بیان مارکرهای PD_1 و PDL_1 به روش ایمنوهیستوشیمی در کارسینوم‌های آندومتر و ارتباط آن با فاکتورهای کلینیکوپاتولوژیک

دکتر امیرحسین جعفریان[۱]، دکتر نعما محمدیان روشن[۲]، دکتر حسن مهراد مجد[۳]، دکتر سیده مریم کرامتی[۴*]

۱. استاد گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشیار گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات پاتولوژی مولکولی سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دستیار تخصصی آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۰۳ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۳/۱۰/۰۵

خلاصه

مقدمه: پروتئین مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (PD-1) و لیگاند مرگ برنامه‌ریزی شده (PD-L1)، مولکول‌های تعدیل‌کننده ایمنی هستند که هدف مطالعات در کنسرهای ریه و ملانوم و کلیه بوده‌اند. مطالعه حاضر با هدف بررسی ایمونوهیستوشیمی بیان PD-1 و PDL-1 در سرطان آندومتر و ارتباط آن با یافته‌های کلینیک و پاتولوژیک انجام شد.

روش‌کار: در این مطالعه مقطعی، جامعه مورد پژوهش بیماران مبتلا به سرطان آندومتر پذیرش شده در بیمارستان قائم (عج) مشهد در بازه زمانی فروردین ۱۴۰۱ تا اسفند ۱۴۰۲ بودند. با مراجعه به پرونده پزشکی و تماس تلفنی با بیماران، اطلاعاتی در مورد سن، وضعیت تومور و حیات بیماران جمع‌آوری شد. بیان مارکرها نیز به روش ایمنوهیستوشیمی ارزیابی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۳) و آزمون‌های کای دو، دقیق فیشر و آزمون‌های همبستگی اسپیرمن و پیرسون انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بر اساس نتایج مطالعه، بین بیان دو مارکر PD-L1 و PD-1 و ویژگی‌های سن، نوع هیستولوژیک تومور، سایز تومور، تهاجم عروقی، تهاجم به میومتر، مرحله بیماری و بقاء ارتباط معناداری وجود نداشت ($p>0/05$)، با این‌حال بین عدم بیان PD-L1 و PD-1 با گرید بیماری ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت ($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: تنها بیان منفی PD-1 و PDL-1 با درجه FIGO 1 ارتباط داشت. با توجه به نتایج این مطالعه، ارزیابی ارزش بیان مارکرهای PD-1 و PDL-1 نیازمند انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر و پیگیری طولانی‌مدت می‌باشد.

کلمات کلیدی: ایمونوهیستوشیمی، سرطان آندومتر، PD-1، PDL-1

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر سیده مریم کرامتی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. **تلفن:** ۰۵۱-۳۸۰۱۲۳۸۴؛ **پست الکترونیک:** smk9289@gmail.com

مقدمه

سرطان آندومتر، شایع‌ترین بدخیمی زنانه و چهارمین سرطان شایع زنان در ایالات متحده (۱) و در کشورهای توسعه یافته (۳) بعد از سرطان پستان، ریه و کولورکتال و پنجمین علت سرطان در بین زنان ایرانی است (۱). پیش‌بینی شده است اگر روند فعلی ادامه یابد، تا سال ۲۰۳۰، تعداد زنانی که مبتلا به سرطان آندومتر تشخیص داده می‌شوند، ۲ برابر خواهد شد و به ۱۲۲۰۰۰ مورد در سال در ایالات متحده خواهد رسید (۲).

افزایش خطر ابتلاء به سرطان آندومتر با افزایش سن، قومیت‌های خاص، BMI بالاتر، قرار گرفتن در معرض استروژن درون‌زاد یا برون‌زاد، استفاده از تاموکسیفن، قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس، پاریته پایین‌تر، سندرم متابولیک، سابقه خانوادگی و استعداد ژنتیکی مرتبط است. در مقابل، خطر کمتر ابتلاء به سرطان آندومتر با BMI طبیعی، بارداری‌های بیشتر و استفاده از داروهای پیشگیری از بارداری خوراکی مرتبط است (۳). در کشورهای توسعه یافته، نرخ فزاینده چاقی با افزایش بروز سرطان آندومتر همراه شده است (۴).

از نظر هیستوری، سرطان آندومتر به‌طور کلی به دو زیرگروه - نوع I و نوع II - بر اساس ویژگی‌های بافت‌شناسی، گرید و گیرنده‌های هورمونی (ER و PR) طبقه‌بندی می‌شود. نوع یک سرطان آندومتر که شایع‌ترین زیرگروه هم هست و گرید پایین در نظر گرفته می‌شود، نوع آندومتر یوئید، دیپلوئید، رسپتور هورمونی مثبت است که پیش‌آگهی خوبی دارد (نرخ OS ۵ ساله ۸۵٪). (۸) سرطان آندومتر نوع II غیرآندومتر یوئیدی، گرید بالا، آنوپلوئیدی، TP53جهش یافته، گیرنده هورمونی منفی و با خطر بالاتر متاستاز و پیش‌آگهی ضعیف‌تر (نرخ OS ۵ ساله ~ ۵۵٪) همراه است. کاملاً واضح است که این طبقه‌بندی سنتی دوگانه، به‌عنوان راهنمای طبقه‌بندی ریسک و در نتیجه، به‌عنوان ابزاری برای درمان مناسب مطلوب نیست. طبقه‌بندی هیستوپاتولوژیک سرطان آندومتر، یک کار چالش‌برانگیز حتی در میان ژنیکوپاتولوژیست‌های ماهر است که منجر به عدم توافق مکرر می‌شود. طبقه‌بندی مولکولی سرطان آندومتر، یک سیستم طبقه‌بندی قابل تکرار و مرتبط با پیش‌آگهی را فراهم می‌کند. بنابراین، ادغام آن در روش‌های تشخیصی باید ضروری باشد (۵). TCGA چهار زیرگروه مولکولی سرطان آندومتر را بر اساس ناهنجاری‌های ژنومی شناسایی کرد. این سیستم طبقه‌بندی چهار زیرگروه مولکولی را شناسایی می‌کند که شامل: MMRd، POLE DNA، p53abn و p53wt می‌باشد. مواردی که فاقد اطلاعات کافی برای طبقه‌بندی هستند، NSMP تعیین می‌شوند (۶). تخمین خطر عود بیماری بر اساس هیستوری برای سرطان آندومتر با توجه به تنوع در عمل جراحی و عدم طبقه‌بندی پاتولوژیک تکرارپذیر، چالش‌برانگیز بوده است (۷). در نتیجه، درمان سرطان آندومتر تازه تشخیص داده شده بین مناطق و مراکز درمانی متغیر است. برای بیماری در مراحل اولیه، درمان اصلی جراحی است. بسته به مرحله بیماری و سایر عوامل خطر، رادیوتراپی ادجونت و/یا شیمی‌درمانی می‌تواند برای کاهش خطر عود استفاده شود (۸). مطالعاتی که در حال بررسی اندوکرین‌تراپی هستند، کم و منفی می‌باشند، بنابراین اندوکرین‌تراپی ادجونت توصیه نمی‌شود (۹). گزینه‌های درمانی برای بیماری متاستاتیک محدود است. شیمی‌درمانی و اندوکرین‌تراپی، استاندارد مراقبت در نظر گرفته می‌شود (۱۰). اخیراً، ایمونوتراپی به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیبی، به استاندارد مراقبت تبدیل شده است (۱۱).

در دهه گذشته شاهد افزایش قابل توجه تمایل به ایمنی درمانی در تومورهای توپر مختلف بوده‌ایم و پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در درمان ایمنی بسیاری از تومورها به‌ویژه کارسینوم سلول کوچک ریه و ملانوم بدخیم به‌دست آمده است (۱۲). در سرطان آندومتر نیز هدف قرار دادن سیستم ایمنی ممکن است رویکرد امیدوار کننده‌ای برای درمان این بیماری در آینده باشد که نیاز به مطالعات گسترده‌تری در این زمینه وجود دارد. پروتئین مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده ۱ (PD-1) و لیگاند مرگ برنامه‌ریزی شده ۱ (PD-L1)، مولکول‌های تعدیل‌کننده ایمنی هستند که تمرکز

تحقیقات در سرطان ریه، ملانوما و سرطان سلول‌های کلیوی بوده‌اند. با این‌حال، مطالعات اندکی در مورد کارسینوم آندومتر وجود دارد (۱۳). ژن PD-1 به خانواده گیرنده‌های تحریک کننده B7 تعلق دارد و در سطح سلول‌های B، T و NK cell بیان می‌شود که نقش اصلی را در فعال‌سازی و آپوپتوزشان ایفا می‌کند (۱۴، ۱۵). PDL-1 که هم‌چنین به‌عنوان CD۲۷۴ یا B7-H1 شناخته می‌شود، یکی از لیگاندهای PD-1 است و در سلول‌های توموری و سلول‌های ایمنی بیان می‌شود. PDL-1 به‌عنوان یک مکانیسم ضروری فرار ایمونولوژیک است که منجر به رشد سلول‌های توموری، تمایز و متاستاز آنها می‌شود (۱۸-۱۶).

