دراسة علاقة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات بالخصائص السريرية النسيجية لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم غير النقائليين

د. نادر عبد الله*

مي ريه**

(تاريخ الإيداع 10 / 1 / 2021. قُبِل للنشر في 17 / 3 / 2021)

□ ملخّص □

يعتبر السرطان مشكلة صحية عالمية هامة، وإن سرطان الكولون والمستقيم من السرطانات الأكثر شيوعاً حالياً. اكتشف مؤخراً أن الاستجابة الالتهابية الجهازية تلعب دوراً داعماً في العديد من أنواع السرطانات ومنها سرطان الكولون والمستقيم، حيث يمكن تقييم هذه الاستجابة بعدة مؤشرات منها نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات. هدفت دراستنا لتقييم العلاقة بين نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات وربط هذه النسبة مع الخصائص السريرية النسيجية لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم غير النقائليين. شملت الدراسة 95 مريض سرطان كولون ومستقيم غير نقائلي في مركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي. أظهرت نتائجنا وجود فروق هامة إحصائياً بارتفاع متوسط نسبة صفيحات لمفاويات حسب مرحلة الورم ($P<0.0001$)، حسب حجم الورم ($P=0.001$)، وحسب نقائل العقد اللمفاوية ($P=0.03$). يزداد متوسط النسبة مع تقدم مرحلة الورم، ومع ازدياد حجم الورم وتشكيله لنقائل في العقد اللمفاوية، بينما لم تكن هنالك فروق هامة إحصائياً بمتوسط نسبة صفيحات لمفاويات حسب درجة تمايز الخلايا الورمية ($P=0.1$)، وحسب توضع الورم في الكولون الأيمن والأيسر ($P=0.3$).

تبرز هذه النتائج ارتباط ارتفاع نسبة صفيحات لمفاويات مع الخصائص السريرية النسيجية التي تدل على إنذار سيء لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم غير النقائليين.

كلمات مفتاحية: سرطان كولون ومستقيم غير نقائلي، نسبة صفيحات لمفاويات، خصائص سريرية نسيجية.

* **أستاذ مساعد – قسم الأورام، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

** **طالبة دراسات عليا (ماجستير) – التشخيص المخبري، قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

Evaluate the Association between Platelet to Lymphocyte Ratio and the Clinical and Histological Properties in Nonmetastasis Colorectal Cancer Patients

Dr. Nader Abdullah[*]
May Raya[**]

(Received 10 / 1 / 2021. Accepted 17 / 3 / 2021)

□ ABSTRACT □

Cancer is an important global health issue, and colorectal cancer is one of the most common cancers worldwide. It was recently discovered that the systemic inflammatory response plays a supportive role in various types of cancer, including colorectal cancer. The inflammatory response can be reflected by several indexes, including the platelet lymphocyte ratio (PLR).

Our study aimed to evaluate the relation between platelet lymphocyte ratio and to correlate this ratio with the clinicopathological characteristics of non-metastatic colorectal cancer patients. We enrolled 95 non-metastatic colorectal patients at Oncology Depatment at Tishreen University Hospital**.** Our results revealed that there were statistically significant differences in the higher mean of lymphocyte platelets ratio by the stage of the tumor ($p<0.0001$), by the size of the tumor ($p=0.001$), and by the metastases of the lymph nodes ($p=0.03$), as the mean increases with the tumor stage with the size of the tumor and the formation of metastases in the lymph nodes. While there were no statistically significant differences in the higher mean of lymphocyte platelets by the histological grade of tumor ($p = 0.1$), as well as by the tumor location in the left and right colon ($p= 0.3$).

These results reflect the correlation of the high percentage of lymphocyte platelets with the histopathological clinical characteristics that indicate a poor prognosis in patients with colorectal cancer

Keywords: non-metastatic colorectal cancer, lymphocyte platelet ratio, histopathological characteristics.

