Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and Lymphocyte to Monocyte Ratio in Gastric Cancer Patients Compared with the Control Group and Its Association with Pathological Factors of the Disease

I. Maleki (MD)[1], M. Eslami-Jouybari (MD)[1], H. Memari (MD)[2], A. Hedayatizadeh-Omran (MD, PhD)[3], H. Asgarian-Omran (PhD)[2], R. Alizadeh-Navaei (MD, PhD)[*2]

1.Gut and Liver Research Center, Non -Communicable Diseases Research Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R.Iran.

2.Gastrointestinal Cancer Research Center, Non-Communicable Diseases Research Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R.Iran.

Article Type

Research Paper

Received:
Oct 24th 2022
Revised:
Dec 18th 2022
Accepted:
Jan 28th 2023

ABSTRACT

Background and Objective: Considering the prevalence of gastrointestinal cancers in the region and the importance of helpful criteria in the diagnosis of the disease, the present study was conducted to compare the blood parameters neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte to monocyte ratio (LMR) in gastric cancer patients in Mazandaran province and its comparison with non-affected people.

Methods: This cross-sectional study was conducted in 2019 and 2020 on 62 cancer patients referred to Imam Hospital in Sari in the case group and 124 non-patients from the community in the control group. Convenience sampling was used in the case group and random sampling was used in the control group from among the Tabari Cohort Population. The two groups were matched in terms of age and gender. The required data including age, gender, LMR, NLR and PLR for all subjects as well as pathological indices and chemotherapy status were recorded for the case group.

Findings: The gender ratio in both groups was 69.4% males and 30.6% females. The mean age of the examined subjects in the group of cancer patients and the control group was 62.3±12.53 and 51.7±9.02 years, respectively (p=0.105). The mean NLR (2.14 vs. 1.62, p=0.000) and PLR (9.48 vs. 6.27, p=0.000) in the group with gastric cancer were significantly higher than the healthy control group, and the mean LMR (3.42±2.12 vs. 10.9±2.99, p=0.000) was significantly lower than the healthy control group.

Conclusion: The results of high NLR and PLR and low LMR showed that these indices can be used in gastric cancer screening studies.

Keywords: *Leukocyte Count, Platelet Count, Lymphocyte Count, Gastric Cancer*.

Cite this article: Maleki I, Eslami-Jouybari M, Memari H, Hedayatizadeh-Omran A, Asgarian-Omran H, Alizadeh-Navaei R. Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and Lymphocyte to Monocyte Ratio in Gastric Cancer Patients Compared with the Control Group and Its Association with Pathological Factors of the Disease. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2023; 25(1): 463-71.

© The Author(S).
Publisher: Babol University of Medical Sciences

[*]Corresponding Author: R. Alizadeh-Navaei (MD, PhD)
Address: Gastrointestinal Cancer Research Center, Non -Communicable Diseases Research Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R.Iran.
Tel: +98 (11) 33257230. **E-mail:** reza_nava@yahoo.com

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.463]

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

مقایسه نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، پلاکت به لنفوسیت، لنفوسیت به مونوسیت بیماران سرطان معده با گروه کنترل و ارتباط آن با فاکتورهای پاتولوژیک بیماری

ایرج ملکی (MD)[۱]، محمد اسلامی جویباری (MD)[۲]، حوریا معماری (MD)[۲]،
اکبر هدایتی زاده عمران (MD, PhD)[۲]، حسین عسگریان عمران (PhD)[۲]، رضا علیزاده نوائی (MD, PhD)[۲*]

۱. مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. مرکز تحقیقات سرطان گوارش، پژوهشکده بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

دریافت:
۱۴۰۱/۸/۲
اصلاح:
۱۴۰۱/۹/۲۷
پذیرش:
۱۴۰۱/۱۱/۸

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع سرطان‌های گوارشی در منطقه و اهمیت معیارهای کمک کننده در تشخیص بیماری، این مطالعه با هدف مقایسه شاخص‌های خونی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR)، نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) و نسبت لنفوسیت به مونوسیت (LMR) در بیماران سرطان معده در استان مازندران و مقایسه آن با افراد غیر مبتلا انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۸ و ۱۳۹۹ بر روی ۶۲ بیمار مبتلا سرطان مراجعه کننده به بیمارستان امام ساری در گروه مورد و ۱۲۴ نفر غیر بیمار از جامعه در گروه کنترل انجام شد روش نمونه گیری در گروه مورد به صورت در دسترس و در گروه شاهد به صورت تصادفی از بین جمعیت تحت پوشش کوهورت طبری بود. دو گروه بر اساس سن و جنس همسان سازی شدند. اطلاعات مورد نیاز شامل سن، جنس، LMR، NLR و PLR برای همه افراد و شاخص‌های پاتولوژیک تومور و وضعیت شیمی درمانی در گروه مورد ثبت گردید.

