 2014 Abeloff's Clinical Oncology.

15. PEREZ AND BRADY'S PRINCIPLES AND PRACTICE OF RADIATION ONCOLOGY - Vol 2.

16. W. Fraser Symmans, Florentia Peintinger, Christos Hatzis, Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy . J Clin Oncol 25:4414-4422.2007.

17. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2012; 30:1747.

18. IF Faneyte, JG Schrama, JL Peterse, PL Remijnse, S Rodenhuis. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome: British Journal of Cancer (2003).

19. nccn guidline 2010,2016

20. Hee Jin Lee,* Jin-Young Seo,1,* Jin-Hee Ahn,2 Sei-Hyun Ahn,3 and Gyungyub Gong . Tumor-Associated Lymphocytes Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients , J Breast Cancer. 2013 Mar; 16(1): 32–39

21. Jérôme Galon, Franck Pagès, Eric Tartour, Catheriné SautèsFridman and Guido Kroemer , Prognostic and Predictive Impact of Intra- and Peritumoral Immune Infiltrates , Published September 2011

22. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. J Clin Oncol. 2011;29(15):1949-1955

23. Bates GJ, Fox SB, Han C, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. J Clin Oncol. 2006;24(34):5373-5380.

24. Michael Gobert, et al. Regulatory T Cells Recruited through CCL22/CCR4 Are Selectively Activated in Lymphoid Infiltrates Surrounding Primary Breast Tumors and Lead to an Adverse Clinical Outcome Cancer Res 2009;69:2000-2009. Published OnlineFirst February 24, 2009

25. West NR, Kost SE, Martin SD, et al. Tumour-infiltrating FOXP3(+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer. Br J Cancer. 2013;108(1):155-162.

26. Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S, et al. CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. J Clin Invest. 2013;123(7):2873-2892

27. Teschendorff, A.E., Gomez, S., Arenas, A. et al. Improved prognostic classification of breast cancer defined by antagonistic activation patterns of immune response pathway modules. BMC Cancer 10, 604 (2010

28. Liu, S., Lachapelle, J., Leung, S. et al. $CD8^+$ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. Breast Cancer Res 14, R48 (2012)

29. Wenhui Qi Xiaojuan Huang Junyan Wang Correlation between Th17 cells and tumor

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-08-12]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.1.0]

microenvironment Cellular Immunology Volume 285, Issues 1–2, September–October 2013, Pages 18-22

30. Mahmoud SM, Lee AH, Paish EC, Macmillan RD, Ellis IO, Green AR. The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat. 2012;132(2):545-553

31. T. An, U. Sood, T. Pietruk, G. Cummings, K. Hashimoto, and J. D. Crissman , In situ quantitation of inflammatory mononuclear cells in ductal infiltrating breast carcinoma. Relation to prognostic parameters. 1987 Jul; 128(1): 52–60

32. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. Breast Cancer Res Treat. 2010;124(1):133-140

33. Sherene Loi , Stefan Michiels , Diether Lambrechts , Roberto Salgado , Nicolas Sirtaine , Debora Fumagalli , Tumor PIK3CA mutations, lymphocyte infiltration, and recurrence-free survival (RFS) in early breast cancer (BC): Results from the FinHER trial. Journal of Clinical Oncology 30, no. 15_suppl (May 20, 2012) 507-507.

34. Adam et al . , Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancers From Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199 , J Clin Oncol. 2014 Sep 20; 32(27): 2959–2966

35. Sherene Loi et al. . Prognostic and Predictive Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node-Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin With Doxorubicin-Based Chemotherapy: BIG 02-98 , JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY VOLUME 31 , NUMBER 7 , MARCH 1 2013

36. Ali HR, Provenzano E, Dawson SJ, et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. Ann Oncol. 2014;25(8):1536-1543

37. Ruan, M., Tian, T., Rao, J. et al. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes to pathological complete response in neoadjuvant treated triple-negative breast cancers. Diagn Pathol 13, 66 (2018)

38. Gao G, Wang Z, Qu X, Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2020;20(1):179.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-08-12]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.1.0]