[*] **Associate Professor - Department of Oncology, College of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
[**] **Postgraduate Student (MSc) - Laboratory Diagnosis, Department of Biochemistry and Microbiology, College of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

مقدمة:

يعتبر السرطان مشكلة صحية عالمية هامة في الوقت الحاضر، ويحتل سرطان الكولون والمستقيم المرتبة الثالثة عالمياً من حيث الانتشار والمرتبة الثانية من حيث إحداثه للوفيات [1] وسجلت أكثر من 1.8 مليون إصابة جديدة بعام 2018 [2]. إن دور العملية الالتهابية في حدوث وتقدم السرطان مثبت ومؤكد، ويتم استخدام العديد من المؤشرات الحيوية لقياس الالتهاب الجهازي المرتبط بالسرطان مثل نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات (PLR) فبينما تلعب اللمفاويات دوراً في القضاء على الخلايا الورمية ومنع انتشارها، يكون للصفيحات دور في دعم نموها وتشكيلها لأوعية دموية جديدة عن طريق العديد من عوامل النمو التي تنتجها [3-4].

في كل حالات السرطان يكون من الضروري إيجاد عوامل إنذارية لتقييم المريض ووضع الخطة العلاجية الأمثل، وهنالك العديد من العوامل الإنذارية المستخدمة حالياً لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم ولكن لها العديد من السلبيات فهي باضعة، تحتاج إجراءات معقدة، ولها تكرارية منخفضة مما يستوجب البحث عن عوامل إنذارية جديدة تتجاوز هذه الصعوبات [3].

أهمية البحث وأهدافه:

تنبع أهمية البحث في إيجاد علاقة بين نسبة صفيحات لمفاويات والعوامل الإنذارية المستخدمة لتقييم مرضى سرطان الكولون والمستقيم غير النقائليين، حيث إن نسبة صفيحات لمفاوية وسيلة غير باضعة للمريض وغير مكلفة و يمكن الحصول عليها بشكل سهل وواسع من الدم المحيطي للمرضى، وبالتالي يهدف هذا البحث إلى استخدام هذه النسبة كعامل إنذاري من خلال ربطه بالخصائص السريرية والنسيجية للورم.

طرائق البحث ومواده:

- **عينة الدراسة:**

شملت الدراسة 95 مريض سرطان كولون ومستقيم غير نقائليين ممن راجعوا مركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي بالفترة ما بين 4\2018 وحتى 10\2020.

- **معايير الإدخال بالدراسة:**

1-مرضى سرطان كولون ومستقيم غير نقائليين.

2-مرضى معالجين جراحياً مع توفر المعلومات السريرية والنسيجية الخاصة بالدراسة.

- **معايير الإستبعاد من الدراسة:**

1-سرطان كولون ومستقيم نقائلي.

2- المرضى ممن لديهم اضطرابات خثارية أو أمراض دموية مؤثرة على تعداد الصفيحات أو اللمفاويات.

3-المرضى الذين يتناولون الأسبرين أو مضادات تكدس الصفيحات.

4-المرضى غير مكتملين المعلومات الخاصة بالدراسة.

جمعت بيانات المرضى من عمر وجنس ومشعر كتلة الجسم، مع مراجعة أضابير المرضى لمعرفة الخصائص السريرية النسيجية لكل مريض من موقع الورم، المرحلة التي شخص بها المرض، حجم الورم، وجود نقائل للعقد اللمفاوية، تمايز الخلايا الورمية.

- **المواد والطرائق المستخدمة:**

أجري لكل مريض تعداد دم كامل (CBC) بأخذ 3 مل عينة دم وريدي بأنبوب يحتوي على EDTA كمضاد تخثر وتم إجراء التعداد بشكل آلي بجهاز Medonic الموجود في مركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي والذي يعتمد مبدأ المقاومة الكهربائية.

حسبت نسبة صفيحات لمفاويات لكل مريض بقسمة التعداد المطلق للصفيحات على التعداد المطلق للمفاويات. استخدم البرنامج الإحصائي SPSS النسخة 23 لمعالجة نتائج الدراسة، واعتمدت اختبارات مثل t Student، واختبار One way anova لمقارنة المتغيرات المدروسة في عينة الدراسة واعتبرت الفروق هامة إحصائياً عند عتبة الدلالة ($P<0,05$) في جميع الاختبارات المطبقة.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

- **خصائص عينة الدراسة:**

شملت عينة الدراسة 95 مريض سرطان كولون ومستقيم (49 ذكر 46 وأنثى)، وسطي أعمار المرضى 58 عام، وكان غالبية المرضى (75.8%) من المرضى مع توضع للورم في الكولون الأيسر، وأكثر من نصف المرضى (54.7%) شخصوا في المرحلة الثالثة الأكثر تقدماً، ويوضح الجدول (1) خصائص عينة الدراسة:

جدول (1): خصائص عينة الدراسة (95 مريض سرطان كولون ومستقيم غير نقائلي)

المتغير	العدد (n=95)	النسبة المئوية
• الجنس:		
ذكر	49	%51.6
أنثى	46	%48.4
• الموقع:		
أيسر	72	%75.8
أيمن	23	%24.2
• التمايز:		
جيد	22	%23.2
متوسط	59	%62.1
سيء	14	%14.7
• حجم الورم:		
T2	12	%12.7
T3	67	%70.5
T4	16	%16.8

المتغير	العدد (n=95)	النسبة المئوية
• نقائل العقد اللمفاوية:		
N0	43	%45.3
N1	29	%30.5
N2	23	%24.2
• مرحلة تشخيص الورم:		
Stage I	11	%11.6
Stage II	33	%34.5
Stage III	51	%53.7

- **علاقة نسبة صفيحات لمفاويات مع الخصائص السريرية النسيجية:**
- **علاقة نسبة صفيحات لمفاويات مع مرحلة الورم:**

درست العلاقة ما بين نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع مرحلة الورم من خلال اختبار One Way Anova تبين وجود فروقات ذات دلالة إحصائية لمتوسط نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات فيما يتعلق بمرحلة الورم، حيث كان متوسط نسبة صفيحات لمفاويات أعلى بشكل هام مع مرحلة الورم الثانية والثالثة مقارنة بالمرحلة الأولى من الورم.

جدول (2): علاقة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع مرحلة المرض لدى عينة الدراسة

مرحلة الورم	Mean ± SD	P-value
Stage I	105.28±34.93	<0.0001
Stage II	173.21±52.68	
Stage III	174.04±53.49	

- **علاقة نسبة صفيحات لمفاويات مع حجم الورم:T-classification**

درست العلاقة ما بين نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع درجة نمو الورم من خلال اختبار One Way Anova تبين وجود فروقات ذات دلالة إحصائية لمتوسط نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات فيما يتعلق بدرجة نمو الورم، إذاً توجد علاقة هامة إحصائياً بين PLR وحجم الورم أو درجة نموه، ومن الجدول (3) نلاحظ أن متوسط نسبة صفيحات لمفاويات كان أعلى بشكل هام مع درجة نمو الورم التي يصل فيها الورم إلى الطبقة تحت المصلية T3 ومع درجة نموه التي يصل فيها إلى البنى والأعضاء الأخرى (T4) بالمقارنة مع المرحلة T2 والتي يكون فيها نموه فقط ضمن القميص العضلي للكولون والمستقيم.

جدول (3): علاقة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع درجة نمو الورم لدى عينة الدراسة

درجة نمو الورم	Mean ± SD	P-value
T2	115.67±37.27	0.001
T3	171.93±53.36	
T4	181.10±53.47	

- **علاقة نسبة صفيحات لمفاويات مع نقائل العقد اللمفاوية N-classification:**

درست العلاقة ما بين نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع وجود نقائل للعقد اللمفاوية من خلال اختبار One Way Anova تبين وجود فروقات ذات دلالة إحصائية لمتوسط نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات فيما يتعلق بوجود نقائل العقد اللمفاوية، إذاً توجد علاقة هامة إحصائياً بين PLR ووجود نقائل للعقد اللمفاوية ومن الجدول (4) نلاحظ أن متوسط النسبة كان أعلى بشكل هام عند وجود نقائل لأربع عقد لمفاوية أو أكثر بالمقارنة مع متوسط النسبة عند عدم وجود نقائل للعقد اللمفاوية.

جدول (4): علاقة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع وجود نقائل للعقد اللمفاوية لدى عينة الدراسة

وجود نقائل للعقد اللمفاوية	Mean ± SD	P-value
N0	154.85±56.79	0.03
N1	163.61±48.34	
N2	189.00±56.84	

- **علاقة نسبة صفيحات لمفاويات مع التمايز:**

درست العلاقة ما بين نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع التمايز من خلال اختبار One Way Anova تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية لمتوسط نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات فيما يتعلق بالتمايز، إذاً لا علاقة هامة إحصائياً بين PLR وتمايز الخلايا الورمية.

