

Evaluation of total cholesterol levels and neutrophils to lymphocytes ratio (NLR) in breast cancer patients and their relationship with tumor development

Dr. Maram Bilal*
Dr. Nader Abdalla**
Razan Hasan***

(Received 28 / 5 / 2024. Accepted 9 / 7 / 2024)

□ ABSTRACT □

Objective: Breast cancer is considered one of the most prevalent cancers among women worldwide with increasing number of new cases diagnosed globally. There are many factors can affect tumor development ; therefore, it is useful to study some of these factors especially the simple and affordable ones ,such as neutrophils to lymphocytes ratio (NLR) and total serum cholesterol, in order to use them as indicators for breast cancer progression.

Methods: our study included 151 participants divided into two groups: 101 newly diagnosed breast cancer patients and 50 healthy controls. Complete blood count(CBC) was conducted using auto hematology analyser Urit5160, while serum levels of total cholesterol were measured according to enzymatic method using Mindray analyser.

Results: White blood cells(WBCs), neutrophils, NLR and serum levels of total cholesterol were significantly higher in breast cancer patients than controls. There was significant statistically correlation between NLR and tumor pathological characteristics(tumor size and lymph node metastasis).Also, there was significant correlation between total cholesterol and tumor size, lymph node metastasis and tumor grade. There was also correlation between elevated serum levels of total cholesterol and elevated NLR in patients group.

Conclusions: Elevated serum cholesterol and NLR may be useful indicators for breast cancer progression and tumor aggressiveness.

Keywords: Breast cancer, total cholesterol, neutrophils,lymphocytes, NLR



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Assistant Professor, Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen university, Lattakia, Syria

** Professor, Department of oncology, Faculty of medicine, Tishreen university, Lattakia, Syria

*** Master student, Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria

تقييم مستويات الكوليسترول الكلي ونسبة العدلات إلى اللمفاويات NLR لدى مريضات سرطان الثدي وعلاقتها بتطور الورم

د. مرام بلال*
د. نادر عبدالله**
رزان حسن***

(تاريخ الإيداع 28 / 5 / 2024. قبل للنشر في 9 / 7 / 2024)

□ ملخص □

الأهداف: يعتبر سرطان الثدي من أكثر السرطانات شيوعاً لدى النساء حول العالم والذي يسجل حالات تشخيص جديدة بشكل كبير سنوياً. ونتيجة تواجد مجموعة من العوامل التي تتدخل في عملية التطور الورمي لسرطان الثدي، سيكون من المفيد دراسة بعض هذه العوامل وخاصة البسيط وغير المكلف منها والتي من الممكن إجراؤها بشكل روتيني بهدف استخدامها كمشعرات مرتبطة بتطور سرطان الثدي ومن هذه العوامل مستويات الكوليسترول الكلي ونسبة العدلات إلى اللمفاويات NLR.

الطرق: اشتملت الدراسة 151 مشاركة موزعة ما بين: 101 مريضة سرطان ثدي من المشخصات حديثاً قبل تلقي العلاج و 50 من الشواهد الصحيحة ظاهرياً. تم إجراء تعداد الدم الكامل باستخدام جهاز التعداد الدموي الآلي URIT5160 للحصول على التعداد المطلق للعدلات واللمفاويات وحساب NLR بينما تمت معايرة الكوليسترول الكلي بالطريقة الأنزيمية اللونية باستخدام جهاز Mindray. وتمت دراسة علاقة كل من المشعرين السابقين مع الخصائص السريرية المرضية المتوفرة في الملفات المؤرشفة للمريضات.

النتائج: كانت مستويات كل من الكريات البيض، العدلات، النسبة NLR ومستويات الكوليسترول الكلي أعلى لدى مجموعة المريضات بالمقارنة مع الشاهد. كان هناك ارتباط هام إحصائياً بين النسبة NLR وكل من حجم الورم ونقائل العقد اللمفية بينما كان هناك ارتباط بين مستويات الكوليسترول الكلي وكل من حجم الورم، نقائل العقد اللمفية ودرجة الورم وارتبط ارتفاع مستويات الكوليسترول مع ازدياد النسبة NLR لدى مجموعة المريضات.

الاستنتاجات: يعتبر ارتفاع كل من مستويات الكوليسترول الكلي والنسبة NLR من المشعرات المرتبطة بتطور سرطان الثدي وازدياد عدوانية الورم.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، كوليسترول كلي، العدلات، اللمفاويات، NLR



حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* مدرس - قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية
** استاذ - قسم الأورام - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية
*** طالبة ماجستير - قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

مقدمة:

يعتبر سرطان الثدي الورم الأكثر انتشاراً بين النساء ، وعلى الرغم من الفعالية الكبيرة للتشخيص المبكر والتطور السريع للعلاج الدوائي، لا يزال يُعتبر المسبب الأول للوفيات الناتجة عن الأورام الخبيثة لدى النساء حول العالم.[1] خلال العقدين الأخيرين، لقيت مساهمة الجهاز المناعي والعملية الالتهابية في تطور وعلاج السرطان اهتماماً كبيراً وتُظهر العديد من الدراسات الحديثة وجود ارتباط مباشر بين العملية الالتهابية والنمو الورمي[2]. حيث يمكن أن تساهم الاستجابة المناعية الشاذة في تحريض تكاثر الخلايا الورمية وبدورها يمكن أن تؤثر مجموعات مختلفة من الخلايا المناعية على مصير الورم من أبرزها العدلات واللبافويات[3]. تمت ملاحظة ارتفاع تعداد العدلات لدى مرضى المراحل المتقدمة من السرطان كما ارتبطت زيادتها مع إنذار سيئ في عدة أنواع من السرطانات لذلك تم اقتراح نسبة العدلات إلى اللبافويات NLR كواصم لعدة أنماط من السرطانات منها سرطان الثدي. [4] تتواجد في البيئة الورمية مجموعة من العوامل التي تؤثر على الخلايا المناعية وتؤدي لتغيرات ينتج عنها تحفيز نمو الخلايا الورمية، من هذه العوامل الكوليسترول ومستقبلاته[5]. اختلفت نتائج العديد من الدراسات حول العلاقة بين ارتفاع الكوليسترول وخطر سرطان الثدي ، منها ما أشار إلى عدم وجود علاقة، البعض أظهر دوره في الوقاية بينما أظهر الآخر دوره كعامل خطر هام[6]، انطلاقاً من هذه الاختلافات ونظراً لاحتمالية تداخله مع وظائف الخلايا المناعية، قمنا في هذا البحث بدراسة علاقة كل من الكوليسترول الكلي TC والنسبة NLR مع تطور سرطان الثدي باعتبار هذه المشعرات سهلة التحليل ، قليلة التكلفة ومتوفرة في مخبرنا.

