



Original Article



# Evaluation of PDL-1 Protein Expression in Tumor Tissues of Patients with Gastric Cancer

Mohammad Abbasi<sup>1</sup> , Khadije Mahmoudi<sup>2,\*</sup> , Razieh Amini<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Science, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Science, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Department of Molecular Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Science, Hamadan, Iran

## Abstract

### Article history:

Received: 28 August 2022

Revised: 14 October 2022

Accepted: 13 November 2022

ePublished: 10 December 2022

### \*Corresponding author:

Khadije Mahmoudi,  
Department of Internal  
Medicine, School of Medicine,  
Hamadan University of  
Medical Science, Hamadan,  
Iran.  
Email:  
newmind151@gmail.com

**Background and Objective:** Nowadays, it has been proven that the immune system plays a major role in the occurrence or treatment of some cancers. The PDL-1 proteins are among the components of the immune system, which are expressed in different body cells, including B cells and T cells. In this regard, the present study was conducted to determine the frequency of PDL-1 protein expression and its relationship with tumor histopathology in patients with gastric cancer.

**Materials and Methods:** In this case series study, 100 patients referred to the Oncology Clinic, located in Imam Khomeini Clinic, Hamadan, Iran, between 2016-2021, with the diagnosis of gastric cancer (confirmed by endoscopic biopsy pathology) were selected. Moreover, their PDL-1 protein expression (with IHC) and its relationship with age, gender, metastasis, stage, and grade of the tumor were evaluated.

**Results:** The average age of patients was  $65.53 \pm 10.83$  years, and 72% were male. The result of PDL-1 protein expression showed that 2 patients were negative, 25 patients were weakly positive and 73 patients were strongly positive. In addition, 69 Out of 100 patients had metastases, 69 cases had high grade and 68 were in stage 4 of the disease. A significant relationship was observed between PDL-1 expression with metastasis, higher grade, and higher stage of the tumor ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Most patients with gastric cancer had a strongly positive expression of PDL-1 protein. Expression of PDL-1 was significantly associated with the severity of gastric cancer (e.g., grade, higher stage, and metastasis); therefore, the PDL-1 biomarker could be used as a determinant of gastric cancer severity and prognosis.

**Keywords:** Gastric Neoplasms, Immunohistochemistry, PDL-1 Protein

**Please cite this article as follows:** Abbasi M, Mahmoudi Kh, Amini R. Evaluation of PDL-1 Protein Expression in Tumor Tissues of Patients with Gastric Cancer. *Avicenna J Clin Med.* 2022; 29(3): 177-183. DOI: 10.32592/ajcm.29.3.177.



## بررسی سطح بیان پروتئین PDL-1 در نمونه‌های بافتی بیماران مبتلا به سرطان معده

محمد عباسی<sup>۱</sup>، خدیجه محمودی<sup>۲\*</sup>، راضیه امینی<sup>۳</sup><sup>۱</sup> گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران<sup>۲</sup> مسئول مکاتبات: گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران<sup>۳</sup> گروه پزشکی ملکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** امروزه ثابت شده است سیستم‌ایمنی نقش مهمی در ایجاد یا درمان برخی سرطان‌ها ایفا می‌کند. یکی از اجزای سیستم‌ایمنی، پروتئین‌های PDL-1 هستند که از سلول‌های مختلف بدن از جمله سلول‌های B و سلول‌های T بیان می‌شوند. هدف از مطالعه حاضر تعیین فراوانی بیان پروتئین PDL1 و ارتباط آن با مشخصات هیستوپاتولوژی تومور در مبتلایان به سرطان معده بود.

**مواد و روش‌ها:** این گزارش شامل موارد بیماری (Case Series) ۱۰۰ بیمار مراجعه‌کننده بود. بیماران بین سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۹ به درمانگاه آنکولوژی واقع در کلینیک امام خمینی شهر همدان مراجعه کرده بودند و سرطان معده با پاتولوژی بیوپسی به روش آندوسکوپی برایشان تشخیص داده شده بود. موارد از نظر میزان بیان پروتئین PDL-1 با روش IHC بررسی شدند و ارتباط آنها را با سن، جنس، متاستاز، مرحله (Stage) و درجه (Grade) تومور مطالعه کردیم.