یافته‌ها: نسبت جنسی در هر دو گروه به صورت ۶۹/۴٪ مرد و ۳۰/۶٪ زن بود. میانگین سنی افراد مورد بررسی در گروه بیماران مبتلا به سرطان و گروه کنترل به ترتیب ۱۲/۵۳±۶۲/۳ و ۹/۰۲±۵۱/۷ سال بود (p=۰/۱۰۵). میانه NLR (۲/۱۴ در مقابل ۱/۶۲، p=۰/۰۰۰) و PLR (۹/۴۸ در مقابل ۶/۲۷، p=۰/۰۰۰) در گروه مبتلا به سرطان معده به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل سالم و میانگین LMR (۲/۱۲±۳/۴۲ در مقابل ۲/۹۹±۱۰/۹، p=۰/۰۰۰) به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل سالم بود.

نتیجه‌گیری: نتایج NLR و PLR بالا و LMR پایین نشان داد که این شاخص‌ها می‌توانند در مطالعات غربالگری سرطان معده مورد استفاده قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: تعداد لکوسیت، تعداد پلاکت، تعداد لنفوسیت، سرطان معده.

استناد: ایرج ملکی، محمد اسلامی جویباری، حوریا معماری، اکبر هدایتی زاده عمران، حسین عسگریان عمران، رضا علیزاده نوائی. مقایسه نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، پلاکت به لنفوسیت، لنفوسیت به مونوسیت بیماران سرطان معده با گروه کنترل و ارتباط آن با فاکتورهای پاتولوژیک بیماری. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۴۰۲؛ ۲۵(۱): ۷۱-۴۶۳.

© The Author(S).
Publisher: Babol University of Medical Sciences

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.463]

▣ این مقاله مستخرج از پایان نامه حوریا معماری دانشجوی رشته پزشکی عمومی و طرح تحقیقاتی به شماره ۶۰۰۸ دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر رضا علیزاده نوائی
آدرس: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، پژوهشکده بیماری‌های غیرواگیر، مرکز تحقیقات سرطان گوارش. تلفن: ۳۳۲۵۷۲۳۰-۰۱۱ رایانامه: reza_nava@yahoo.com

مقدمه

سرطان معده، پنجمین سرطان بدخیم و چهارمین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است (۱). با این حال، اغلب این بیماری در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند (۳و۲).

التهاب به عنوان یک پاسخ بیولوژیکی از بدن علیه تحریکات نامطلوب، یک نقش اصلی را در بیولوژی سرطان بازی می‌کند. التهاب مزمن ناشی از عوامل شیمیایی و فیزیکی و واکنش‌های خود ایمنی و التهابی ناشی از آن‌ها، با افزایش خطر ابتلا به بدخیمی همراه است (۶-۴). اگرچه هنوز مکانیسم دقیق ایجاد التهاب سیستمیک در بیماران سرطانی روشن نشده است، اما به طور کلی پذیرفته شده که التهاب مرتبط با سرطان به بر هم کنش بین سلول‌های سرطانی و سلول‌های دفاعی میزبان مرتبط است (۷). بسیاری از تومورها مثل سرطان معده، واکنش التهابی سیستمیک (Systemic Inflamatory Response= SIR) را فرا می‌خوانند. SIR می‌تواند به وسیله تعداد یا نسبت نوتروفیل، لنفوسیت، مونوسیت و پلاکت سرمی ارزیابی شود (۸). علاوه بر پارامترهای ذکر شده مربوط به SIR پارامترهای ترکیبی مرتبط با SIR نیز ارائه شده است که شامل نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (Neutrophyl to Lymphocyte Ratio= NLR)، نسبت پلاکت به لنفوسیت (Plaket to Lymphocyte Ratio= PLR)، میانگین حجم پلاکت و گستردگی توزیع سلول‌های قرمز خون می‌باشد (۱۴-۹). مطالعات گذشته نشان دادند که LMR (Lymphocyte to Monocyte Ratio) و PLR می‌تواند نقش یکسانی همانند NLR در اختلالاتی مانند سرطان معده بازی کند (۱۸-۱۵و۱۴و۱۱). نقش ماکروفاژهای مرتبط با تومور، همچنین پارامترهای جایگزین بر پایه خون محیطی مثل نسبت لنفوسیت به مونوسیت (LMR) به عنوان یک بیومارکر بالقوه برای پیامدهای بالینی پیش گویانه در بیماران مبتلا به سرطان، شامل سرطان کولورکتال، سارکوما و نئوپلاسم لنفوئیدی ثبت شده است (۱۸و۱۴و۱۱-۹).