بلاک checkpoint ایمونولوژیک PDL-1 با آنتی‌بادی مونوکلونال، رویکردهای امیدوار کننده‌ای را برای افزایش نرخ زنده ماندن بیماران سرطانی نشان داده‌اند (۱۹). هدف راهکارهای درمانی اخیر که مورد توجه قرار گرفته است، استفاده از مهار کننده checkpoint ایمونولوژیک مانند PDL-1 است (۱۷، ۲۰، ۲۱). گزارش شده که بیان ژن PDL-1 با پیش‌آگهی ضعیفی در بسیاری از سرطان‌های انسانی در ارتباط است (۲۲).

زنان مبتلا به سرطان آندومتر عود کننده یا متاستاتیک که پیشرفت بیماری را به‌دنبال درمان خط اول تجربه می‌کنند، گزینه‌های درمانی محدود و پیش‌آگهی ضعیفی دارند. بنابراین، درمان‌های جدید برای این بیماری ضروری است. اخیراً، داده‌های گروهی از بیماران شامل فاز یک KEYNOTE-028 کارآزمایی بالینی (NCT02054806) منتشر شده است که فعالیت مستقیم آنتی‌بادی PD-1 پمبرولیزوماب (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هر ۲ هفته) را در بیماران با سرطان آندومتر پیشرفته یا متاستاتیک PDL-1 مثبت بررسی می‌کند (۲۳).

کارسینوم‌های آندومتر تمایز نیافته می‌تواند هدفی برای immune checkpoint inhibitors (آنتی‌بادی‌های ضد PD-L1/PD-1)، به‌ویژه در جزء تمایز نیافته باشد. به‌عنوان یک استراتژی درمانی برای کارسینوم‌های آندومتر تمایز نیافته، درمان‌های معمولی paclitaxel به علاوه کربوپلاتین و سیس‌پلاتین به علاوه دوکسوروبیسین برای کسانی که جزء تمایز یافته دارند، مؤثر است. با این‌حال، با استفاده از مهار کننده‌های immune checkpoint در ترکیب با سایر درمان‌های مرسوم، ممکن است بتوان اجزای تمایز نیافته را کنترل کرد و پیش‌آگهی را بهبود بخشید (۲۴). در سال‌های اخیر، پیشرفت قابل توجهی در بیولوژی مولکولی زمینه‌ای سرطان آندومتر و اهداف بالقوه برای درمان شناسایی شده است. درمان‌های هدفمند به‌عنوان مهارکننده‌های پلی (ADP-ribose) پلی‌مراز (PARP) و ایمونوتراپی به‌عنوان مهارکننده‌های PD-1/PD-L1 پتانسیل این را دارند که در برابر زیرگروه‌های خاص سرطان آندومتر مؤثر باشند. مطالعات پره‌کلینیکال نشان داده است که ترکیب این عوامل ممکن است منجر به یک اثر هم‌افزایی شود (۲۵). یک مطالعه نیز به بررسی ارتباط بین بیان این بیومارکرها با تعداد tumor-infiltrating lymphocytes و سرطان‌های آندومتر با Polymerase e–mutated and MSI پرداخت (۲۶). مطالعاتی که اهمیت پروگنوستیک و کلینیکوپاتولوژیک بیان PDL-1 در سرطان آندومتر را ارزیابی کرده‌اند، محدود هستند و اثر علاج‌بخش درمان ضد PD-1/PDL-1 بر روی سرطان آندومتر مورد بحث باقی‌مانده است. در مجموع، یکی از روش‌های درمانی که امروزه به‌طور گسترده‌ای در تومورهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته است، استفاده از مهارکننده‌های PD-1 و لیگاند آن PDL1 است. مهارکننده‌های مسیر PD-1/PDL-1 با توجه به فواید قابل توجه در انواع مختلف سرطان مانند ملانوم، سرطان اوروتلیال و کارسینوم سلول کلیوی مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا قرار گرفته است. با توجه به اینکه مطالعات کافی در مورد PD1 و PDL1 در سرطان آندومتر انجام نشده و از طرفی مطالعات قبلی در سرطان‌های دیگر مانند ریه و کلیه و ملانوم منجر به یافته‌های درمانی قابل قبولی شده است، ضرورت انجام چنین مطالعه‌ای در سرطان‌های آندومتر که بین زنان جامعه ایران شیوع بالایی دارند، احساس می‌شود، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان بیان مارکرهای

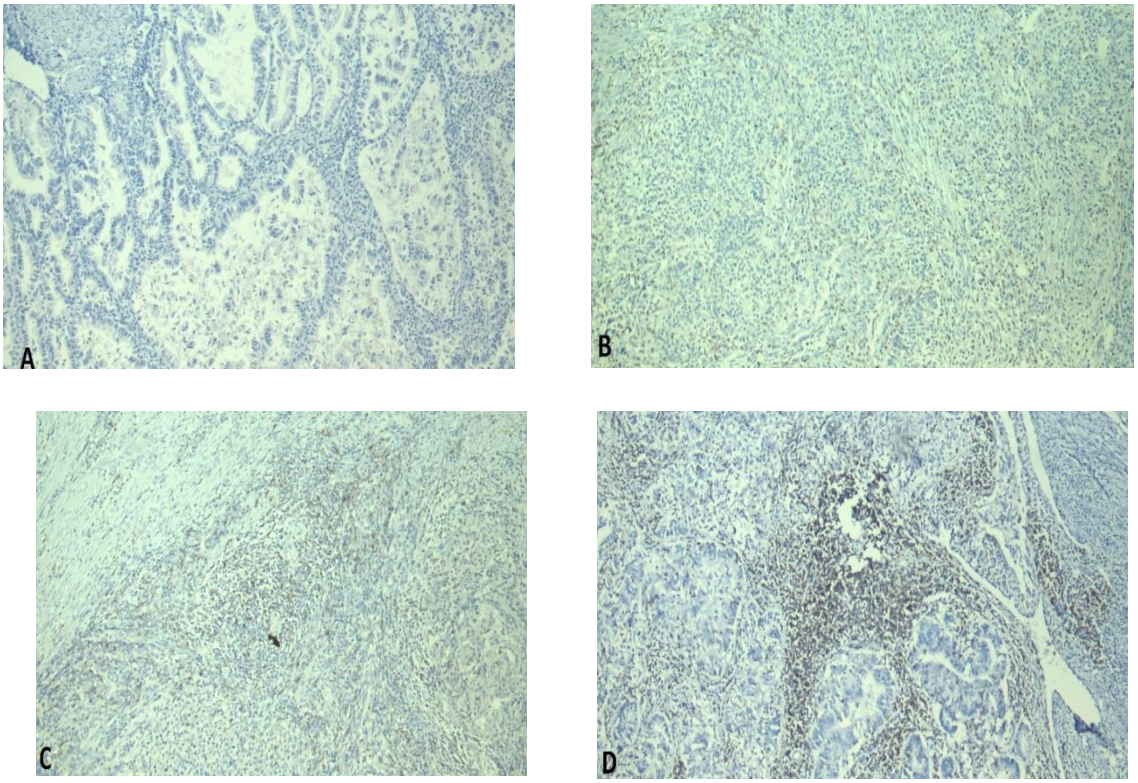
PD-1 و PDL-1 در کارسینوم آندومتر و ارتباط آن با فاکتورهای کلینیکوپاتولوژیک انجام شد.