**یافته‌ها:** میانگین سن بیماران ۶۵/۵۳±۱۰/۸۳ سال، از نظر جنسیت ۷۲ درصد مرد و ۲۸ درصد زن بودند. از نظر نتیجه بیان پروتئین PDL-1 به ترتیب ۲ نفر منفی، ۲۵ نفر مثبت ضعیف و ۷۳ نفر مثبت قوی بودند. از ۱۰۰ بیمار ۶۹ نفر دارای متاستاز، ۶۹ نفر دارای درجه بالا و ۶۸ نفر در مرحله ۴ بیماری بودند. یک بیمار در مرحله یک بیماری بود که بیان مثبت ضعیف PDL1 داشت. ۲۱ بیمار در مرحله دو بیماری بودند که از نظر بیان PDL1 دو مورد منفی، ۱۴ مورد مثبت ضعیف، ۵ مورد مثبت قوی بودند. ۱۰ بیمار در مرحله سه بودند که همگی آنها بیان مثبت ضعیف PDL1 و از میان ۶۸ بیمار مرحله چهار، همگی بیان مثبت قوی PDL1 داشتند. میان بیان PDL-1 با متاستاز، درجه و مرحله بالاتر تومور ارتباط معنی‌دار مشاهده شد ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** بیشتر بیماران مبتلا به سرطان معده، دارای بیان مثبت قوی پروتئین PDL-1 بودند. بیان PDL-1 ارتباط معنی‌داری با شدت سرطان معده از جمله درجه و مرحله بالاتر و متاستاز داشت؛ بنابراین، از بیماران با PDL-1 می‌توان به‌عنوان عامل تعیین‌کننده شدت و پروگنوز سرطان معده استفاده کرد. همچنین، داروهای با عملکرد آنتی PDL-1 در درمان سرطان معده می‌توانند مؤثر باشند.

**واژگان کلیدی:** ایمونوهیستوشیمی، پروتئین پی‌دی‌ال ۱، سرطان معده

### تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۰۶

ویرایش: ۱۴۰۱/۰۷/۲۲

پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۲۲

انتشار: ۱۴۰۱/۰۹/۱۹

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

\* نویسنده مسئول: خدیجه محمودی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
ایمیل: newmind151@gmail.com

**استناد:** عباسی، محمد؛ محمودی، خدیجه؛ امینی، راضیه. بررسی سطح بیان پروتئین PDL-1 در نمونه‌های بافتی بیماران مبتلا به سرطان معده. مجله پزشکی بالینی ابن سینا، تابستان ۱۴۰۱؛ ۲۹(۳): ۱۸۳-۱۷۷.

### مقدمه

سرطان معده چهارمین سرطان شایع و دومین علت شایع مرگ ناشی از سرطان [۱] و از مهم‌ترین علل مرگ و ناتوانی براساس شاخص DALY است [۲]. این سرطان یک بیماری هتروژن است که پاتوژنز پیچیده‌ای دارد. کارسینومای دیستال و پروگزیمال دارای منشأهایی متفاوت و پاتوژنز تقریباً مختلف هستند [۳]. کارسینوم پروگزیمال احتمالاً پاتوژنز مشابه با دیستال مری دارد. بیشتر بدخیمی‌های دیستال آدنوکارسینوما هستند و به‌طور متداول به دو دسته روده‌ای و منتشر (تمایزنیافته) تقسیم‌بندی می‌شوند [۴]. براساس مطالعات اخیر سرطان

سرطان معده چهارمین سرطان شایع و دومین علت شایع مرگ ناشی از سرطان [۱] و از مهم‌ترین علل مرگ و ناتوانی براساس شاخص DALY است [۲]. این سرطان یک بیماری هتروژن است که پاتوژنز پیچیده‌ای دارد. کارسینومای دیستال و پروگزیمال دارای منشأهایی

آنتی‌بادی‌های PD-1 / PD-L1 در سرطان معده قطعی نیست و وجود نشانه‌ای از بیان PD-L1 در تومورها همچنان بحث‌برانگیز است [۲۶]. مطالعه حاضر با هدف تعیین فراوانی بیان پروتئین PDL1 و ارتباط آن با مشخصات هیستوپاتولوژی تومور در مبتلایان به سرطان معده انجام شد.