با توجه به شیوع سرطان‌های گوارشی در منطقه و اینکه مطالعات انجام شده ارتباط پارامترهای ترکیبی SIR را با پیش آگهی بیماری بررسی کرده بودند، این مطالعه با هدف مقایسه شاخص‌های خونی مانند LMR، NLR، PLR بیماران سرطان معده در مراحل ابتدایی بیماری و مقایسه آن با افراد غیر مبتلا انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۸ و ۱۳۹۹ با کد اخلاق IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1398.168 بر روی بیماران مبتلا به سرطان معده و گروه کنترل انجام شد. گروه کنترل نیز از جمعیت کوهورت طبری انتخاب شدند. تعداد نمونه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و توان ۹۰٪ و میانگین و انحراف معیار در نظر گرفته شد (۰/۹±۲ در سرطان‌های گوارشی و ۰/۵±۱/۶ در ضایعات خوش‌خیم) برای NLR بر اساس مطالعه Wu و همکاران در سال ۲۰۱۸ (۱۹) و با استفاده از نرم افزار STATA و با نسبت دو به یک، ۶۲ نفر در گروه مبتلایان به سرطان معده و ۱۲۴ نفر در گروه کنترل تعیین گردید. روش نمونه گیری در گروه سرطان معده به صورت آسان و غیر تصادفی و در گروه کنترل به صورت تصادفی از جمعیت کوهورت طبری بود. پروفایل کوهورت طبری پیش از این منتشر شده است (۲۰). افراد در گروه بیماران، با داشتن گزارش پاتولوژی مبتنی بر سرطان معده و داشتن آزمایش CBC diff و در گروه کنترل، با عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن از قبیل دیابت فشارخون، اختلالات تیروئید، عدم ابتلا به سرطان، عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی قلب و مغز، عدم مصرف سیگار، شاخص توده بدنی زیر ۳۰ وارد مطالعه شدند. افراد در گروه بیماران، با داشتن سرطان متاستاتیک از مطالعه خارج شدند. در انتخاب گروه کنترل با حذف متغیرهای تاثیرگذار و تعریف معیارهای ورود سعی گردید که نمونه‌های تقریباً سالم انتخاب گردد. دو گروه مورد و شاهد بر اساس سن و جنس همسان شدند و با توجه به نسبت دو به یک گروه مورد و شاهد به ازای هر مورد دو فرد کنترل که از نظر جنس همسان بودند و از نظر سنی در همان دهه سنی قرار داشتند، انتخاب شد. اطلاعات مورد نیاز شامل سن، جنس، شاخص‌های خونی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت و نسبت لنفوسیت به مونوسیت برای همه افراد ثبت گردید علاوه بر آن شاخص‌های مربوط به تومور نیز از قبیل محل تومور، هیستولوژی، استیج، درگیری لنفوواسکولار، تهاجم پری نورال و سابقه دریافت شیمی درمانی نئوادجونت در گروه مبتلا به سرطان ثبت شد. ویژگی‌های تومور از گزارش پاتولوژی استخراج شد. برای محاسبه نسبت‌ها نیز درصد نوتروفیل و لنفوسیت و مقدار پلاکت در ۱۰۰ هزار از برگه آزمایش CBC بیماران استخراج مبنای محاسبات در نظر گرفته شد. اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS ۲۰ و آزمون‌های آماری Fisher's Exac، T-test و Mann-Whitney مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون One-Sample Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. جهت حذف اثر شیمی درمانی نئوادجونت آنالیز حساسیت بدون در نظر گرفتن افراد با سابقه نئوادجونت برای مقایسه پارامترها بین دو گروه بیمار و کنترل انجام شد و $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.463]

یافته ها

این مطالعه بر روی ۶۲ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۱۲۴ فرد غیر مبتلا به عنوان گروه کنترل انجام شد. در گروه سرطان ۴۳ نفر (۶۹/۴٪) مرد و ۳۸ نفر (۳۰/۶٪) زن و در گروه کنترل ۸۶ نفر (۶۹/۴٪) مرد و ۳۸ نفر (۳۰/۶٪) زن بودند (p=۰/۵۷). میانگین سنی افراد مورد بررسی در گروه بیماران مبتلا به سرطان و گروه کنترل به ترتیب ۱۲/۵۳±۶۲/۳ و ۹/۰۲± ۵۱/۷ سال بود (p=۰/۱۰۵). سطح NLR و PLR در بیماران مبتلا به سرطان معده به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود، ولی LMR در بیماران مبتلا به سرطان معده به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود (جدول ۱).

از نظر وضعیت بافت شناسی ۲۸/۶٪ سرطان‌های مورد بررسی well-moderate و ۷۱/۴٪ نیز poorly بودند. میانه NLR و PLR و میانگین LMR در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۲). از نظر مرحله بیماری (stage) ۷۲/۷٪ در مرحله یک یا دو و ۲۷/۳٪ در مرحله ۳ قرار داشتند. میانه NLR و PLR و میانگین LMR در دو گروه درجه ۱ یا ۲ و درجه ۳ اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۲). درگیری لنفووسکولار در ۵۳/۳٪ موارد بیماران مورد بررسی وجود داشت. میانه NLR و PLR و میانگین LMR بر حسب وجود و عدم وجود درگیری لنفوواسکولار اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۲). تهاجم پری نورال (Perineural) در ۴۶/۷٪ موارد مورد بررسی مشاهده شد. میانه NLR و PLR و میانگین LMR بر حسب وجود و عدم وجود درگیری تهاجم پری نورال اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۲).

