

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

Ghazal Mokhberi^{1*}, Mona Malekzadeh Moghani², Azadeh Rakhshan³, Massumeh Sajjadi Rad⁴

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



رابطه بین میزان اینفیلتراسیون لنفوسيتی پری تومورال و پاسخ کامل پاتولوژیک در بیماران

سرطان پستان تحت شیمی درمانی نئوادجوانات

غزال مخبری^{۱*}، مونا ملکزاده مغانی^۲، آزاده رخشان^۳، معصومه سجادی راد^۴

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 پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۰۱

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 اینفیلتراسیون لنفوسيتی تومورال (Tumor- Infiltration Lymphocyte (TIL)) و پاسخ کامل پاتولوژیک در بیماران کنسر پستان تحت درمان نئوادجوانات است.

روش کار: در این مطالعه هم‌گروهی گذشته نگر، ۷۳ بیمار که تحت بیوبسی کورنیدل و سپس شیمی درمانی نئوادجوانات در بیمارستان شهدای تجریش / تهران / ایران از سال ۱۳۹۸ تا ۱۳۹۰ قرار گرفتند، بررسی شده و رابطه بین میزان اینفیلتراسیون لنفوسيتی 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 لنفوسيتی زیر ۱۰ درصد و بالای ۱۰ درصد به ترتیب ۳/۱۳ درصد و ۷/۳۵ درصد پاسخ پاتولوژیک کامل داشتند که نشان‌دهنده تقاضوت آماری معنادار می‌باشد ($P=0.025$).

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

واژگان کلیدی: سرطان پستان؛ اینفیلتراسیون لنفوسيتی تومورال (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: gzlkmkh@gmail.com

TILs working group 2014 TILs بر حسب درصد

گزارش شد و براساس مطالعات گذشته، آستانه ۱۰ درصد برای اسکورینگ TILs مدنظر قرار گرفت و براساس آن نمونه‌ها به دو گروه اینفیلتراسیون لنفوسيتی تومورال استروممال زیر ۱۰ درصد و اینفیلتراسیون لنفوسيتی تومورال استرومای 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 استرومی 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 جمع‌شدن اطلاعات، ارتباط پاسخ کامل پاتولوژیک و گروه‌بندی‌های اینفیلتراسیون لنفوسيتی استروممال آنالیز شد. در پایان پس از جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز از تمامی افراد مورد مطالعه، اقدام ۲۵ به آنالیز داده‌ها کردیم که از نرمافزار آماری SPSS نسخه ۲۵ بهره گرفتیم. آزمون‌های مورد استفاده در این زمینه شامل (Independent-Sample) کولموفروف - اسمیرنوف، تی مستقل (T, من و بتنی، 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
		%withinTIL	٪۱۳/۳	٪۸۶/۷
	>10	Count	۱۰	۱۸
		%withinTIL	٪۳۵/۷	٪۶۴/۳
				٪۱۰۰/۰

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین کنسر خانم‌ها 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 ۱۰۰۰۰ نفر با مرگ و میر سالانه ۸۴ نفر در هر ۱۰۰۰۰ نفر است (۴). مبتلایان به سلطان 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 نئوادجوانات 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 لنفوسيتی در حال حاضر می‌تواند در ارتباط با جنبه‌های متفاوت پاسخ به درمان باشد، به طوری که پاسخ به درمان در ۹۰ تا ۷۰ درصد بیماران تحت درمان نئوادجوانات و پاسخ کامل پاتولوژیک در ۱۰ تا ۲۵ درصد بیماران دیده می‌شود (۱۱-۱۸). هدف اصلی این مطالعه تعیین رابطه بین میزان اینفیلتراسیون لنفوسيتی تومورال و میزان پاسخ کامل پاتولوژیک در بیماران تحت شیمی‌درمانی نئوادجوانات است.

روش کار

در این مطالعه هم‌گروهی، تعداد ۷۳ نفر از بیماران مبتلا به سلطان پستان که در سال‌های ۹۰ تا ۹۸ تحت نمونه‌برداری کورنیدل و سپس تحت درمان نئوادجوانات در بیمارستان شهدای تجریش تهران قرار گرفته‌اند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. معیار ورود، شامل کانسر پستان کاندیدای درمان شیمی‌درمانی نئوادجوانات 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 لنفوسيتی براساس International

دقیق آماری فیشر مشاهده شد که اختلاف آماری معناداری را نشان می داد ($P=0.025$). و شانس PCR در بیماران با TIL بالای ۱۰ درصد، ۷/۲ برابر افراد زیر ۱۰ درصد است.