روش‌کار

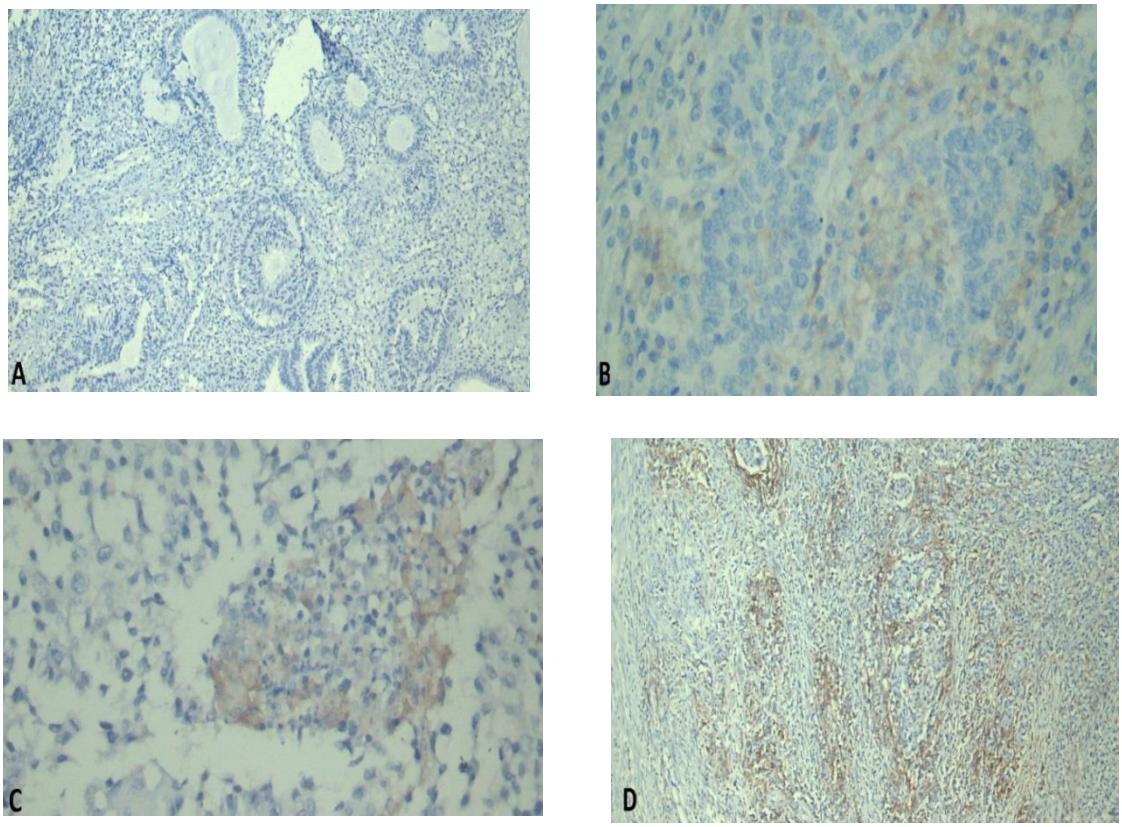
در این مطالعه مقطعی، جامعه مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به سرطان آندومتر پذیرش شده و بستری در بیمارستان قائم (ع) مشهد در بازه زمانی فروردین ۱۴۰۱ تا اسفند ۱۴۰۲ بودند که نمونه تومور در آرشیو بخش پاتولوژی بیمارستان نگهداری می‌شد. روش انتخاب نمونه‌ها، به‌صورت سرشماری بود. پس از تصویب طرح و قبل از فرآیند اجرای طرح، پروتکل مطالعه در کمیته اخلاق سازمانی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به تأیید رسید (IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.613).

در این مطالعه تمامی بلوک‌های پارافینی فیکس شده در فرمالین و لام‌های رنگ‌آمیزی شده با روش هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) از نمونه‌های کارسینوم آندومتر موجود در بایگانی بیمارستان قائم (عج) مشهد در بازه زمانی مذکور که دارای بافت توموری کافی جهت انجام رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. لام‌های رنگ‌آمیزی شده با روش H&E از نمونه‌های کارسینوم آندومتر بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام قائم (عج) مشهد توسط دو پاتولوژیست مورد بازبینی قرار گرفت. اطلاعات دموگرافیک و یافته‌های پاتولوژیک آنها استخراج گردید. همچنین با مراجعه به پرونده پزشکی بیماران و نیز تماس با بیماران و یا خانواده ایشان، اطلاعات بالینی و پاراکلینیک مرتبط شامل متاستاز و عود بیماری و وضعیت مرگ‌ومیر جمع‌آوری شد. محل مناسبی از تومور و ترجیحاً جایی که بیشترین ارتشاح سلول‌های لنفوسیتی را داشتند، برای رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی انتخاب شدند. برش‌های ۴ میکرونی از محل‌های منتخب تهیه و طبق شیوه‌نامه بخش ایمونوهیستوشیمی آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان قائم و با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد PD-1 (Master NAT105) و ضد PDL-1 (Master CAL10) رنگ‌آمیزی شدند. در مورد PD-L1، رنگ گرفتن غشایی و سیتوپلاسمی سلول‌های تومورال و سلول‌های ایمنی به‌عنوان واکنش مثبت در نظر گرفته شد. شدت رنگ‌پذیری به‌صورت ۰ (عدم رنگ‌آمیزی)، ۱ (خفیف)، ۲ (متوسط) و ۳ (قوی) نمره‌گذاری شد (عکس شماره ۱ و ۲). در مورد PD-1 رنگ شدن هسته لنفوسیت‌ها در اطراف تومور مورد ارزیابی قرار گرفت و میزان رنگ‌پذیری هرکدام به‌صورت ۰ (کمتر از ۱٪)، ۱ (بین ۱۰-۱٪)، ۲ (بین ۵۰-۱۰٪) و ۳ (بیشتر از ۵۰٪) نمره‌گذاری شدند (۲۷). معیارهای خروج از مطالعه شامل: بلوک‌های پارافینی تخریب شده، بافت ناکافی جهت رنگ‌آمیزی IHC، عدم دسترسی به اطلاعات موردنظر و دریافت هورمون درمانی، شیمی درمانی یا رادیوتراپی قبل از بیوپسی بود. با توجه به مطالعه سانگو و همکاران (۲۰۱۹) و با در نظر گرفتن فراوانی بیماران با بیان مثبت PD-1 و PDL-1 و با احتساب آلفای ۰/۵ و بتای ۰/۲، حجم نمونه معادل ۹۳ نفر محاسبه گردید (۱۳).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۳) انجام شد. جهت محاسبه ارتباط بین بیان PD-1 و PDL-1 و ویژگی‌های کلینیکی و پاتولوژیک مختلف از آزمون دقیق فیشر و یا تست کای دو، برای مقایسه میانگین‌ها در بین گروه‌ها از آزمون تی تست و کای دو و جهت تجزیه و تحلیل داده‌های بقاء از روش کاپلان مایر، آنالیز تک‌متغیره کاکس و آنالیز چندمتغیره استفاده شد. همبستگی بین متغیرهای کمّی با استفاده از تست همبستگی Pearson و یا Spearman مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.



عکس ۱- رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی PD-1، A: منفی (x10)، B: ضعیف (x4)، C: متوسط (x4)، D: شدید (x10)



عکس ۲- رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی PD-L1، A: منفی (x10)، B: ضعیف (x40)، C: متوسط (x40)، D: شدید (x4)

یافته‌ها

در مجموع ۹۱ بیمار مبتلا به سرطان آندومتر وارد این مطالعه شدند. میانگین سنی کل بیماران ۱/۴۸±۵۸/۹۳ سال بود. از نظر توزیع سنی، ۴۷ نفر (۵۱/۶٪) در بازه سنی کمتر از ۶۰ سال و ۴۴ نفر (۴۸/۴٪) بزرگ‌تر یا مساوی ۶۰ سال بودند. میزان بیان دو مارکر PD-L1 در سلول‌های تومورال (TPD-L1) و سلول‌های ایمنی (IPD-L1) و PD1 در سلول‌های ایمنی اطراف تومور در بیماران مذکور اندازه‌گیری شد.

۵۷ نفر (۶۲/۶٪) از بیماران مارکر PD-L1 را در سلول‌های تومورال بیان کرده و مابقی فاقد بیان بودند. از نظر میزان بیان، اکثر بیماران به‌ترتیب ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد مارکر را بیان کردند. از نظر شدت بیان، ۴۲ نفر حدود (۴۶٪) بیماران از بیان متوسط، ۱۲ نفر حدود (۱۳٪) از بیان ضعیف و ۳ نفر حدود (۳٪) از بیان قوی پروتئین برخوردار بودند. PD-L1 در سلول‌های ایمنی، تقریباً مشابه سلول‌های تومورال در حدود ۶۳/۳٪ نمونه‌ها بیان شد و مابقی فاقد بیان بودند. از نظر درصد بیان، توزیع بیماران در تمامی درصدهای بیان پروتئین مشابه بود. از نظر شدت بیان، ۴۶ نفر حدود (۵۰٪) بیماران از بیان متوسط، ۹ نفر حدود (۱۰٪) از بیان ضعیف و ۳ نفر حدود (۳٪) از بیان قوی پروتئین برخوردار بودند.

از نظر مارکر PD-1، ۶۸ نفر حدود (۷۴/۷٪) بیماران واجد بیان و مابقی فاقد بیان بودند. از نظر درصد بیان، توزیع بیماران در مقادیر ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد نسبت به سایر مقادیر بالاتر بود. از نظر شدت بیان، ۲۱ نفر حدود (۲۴٪) بیماران از بیان متوسط، ۲۸ نفر حدود (۳۰٪) از بیان ضعیف و ۱۹ نفر تقریباً (۲۰٪) از بیان قوی پروتئین برخوردار بودند.

در ادامه بیماران بسته به سه مارکر اصلی مورد مطالعه در گروه‌های با بیان مثبت و منفی دسته‌بندی و از نظر فاکتورهای مختلف دموگرافیک و کلینیکوپاتولوژیک مقایسه و تحلیل شدند.

نتایج گروه‌بندی بیماران برحسب میزان بیان مارکر TPD-L1 و مقایسه فاکتورهای مختلف بین دو گروه حاصله در جدول ۱ ارائه شده است. بر اساس جدول ۱، تمامی فاکتورهای مورد بررسی به‌جز فاکتور گرید بین دو گروه اختلاف معناداری نداشت و بیانگر عدم وجود ارتباط بین میزان بیان این مارکر و فاکتورهای مذکور بود. با این‌حال بین دو گروه از نظر گرید بیماری تفاوت معناداری گزارش شد (p=۰/۰۳۱)؛ به‌طوری‌که حدود ۸۰٪ افرادی که فاقد بیان TPD-L1 بودند، در گرید ۱ بیماری قرار داشتند.