جدول ۱. بررسی میزان تفاوت NLR و PLR و LMR در دو گروه سرطان معده و کنترل

گروه	NLR			PLR			LMR	
	میانه	فاصله بین چارکی	p-value	میانه	فاصله بین چارکی	p-value	Mean±SD	p-value
کنترل (۱۲۴ نفر)	۱/۶۲	۱/۱۵–۱/۹۶	۰/۰۰۰	۶/۲۷	۵/۲۳–۷/۸۳	۰/۰۰۰	۱۰/۹±۲/۹۹	۰/۰۰۰
سرطان معده (۶۲ نفر)	۲/۱۴	۱/۵۵–۳/۵۶		۹/۴۸	۶/۶۱–۱۳/۱۹		۳/۴۲±۲/۱۲	

جدول ۲. میزان NLR و PLR و LMR در گروه سرطان معده بر حسب خصوصیات تومور

خصوصیات تومور	NLR		PLR		LMR	
	میانه (فاصله بین چارکی)	p-value	میانه (فاصله بین چارکی)	p-value	Mean±SD	p-value
وضعیت بافت شناسی						
Well-moderate	۲/۳۳ (۱/۲۴–۳/۳۵)	۰/۹۵۹	۱۰/۲۷ (۸–۵۱–۱۴/۶۸)	۰/۵	۳/۵۹±۲/۰۳	۰/۹۴۶
Poorly	۱/۹۵ (۱/۵–۳/۶۵)		۹/۳۶ (۶/۸۵–۱۲/۹۴)		۳/۶۶±۲/۵۹	
مرحله بیماری						
۱ یا ۲	۱/۴۱ (۱–۲/۲۴)	۰/۶۸۳	۶/۱۳ (۴/۵۳–۷/۸۸)	۰/۰۶۶	۴/۴۸±۲/۵۲	۰/۹۱۵
۳	۲/۰۳ (۱/۰۵–۲/۲۴)		۹/۲۳ (۹/۲۲–۹/۴۵)		۴/۶۸±۳/۰۷	
درگیری لنفووسکولار						
بلی	۲/۱۴ (۱/۱۳–۳/۲۸)	۰/۷۲۵	۹/۲۲ (۷/۰۵–۱۰/۷۲)	۰/۲۴۷	۴/۱۳±۳/۰۷	۰/۵۳۸
خیر	۱/۴۶ (۱/۱۶–۳/۷۵)		۶/۴۴ (۴/۵–۱۱/۴۴)		۳/۲۶±۲/۲۶	
تهاجم پری نورال						
بلی	۱/۳۶ (۰/۹۵–۲/۲۴)	۰/۱۰۵	۶/۶۴ (۴/۵–۹/۴۴)	۰/۳۵۵	۴/۳±۳/۰۶	۰/۳۹۸
خیر	۲/۲۳ (۱/۵۱–۳/۷۱)		۸/۷۴ (۶/۵۲–۱۱/۳۷)		۳/۱۱±۲/۲	
درگیری کاردیا						
بلی	۲/۰۷ (۱/۶۳–۳/۳۷)	۰/۹۷۳	۹/۲۱ (۵/۱۷–۱۰/۸۱)	۰/۴۴۵	۳/۲۳±۱/۳۵	۰/۲۶۶
خیر	۲/۰۸ (۱/۳۴–۳/۶)		۹/۲۲ (۷/۰۶–۱۳/۶)		۳/۸۹±۲/۵۵	
سابقه نئوادجوانت						
بلی	۱/۴۱ (۱/۰۲–۲/۱۳)	۰/۰۰۹	۶/۵۹ (۴/۵۹–۹/۲۲)	۰/۰۰۸	۴/۵±۲/۶۵	۰/۰۸۷
خیر	۲/۲۴ (۱/۶۳–۳/۷۵)		۹/۷ (۷/۴۷–۱۵/۵۲)		۳/۲۴±۱/۹۷	

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.463]