پاسخ کامل پاتولوژیک در ۱۳/۳ درصد از بیمارانی که اینفیلتراسیون لنفوسيتی ۱۰ و کمتر داشتند و ۳۵/۷ درصد از بیمارانی که اینفیلتراسیون لنفوسيتی بالای ۱۰ داشتند، با آزمون بیمارانی که اینفیلتراسیون لنفوسيتی بالای ۱۰ داشتند، با آزمون

جدول ۲- رابطه اینفیلتراسیون لنفوسيتی و N

		Node			Total	
		Missing	N0	N1	N2	
TIL	<10%	Count	۳	۱۷	۱۲	۴۵
		% within TIL	٪ ۶/۷	٪ ۳۷/۸	٪ ۲۶/۷	٪ ۲۸/۹ ٪ ۱۰۰/۰
	>10%	Count	۰	۱۶	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 نمی داد ($P > 0.05$).

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

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

شامل می‌شوند، ۵ نفر یا $29/4$ درصد در گروه $>10\%$ TIL و ۲ نفر یا $6/5$ درصد در گروه $<10\%$ TIL به پاسخ کامل پاتولوژیک دست یافتند که آزمون نشان می‌دهد این تفاوت معنادار است ($P < 0.05$) در حالی که سایر گروه‌ها این چنین نیست.

پاسخ کامل پاتولوژیک در گروه‌های مختلف بر اساس وضعیت گیرنده‌های هورمونی و HER اختلاف آماری معناداری را با هم نشان نمی‌داد ($P > 0.05$) ولی در گروه hormone receptor +, HER2 - که بیشترین تعداد نمونه را

جدول ۴- رابطه اینفیلتراسیون لنفوسيتی و متغیرهای کمی

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

- رابطه اینفیلتراسیون لنفوسيتی با سایز تومور قبل از شیمی درمانی (بر اساس سونوگرافی) معنادار نبود ($P > 0.05$).
- رابطه اینفیلتراسیون لنفوسيتی با سایز لنف نود قبل از شیمی درمانی (بر اساس سونوگرافی) معنادار نبود ($P > 0.05$).
- رابطه اینفیلتراسیون لنفوسيتی با Ki67 معنادار نبود ($P > 0.05$).
- اینفیلتراسیون لنفوسيتی بالاتر ارتباط معناداری با سن کمتر دارد ($P = 0.015$).
- اینفیلتراسیون لنفوسيتی بالاتر ارتباط معناداری با T (باقی مانده بعد از شیمی درمانی) کمتر ($P = 0.015$) نشان می‌دهد.

رابطه آماری معناداری بین اینفیلتراسیون لنفوسيتی و گرید تومور وجود داشت ($P = 0.0001$) و اینفیلتراسیون لنفوسيتی بالای ۱۰ همراه با گرید بالاتر تومور بود. توزیع بیماران بر حسب اینفیلتراسیون لنفوسيتی و تهاجم لنفوواسکولار تومور ارائه شد و نشان می‌دهد که این عامل نقشی در پاسخ درمانی نداشته است ($P \leq 0.07$)

در گروه با میزان اینفیلتراسیتی کمتر از ۱۰، تعداد ۳۷ نفر یا $84/1$ درصد بیماران Grade 2 و کمتر را داشته‌اند و تعداد هفت نفر یا $15/9$ درصد Grade 3 را داشته‌اند و در گروه اینفیلتراسیون لنفوسيتی کمتر از ۱۰ تعداد ۱۰ نفر یا $41/7$ درصد Grade 2 و کمتر و تعداد ۱۴ نفر یا $58/3$ درصد در Grade 3 بودند ($P \leq 0.001$).