أهمية البحث وأهدافه:

مقارنة مستويات الكوليسترول الكلي والنسبة NLR بين مجموعتي المريضات والشاهد، دراسة علاقتها مع بعض المعايير الورمية إضافة إلى دراسة إمكانية وجود ارتباط بينهما.

طرائق البحث ومواده:

1- عينة البحث:

شملت عينة الدراسة 151 مشاركة مقسمة ما بين: 101 مريضة من المريضات المُشخصات حديثاً المُراجعات لمركز المعالجة الكيماوية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي و 50 مشاركة من الشواهد الأصحاء ظاهرياً. تم جمع العينات الدموية في الفترة الممتدة بين كانون الأول 2022 وكانون الثاني 2024. تم استبعاد المريضات المصابات بأمراض التهابية حادة أو مزمنة، أمراض المناعة الذاتية، المريضات المُعالجات بالسُتاتينات وممن يستخدمن أي أدوية تؤثر على تعداد الكريات البيض(مانعات حمل فموية، كورتيزون...)

2- إجراء التحاليل الدموية:

تم جمع عينات الدم الوريدي من المريضات والشاهد ضمن إجراءات العقامة المُتبعة في بزل الدم ثم قُسمت كل عينة دم مأخوذة إلى نوعين من أنابيب جمع الدم:

أنبوب EDTA بهدف إجراء تعداد دم كامل باستخدام جهاز التعداد الدموي الخماسي الآلي URIT5160، والذي يعتمد على الطرق الضوئية والكهربائية لتعداد عناصر الدم، وذلك لحساب النسبة NLR عبر قسمة التعداد المطلق للعدلات على التعداد المطلق للمفاويات.

أنبوب هيبارين لمعايرة الكوليسترول الكلي عبر الطريقة الأنزيمية اللونية باستخدام جهاز Mindray وعتيدة (Qimica/Spain) حيث اعتُبرت مستويات الكوليسترول الكلي أقل من 200mg/dl طبيعية.

3- الأساليب الإحصائية المستخدمة:

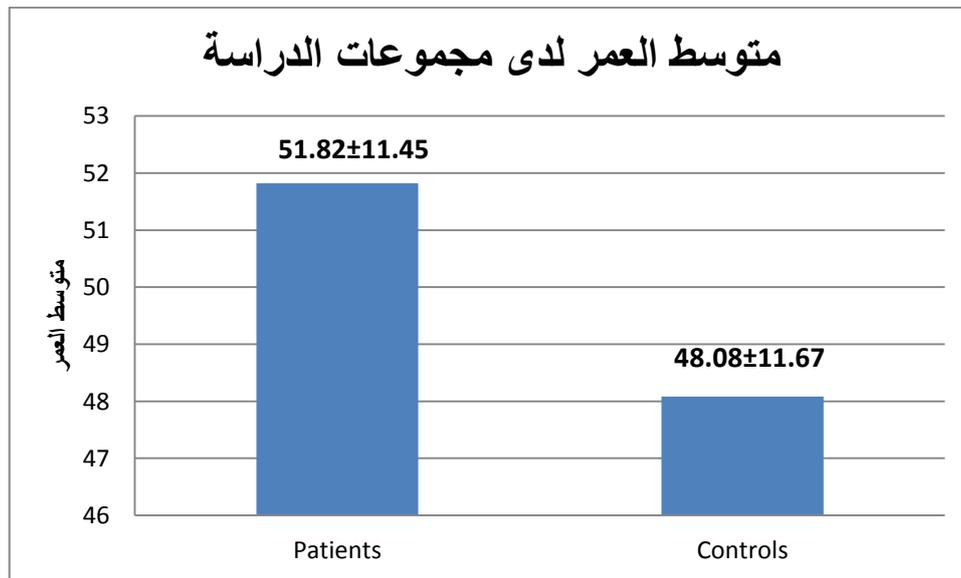
باستخدام برنامج spss v22 لتحليل البيانات الإحصائية، تم القيام بعدة اختبارات منها اختبارات التوزيع الطبيعي، اختبار t-student و mann-whitney test لمقارنة المتوسط الحسابي بين مجموعتين اعتماداً على طبيعة التوزيع، اختبار one-way anova لمقارنة المتوسط الحسابي لأكثر من مجموعتين، chi-square لمقارنة البيانات الثنائية. وتم اعتبار مستوى دلالة أقل من 0.05 هاماً إحصائياً لجميع الاختبارات المطبقة.

النتائج:

1- خصائص عينة الدراسة:

1-1- توزيع مجتمع الدراسة حسب العمر Sample distribution by age:

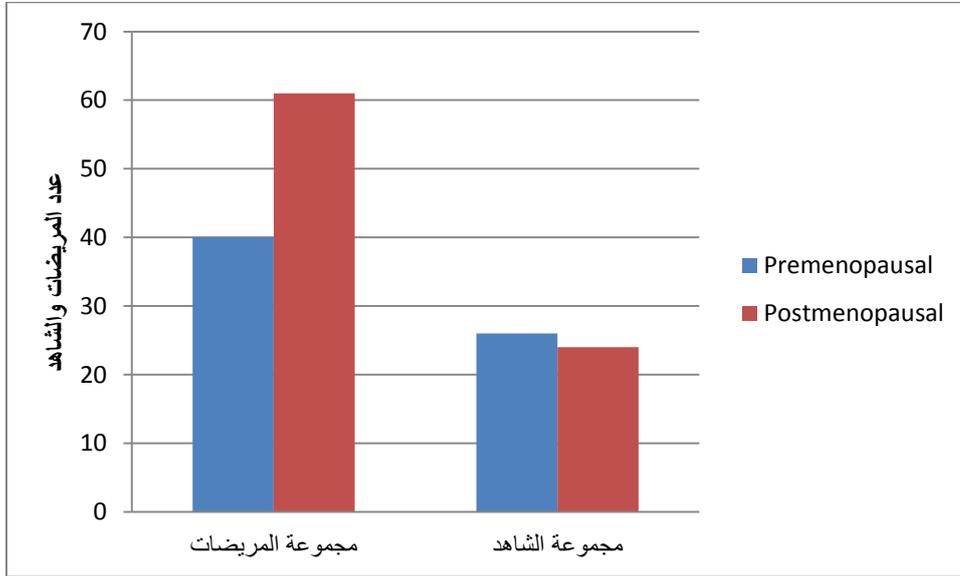
تراوحت أعمار المشاركين بالدراسة بين 25-79 عاماً بمتوسط حسابي قدره 50.55 ± 11.62 . كان متوسط العمر لدى مجموعة المريضات البالغ عددهن 101 (51.82 ± 11.45) بينما كان لدى مجموعة الشاهد البالغ عددهن 50 (48.08 ± 11.67) كما هو موضح في الشكل التالي:



شكل (1): متوسط العمر لدى مجموعات الدراسة

1-2- توزيع مجتمع الدراسة تبعاً لانقطاع الطمث :

بلغ عدد المشاركات ضمن مجموعة المريضا منهن في الفترة قبل انقطاع الطمث premenopausal (40) وفي الفترة بعد انقطاع الطمث postmenopausal (61) بينما بلغ عدد المشاركات ضمن مجموعة الشاهد premenopause (26) و postmenopause (24) كما هو موضح في الشكل التالي:



شكل(2): توزيع مجتمع الدراسة تبعاً لانقطاع الطمث

1-3- توزيع مجموعة المريضا تبعاً لخصائص الورم:

| النسبة المئوية | العدد (N=101) | درجة الورم Grade |
|----------------|---------------|--------------------------------|
| 8.9% | 9 | Grade 1 |
| 49.5% | 50 | Grade2 |
| 41.6% | 42 | Grade3 |
| | | حجم الورم T |
| 8.91% | 9 | T1 (حجم الورم > 2cm) |
| 61.39% | 62 | T2 (2cm < حجم الورم ≤ 5cm) |
| 22.77% | 23 | T3 (حجم الورم < 5 cm) |
| 6.93% | 7 | T4 يصل إلى الجلد وعضلات الصدر |
| | | حالة العقد اللمفاوية المصابة N |
| 42.57% | 43 | N0 (لا يوجد عقد لمفاوية مصابة) |
| 22.77% | 23 | N1 (من 1 إلى 3 عقد مصابة) |
| 21.76% | 22 | N2 (من 4 إلى 9 عقد مصابة) |
| 12.9% | 13 | N3 (≤ 10 عقد مصابة) |

| | | |
|------------------------|----|--------|
| حالة النقائل البعيدة M | | |
| لا يوجد نقائل بعيدة M0 | 97 | 96.04% |
| يوجد نقائل بعيدة M1 | 4 | 3.96% |

2- مقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث المتغيرات المدروسة:

• الكريات البيض، العدلات، اللمفاويات، النسبة NLR والكوليسترول الكلي:

كان متوسط تعداد كل من الكريات البيض والعدلات لدى مجموعة المريضات (7.37±2.14 و 4.86±1.73 على الترتيب) أعلى مما هي عليه لدى مجموعة الشاهد (6.15±1.55 و 3.54±1.30 على الترتيب) وكانت الفروق بين المجموعتين ذات دلالة هامة إحصائياً ($P=0.001$) بينما كان متوسط تعداد اللمفاويات لدى مجموعة المريضات (2.18±0.81) أقل مما هو عليه لدى مجموعة الشاهد وكانت الفروق بين المجموعتين ذات دلالة غير هامة إحصائياً ($p>0.05$). كانت النسبة NLR لدى مجموعة المريضات (2.36±1.09) أعلى مما هي عليه لدى مجموعة الشاهد (1.68±0.36) وكانت الفروق بين المجموعتين ذات دلالة هامة إحصائياً ($P=0.001$)، وكان أيضاً متوسط قيم الكوليسترول الكلي لدى مجموعة المريضات (196±46.94 mg/dl) أعلى مما هو عليه لدى مجموعة الشاهد (160±30.63 mg/dl) وكان الفرق بين المجموعتين ذات دلالة هامة إحصائياً ($P=0.000$)، كما هو موضح في الجدول التالي:

جدول (1): مقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث بعض المتغيرات المدروسة

| <i>P-value</i> | مجموعة الشاهد (mean±SD) | مجموعة المريضات (mean±SD) | المشعر |
|----------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 0.001 | 6.15±1.55 | 7.47 ±2.17 | الكريات البيضاء ($10^3/\mu$) |
| 0.001 | 3.54±1.30 | 4.86±1.73 | العدلات ($10^3/\mu$) |
| 0.084 | 2.28±0.60 | 2.18 ±0.81 | اللمفاويات ($10^3/\mu$) |
| 0.001 | 1.68±0.63 | 2.36±1.087 | NLR |
| 0.001 | 160±30.63 | 196±46.94 | (mg/dl)TC |

3 - علاقة النسبة NLR والكوليسترول الكلي مع بعض خصائص الورم:

3-1 - علاقة النسبة NLR مع حجم الورم، نقائل العقد اللمفية، النقائل البعيدة ودرجة الورم:

1- حجم الورم:

تم تقسيم مجموعة المريضات تبعاً لحجم الورم إلى ثلاث مجموعات T1، T2، T3+T4 حيث: T1 (حجم الورم أقل من 2cm)، T2 (حجم الورم بين 2-5cm)، T3 (حجم الورم أكبر من 5cm) و T4 (يصل الورم إلى الجلد وعضلات الصدر). وعند مقارنة متوسط النسبة NLR بين المجموعات الثلاثة تبين وجود فرق هام إحصائياً أيضاً

($P=0.028$) حيث بلغ المتوسط الحسابي للمجموعات الثلاثة (2.10 ± 0.80 ، 2.18 ± 0.99 ، 2.80 ± 1.24) ($P=0.028$) وبإجراء اختبارات المقارنة البعدية (LSD) تبين أن سبب هذه الفروق يعود إلى الفرق بين المجموعة الثانية T2 والثالثة T3+T4 ($P=0.01$) دون وجود فروق هامة إحصائياً بين المجموعة T1 و T2 ($p=0.83$) والمجموعة T1 و T3+T4 ($p=0.087$) ، و ترافق ازدياد حجم الورم مع زيادة النسبة NLR ؛جدول (2)، شكل (3):