در ۴۳/۵٪ موارد محل درگیری در ناحیه کاردیا و در ۵۶/۵٪ در سایر مناطق معده بود. میانه NLR و PLR و میانگین LMR در مواردی که محل تومور در ناحیه کاردیا بوده با مواردی که محل تومور در سایر مناطق بوده اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۲). سابقه دریافت شیمی درمانی نئوادجوانت در ۱۶/۴٪ موارد وجود داشت. میانه NLR و PLR در افرادی که سابقه دریافت نئوادجونت داشتند به طور معنی داری کمتر از بقیه بود ولی میانگین LMR در افراد با و بدون سابقه دریافت نئوادجونت اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۲). همچنین نتایج آنالیز حساسیت نشان داد میانه و فاصله بین چارکی NLR (۳/۷۴-۱/۶۳: ۲/۳۴ در مقابل ۱/۹۶-۱/۱۵: ۱/۶۲، p=۰/۰۰۰) و PLR (۱۵/۴۴-۷/۵۵: ۹/۸ در مقابل ۷/۸۳-۵/۲۳: ۶/۲۷ ،p=۰/۰۰۰) در گروه مبتلا به سرطان معده بدون سابقه شیمی درمانی نیز به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل سالم و میانگین و انحراف معیار LMR (۱/۹۶±۳/۲۱ در مقابل ۲/۹۹±۱۰/۹، p=۰/۰۰۰) در گروه مبتلا به سرطان معده بدون سابقه شیمی درمانی نیز به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل سالم بود.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر سطح NLR در بیماران مبتلا به سرطان معده به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل سالم بود. در تشابه با بررسی حاضر، در مطالعه Han و همکاران نیز نتایج نشان دهنده مقادیر بالاتر NLR قبل از عمل در بیماران مبتلا به سرطان اولیه مری، در مقایسه با گروه کنترل سالم بود (۲۱). همچنین در مطالعه Wu و همکاران نیز سطح سرمی NLR بیشتر از گروه کنترل بود (۱۹). در مطالعه ما متوسط سطح NLR در مواردی که شیمی درمانی دریافت کرده بودند، به طور معنی‌داری کمتر از مواردی بود که شیمی درمانی دریافت نکرده بودند که با نتایج مطالعه Aldemir و همکاران (که در آن بیماران دریافت کننده شیمی درمانی تفاوت معنی‌داری در میزان NLR با گروهی که شیمی درمانی دریافت نکرده بودند، نداشتند) ناهمسو بود (۲۲). شیمی درمانی موفق می‌تواند با سرکوب بخشی از بافت تومور و در نتیجه کاهش فعالیت آن، سبب کاهش تولید فاکتورهای التهابی شود. لذا تفاوت مطالعه ما با مطالعه Aldemir و همکاران می‌تواند در نتیجه دریافت دوز نامناسب شیمی درمانی در بیماران یا پروتکل درمانی نامناسب باشد. کمتر شدن سطح NLR بعد از شیمی درمانی، می‌تواند تایید کننده ارتباط افزایش نوتروفیل با فعالیت تومور باشد (۲۳). در مطالعه ما سطح NLR با مرحله (stage) ارتباط معنی‌داری نداشت اما در مطالعه Wu و همکاران ارتباط معنی‌داری بین مقادیر بالای NLR با stage تومور مشاهده شده بود که با مطالعه ما ناهمسو بود (۱۹). به نظر می‌رسد که بالاتر رفتن NLR، بیشتر در ارتباط با فعالیت تومور باشد تا میزان گسترش آن و تفاوت نتایج دو مطالعه می‌تواند مرتبط با ناهمگن بودن نوع درمان‌های دریافتی بیماران دو مطالعه، جهت سرکوب فعالیت تومور باشد. بنابراین در مطالعه Wu و همکاران بالا رفتن NLR با مرحله بیماری می‌تواند به علت شکست درمان شیمی درمانی در کنترل تومور و در نتیجه افزایش تولید فاکتورهای التهابی باشد، که سبب تحریک فعالیت رده میلوسیت در مغز استخوان شده باشد.