جدول ۶- توزیع بیماران بر حسب اینفیلتراسیون لنفوسيتی 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	$۲۸/۸$	$۷۱/۴$	$۱۰۰/۰$

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

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	$۰/۰$	$۴۱/۷$	$۵۸/۳$	$۱۰۰/۰$

بررسی ارتباط اینفیلتراسیون سلول‌های ایمنی با روش پاتولوژی رنگ‌آمیزی H&E پرداختند، به طوری که در تومورهای با تعداد لنفوسيت بالا (lymphocyte predominant) میزان پاسخ کامل، ۴۲ درصد بوده، در حالی که این میزان در تومورهای با تعداد لنفوسيت کم، ۷ درصد 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 لنفوسيتی ۱۰ و کمتر داشتند و ۳۵/۷ درصد از بیمارانی که اینفیلتراسیون لنفوسيتی بالا ۱۰ داشتند، مشاهده شد که اختلاف آماری معناداری را نشان می‌داد. هچنین 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 مطالعه Loi در سال ۲۰۱۲، به ارزیابی ۲۵۶ بیماری که تحت درمان کموترایی ادجوانات قرار گرفتند، نقش اینفیلتراسیون استرومایی لنفوسيتها در آن‌ها بررسی شد؛ از نظر پروگنووز 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 کموترایی ادجوانات AC/T قرار گرفتند، نقش اینفیلتراسیون استرومایی لنفوسيتها در آنها بررسی شد که در ارتباط کاهش عود و مورتالیته 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 پروگنووز، 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 کمoterایی ادجوانات T/FEC+trastuzumab قرار گرفتند، نقش اینفیلتراسیون استرومایی لنفوسيتها در آنها بررسی شد. از نظر پروگنووز این فاکتور، نقش پروگنوستیک معناداری از نظر آماری داشته است. عمدۀ سود درمان از نظر دوره عاری از

تحقیق همچنین نشان داد که بین اینفیلتراسیون لنفوسيتی و تهاجم پری نورال توموری اختلافی وجود نداشت ($P \leq 0.8$).

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 لنفوسيتی بالاتر در توده‌هایی با گرید بالاتر PR, ER 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 لنفوسيتی به این نتیجه رسیدند که وجود سلول‌های ایمنی، دارای ارتباط قابل توجه با پاسخ بالینی تومور و کانسر است که هم راستا 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 در سال ۲۰۱۳ وجود یک ساب تایپ از سلول‌های T cell به عنوان Th1 و 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 میکروآنوایرمیت آن است. بنابراین می‌توان این ساب تایپ‌ها و آثار آنها بر نتایج درمانی را در مطالعات آنی 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 نیاورند (۳۰، ۳۱) در مطالعه Denkert در سال ۲۰۱۰، به

در متأنالیز 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 شیمی درمانی 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 ایتویژن 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 نئوادجوانات در ارتباط با اینفیلتراسیون لنفوسيتی تومورال است که می‌تواند پیشگویی کننده پاسخ به درمان باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان نامه شماره (۳۳۵) 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. ثبت شده است.

تعارض منافع

نویسنده‌گان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

بیماری در بیمارانی بوده است که HER2+ داشتند، ولی روی بقای کلی بی تاثیر 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 کموترایپی ادجوانات قرار گرفتند، نقش اینفیلتراسیون استرومایی لنفوسيت‌ها در آنها بررسی شد؛ از نظر پروگنوز، وجود CD8 T cells نقش پروگنوتیک 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 کموترایپی ادجوانات CMF قرار گرفتند، نقش اینفیلتراسیون استرومایی لنفوسيت‌ها در آنها بررسی شد؛ از نظر پروگنوز، سطح بالای اینفیلتراسیون CD8 با میزان بقای بالاتری در ارتباط بوده و نقش پروگنوتیک معناداری از نظر آماری داشته است. البته در تحقیق ما با توجه به برخی محدودیت‌ها، ساب تایپ‌های لنفوسيتی 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 نئوادجوانات 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 تومورهای است. در آنالیز مولتی واریان، میزان TIL بالای ۲۰ درصد، کارایی پیشگویی کننده‌گی 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 Ki67، سایز تومور و وضعیت لنف نود بوده است (۳۷).

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. Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2015.
7. Lester 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. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition.
13. Jazayery, Sadat, Incidence 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, Catherine Sautès-Fridman 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. Tumour-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

- 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.