## روش کار

این گزارش شامل موارد بیماری (Case Series) ۱۰۰ بیمار مراجعه‌کننده بود.

بیماران بین سال‌های ۱۳۹۹-۱۳۹۵ به درمانگاه آنکولوژی واقع در کلینیک امام خمینی شهر همدان مراجعه کرده بودند و سرطان معده با پاتولوژی بیوپسی به روش آندوسکوپی برایشان تشخیص داده شده بود. پس از بررسی پرونده‌های بیماران آنکولوژی کلینیک در این بازه زمانی، موارد سرطان معده جدا شدند؛ سپس، اطلاعات را از پرونده‌های موجود استخراج و به مراکز پاتولوژی مراجعه کردیم تا به نمونه‌های پاتولوژی دست یابیم.

سطح بیان پروتئین PDL-1 در بافت‌های موردنظر را با روش ایمنوهیستوشیمی (IHC) تعیین کردیم. مراحل Ag retrieval با استفاده از Ag retrieval buffer و به‌دنبال آن مهار بیوتین و نواحی اتصال آویدین بافتی با Avidin/Biotin Blocking System انجام شد. سپس، آنتی‌بادی اولیه (آنتی PD-L1) را اضافه کردیم، رنگ‌آمیزی کروموزن (Chromogen staining) با (DAB) انجام دادیم، و با هماتوکسیلین رنگ‌آمیزی کردیم. همه مراحل در دمای اتاق انجام شدند.

برای اطمینان از حضور هرگونه باند غیراختصاصی و نتایج مثبت کاذب، یک اسلاید کنترل منفی (بدون PDL1 Ab) در هر ران IHC استفاده کردیم. همه مراحل به‌جز افزودن آنتی‌بادی اولیه روی آن انجام دادیم. همچنین، یک اسلاید کنترل مثبت (بافت توموری: آدنوکارسینوم ریه) در هر ران IHC به کار بردیم.

امتیازدهی براساس رنگ‌آمیزی توسط سیستم امتیازدهی کیفی انجام گرفت و در هر برش بافتی به‌طور تصادفی ۵ زمینه میکروسکوپی با بزرگنمایی (۴۰۰) انتخاب شد (شکل ۱). تعداد کل سلول‌ها و سلول‌های PDL1-positive را شمارش کردیم، و به هر زمینه براساس درصد سلول‌های PDL1-positive امتیاز دادیم. بر این اساس GPC3 positive cells کمتر از ۵ درصد (امتیاز ۱)، بین ۵ تا ۲۵ درصد (امتیاز ۲)، بین ۲۶ تا ۵۰ درصد (امتیاز ۳) و بیش از ۵۰ درصد (امتیاز ۴) تلقی گرفت.

در تحلیل داده‌ها، برای توصیف ویژگی‌های افراد در گروه‌های شاهد و مورد از روش‌های توصیفی همچون فراوانی، میانگین و انحراف معیار استفاده کردیم. به‌منظور تعیین ارتباط میان بیان پروتئین PDL-1 با سن بیماران از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و با متغیرهای جنسیت، متاستاز، درجه و مرحله بیماری از آزمون مجذور کای، تست دقیق فیشر و آزمون Linear by Linear association استفاده شد. همه تحلیل‌ها با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۶ و در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شد.

معده به‌طور قابل ملاحظه‌ای به سمت بخش پروگزیمال معده انتشار یافته است [۵].

سرطان معده، جزء بیماری‌های چندعاملی (Multifactorial) [۶] همچون عوامل فردی، عفونی، محیطی و ژنتیکی است [۷-۹]. در اواخر قرن نوزدهم، برای اولین بار، ویلیام کولی به اهمیت و نقش سیستم‌ایمنی بدن میزبان در کنترل سرطان اشاره کرد [۱۰]. ایمونوبیولوژیست‌ها به‌مرور به اهمیت سیستم‌ایمنی در ایجاد یا توقف تومورها پی بردند و همین باعث توسعه روش‌های درمانی جدید با هدف قراردادن CTLA-4 (CD152) سیتوتوکسیک مرتبط با لنفوسیت T پروتئین ۴) و PD-1 / PDL-1 شدند و بقای بیماران افزایش یافت [۱۱-۱۳].