در مطالعه Aldemir و همکاران ارتباطی بین NLR با پروگنوز بیماران سرطان معده مرحله پایین مشاهده نشد، اما در بیماران مبتلا به سرطان معده پیشرفته، اثرات قابل توجهی از این فاکتور بر روی پروگنوز دیده شد (۲۲). در این مطالعه NLR بالا به عنوان عامل پروگنوز بدتر در سرطان معده مراحل پیشرفته معرفی شده بود. NLR بالا می‌تواند خود ناشی از فعالیت زیاد تومور باشد و در تومورهای مهاجم‌تر افزایش پیدا کند و هم بالعکس با افزایش تولید نوتروفیل‌ها و حمله به بافت تومور، سبب افزایش واکنش‌های التهابی سیستمیک، و بدتر شدن پروگنوز بیمار به دنبال آن شود. در مطالعه ما میانه NLR در دو گروه well-moderate و poorly اختلاف معنی‌داری نداشت اما در مطالعه Wu و همکاران سطح سرمی NLR در ضایعات بدخیم به طور معنی‌داری بالاتر از ضایعات خوش‌خیم یا گروه کنترل بود که با مطالعه ما ناهمسو بود (۱۹). مطابق مفروضات اولیه ما انتظار داشتیم که به علت فعالیت بیشتر و ایجاد التهاب سیستمیک بالاتر در تومورهای بدخیم نسبت به تومورهای خوش‌خیم، در تومورهای بدخیم‌تر (Poorly differentiated) سطح NLR بالاتری را داشته باشیم. علت تفاوت در نتایج ما با مطالعه Wu و همکاران و مفروضات اولیه تحقیق، می‌تواند مرتبط با مدت زمان سپری شده از ایجاد بیماری تا شناسایی آن، تفاوت در نوع درمان دریافتی و همچنین تفاوت در بیماری‌های همراه دو گروه باشد که سبب نتایج منفی کاذب شده باشد. مطالعه ما از نظر میانه سطح NLR در وجود یا عدم وجود درگیری لنفوواسکولار اختلاف معنی‌داری را نشان نداد که با مطالعه Wu و همکاران همسو بود (۱۹). پیش از راهیابی تومور به سیستم عروقی، فاکتورهای التهابی آزاد شده از تومور به جریان خون، تاثیرات خود را اعمال می‌کنند و احتمالاً وارد شدن تومور به لنفوواسکولار تاثیر تحریکی مضاعفی را بر مغز استخوان اعمال نمی‌کند. در مطالعه Ghahremanfard و همکاران که NLR در سه گروه بیماران مبتلا به سرطان معده، سرطان کولورکتال و گروه شاهد انجام شد، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در بیماران مبتلا به سرطان معده و کولورکتال به طور قابل توجهی بیشتر از جمعیت نرمال بود. نسبت نوتروفیل به لنفوسیت هیچ تاثیری بر میزان مرگ و میر نداشت همچنین در بیماران بدخیمی متاستاتیک و غیر متاستاتیک تفاوتی نشان نداد (۲۴).

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.463]

در این مطالعه سطح PLR در بیماران مبتلا به سرطان معده به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. Wu و همکاران نیز دریافته بودند که افراد دارای سرطان معده نسبت به افراد سالم، دارای مقادیر بالاتری ازPLR هستند (۱۹) که با مطالعه ما همسو بود که می‌تواند نشان دهنده افزایش تولید پلاکت در بیماران مبتلا به سرطان معده باشد. افزایش تولید پلاکت می‌تواند منوط به اثر تحریکی فاکتورهای التهابی آزاد شده از تومور بر رده مگاکاریوسیت در مغز استخوان باشد. در مطالعه Fang و همکاران مشخص شد که نشانگرهای التهابی سیستمیک NLR و PLR برای تشخیص سرطان معده حتی از تومور مارکرهای سنتی CEA و CA19-9 ارزشمندتر هستند (۲۵) متوسط سطح PLR در مواردی که شیمی درمانی دریافت کرده بودند در مطالعه ما به طور معنی‌داری کمتر از مواردی بود که شیمی درمانی دریافت نکرده بودند، که از این نظر با نتایج مطالعه Aldemir و همکاران ناهمسو بود. همان طور که در رابطه با ارتباط NLR با شیمی درمانی ذکر شد، تفاوت نتایج مطالعه ما با مطالعه Aldemir و همکاران، می‌تواند در نتیجه دریافت دوز نامناسب شیمی درمانی یا پروتکل درمانی نامناسب در بیماران این مطالعه باشد (۲۲). در مطالعه ما متوسط سطح PLR در دو گروه مرحله ۱ و ۲ با مرحله ۳ اختلاف معنی‌داری نداشت اما در مطالعه Wu و همکاران افزایش PLR با افزایش مرحله ارتباط معنی‌داری داشت که با مطالعه ما ناهمسو بود (۱۹). تفاوت نتایج دو مطالعه می‌تواند مرتبط با ناهمگن بودن نوع درمان‌های دریافتی در بیماران دو مطالعه جهت سرکوب فعالیت تومور باشد. در مطالعه ما میانه PLR در دو گروه well-moderate و poorly اختلاف معنی‌داری نداشت. اما در مطالعه Wu و همکاران سطح سرمی NLR و PLR در ضایعات بدخیم به طور معنی‌داری بالاتر از ضایعات خوش‌خیم یا گروه کنترل بود (۱۹). ما انتظار داشتیم که به علت ایجاد التهاب سیستمیک بالاتر در تومورهای بدخیم‌تر (Poorly differentiated) نسبت به تومورهای خوش‌خیم، سطح PLR بالاتری داشته باشیم. متوسط سطح PLR بر حسب وجود یا عدم وجود درگیری لنفوواسکولار اختلاف معنی‌داری نداشت که با مطالعه Wu و همکاران از این نظر همسو بود (۱۹). به نظر می‌رسدکه درگیری لنفوواسکولار نتواند سطح تحریک ایمنی بیشتری را نسبت به وضعیت قبل از تهاجم لنفوواسکولار ایجاد کند. علت این امر می‌تواند این باشد که فاکتورهای التهابی آزاد شده از تومور، از پیش به واسطه راهیابی به سیستم عروقی، تاثیرات خود را اعمال نموده‌اند.