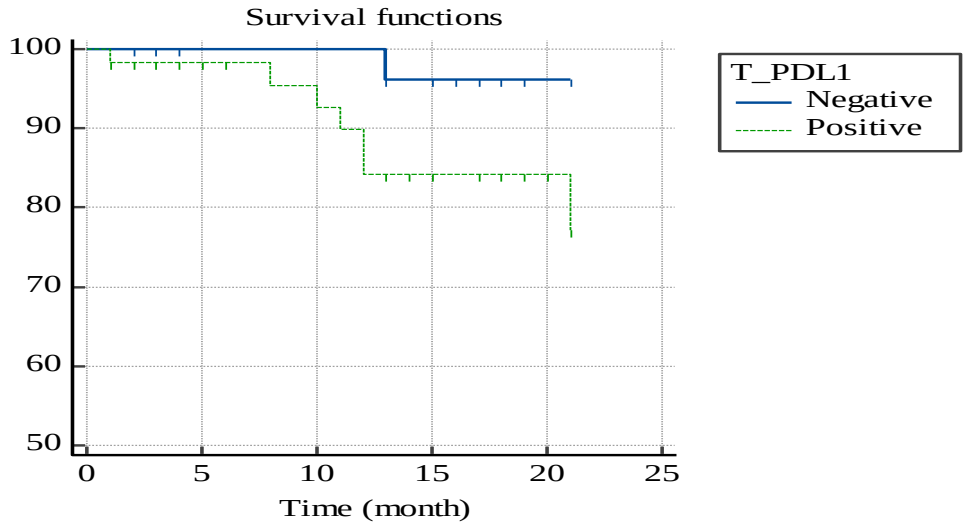
جدول ۱- خصوصیات زمینه‌ای و ارتباط بین میزان بیان T_PD-L1 و ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک بیماران مبتلا به کارسینوم-های آندومتر

متغیرها		T_PD-L1 Expression: بله (۵۷ نفر)	T_PD-L1 Expression: خیر (۳۴ نفر)	سطح معنی‌داری
سن (میانگین ± انحراف معیار)*		۵۸/۹۸ ±۹/۹۰	۵۸/۸۵ ± ۹/۳۹	۰/۹۵۱
توزیع گروه سنی**	کمتر از ۶۰	۳۰ (۵۲/۶)	۱۷ (۵۰/۰)	۰/۸۰۸
	بیشتر یا مساوی ۶۰	۲۷ (۴۷/۴)	۱۷ (۵۰/۰)	
گرید تومور**	گرید ۱	۳۰ (۵۲/۶)	۲۷ (۷۹/۴)	۰/۰۳۱
	گرید ۲	۱۲ (۲۱/۱)	۲ (۵/۹)	
	گرید ۳	۱۵ (۲۶/۳)	۵ (۱۴/۷)	
تهاجم عروقی**	دارد	۱۴ (۲۴/۶)	۱۰ (۲۹/۴)	۰/۶۱۱
	ندارد	۴۳ (۷۵/۴)	۲۴ (۷۰/۶)	
هیستولوژی تومور***	آندومتر	۵۰ (۸۷/۷)	۳۱ (۹۱/۲)	۰/۵۳۱
	سروز	۴ (۷/۰)	۱ (۲/۹)	
	کلیر سل	۰ (۰/۰)	۱ (۲/۹)	
تهاجم به میومتر***	منفی	۳ (۵/۳)	۳ (۸/۸)	۰/۴۳۱
	کم	۳۴ (۵۹/۶)	۲۳ (۶۷/۶)	
	زیاد	۲۰ (۳۵/۱)	۸ (۳۵/۵)	

سایز تومور**	کمتر یا مساوی ۳ سانتی‌متر	۲۶ (۴۶/۶)	۲۲ (۶۴/۷)	۰/۰۷۸
	بیشتر از ۳ سانتی‌متر	۳۱ (۵۴/۴)	۱۲ (۳۵/۳)	
مرحله تومور**	PT1a	۳۱ (۵۴/۴)	۲۰ (۵۸/۸)	۰/۵۱۳
	PT1b	۱۴ (۲۴/۶)	۵ (۱۴/۷)	
	PT2-PT4	۱۲ (۲۱/۱)	۹ (۲۶/۵)	
عود تومور***	منفی	۵۵ (۹۶/۵)	۳۴ (۱۰۰/۰)	۰/۵۲۷
	مثبت	۲ (۳/۵)	۰ (۰/۰)	
متاستاز**	منفی	۴۴ (۷۷/۲)	۲۵ (۷۳/۵)	۰/۶۹۳
	مثبت	۱۳ (۲۲/۸)	۹ (۲۶/۵)	
مرگ‌ومیر**	زنده	۵۰ (۸۷/۷)	۳۳ (۹۷/۱)	۰/۱۲۸
	فوت شده	۷ (۱۲/۳)	۱ (۲/۹)	

* آزمون تی مستقل، ** آزمون کای دو، *** آزمون دقیق فیشر

نمودار کاپلان مایر، روند بقاء را در دو گروه نشان می‌دهد. اگرچه میزان بقای افراد فاقد بیان T-PD-L1 از بیماران با بیان مثبت T-PD-L1 بالاتر بود، ولی این میزان اختلاف از نظر آماری معنادار نبود.



نمودار ۱- نمودار کاپلاین- مایر نشان‌دهنده میزان بقای کلی در بیماران مبتلا به کارسینوم‌های آندومتر به تفکیک گروه‌های با و بدون بیان T_PD-L1

نتایج گروه‌بندی بیماران برحسب میزان بیان مارکر I-PD-L1 و مقایسه فاکتورهای مختلف بین دو گروه حاصل در جدول ۲ ارائه شده است. در رابطه با این مارکر نیز تمامی فاکتورهای مورد بررسی به‌جز گرید بیماری بین دو گروه اختلاف معناداری نداشت و بیانگر عدم وجود ارتباط بین میزان بیان این مارکر و فاکتورهای مذکور بود، با این‌حال از نظر گرید بیماری بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد (p=۰/۰۱۶)؛ به‌طوری‌که بیش از ۹۰٪ افرادی که فاقد بیان I-PD-L1 بودند، در گرید ۱ بیماری قرار داشتند.

جدول ۲- ارتباط بین میزان بیان I_PD-L1 و ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک بیماران مبتلا به کارسینوم‌های آندومتر