2- نقائل العقد اللمفاوية:

تم تقسيم مجموعة المريضات تبعاً لنقائل العقد اللمفاوية إلى ثلاث مجموعات N0 (لا يوجد عقد لمفاوية مصابة) ، N1 (من 1 إلى 3 عقد مصابة)، N2 (من 4 إلى 9 عقد مصابة) و N3 (≤ 10 عقد مصابة). وعند مقارنة متوسط النسبة NLR بين المجموعات الثلاثة وعند مقارنة المتوسط الحسابي للنسبة NLR بين المجموعات الثلاثة تبين وجود فروق هامة إحصائياً $P=0.014$ حيث كان المتوسط الحسابي للمجموعات الثلاث (2.06 ± 0.79 ، 2.29 ± 0.81 ، 2.77 ± 1.14 على الترتيب) أي نلاحظ ازدياد النسبة NLR بازدياد نقائل العقد اللمفاوية وبإجراء اختبارات المقارنة البعدية تبين أن سبب هذه الفروق يُعزى إلى الفرق بين المجموعتين N0 و N2+N3 ($P=0.032$). دون وجود فرق هام إحصائياً بين المجموعتين N0 و N1 ($P=0.59$) وبين المجموعتين N1 و N2+N3 ($P=0.30$) ؛ كما هو موضح في الجدول (2) والشكل (4).

3- النقائل البعيدة:

تم تقسيم مجموعة المريضات تبعاً لوجود النقائل البعيدة إلى مجموعتين M0 (لا يوجد نقائل بعيدة) و M1 (يوجد نقائل بعيدة) وعند مقارنة متوسط النسبة NLR بينهما كانت المتوسطات (2.33 ± 1.08 ، 3.09 ± 1.25 على الترتيب) دون وجود فرق هام إحصائياً بينهما $P=0.17$ ، جدول (2) .

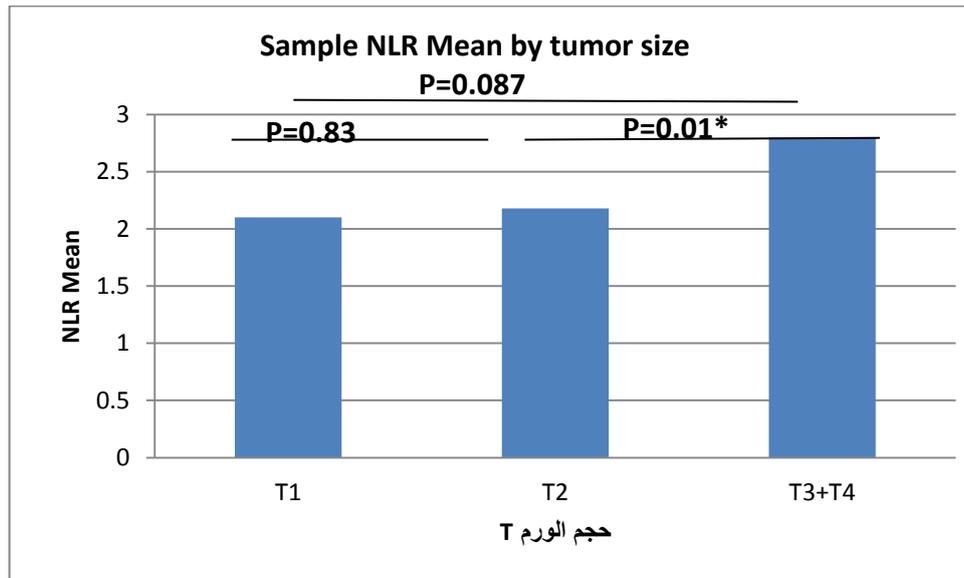
4- درجة الورم:

تم تقسيم مجموعة المريضات تبعاً لدرجة الورم إلى ثلاثة مجموعات (grade3، grade2، grade1) وعند مقارنة متوسط النسبة NLR بينهما كانت المتوسطات (2.76 ± 2.18 ، 2.26 ± 0.96 ، 2.39 ± 0.90 على الترتيب) دون وجود فرق إحصائي هام $P=0.42$ ، جدول (2). ويوضح الجدول التالي علاقة النسبة NLR مع بعض معايير الورم:

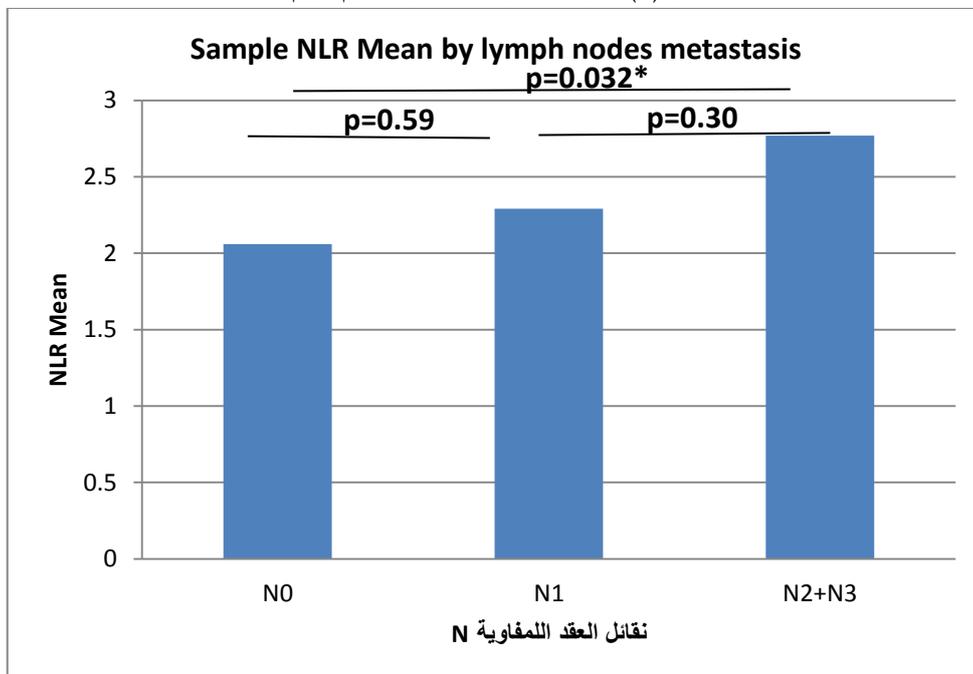
جدول (2): علاقة النسبة NLR مع بعض خصائص الورم