جدول (5): علاقة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع درجة التمايز لدى عينة الدراسة

التمايز	Mean ± SD	P-value
جيد	147.94±38.22	0.1
متوسط	168.36±52.63	
ضعيف	183.02±81.70	

- **علاقة نسبة صفيحات لمفاويات مع موقع الورم:**

درست العلاقة ما بين نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع موقع الورم من خلال Independent T Student تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية لمتوسط نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات فيما يتعلق بموقع الورم، إذاً لا علاقة بين نسبة صفيحات لمفاويات وتوضع الورم في الكولون الأيمن أو الأيسر.

جدول (6): علاقة نسبة الصفيحات إلى اللمفاويات مع موقع الورم لدى عينة الدراسة

موقع الورم	Mean ± SD	P-value
أيمن	168.17±46.5	0.3
أيسر	165.03±58.37	

المناقشة:

تظهر العديد من الدراسات أن الصفيحات الدموية تلعب أدوراً متعددة في تطور الورم عبر إفرازها العديد من عوامل نمو الأوعية الدموية وعوامل نمو الورم ، مثل عامل النمو البطاني الوعائي وعامل النمو المشتق من الصفيحات، التي تحفز نمو الورم وكذلك بتحريرها للجسيمات الدقيقة الصفيحية التي تساعد الخلايا الورمية على الهروب من تأثيرات الخلايا القاتلة الطبيعية القاتل لها، وعلى العكس من ذلك فإن الخلايا اللمفاوية تعتبر المكون الرئيسي للجهاز المناعي التكيفي والفطري والمساهم الرئيسي في عملية الترصد المناعي والمراقبة المناعية، وإن دور اللمفاويات التائية +CD4 و+CD8 في هذه العملية رئيسي ومفصلي لتحفيز الموت الخلوي المبرمج للخلايا الورمية.

نظراً لان التغير في تعداد الصفيحات واللمفاويات يحدث بشكل واسع لدى مرضى الأورام فإن استخدام نسبة صفيحات لمفاويات يعتبر أفضل من استخدام تعداد الصفيحات أو تعداد اللمفاويات بشكل منفرد دون الاخر حيث تعكس نسبة صفيحات لمفاويات التغير الحاصل بالقيمتين من دون تكاليف إضافية مرتفعة، مما يجعل هذا المؤشر مناسب للتطبيق السريري الروتيني.

أوضحت دراستنا أن متوسط نسبة صفيحات لمفاويات يختلف بشكل هام إحصائياً حسب مرحلة الورم التي تعتبر العامل الإنذاري الأكثر أهمية لدى مرضى سرطان الكولون والمستقيم، وأن هذه النسبة تزداد مع تقدم المرحلة لتكون بأعلى قيمة في المراحل المتقدمة مما يدل على ارتباط ارتفاع النسبة مع تقدم مرحلة المرض والإنذار السيء لدى المريض.

كذلك أوضحت دراستنا العلاقة بين نسبة صفيحات لمفاويات و الخصائص السريرية النسيجية لدى المرضى مثل درجة نمو الورم أي مع T-classification، نقائل العقد اللمفاوية N-metastasis وأن هذه النسبة تميل للارتفاع بشكل هام إحصائياً مع تقدم نمو الورم واختراقه لجدار الكولون والمستقيم ومع تسرب الخلايا الورمية ووصولها إلى العقد اللمفاوية المجاورة، وهذا ما توصل إليه ZHEN-YU ZOU وزملاؤه الذين أظهروا ارتباط ارتفاع نسبة PLR مع حجم ورم أكبر مما يشير إلى ورم أكثر عدوانية وأكثر غزواً ويرتبط بالتالي مع إنذار سيء لدى المرضى.[4]

بدراسة Huang وزملاؤه توصلوا إلى أن هنالك فرق هام في ارتفاع نسبة صفيحات لمفاويات بين المراحل البدئية للورم (I-II)، والمراحل الأكثر تقدماً (III-IV) وهذا ما توافق مع نتيجة دراستنا بوجود فرق هام إحصائياً بين متوسطات قيم صفيحات لمفاويات للمرضى حسب مرحلة الورم وارتفاع قيم متوسطات النسبة بتقدم المرحلة .[5]

كذلك توافقت نتيجة دراستنا مع دراسة Proctor وزملاؤه الذين وجدوا علاقة هامة ما بين نسبة صفيحات لمفاويات ومرحلة الورم وكذلك نقائل العقد اللمفاوية، وأن هذه النسبة تزداد مع تقدم المرحلة ومع حدوث نقائل للعقد اللمفاوية .[6]