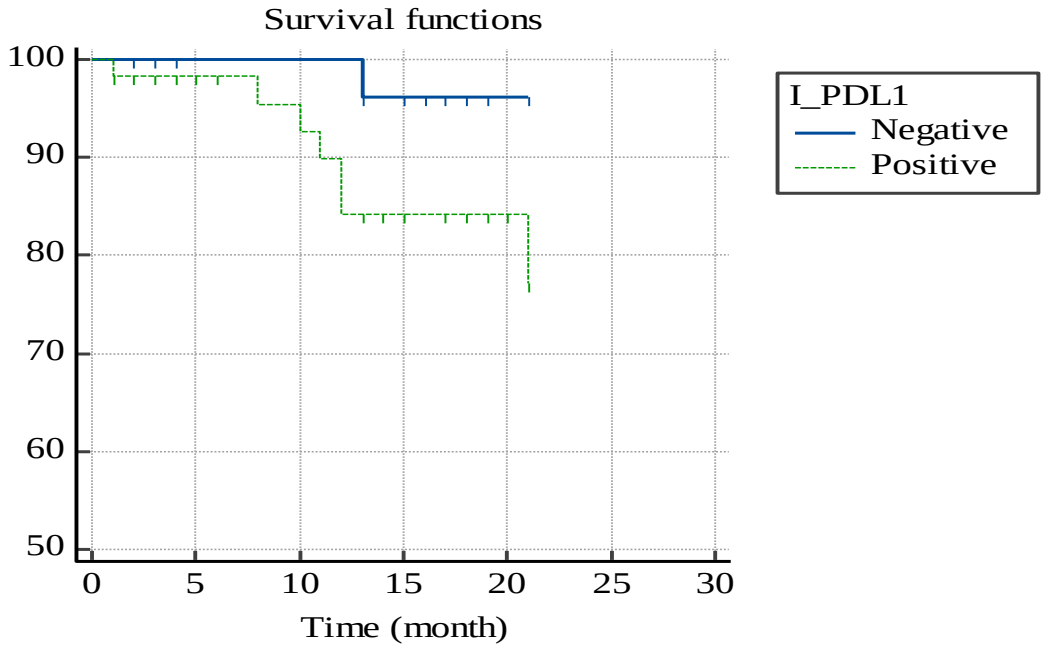
متغیرها		I_PD-L1 Expression		سطح معنی‌داری
		بله (۵۸ نفر)	خیر (۳۳ نفر)	
سن (میانگین ± انحراف معیار)*		۵۸/۹۵ ±۱۰/۴۱	۵۸۹۱ ± ۸/۳۳	۰/۹۸۵
توزیع گروه سنی**	کمتر از ۶۰	۳۰ (۵۱/۷)	۱۷ (۵۱/۵)	۰/۹۸۵
	بیشتر یا مساوی ۶۰	۲۸ (۴۸/۳)	۱۶ (۴۸/۵)	
گرید تومور**	گرید ۱	۳۰ (۵۱/۷)	۲۷ (۸۱/۸)	۰/۰۱۶
	گرید ۲	۱۲ (۲۰/۷)	۲ (۶/۱)	
	گرید ۳	۱۶ (۲۷/۶)	۴ (۱۲/۱)	
تهاجم عروقی**	دارد	۱۶ (۲۷/۶)	۸ (۲۴/۲)	۰/۷۲۸
	ندارد	۴۲ (۷۲/۴)	۲۵ (۷۵/۸)	
هیستولوژی تومور***	آندومتر	۵۰ (۸۶/۲)	۳۱ (۹۳/۹)	۰/۱۸۵
	سروز	۵ (۸/۶)	۰ (۰/۰)	
	کلیر سل	۰ (۰/۰)	۱ (۳/۰)	
تهاجم به میومتر***	منفی	۳ (۵/۲)	۳ (۹/۱)	۰/۴۵۹
	کم	۳۵ (۶۰/۳)	۲۲ (۶۶/۷)	
	زیاد	۲۰ (۳۴/۵)	۸ (۲۴/۲)	
سایز تومور**	کمتر یا مساوی ۳ سانتی‌متر	۲۶ (۴۵/۶۷)	۲۲ (۶۴/۷)	۰/۰۷۸
	بیشتر از ۳ سانتی‌متر	۳۱ (۵۴/۴)	۱۲ (۳۵/۳)	
مرحله تومور**	PT1a	۳۰ (۵۱/۷)	۲۱ (۶۳/۶)	۰/۴۹۱
	PT1b	۱۴ (۲۴/۱)	۵ (۱۵/۲)	
	PT2-PT4	۱۴ (۲۴/۱)	۷ (۲۱/۲)	
عود تومور***	منفی	۵۶ (۹۶/۶)	۳۳ (۱۰۰/۰)	۰/۵۳۳
	مثبت	۲ (۳/۴)	۰ (۰/۰)	
متاستاز**	منفی	۴۳ (۷۴/۱)	۲۶ (۷۸/۸)	۰/۶۱۸
	مثبت	۱۵ (۲۵/۹)	۷ (۲۱/۲)	
مرگ‌ومیر**	زنده	۵۱ (۸۷/۹)	۳۲ (۹۷/۰)	۰/۱۲۸
	فوت شده	۷ (۱۲/۱)	۱ (۳/۰)	

* آزمون تی مستقل، ** آزمون کای دو، *** آزمون دقیق فیشر

در ادامه، بقای کلی بیماران بین دو گروه با و بدون بیان I-PD-L1 محاسبه و نتایج آن در جدول ۳ و نمودار ۲ ارائه شده است. نتایج آنالیز بقاء، بیانگر عدم وجود اختلاف معنادار بین دو گروه با بیان مثبت و منفی I-PD-L1 از نظر میانگین (۱۹/۱۹±۰/۷۴ و ۲۰/۶۹±۰/۳۰) بقای کلی بیماران بود (p=۰/۰۹۸، log rank test). نمودار کاپلان مایر، روند بقاء را در دو گروه نشان می‌دهد. اگرچه میزان بقای افراد فاقد بیان I-PD-L1 از بیماران با بیان مثبت I-PD-L1 بالاتر بود، ولی این میزان اختلاف از نظر آماری معنادار نبود.

جدول ۳- مقایسه میزان بقای کلی بیماران در دو گروه برحسب بیان I-PD-L1

متغیر		Expression I-PD-L1		سطح معنی‌داری*
		بله (۵۷ نفر)	خیر (۳۴ نفر)	
بقای کلی	میانگین ± انحراف معیار	۱۹/۱۹±۰/۷۴	۲۰/۶۹±۰/۳۰	۰/۰۹۸



نمودار ۲- نمودار کاپلاین- مایر نشان‌دهنده میزان بقای کلی در بیماران مبتلا به کارسینوم‌های آندومتر به تفکیک گروه‌های با و بدون بیان I-PD-L1

در نهایت گروه‌بندی بیماران برحسب میزان بیان مارکر PD-1 در جدول ۴ نشان داده شده است. در مقایسه دو گروه مورد مطالعه، هیچ یک از فاکتورهای کلینیکوپاتولوژیک و نیز میزان عود و مرگ‌ومیر بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت و بیانگر عدم وجود ارتباط بین میزان بیان این مارکر و فاکتورهای مذکور بود.

جدول ۴- خصوصیات زمینه‌ای و ارتباط بین میزان بیان PD-1 و ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک بیماران مبتلا به کارسینوم‌های آندومتر

متغیرها		PD-1 Expression		سطح معنی‌داری
		بله (۶۸ نفر)	خیر (۲۳ نفر)	
سن (میانگین ± انحراف معیار)*		۵۸/۷۴ ±۱۰/۱۵	۵۲/۵۹ ± ۸/۲۲	۰/۷۳۸
توزیع گروه سنی**	کمتر از ۶۰	۳۵ (۵۱/۵)	۱۲ (۵۲/۲)	۰/۹۵۳
	بیشتر یا مساوی ۶۰	۳۳ (۴۸/۵)	۱۱ (۴۷/۸)	
گرید تومور**	گرید ۱	۴۱ (۶۰/۳)	۱۶ (۶۹/۶)	۰/۲۳۳
	گرید ۲	۱۳ (۱۹/۱)	۱ (۴/۳)	
	گرید ۳	۱۴ (۲۰/۶)	۶ (۲۶/۱)	
تهاجم عروقی**	دارد	۱۹ (۲۷/۹)	۵ (۲۱/۷)	۰/۵۶۰
	ندارد	۴۹ (۷۲/۱)	۱۸ (۷۸/۳)	
هیستولوژی تومور***	آندومتر	۶۱ (۸۹/۷)	۲۰ (۸۷/۰)	۰/۱۰۶
	سروز	۵ (۷/۴)	۰ (۰/۰)	
	کلیر سل	۰ (۰/۰)	۱ (۴/۳)	
تهاجم به میومتر***	منفی	۵ (۷/۴)	۱ (۴/۳)	۰/۷۹۳
	کم	۴۱ (۶۰/۳)	۱۶ (۶۹/۶)	
	زیاد	۲۲ (۳۲/۴)	۶ (۲۶/۱)	
سایز تومور**	کمتر یا مساوی ۳ سانتی‌متر	۳۴ (۵۰/۰)	۱۴ (۶۰/۹)	۰/۳۶۷
	بیشتر از ۳ سانتی‌متر	۳۴ (۵۰/۰)	۹ (۳۹/۱)	

مرحله تومور**	PT1a	۳۵ (۵۱/۵)	۱۶ (۶۹/۶)	۰/۳۱
	PT1b	۱۶ (۲۳/۵)	۳ (۱۳/۰)	
	PT2-PT4	۱۷ (۲۵/۰)	۴ (۱۷/۴)	
عود تومور***	منفی	۶۷ (۹۸/۵)	۲۲ (۹۵/۷)	۰/۴۴۴
	مثبت	۱ (۱/۵)	۱ (۴/۳)	
متاستاز**	منفی	۵۱ (۷۵/۰)	۱۸ (۷۸/۳)	۰/۷۵۲
	مثبت	۱۷ (۲۵/۰)	۵۷ (۲۱/۷)	
مرگ‌ومیر***	زنده	۶۳ (۹۲/۶)	۲۰ (۸۷/۰)	۰/۴۰۵
	فوت شده	۵ (۷/۴)	۳ (۱۳/۰)	