| P-Value | NLR Mean±SD | | | خصائص الورم |
|---------|----------------|----|-------|----------------------------|
| 0.028 | 2.10±0.80 | 9 | T1 | حجم الورم T |
| | 2.18±0.99 | 62 | T2 | |
| | 2.80±1.24 | 30 | T3+T4 | |
| 0.014 | 2.06±0.79 | 43 | N0 | نقائل العقد اللمفاوية N |
| | 2.29±0.81 | 23 | N1 | |
| | 2.77±1.14 | 35 | N2+N3 | |

| | | | | |
|------|-----------|----|--------|----------------------|
| 0.17 | 2.33±1.08 | 97 | M0 | النقائل البعيدة M |
| | 3.09±1.25 | 4 | M1 | |
| 0.42 | 2.76±2.18 | 9 | Grade1 | درجة الورم |
| | 2.26±0.96 | 50 | Grade2 | |
| | 2.39±0.90 | 42 | Grade3 | |



شكل (3): متوسط النسبة NLR تبعاً لحجم الورم



شكل (4): متوسط النسبة NLR تبعاً لنقائل العقد اللمفاوية

3-2- علاقة مستويات الكوليسترول الكلي TC مع حجم الورم ، نقائل العقد اللمفاوية، النقائل البعيدة ودرجة الورم:

1- حجم الورم:

عند مقارنة متوسط قيم الكوليسترول الكلي بين المجموعات الثلاث (T3+T4 ، T2،T1) كانت المتوسطات (173±46.32، 191±45.17، 211±47.49 على الترتيب) حيث نلاحظ ازدياد قيم الكوليسترول الكلي مع تزايد حجم الورم، وتبين وجود فروق إحصائية هامة بين متوسط قيم هذه المجموعات ($P=0.04$) ولمعرفة سبب هذه الفروق قمنا بإجراء اختبار LSD ووجدنا أنه يعود إلى الفرق بين المجموعتين T1 و T3+T4 ($P=0.029$) دون وجود فرق هام إحصائياً بين المجموعتين T1 و T2 ($p=0.25$) والمجموعتين T2 و T3+T4 ($P=0.054$) ؛ جدول (3)، شكل (5):

2- نقائل العقد اللمفية :

عند مقارنة متوسط قيم TC بين المجموعات الثلاثة N0 ، N1 ، N2+N3 كانت قيم المتوسطات (173.67±31.93، 192.47±47.02، 226.04±47.14 على الترتيب) حيث نلاحظ ازدياد متوسط قيم الكوليسترول الكلي مع ازدياد عدد نقائل العقد اللمفاوية، وتبين وجود فروق إحصائية هامة بين متوسط قيم هذه المجموعات $P=0.001$ ، ولمعرفة سبب هذه الفروق قمنا بإجراء اختبارات المقارنة البعدية ووجدنا أن السبب يعود إلى الفرق بين المجموعة N0 و N2+N3 ($P=0.001$) وإلى الفرق بين المجموعة N1 و N2+N3 ($P=0.003$) دون وجود فرق هام إحصائياً بين المجموعتين N0 و N1 ($P=0.08$). جدول (3) ، شكل (6).

3- النقائل البعيدة:

كان متوسط مستويات TC لدى المجموعتين M0 و M1 على الترتيب (196.94±47.36 و 175.75±32.98) دون وجود فرق إحصائي هام بينهما $P=0.38$ ، جدول (3).

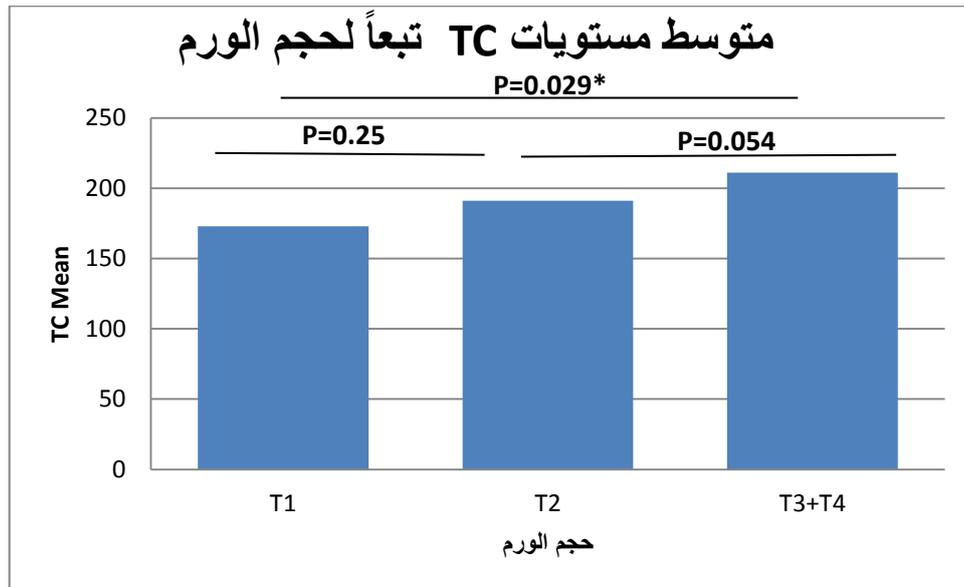
4- درجة الورم:

وعند مقارنة متوسط قيم الكوليسترول بين المجموعات الثلاث Grade1، Grade2، Grade3 كانت القيم (177±58.5، 185.19±، 213.19±55.32 على الترتيب) حيث نلاحظ ازدياد متوسط مستويات الكوليسترول الكلي بازدياد درجة الورم، مع وجود فروق إحصائية هامة بين المجموعات الثلاث $P=0.007$ ولمعرفة سبب هذه الفروق قمنا بإجراء اختبارات المقارنة البعدية وتبين أن السبب يعود إلى الفرق بين المجموعة grade 2 و grade3 ($p=0.014$) دون وجود فرق هام إحصائياً بين grade1 و grade2 ($p=0.97$) وبين grade1 و grade3 ($p=0.31$)، جدول (3)، شكل (7).