عند دراسة علاقة نسبة صفيحات لمفاويات مع موقع الورم لم يكن هنالك فروق هامة إحصائياً بين متوسط النسبة في الكولون الأيمن والأيسر، أي أن العملية الالتهابية في الموقعين متماثلة ولا تتحرض بصورة أكبر عند وجود الورم في الكولون الأيمن، وكانت نتيجتنا هنا مختلفة عن نتائج Yang وزملائه بدراستهم التي وجدت قيم نسبة صفيحات لمفاويات أخفض بشكل هام في الكولون الأيسر مقارنة بالكولون الأيمن .[7]

يمكن تفسير ارتفاع متوسط نسبة PLR مع الخصائص السريرية النسيجية التي تدل على إنذار سيء للورم (حجم ورم أكبر، نقائل للعقد اللمفاوية، مرحلة متقدمة من المرض) ب:

1. ارتفاع تعداد الصفيحات نتيجة تأثير السيتوكينات والكيموكينات التي تنتجها الخلايا الورمية أو الخلايا المضيفة السليمة بنتيجة العملية الالتهابية الناتجة عن الورم، وعلى وجه الخصوص نتيجة تأثير IL6 المحرض لتمايز

النواءات إلى الصفيحات وبالتالي زيادة تعداد الصفيحات وزيادة دورها الداعم للورم عبر عوامل النمو الصفيحية التي تحررها الصفيحات في موقع الورم والتي تدعم نمو الورم وكذلك العوامل المكونة للأوعية الدموية مثل VEGF بشكل رئيسي والذي يزداد إفرازه من الصفيحات بحال الأورام لدعم تكوين الورم لأوعيته الدموية والنتيجة هي حجم ورم أكبر ووصول لعقد لمفاوية أكبر وبالتالي مرحلة متقدمة من المرض.[8-9]

و/أو:

2. انخفاض تعداد اللمفاويات والذي يكون كذلك نتيجة طبيعية للعملية الالتهابية الجهازية المرافقة للورم والتي تسبب إنتاج العديد من الوسائط الالتهابية المثبطة مثل IL 10 و TGF-B التي تمارس دور مثبط مناعي و تعطل عمل اللمفاويات.[10]

الاستنتاجات والتوصيات:

تعتبر هذه الدراسة من الدراسات الهامة سريرياً حيث أظهرت أن ارتفاع نسبة صفيحات لمفاويات قبل العلاج الكيميائي أو الشعاعي لمرضى سرطان الكولون والمستقيم غير النقائلي يعكس إنذار سيء متمثل بنقائل للعقد اللمفية وبالتالي مرحلة متقدمة أكثر.

نوصي ب:

1. امكانية استخدام الأسبرين عند الأشخاص ذوي الخطورة العالية للإصابة بسرطان الكولون والمستقيم للوقاية من حدوثه عبر الحد من تأثير الصفيحات الداعم للورم.

2. دراسة هذه النسبة عند المرضى أثناء المعالجة وأثناء مراقبة المرضى الدورية بهدف التوصل إلى إمكانية استخدامها للتنبؤ بالاستجابة العلاجية واكتشاف النكس المبكر.

References:

1. World Health Organisation. Cancer. 18 September 2018. Accessed March 2019 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Ferlay, J., et al., Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer, 2019. 144(8): p. 1941-1953.
3. Stojkovic Lalosevic, M., et al., Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer. Disease Markers, 2019. 2019: p. 6036979.
4. Zou, Z.Y., et al., Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer. Oncology letters, 2016. 11(3): p. 2241-2248
5. Huang, X.-z., et al., An Elevated Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. Disease Markers, 2017. 2017: p. 10
6. Proctor, M.J., et al., A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. European Journal of Cancer, 2011. 47(17): p. 2633-2641.

7. Yang, L., et al., Clinical baseline and prognostic difference of platelet lymphocyte ratio (PLR) in right-sided and let-sided colon cancers. BMC Cancer, 2017. 17(1): p. 873.
8. Imai, T., et al., Interleukin-6 supports human megakaryocyte proliferation and differentiation in vitro. Blood, 1991. 78: p. 1969-74.
9. Lippitz, B.E., Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. The Lancet Oncology, 2013. 14(6): p .e218-e228.
10. Salazar Onfray, F., M. López, and A. Mendoza-Naranjo, Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. Cytokine & growth factor reviews, 2007. 18: p. 171-82.