* آزمون تی مستقل، ** آزمون کای دو، *** آزمون دقیق فیشر

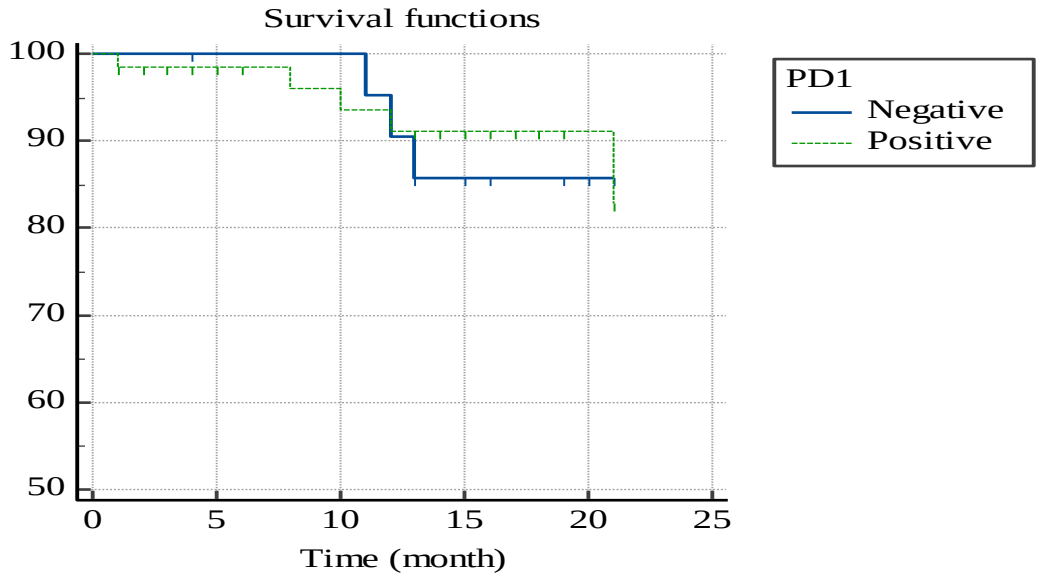
در خصوص بقای کلی بیماران، بین دو گروه با و بدون بیان PD-1 تفاوت معناداری مشاهده نگردید. بر اساس نتایج جدول ۵ و نمودار ۳، نتایج آنالیز بقاء بیانگر عدم وجود اختلاف معنادار بین دو گروه با بیان مثبت و منفی PD-1 از نظر میانگین (۰/۶۰±۱۹/۸۹ و ۰/۶۹±۱۹/۷۱) بقای کلی بیماران بود (p=۰/۷۸۸، log rank test).

جدول ۵- مقایسه میزان بقای کلی بیماران در دو گروه برحسب بیان PD-1

متغیر		Expression PD-1		سطح معنی‌داری*
		بله (۵۷ نفر)	خیر (۳۴ نفر)	
بقای کلی	میانگین ± انحراف معیار	۰/۶۰±۱۹/۸۹	۰/۶۹±۱۹/۷۱	۰/۷۸۸

* از تست Log rank برای مقایسه دو گروه استفاده شد.

مطابق با نمودار کاپلان مایر، روند بقاء در دو گروه مشابهت زیادی داشت و میزان بقای افراد فاقد بیان PD-1 در محدوده معادل بیماران با بیان مثبت PD-1 بود و این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود.



نمودار ۳- نمودار کاپلاین- مایر نشان‌دهنده میزان بقای کلی در بیماران مبتلا به کارسینوم‌های آندومتر به تفکیک گروه‌های با و بدون بیان PD-1

در ادامه جهت شناسایی فاکتورهای تأثیرگذار در میزان بقای کلی بیماران، آنالیزهای تک‌متغیره و چندمتغیره کاکس نیز انجام گرفت. آن دسته از متغیرهایی که در آنالیز تک‌متغیره معنی‌دار می‌شد، وارد مدل چندمتغیره شده و میزان اثر مستقل هر یک از آنها برآورد شد. نتایج آنالیز تک‌متغیره کاکس در جدول ۶ ارائه شده است.

جدول ۶- نتایج آنالیزهای تک‌متغیره و چندمتغیره کاکس برای بررسی اثر متغیرهای مختلف بر بقای کلی

متغیرها	آنالیز تک‌متغیره کاکس			آنالیز چندمتغیره		
	95% CI	HR	سطح معنی‌داری	95% CI	HR	سطح معنی‌داری
T_PD-L1	۰/۶۱-۴۰/۶۴	۴/۹۷	۰/۱۳۵	-	-	-
I_PD-L1	۰/۶۰-۴۰/۴۵	۴/۹۴	۰/۱۳۶	-	-	-
PD-1	۰/۲۹-۵/۱۱	۱/۲۱	۰/۷۸۹	-	-	-
سن	۱/۰۶-۱/۳۳	۱/۱۹	۰/۰۰۲	۱/۱۰-۱/۷۳	۱/۳۸	۰/۰۰۶
گرید تومور	۱/۰۳-۵/۰۹	۲/۲۹	۰/۰۴۳	۰/۴۱-۱۰/۵۴	۳/۰۸	۰/۳۷۹
سایز تومور	۰/۸۳-۱/۵۶	۱/۱۴	۰/۴۲۵	۰/۸۸-۲/۵۴	۱/۴۹	۰/۱۳۴
stage	۰/۸۲-۴/۲۵	۱/۸۷	۰/۱۳۶	۰/۲۵-۲/۰۷	۰/۷۲	۰/۵۴۴
هیستولوژی تومور	۰/۰۱-۳/۰۹	۱/۷۶	۰/۰۴۹	۰/۶۹-۵/۹۲	۲/۰۲	۰/۱۹۸
تهاجم عروقی	۰/۱۰-۱/۶۸	۰/۴۲	۰/۲۱۸	۰/۱۰-۵۰/۱۶	۲/۲۱	۰/۶۱۹
تهاجم به میومتر	۰/۱۸۳-۱۷/۱۵	۱/۷۷	۰/۶۲۱	۰/۰۳-۱/۱۹	۰/۱۷۱	۰/۰۷۴

بر اساس نتایج، صرفاً متغیرهای سن (p=۰/۰۰۲، CI٪۹۵: ۱/۰۶-۱/۳۳، HR=۱/۱۹) و هیستولوژی تومور (p=۰/۰۴۴، CI٪۹۵: ۱/۰۱-۳/۰۹، HR=۱/۷۶) و با میزان بقاء ارتباط معنی‌داری داشتند. با این‌حال در آنالیز چندمتغیره فقط متغیر سن معنادار باقی ماند (p=۰/۰۰۶، CI٪۹۵: ۱/۱۰-۱/۷۳، HR=۱/۳۸) که بیانگر نقش احتمالی آن به‌عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی مستقل برای بیماران مبتلا به سرطان آندومتر بود (جدول ۶).

بحث

با توجه به شیوع گسترده و روزافزون سرطان آندومتر و مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از آن از جمله هیسترکتومی و اوفورکتومی و در نتیجه عدم توانایی باروری در زنان سنین باروری و پیش‌آگهی بد بیماری در افرادی که در مراحل پیشرفته تشخیص داده شده‌اند و یا عود بیماری را تجربه می‌کنند، انجام مطالعات بیشتر که در نهایت منجر به تأیید داروهای جدید در درمان این بیماران می‌شود، ضروری است. ایمنی‌تراپی روش درمانی جدید در میان درمان‌های سرطان می‌باشد که مطالعات انجام شده در زمینه سرطان آندومتر با نتایج ضد و نقیضی همراه بوده و این، لزوم انجام مطالعات بیشتر تا حصول نتایج قابل اطمینان را آشکار می‌سازد. در مطالعه حاضر، ارزیابی بیان مارکرهای PD-L1، PD-1 در سرطان‌های آندومتر و ارتباط آن با ویژگی‌های پاتولوژیک و کلینیک بیماری و ارزش پروگنوستیک آن انجام شد. در این مطالعه PD-L1 در ۶۲٪ نمونه‌های آندومتر در سلول‌های تومورال بیان شد و به‌صورت تقریباً مشابه در ۶۳٪ نمونه‌ها در سلول‌های ایمنی بیان شد. مارکر PD-1 نیز در ۷۴٪ نمونه‌ها در سلول‌های ایمنی بیان شد. بین بیان PD-L1 و PD-1 با گرید ارتباط معناداری وجود داشت. ۸۰٪ افرادی که T-PD-L1 را بیان نکرده بودند و ۹۰٪ افراد با PD-1 منفی، گرید ۱ بودند. همچنین در مطالعه حاضر، بین بیان دو مارکر فوق و سن بیمار، نوع هیستولوژیک تومور، سایز تومور، تهاجم عروقی، تهاجم به میومتر، مرحله بیماری و بقاء ارتباط معناداری وجود نداشت. البته لازم به ذکر است که اندک بودن حجم نمونه بیماران و پیگیری نسبتاً کوتاه‌مدت بیماران از لحاظ بقاء به‌عنوان محدودیت‌های بالقوه مطالعه، ممکن است بر روی نتایج مطالعه اثرگذار باشد. سن نیز به‌عنوان یک

عامل مهم پیش‌آگهی مستقل در EC است؛ به‌طوری‌که تومورها در زنان جوان، کمتر تهاجمی هستند و گرید پایین‌تری دارند.

در مطالعه توماس و همکاران (۲۰۲۲) در آلمان که مارکر PD-L1 را بر روی ۸۷ بیمار مبتلا به سرطان آندومتر بررسی کردند، ۱۷/۳٪ از بیماران PD-L1 را در سلول‌های تومورال (در مقایسه با ۶۲٪ در مطالعه حاضر) بیان کردند. در مطالعه توماس و همکاران ذکر شد که PD-L1 مارکر پروگنوستیک مناسبی نیست، اما با مراحل ۳ و ۴ و متاستاز لنف نود مرتبط است (۲۸) که در مطالعه حاضر این نتایج تأیید نشد. در مطالعه انگرود و همکاران (۲۰۲۰) در نروژ که بر روی ۲۷۵ بیمار مبتلا به سرطان آندومتر انجام شد، بیان PD-L1 و PD-1 را در کنسرهای اولیه و متاستاتیک بررسی کردند، بیان PD-L1 در سلول‌های تومورال در کنسرهای اولیه آندومتر ۵۹٪ و بیان PD-1 در سلول‌های ایمنی در کنسرهای اولیه ۶۳٪ بود و بیان این دو مارکر در کنسرهای متاستاتیک متفاوت بود و میزان بیان آنها اثری روی بقاء نداشت (۲۹) که تا حدودی با مطالعه حاضر مشابه بود.