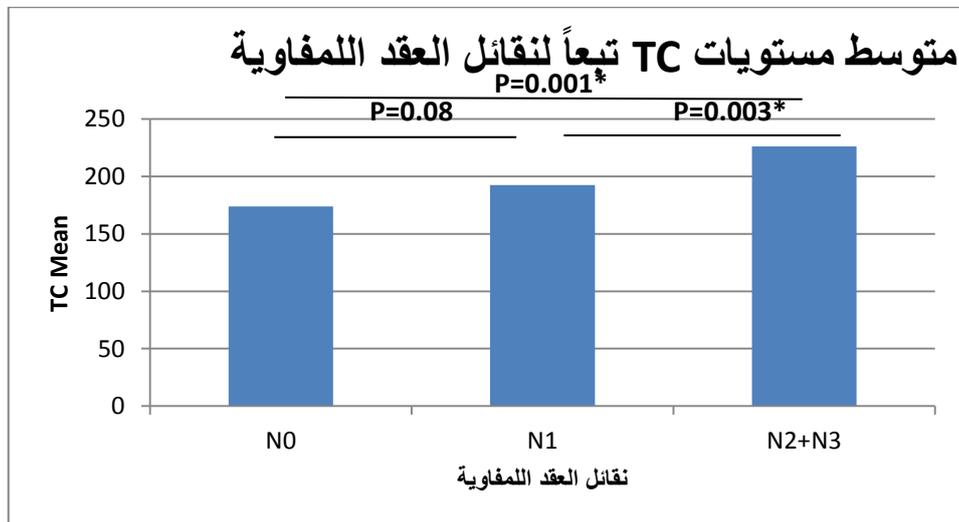
جدول (3): علاقة مستويات الكوليسترول الكلي مع بعض معايير الورم

| P-Value | TC(mg/dl) Mean±SD | | | خصائص الورم |
|---------|----------------------|----|-------|----------------------------|
| 0.04 | 173±46.32 | 9 | T1 | حجم الورم T |
| | 191±45.17 | 62 | T2 | |
| | 211±47.49 | 30 | T3+T4 | |
| 0.003 | 173.67±31.93 | 43 | N0 | نقائل العقد اللمفاوية N |
| | 192.47±47.02 | 23 | N1 | |
| | 226.04±47.14 | 35 | N2+N3 | |

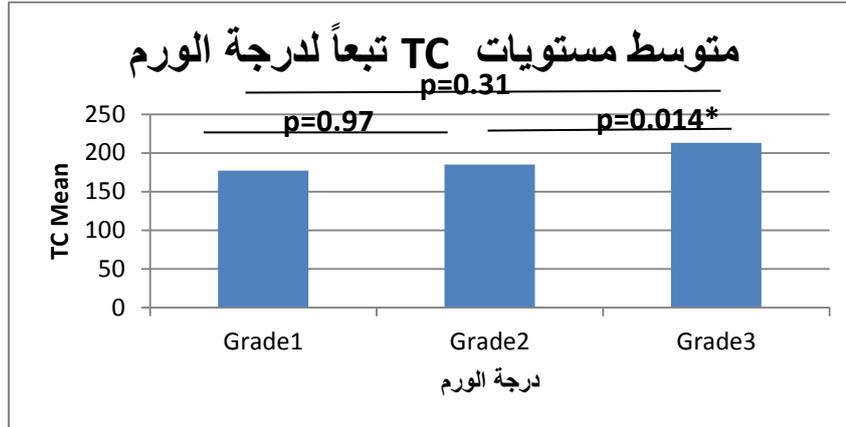
| | | | | |
|-------|--------------|----|--------|----------------------|
| 0.38 | 196.94±47.36 | 97 | M0 | النقائل البعيدة M |
| | 175.75±32.98 | 4 | M1 | |
| 0.007 | 177±58.5 | 9 | Grade1 | درجة الورم |
| | 185.19±30.6 | 50 | Grade2 | |
| | 213.19±55.32 | 42 | Grade3 | |



شكل (5): متوسط مستويات TC تبعاً لحجم الورم



شكل (6): متوسط مستويات TC تبعاً لنقائل العقد اللمفاوية



شكل(7): متوسط مستويات TC تبعاً لدرجة الورم

4-العلاقة بين مستويات TC والنسبة NLR:

باستخدام منحنى ROC تم تحديد قيمة حدية Cutoff للنسبة NLR للتنبؤ بمرحلة الورم بأفضل حساسية ونوعية $NLR=2$ ($AUC=0.74$ ، $P=0.000$ ، حساسية= 73.6%، نوعية = 70.8%). وبناءً عليه تم تقسيم مجموعة المريضاات إلى مجموعتين $NLR < 2$ ، $NLR \geq 2$ ومقارنة مستويات TC بينهما كما هو موضح في الجدول التالي:

جدول(4): علاقة مستويات TC مع النسبة NLR

| P- Value | TC Mean±SD | النسبة NLR | |
|--------------|---------------|---------------|--------|
| | | العدد | القيمة |
| 0.013 | 183.25±44.25 | 45 | NLR<2 |
| | 206.42±46.86 | 56 | NLR≥2 |

وعند مقارنة متوسط مستويات TC بين مجموعتي $NLR < 2$ ، $NLR \geq 2$ كانت القيم 183.25 ± 44.25 ، 206.42 ± 46.86 على الترتيب حيث نلاحظ أن مستويات الكوليسترول الكلي المرتفعة ترافقت مع مستويات NLR مرتفعة لدى مريضات دراستنا وكان هناك فرق إحصائي هام بين المجموعتين $P=0.013$.

المناقشة:

يعتبر سرطان الثدي من الاضطرابات الخبيثة الشائعة لدى النساء في سوريا وحول العالم، ونظراً لوجود مجموعة من العوامل المؤثرة على تطور الورم قمنا في هذه الدراسة بتقييم بعض هذه العوامل وخصوصاً البسيط والمتوفر وغير المكلف منها وهي النسبة NLR ومستويات الكوليسترول الكلي.