نتایج مطالعه ما نشان داد که LMR در بیماران مبتلا به سرطان معده، کمتر از گروه کنترل سالم است که با مطالعه Lin و همکاران همسو بود (۲۶). این نتایج می‌توانند نشان دهنده نقش قوی این شاخص در کمک به غربالگری سرطان معده باشد. مونوسیت‌ها به عنوان سلول‌های پرو–تومور در نظر گرفته می‌شوند زیرا پیشرفت و انتشار سلول‌های توموری را تسهیل می‌کنند. مونوسیت‌ها را می‌توان با استفاده از CCL5 مشتق از تومور به ریز محیط تومور جذب کرد و رشد و بقای سلول‌های توموری را افزایش داد. از سوی دیگر، سلول‌های توموری تمایز مونوسیت‌ها را به ماکروفاژهای مرتبط با تومور القا می‌کنند، که به نوبه خود پاسخ ایمنی ضد توموری را تضعیف کرده و مهاجرت و گسترش متاستاتیک سلول‌های توموری را تحریک می‌کند (۲۷). در این مطالعه متوسط سطح LMR در مواردی که شیمی درمانی دریافت کرده بودند، در مقایسه با مواردی که شیمی درمانی دریافت نکرده بودند، اختلاف معنی‌داری نداشت. در مطالعه Zhou و همکاران نیز نتایج مشابهی به دست آمده بود و این مطالعه نشان داده بود که LMR پایین‌تر مستقل از دریافت یا عدم دریافت شیمی درمانی، سبب کاهش پروگنوز در بیماران می‌شود (۲۸). احتمال دارد که اثرات اعمالی از طرف تومور بر سلول‌های تولید کننده رده لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها، اثرات پایدارتری داشته باشد و نیاز به گذشت زمان طولانی‌تری بعد شیمی درمانی، جهت مشاهده تغییرات LMR باشد. در مطالعه ما متوسط سطح LMR در دو گروه مرحله ۱ و ۲ با مرحله ۳ اختلاف معنی‌داری نداشت اما مطالعه Lin و همکاران و Deng و همکاران نشان داده بود که با افزایش مرحله بیماری، LMR کاهش می‌یابد (۲۹و۲۶). تفاوت در نتایج مطالعات مذکور، نیاز به مطالعات بیشتری را در این زمینه ایجاب می‌کند. متوسط سطح LMR در دو گروه تمایز well-moderate و poorly اختلاف معنی‌داری نداشت. در مطالعه Deng و همکاران نیز ارتباط معنی‌داری بین گرید تومور با LMR مشاهده نشد که با مطالعه ما همسو بود (۲۹). که احتمال دارد تفاوت در ویژگی‌های بافت شناسی تومور تاثیر چندانی بر پیش سازهای آگرانولوسیتی نداشته باشد. در مطالعه ما متوسط سطح LMR بر حسب وجود یا عدم وجود درگیری لنفوواسکولار اختلاف معنی‌داری نداشت. اما در مطالعه Lin و همکاران و Deng و همکاران، LMR پایین‌تر با متاستاز لنفاوی بیشتری همراه بود (۲۹و۲۶) که با مطالعه ما ناهمسو بود. از آنجا که در بافت‌های لنفاوی سلول‌های مسئول ایمنی عمدتاً لنفوسیت‌ها هستند ما انتظار داشتیم که مانند مطالعه Lin و همکاران درگیری لنفاوی سبب ورود لنفوسیت‌ها از خون به بافت‌های لنفاوی و در نتیجه نسبت LMR پایین‌تری در خون بیماران شود. با توجه به تفاوت در نتایج، درک این عامل به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر حضور بیمارانی بود که درمان نئواجوانت گرفته‌اند هر چند که برای مقایسه پارامترها در دو گروه از آنالیز حساسیت استفاده شد و این اثر حذف گردید ولی این مساله روی stage تاثیرگذار می‌باشد.

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.463]

مطالعه ما نشان داد که شاخص‌های NLR، PLR در بیماران مبتلا به سرطان معده، در مقایسه با افراد سالم بیشتر و LMR در مقایسه با افراد سالم، میزان کمتری دارد. بنابر این نتایج NLR و PLR بالا و LMR پایین می‌تواند در مطالعات غربالگری سرطان معده مورد استفاده قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت حمایت از این تحقیق قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.463]

References

1.Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

2.Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97.

3.Hwang JE, Kim HN, Kim DE, Choi HJ, Jung SH, Shim HJ, et al. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients receiving first-line palliative chemotherapy for recurred or metastatic gastric cancer. BMC Cancer. 2011;11:489.

4.Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, Espey DK, Wiggins CL, Weir HK. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. Cancer. 2017;123(Suppl 24):4994-5013.

5.Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Health. 2020;42:e2020004.

6.Suh M, Wikoff D, Lipworth L, Goodman M, Fitch S, Mittal L, et al. Hexavalent chromium and stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Toxicol. 2019;49(2):140-59.