در مطالعه کروملی و همکاران (۲۰۱۹) در تگزاس، PD-L1 در ۴۸٪ سلول‌های تومورال بیان شد و با تهاجم عروقی و تهاجم به میومتر ارتباط داشت که در مطالعه حاضر این ارتباط اثبات نشد (۳۰). در مطالعه تاوادروس و همکاران (۲۰۱۸) در مصر نیز بیان ۴۸/۴٪ PD-L1 در سلول‌های تومورال سرطان آندومتر نشان داده شد که با متاستاز لنف نود نیز مرتبط بود (۳۱). در مطالعه سانگو و همکاران (۲۰۱۹) در ترکیه که بر روی ۱۲۷ نمونه بیمار مبتلا به سرطان آندومتر انجام شد، PD-1 در سلول‌های ایمنی ۶۱/۶٪ (در مقایسه با ۷۴/۷٪ در مطالعه حاضر) بیان شد و PD-L1 در سلول‌های تومورال ایمنی ۳۶/۲٪ بود. همچنین بیشتر تومورهای PD-L1 منفی FIGO stage 1 داشتند و بین مرحله و بیان در سلول‌های ایمنی نیز ارتباط معنی‌داری وجود داشت. بیان بالاتر با سن بالاتر نیز مرتبط بود (۱۳). در مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۷) در آمریکا، بیان PD-L1 برابر ۱۴/۳٪ ذکر شد و بیان آن را با هیستولوژی آندومتر یوئید گرید بالا و نان آندومتر یوئید و انوازیون عروقی مرتبط دانستند، ولی با Survival بی‌ارتباط بود (۳۲). در مطالعه مو و همکاران (۲۰۱۶) در چین این دو مارکر بر روی ۳۵ نمونه آندومتر نرمال و ۷۵ سرطان آندومتر گذاشته شد و نتایج نشان داد که PD-L1 در ۱۷/۳٪ نمونه‌ها در سلول‌های تومورال و در ۶۰٪ نمونه‌ها در سلول‌های ایمنی بیان شد و ذکر کردند که این مارکر حتی در ۱۴/۳٪ نمونه‌های آندومتر نرمال نیز بیان شده است. PD-1 نیز در ۶۱٪ نمونه‌ها در سلول‌های ایمنی بیان شد (۳۳). در مطالعه لیو و همکاران (۲۰۱۵) در چین که بر روی ۴۲ بیمار سرطان اولیه آندومتر، ۱۷ مورد عود سرطان آندومتر، ۱۳ مورد سرطان متاستاتیک و ۲۱ مورد آندومتر نرمال انجام شد، ۷۸٪ نمونه‌های آندومتر نرومال، ۸۳٪ نمونه‌های سرطان اولیه، ۶۸٪ موارد عود و ۱۰۰٪ موارد متاستاز برای PD-L1 مثبت بودند (۲۷). نتایج مطالعه مرور سیستماتیک لو و همکاران (۲۰۲۰) تحت عنوان نقش پروگنوستیک و کلینیکوپاتولوژیک PD-L1 در سرطان آندومتر که در آن مقالات منتشر شده از ۲۰۱۶ تا ۲۰۱۹ بررسی شدند و تعداد ۹ مقاله و ۱۶۱۵ بیمار دارای سرطان آندومتر را شامل می‌شد، نشان داد که بیان بالای PD-L1 با پروگنوز ضعیف و OS ارتباطی ندارد، اما با مراحل پیشرفته و تمایز ضعیف مرتبط است (۳۴).

در متاآنالیز زانگ و همکاران (۲۰۲۱) که به بررسی ارزش پیش‌گویی کننده PD-L1 و ارتباط آن با یافته‌های کلینیکوپاتولوژیک و پاسخ به مهارکننده‌های آن در بیماران با کنسرهای ژنیکولوژیک پرداختند، ۵۵ مقاله بررسی شد و نتایج آن نشان داد که بیان بالای PD-L1 با survival در کنسرهای ژنیکولوژیک مرتبط نمی‌باشد. از طرفی PD-L1 مثبت در سلول‌های تومورال با متاستاز لنفاوی و تهاجم عروقی و در سلول‌های ایمنی با تهاجم به عمق و گرید بالاتر مرتبط می‌باشد. همچنین بیان آن در سلول‌های ایمنی و تومورال با مرحله بالاتر نیز ارتباط دارد. از طرفی بیان بالاتر PD-L1/PD-1 پاسخ بهتری در درمان با ICIها نشان می‌دهد (۳۵). مامات یوسف و همکاران (۲۰۲۲)

در کوالالامپور در مطالعه متاانالیز با عنوان بیان PD-L1 در سرطان آندومتر و ارتباط آن با یافته‌های کلینیکوپاتولوژیک تمامی مقالات مرتبط از سال ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۱ را بررسی کردند. در این مطالعه ۱۲ مقاله بررسی شد که شیوع کلی بیان PD-L1 در سلول‌های تومورال ۳۴/۲۶٪ و در سلول‌های ایمنی ۵۱/۳۹٪ عنوان شد (کات اف بالای ۱٪ مثبت در نظر گرفته شده است). به‌علاوه بیان شد که بیان بالای PD-L1 (چه در سلول‌های ایمنی و چه در سلول‌های تومورال) واضحاً با مراحل ۳ و ۴ و تهاجم عروقی ارتباط دارد. همچنین بیان PD-L1 در سلول‌های ایمنی (و نه در سلول‌های تومورال) با OS بدتری همراه است و بیان آن در سلول‌های ایمنی با سن و نوع هیستولوژیک تومور و انوازیون میومتر ارتباطی ندارد (۳۶). در مورد درمان‌های ICI نیز در متاآنالیز مارانو و همکاران (۲۰۲۲) که ۱۵ مقاله را تا نوامبر ۲۰۲۱ بررسی کردند، نتیجه گرفته است که مهار کننده‌های checkpoint ایمونولوژیک گزینه مؤثری برای درمان کنسرهای آندومتر هستند، اما بیان PD-L1 پیش‌گویی کننده پاسخ ICIها نیست (۳۷).

حجم نمونه پایین و پیگیری نسبتاً کوتاه‌مدت بیماران از لحاظ بقاء را می‌توان به‌عنوان محدودیت‌های بالقوه مطالعه حاضر عنوان کرد.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، بین بیان دو مارکر فوق و ویژگی‌های سن بیمار، نوع هیستولوژیک تومور، سایز تومور، تهاجم عروقی، تهاجم به میومتر، مرحله بیماری و بقاء ارتباط معناداری وجود نداشت. همچنین بین عدم بیان PD-L1، PD-1 با گرید یک بیماری ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت. حداقل در جامعه مورد مطالعه حاضر، ارزیابی بیان دو مارکر PD-1 و PDL-1 نمی‌تواند نمایه‌ای از رفتار بیولوژیک تومور باشد و نیازمند انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر و پیگیری طولانی‌مدت می‌باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل پایان‌نامه بر اساس طرح پژوهشی شماره ۴۰۱۰۲۹۵ و دارای کد اخلاق (IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.613) با عنوان "بررسی میزان بیان مارکرهای PD_1 و PDL_1 به روش ایمنوهیستوشیمی در کارسینوم‌های آندومتر و ارتباط آن با یافته‌های کلینیکوپاتولوژیک" می‌باشد که با حمایت مالی معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است. بدین‌وسیله از تمامی افرادی که در اجرای این طرح مشارکت داشته‌اند، به‌خصوص بخش آسیب‌شناسی بیمارستان قائم (عج)، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچ تضاد منافعی وجود نداشت.

حمایت مالی

این پایان‌نامه با حمایت مالی معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد (IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.613) تصویب شده است.

مشارکت نویسندگان

دکتر امیرحسین جعفریان در طراحی مطالعه، جمع‌آوری داده‌ها و نگارش مقاله؛ دکتر مریم کرامتی در طراحی و ایده‌پردازی و مدیریت مطالعه و نگارش مقاله؛ دکتر نعما محمدیان روشن در طراحی مطالعه و روند اجرای مطالعه؛ دکتر حسن مهرداد مجد در تحلیل آماری، ویرایش و بازنگری مقاله مشارکت داشتند. همچنین متن کامل مقاله مورد تأیید همه نویسندگان است.