أظهرت نتائج دراستنا أن متوسط كل من الكريات البيض، العدلات والنسبة NLR أعلى بشكل هام إحصائياً لدى مجموعة المريضاات بالمقارنة مع الشواهد الصحيحة بينما كان متوسط اللمفاويات أقل لدى مجموعة المريضاات بالمقارنة مع الشاهد ، توافق ذلك مع الدراسات السابقة التي أجريت في تركيا [7]، [8]. قد يعود سبب ارتفاع الكريات البيض، العدلات والنسبة NLR إلى التأثير المتبادل بين الالتهاب والسرطان حيث تم إظهار دور الخلايا الالتهابية في

تقاوم نمو بعض الأورام والكشف عن تسرب العديد منها في الأنسجة الخبيثة ، كما تقوم الخلايا الورمية ذاتها بإنتاج سيتوكينات محرضة التهابية ضمن البيئة الورمية[9]. تحرض العدلات الغزو والنمو الورمي عبر آليات مختلفة ويرتبط ازدياد تعدادها مع معدل بقيا منخفض في عدة أنواع من الخلايا الورمية، بالمقابل تعتبر الاستجابة المناعية الممتلئة بالمفاويات العنصر الأساسي للتحكم بالنمو الورمي حيث ينتج عن نقص اللمفاويات خلل في الاستجابة المناعية الخلوية وبترافق انخفاض تعدادها مع تأثير سلبي على مرضى الأورام في المراحل المتقدمة[10]. تُعتبر النسبة NLR أكثر ثباتاً من مشعرات البيض الأخرى باعتبارها تشمل نوعين من الخلايا المناعية لكل منها آلية مختلفة تجاه الورم وبينت العديد من الدراسات ارتباط ارتفاع النسبة NLR في الدم المحيطي لمريضات سرطان الثدي مع سوء الإنذار وزيادة عدوانية الورم.[11]

وجدنا أيضاً أن متوسط مستويات الكوليسترول الكلي أعلى بشكل هام إحصائياً لدى مجموعة المريضات بالمقارنة مع الشاهد بشكل متوافق مع دراسات أخرى أجريت في العراق وغانا[12]،[13]. يمكن أن يعود سبب ارتفاعه إلى تزايد اصطناعه من قبل الخلايا الورمية .[14]

قمنا أيضاً بدراسة العلاقة بين كل من النسبة NLR ومستويات الكوليسترول الكلي مع بعض خصائص الورم (حجم الورم، نقائل العقد اللمفاوية ،النقائل البعيدة ودرجة الورم). فيما يتعلق بالنسبة NLR وجدنا علاقة هامة إحصائياً مع كل من حجم الورم ونقائل العقد اللمفية بشكل متوافق مع دراسات أخرى أجريت في إيران وتركيا[15]،[16]. يمكن تفسير ذلك نتيجة دور العدلات في إفراز سيتوكينات ، كيميوكينات وعوامل نمو (VEGF، IL-8، IL-6) تحرض الاستحداث الوعائي ، النمو الورمي وتشكل النقائل[17]، كما أظهرت دراسات أن خلايا سرطان الثدي أيضاً تحرر IL-1β، GM-CSF التي بدورها تحرض إنتاج العدلات، تثبط فعالية اللمفاويات وتحرض تشكل النقائل مما يقود إلى ارتفاع في النسبة NLR [18]. بينما لم نجد علاقة هامة إحصائياً بين النسبة NLR والنقائل البعيدة وقد يعود ذلك إلى قلة عدد المريضات ممن لديهن نقائل بعيدة وعددهن أربع مريضات فقط، وأيضاً لم نلاحظ علاقة هامة إحصائياً مع درجة الورم بشكل مشابه لعدة دراسات أجريت في تركيا.[19]،[20]

بالانتقال إلى علاقة مستويات TC مع خصائص الورم، ترافق ازدياد مستويات الكوليسترول الكلي مع زيادة كل من حجم الورم ونقائل العقد اللمفية بشكل متوافق مع دراسات أخرى أجريت في الهند والصين[21]،[22]. يمكن تفسير ذلك بالدور الذي يلعبه الكوليسترول في عملية الاستحداث الوعائي والنمو الورمي عبر تنشيط عدة سبل إشارة إضافة إلى دور مستقلبه 27HC في خلايا سرطان الثدي حيث يزيد التعبير عن أنزيم MMP-9 ويحرض بدء عملية الهجرة والغزو الورمي وتشكل النقائل.[23] كما وجدنا علاقة هامة إحصائياً بين ارتفاع مستوياته ودرجة الورم بشكل مشابه لدراسة أجريت في اندونيسيا[24]، قد يعود ذلك إلى دور 27HC في تفعيل عملية الانتقال الميزانثيمي الظهاري (Epithelial to Mesenchymal Transition) EMT المرتبطة بتقدم درجة الورم في خلايا سرطان الثدي.[25] لم يكن هناك علاقة هامة إحصائياً بين مستويات TC والنقائل البعيدة بشكل مشابه للنسبة NLR ويعود ذلك إلى قلة عدد المريضات ممن لديهن نقائل بعيدة وعددهن أربع مريضات فقط.

أخيراً، قمنا بدراسة العلاقة بين مستويات TC والنسبة NLR لدى مجموعة المريضات ووجدنا أن ارتفاع مستويات TC ترافق مع ارتفاع النسبة NLR. يمكن أن تؤثر التغيرات في مستويات الليبيدات ومنها مستويات TC على تفعيل الخلايا المناعية مما قد يؤدي إلى تعديل في الاستجابة المناعية حيث تحرض الأوكسي ستيرولات تجنيد العدلات عبر الارتباط

بمستقبل الكيموكين CXCR2 وتفعيله كما تثبط فعالية اللفاويات التائية عبر تثبيط سبيل إشارة مستقبلها T-Cell receptor [26].

الاستنتاجات والتوصيات:

كانت مستويات كل من الكوليسترول الكلي والنسبة NLR أعلى لدى مجموعة المريضات بالمقارنة مع الشاهد كما ترافق ارتفاع مستوياتهما مع ازدياد كل من حجم الورم ونقائل العقد اللمفية بحيث يمكن القول أن ارتفاع قيم هذه المشعرات يرتبط مع تقدم وازدياد عدوانية سرطان الثدي.