7.Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(5):531-46.

8.Maeda K, Shibutani M, Otani H, Nagahara H, Ikeya T, Iseki Y, et al. Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer. World J Gastrointest Oncol. 2015;7(8):111-7.

9.Ishizuka M, Oyama Y, Abe A, Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients undergoing surgery for gastric cancer. J Surg Oncol. 2014;110(8):935-41.

10.Lian L, Xia YY, Zhou C, Shen XM, Li XL, Han SG, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. Cancer Biomark. 2015;15(6):899-907.

11.Qiu M, Zhou Y, Jin Y, Wei XL, Wang DS, Ren C, et al. Prognostic effect of high pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio on survival of patients with gastric adenocarcinoma in China. Int J Biol Markers. 2015;30(1):e96-103.

12.Pietrzyk L, Plewa Z, Denisow-Pietrzyk M, Zebrowski R, Torres K. Diagnostic Power of Blood Parameters as Screening Markers in Gastric Cancer Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(9):4433-7.

13.Shen XM, Xia YY, Lian L, Zhou C, Li XL, Han SG, et al. Mean platelet volume provides beneficial diagnostic and prognostic information for patients with resectable gastric cancer. Oncol Lett. 2016;12(4):2501-6.

14.Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with colorectal cancer. Br J Cancer. 2013;109(2):401-7.

15.Lieto E, Galizia G, Auricchio A, Cardella F, Mabilia A, Basile N, et al. Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Lymphocyte to Monocyte Ratio are Prognostic Factors in Gastric Cancers Undergoing Surgery. J Gastrointest Surg. 2017;21(11):1764-74.

16.Mohri Y, Tanaka K, Toiyama Y, Ohi M, Yasuda H, Inoue Y, et al. Impact of Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Infectious Complications on Survival After Curative Gastrectomy for Gastric Cancer: A Single Institutional Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2016;95(11):e3125.

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.463]

17.Sagawa M, Yagawa H, Konno S, Usuda A, Maeda H, Kim K, et al. [Significance of Perioperative Neutrophil Lymphocyte Ratio(NLR)in Gastric Cancer and Colon Cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2016;43(10):1243-5.
18.Olsson AK, Cedervall J. NETosis in Cancer - Platelet-Neutrophil Crosstalk Promotes Tumor-Associated Pathology. Front Immunol. 2016;7:373.
19.Wu Y, Jiang M, Qin Y, Lin F, Lai M. Single and combined use of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and carcinoembryonic antigen in diagnosing gastric cancer. Clin Chim Acta. 2018;481:20-4.
20.Kheradmand M, Moosazadeh M, Saeedi M, Poustchi H, Eghtesad S, Esmaeili R, et al. Tabari Cohort Profile and Preliminary Results in Urban Areas and Mountainous Regions of Mazandaran, Iran. Arch Iran Med. 2019;22(6):279-85.
21.Han F, Liu Y, Cheng S, Sun Z, Sheng C, Sun X, et al. Diagnosis and survival values of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and red blood cell distribution width (RDW) in esophageal cancer. Clin Chim Acta. 2019;488:150-8.
22.Aldemir MN, Turkeli M, Simsek M, Yildirim N, Bilen Y, Yetimoglu H, et al. Prognostic Value of Baseline Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios in Local and Advanced Gastric Cancer Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(14):5933-7.
23.Hu ZD, Huang YL, Qin BD, Tang QQ, Yang M, Ma N, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer. Ann Transl Med. 2015;3(4):50.
24.Ghahremanfard F, Narimani A, Nassaji M, Ghorbani R. Assessment the Relation Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio (Nlr) And Gastric Cancer and Colorectal Cancer Patients at The Diagnosis Time and The Relation Between This Proportion and The Incidence of Metastasis in Them. Cancer Ther Oncol Int J. 2018;12(4):52-4.
25.Fang T, Wang Y, Yin X, Zhai Z, Zhang Y, Yang Y, et al. Diagnostic Sensitivity of NLR and PLR in Early Diagnosis of Gastric Cancer. J Immunol Res. 2020;2020:9146042.
26.Lin JP, Lin JX, Cao LL, Zheng CH, Li P, Xie JW, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio as a strong predictor of survival and recurrence for gastric cancer after radical-intent surgery. Oncotarget. 2017;8(45):79234-47.
27.Pan YC, Jia ZF, Cao DH, Wu YH, Jiang J, Wen SM, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) could independently predict overall survival of resectable gastric cancer patients. Medicine (Baltimore). 2018;97(52):e13896.
28.Zhou X, Du Y, Xu J, Huang Z, Qiu T, Wang X, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with stage II/III gastric cancer. Tumour Biol. 2014;35(11):11659-66.
29.Deng Q, He B, Liu X, Yue J, Ying H, Pan Y, et al. Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model. J Transl Med. 2015;13:66.

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.463]