منابع

1. Yeganeh Z, Sheikhan Z, Hajian P, Esteki T, Nasiri M, Khodakarami N. Relationship between duration of breast feeding and endometrial cancer: a case-control study. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility 2020; 23(8):58-65.
2. Makker V, Green AK, Wenham RM, Mutch D, Davidson B, Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. Gynecologic oncology research and practice 2017; 4:1-12.
3. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. International Journal of Gynecologic Cancer 2016; 26(1).
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. New England Journal of Medicine 2003; 348(17):1625-38.
5. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. Gynecologic oncology 2013; 129(2):277-84.
6. Sari A, Pollett A, Eiriksson LR, Lumsden-Johanson B, Van de Laar E, Kazerouni H, et al. Interobserver agreement for mismatch repair protein immunohistochemistry in endometrial and nonserous, nonmucinous ovarian carcinomas. The American Journal of Surgical Pathology 2019; 43(5):591-600.
7. McAlpine JN, Temkin SM, Mackay HJ. Endometrial cancer: not your grandmother's cancer. Cancer 2016; 122(18):2787-98.
8. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, Lee NK, Moroney JW, Son CH, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. CA: a cancer journal for clinicians 2019; 69(4):258-79.
9. Gien L, Kwon J, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. Adjuvant hormonal therapy for stage I endometrial cancer. Current Oncology 2008; 15(3):126-35.
10. MacKay HJ, Freixinos VR, Fleming GF. Therapeutic targets and opportunities in endometrial cancer: update on endocrine therapy and nonimmunotherapy targeted options. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2020; 40:245-55.
11. Green AK, Feinberg J, Makker V. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2020; 40:238-44.
12. Keller MD, Neppl C, Irmak Y, Hall SR, Schmid RA, Langer R, et al. Adverse prognostic value of PD-L1 expression in primary resected pulmonary squamous cell carcinomas and paired mediastinal lymph node metastases. Modern pathology 2018; 31(1):101-10.
13. Sungu N, Yildirim M, Desdicioglu R, Aydoğdu ÖB, Kilicarslan A, Doğan HT, et al. Expression of immunomodulatory molecules PD-1, PD-L1, and PD-L2, and their relationship with clinicopathologic characteristics in endometrial cancer. International Journal of Gynecological Pathology 2019; 38(5):404-13.
14. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubat T, Yagita H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. International immunology 1996; 8(5):765-72.
15. Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. Science translational medicine 2016; 8(328):328rv4-.
16. Gato-Cañas M, Zuazo M, Arasanz H, Ibañez-Vea M, Lorenzo L, Fernandez-Hinojal G, et al. PDL1 signals through conserved sequence motifs to overcome interferon-mediated cytotoxicity. Cell reports 2017; 20(8):1818-29.
17. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature reviews cancer 2012; 12(4):252-64.
18. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nature medicine 2002; 8(8):793-800.
19. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. Nature Reviews Cancer 2016; 16(5):275-87.
20. Hamanishi J, Mandai M, Konishi I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. International immunology 2016; 28(7):339-48.
21. Hodi FS, Butler M, Oble DA, Seiden MV, Haluska FG, Kruse A, et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. Proceedings of the National Academy of Sciences 2008; 105(8):3005-10.
22. Kythreotou A, Siddique A, Mauri FA, Bower M, Pinato DJ. PD-L1. Journal of clinical pathology 2018; 71(3):189-94.
23. Barroso-Sousa R, Ott PA. PD-1 inhibitors in endometrial cancer. Oncotarget 2017; 8(63):106169-70.
24. Ono R, Nakayama K, Nakamura K, Yamashita H, Ishibashi T, Ishikawa M, et al. Dedifferentiated endometrial carcinoma could be a target for immune checkpoint inhibitors (anti PD-1/PD-L1 antibodies). International Journal of Molecular Sciences 2019; 20(15):3744.

25. Post CC, Westermann AM, Bosse T, Creutzberg CL, Kroep JR. PARP and PD-1/PD-L1 checkpoint inhibition in recurrent or metastatic endometrial cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2020; 152:102973.
26. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, Ritterhouse LL, Watkins JC, Rodig S, et al. Association of polymerase e–mutated and microsatellite-instable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. JAMA oncology 2015; 1(9):1319-23.
27. Liu J, Liu Y, Wang W, Wang C, Che Y. Expression of immune checkpoint molecules in endometrial carcinoma. Experimental and Therapeutic Medicine 2015; 10(5):1947-52.
28. Hecking T, Thiesler T, Halbe J, Otten L, Recker F, Gevensleben H, et al. Programmed cell death ligand-1 (PDL-1) correlates with tumor infiltration by immune cells and represents a promising target for immunotherapy in endometrial cancer. Anticancer Research 2022; 42(3):1367-76.
29. Engerud H, Berg HF, Myrvold M, Halle MK, Bjorge L, Haldorsen IS, et al. High degree of heterogeneity of PD-L1 and PD-1 from primary to metastatic endometrial cancer. Gynecologic oncology 2020; 157(1):260-7.
30. Crumley S, Kurnit K, Hudgens C, Fellman B, Tetzlaff MT, Broaddus R. Identification of a subset of microsatellite-stable endometrial carcinoma with high PD-L1 and CD8+ lymphocytes. Modern Pathology 2019; 32(3):396-404.
31. Tawadros AI, Khalafalla MM. Expression of programmed death-ligand 1 and hypoxia-inducible factor-1α proteins in endometrial carcinoma. Journal of cancer research and therapeutics 2018; 14(Suppl 5):S1063-9.
32. Li Z, Joehlin-Price AS, Rhoades J, Ayoola-Adeola M, Miller K, Parwani AV, et al. Programmed death ligand 1 expression among 700 consecutive endometrial cancers: strong association with mismatch repair protein deficiency. International Journal of Gynecologic Cancer 2018; 28(1).
33. Mo Z, Liu J, Zhang Q, Chen Z, Mei J, Liu L, et al. Expression of PD-1, PD-L1 and PD-L2 is associated with differentiation status and histological type of endometrial cancer. Oncology letters 2016; 12(2):944-50.
34. Lu L, Li Y, Luo R, Xu J, Feng J, Wang M. Prognostic and clinicopathological role of PD-L1 in endometrial cancer: a meta-analysis. Frontiers in Oncology 2020; 10:632.
35. Zhang C, Yang Q. Predictive values of programmed cell death-ligand 1 expression for prognosis, clinicopathological factors, and response to programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1 inhibitors in patients with gynecological cancers: a meta-analysis. Frontiers in Oncology 2021; 10:572203.
36. Mamat@ Yusof MN, Chew KT, Kampan N, Abd. Aziz NH, Md Zin RR, Tan GC, et al. PD-L1 expression in endometrial cancer and its association with clinicopathological features: a systematic review and meta-analysis. Cancers 2022; 14(16):3911.
37. Maiorano BA, Maiorano MF, Cormio G, Maglione A, Lorusso D, Maiello E. How immunotherapy modified the therapeutic scenario of endometrial cancer: a systematic review. Frontiers in Oncology 2022; 12:844801.

Expression of PD-1, PD-L1 Markers and their Relationship with Clinicopathologic Factors in Endometrial Cancer

Amir Hossein Jafarian[1], Nema Mohammadian Roshan[2], Hasan Mehrad-Majd[3], Maryam Keramati[4*]

1. Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2. Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Molecular Medicine, Cancer Molecular Pathology Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
4. Resident, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received: Sep 24, 2024 **Accepted:** Dec 25, 2024

Abstract

Introduction: Programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PD-L1) are immunomodulator molecules that have been the focus of research in lung cancer, melanoma, and renal cell cancer. The present study was conducted with aim to investigate the immunohistochemical expression of PD-1 and PDL-1 in endometrial cancer and its relationship with clinical and pathological findings.

Methods: This cross-sectional study comprised 91 patients with endometrial cancer admitted to Qaem Hospital in Mashhad between April 2022 and March 2024. By referring to the medical record and calling the patients, information was collected about age, tumor status and survival of the patients. Expression of markers was assessed by immunohistochemistry method. Data analysis was done using SPSS (version 23) and chi-square, Fisher's exact, t-test and Spearman and Pearson correlation tests. $P<0.05$ was considered significant.

Results: There was no significant relationship between the expression of the two markers PD-1 and PD-L1 and the characteristics of age, histological type, tumor size, vascular invasion, myometrial invasion, FIGO stage and survival ($p>0.05$). However, there was a statistically significant correlation between the lack of expression of PD-1 and PD-L1 with the disease grade ($p<0.05$).

Conclusion: Negative PD-1 and PDL-1 expression correlated with FIGO grade 1. According to the findings of the present study, evaluation of the expression of PD-1 and PDL-1 markers requires further studies with larger sample size and long-term follow-up.

Keywords: Endometrial cancer, Immunohistochemistry, PD-1, PD-L1

► **Please cite this article as:**
Jafarian AH, Mohammadian Roshan N, Mehrad-Majd H, Keramati M. Expression of PD-1, PD-L1 Markers and their Relationship with Clinicopathologic Factors in Endometrial Cancer. **Iran J Obstet Gynecol Infertil** 2024; 27(10):1-16. **DOI:** 10.22038/ijogi.2024.80445.6114