Reference

- [1] B. Smolarz, A. Z. Nowak, and H. Romanowicz, "Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature).," *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 10, May 2022, doi: 10.3390/cancers14102569.
- [2] K. Aloss, "CC chemokine receptor 7 (CCR7) gene expression in breast cancer," vol. 6, no. 39, pp. 213–222, 2017.
- [3] H. Gonzalez, C. Hagerling, and Z. Werb, "Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression.," *Genes Dev.*, vol. 32, no. 19–20, pp. 1267–1284, Oct. 2018, doi: 10.1101/gad.314617.118.
- [4] E. Uribe-Querol and C. Rosales, "Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin.," *J. Immunol. Res.*, vol. 2015, p. 983698, 2015, doi: 10.1155/2015/983698.
- [5] H. Zhang, W. Zhao, X. Li, and Y. He, "Cholesterol Metabolism as a Potential Therapeutic Target and a Prognostic Biomarker for Cancer Immunotherapy.," *Onco. Targets. Ther.*, vol. 14, pp. 3803–3812, 2021, doi: 10.2147/OTT.S315998.
- [6] E. R. Nelson, C. Chang, and D. P. McDonnell, "Cholesterol and breast cancer pathophysiology.," *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 25, no. 12, pp. 649–55, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.tem.2014.10.001.
- [7] Y. Okuturlar *et al.*, "Utility of peripheral blood parameters in predicting breast cancer risk.," *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 16, no. 6, pp. 2409–12, 2015, doi: 10.7314/apjcp.2015.16.6.2409.
- [8] G. Ozyalvacli, C. Yesil, E. Kargi, B. Kizildag, A. Kilitci, and F. Yilmaz, "Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil lymphocyte ratio in breast cancer.," *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 15, no. 23, pp. 10363–6, 2014, doi: 10.7314/apjcp.2014.15.23.10363.
- [9] K. Chen *et al.*, "Cytokine secretion in breast cancer cells - MILLIPLEX assay data.," *Data Br.*, vol. 28, p. 104798, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.dib.2019.104798.
- [10] A. Philip, M. Jose, W. M. Jose, D. K. Vijaykumar, and K. Pavithran, "Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts lymph node metastasis in triple-negative breast cancer.," *Indian J. Cancer*, vol. 59, no. 4, pp. 469–473, 2022, doi: 10.4103/ijc.IJC_914_19.
- [11] Y. T. Gong *et al.*, "Neutrophils as potential therapeutic targets for breast cancer.," *Pharmacol. Res.*, vol. 198, p. 106996, Dec. 2023, doi: 10.1016/J.PHRS.2023.106996.
- [12] A. A. Abd, "Assessment of lipid profile parameters in women with benign and malignant breast tumor.," *Muthanna Med. J.*, vol. 6, no. 1, 2019, Accessed: Feb. 29, 2024. [Online]. Available: <https://www.iasj.net/iasj/article/169287>

- [13] W. K. B. A. Owiredu, S. Donkor, B. W. Addai, and N. Amidu, "Serum lipid profile of breast cancer patients.," *Pakistan J. Biol. Sci. PJBS*, vol. 12, no. 4, pp. 332–8, Feb. 2009, doi: 10.3923/pjbs.2009.332.338.
- [14] "Breast Cancer Cells Churn Out Cholesterol to Fuel Metastasis | The Scientist Magazine®." <https://www.the-scientist.com/breast-cancer-cells-churn-out-cholesterol-to-fuel-metastasis-69675> (accessed Apr. 25, 2024).
- [15] F. Elyasinia *et al.*, "Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer.," *Acta Med. Iran.*, vol. 55, no. 4, pp. 228–232, Apr. 2017, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28532133>
- [16] F. C. Sökmen and C. Karacin, "The Role of Peripheral Blood Inflammatory Markers in the Staging of Breast Cancer," *East J Med*, vol. 26, no. 1, pp. 171–174, 2021, doi: 10.5505/ejm.2021.71542.
- [17] W. Gong, S. Yang, X. Yang, and F. Guo, "Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer.," *Clinics (Sao Paulo)*, vol. 71, no. 6, pp. 311–4, Jul. 2016, doi: 10.6061/clinics/2016(06)04.
- [18] S. L. Anwar, R. Cahyono, W. S. Avanti, H. Y. Budiman, W. A. Harahap, and T. Aryandono, "Pre-treatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as additional markers for breast cancer progression: A retrospective cohort study.," *Ann. Med. Surg.*, vol. 63, p. 102144, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.amsu.2021.01.092.
- [19] A. Dirican *et al.*, "Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer?," *Int. J. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 1, pp. 70–81, Feb. 2015, doi: 10.1007/s10147-014-0672-8.
- [20] Ö. Yersal *et al.*, "Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios are Not Different among Breast Cancer Subtypes.," *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 18, no. 8, pp. 2227–2231, Aug. 2017, doi: 10.22034/APJCP.2017.18.8.2227.
- [21] S. S. Ahmad, S. Ashraf, A. Jamal, and K. Akhtar, "Total Serum Cholesterol Level in Cases of Carcinoma Breast-A Correlative Study", Accessed: Mar. 02, 2024. [Online]. Available: www.sospublication.co.in
- [22] W. Jin *et al.*, "The correlation between blood lipids and clinicopathological features of breast cancer in young females," *Gland Surg.*, vol. 9, no. 5, pp. 1443–1449, Oct. 2020, doi: 10.21037/gs-20-616.
- [23] C. Ben Hassen *et al.*, "Is cholesterol a risk factor for breast cancer incidence and outcome?," *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 232, p. 106346, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106346.
- [24] O. S. Padang *et al.*, "Relationship between body mass index and cholesterol levels with histopathological grading of breast cancer.," *Breast Dis.*, vol. 40, no. S1, pp. S77–S84, 2021, doi: 10.3233/BD-219011.
- [25] X. Feng *et al.*, "Expression of EMT markers and mode of surgery are prognostic in phyllodes tumors of the breast.," *Oncotarget*, vol. 8, no. 20, pp. 33365–33374, May 2017, doi: 10.18632/oncotarget.16497.
- [26] D. Zipinotti Dos Santos *et al.*, "The impact of lipid metabolism on breast cancer: a review about its role in tumorigenesis and immune escape.," *Cell Commun. Signal.*, vol. 21, no. 1, p. 161, Jun. 2023, doi: 10.1186/s12964-023-01178-1.