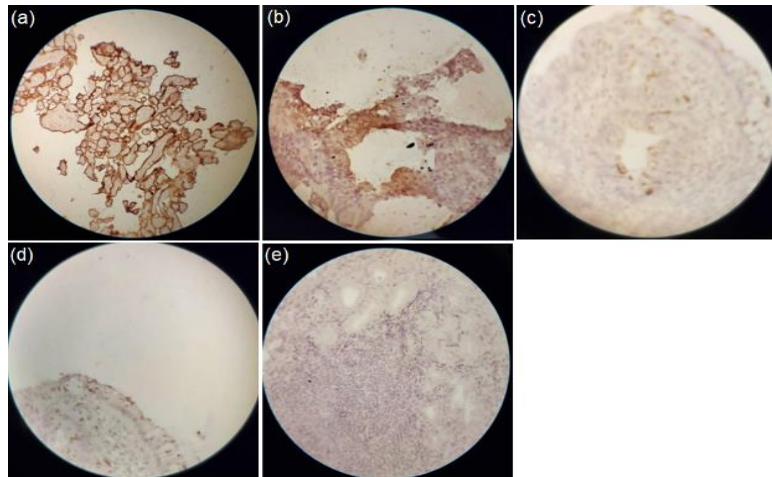
PD-1 در انواع مختلف سلول‌ها همچون جفت، اندوتلیوم عروقی، سلول‌های جزایر لوزالمعده، عضله، سلول‌های کبدی، اپیتلیوم و سلول‌های بنیادی مزانشیمی و همچنین در سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها بیان می‌شود [۱۴]. حمله ایمنی از طریق IFN $\gamma$  منجر به تنظیم مجدد القایی PD-1 توسط مخاط می‌شود؛ این در شرایط التهاب مزمن یا عفونت به‌عنوان «محافظ ایمنی» باعث محافظت در برابر حمله خودایمنی می‌شود. تنظیم مجدد PD-L1 در این سلول‌ها، با اتصال PD-1 روی سلول‌های T باعث فرسودگی سلول T می‌شود [۱۵].

سلول‌های توموری روند نظارتی PD-1 / PD-L1 را انتخاب کرده‌اند که برای محافظت از مخاط طبیعی در برابر حمله خودایمنی طراحی شده و با افزایش بیان بیش‌ازحد PD-L1 و کنترل ایمونولوژیک سرعت رشد سرطان را کند می‌کند [۱۶].

مولکول PD-1 که لیگاند PD-1 است، در چند نوع سرطان به‌شدت تولید می‌شود و به همین دلیل، نقش PD-1 در ایمنی‌شناسی تهاجم برخی سرطان‌ها به‌خوبی شناخته شده‌است [۱۷-۱۹]. عنوان کامل پروتئین PD-1، لیگاند مرگ برنامه‌ریزی‌شده (Programmed death-ligand) و با نام‌های CD274 و B7-H1 نیز شناخته می‌شود؛ این پروتئین را ژن «CD274» در انسان کدگذاری می‌کند. PD-1 نقش مهمی در سرکوب دستگاه ایمنی در جریان بارداری، پیوندهای بافتی آلوگراف، بیماری‌های خودایمنی و هیپاتیت ایفا می‌کند [۱۷-۱۹]. به نظر می‌رسد تولید زیاد این پروتئین باعث می‌شود سلول‌های سرطانی از دست سیستم‌ایمنی فرار کنند. در یک بررسی روی نمونه توموری سرطان کلیه مشاهده شد که بیان زیاد این پروتئین در تومور، با تهاجمی‌بودن آن و افزایش ۴/۵ برابری مرگ ناشی از سرطان کلیه مرتبط بوده است [۲۰]. در موش‌ها ابتلا به لیستریا مونوسیتوزتوز با افزایش بیان PDL1 در لنفوسیت‌های T، سلول‌های کشنده طبیعی و ماکروفاژها همراه بوده است [۲۱].

برخی مطالعات نشان داده‌اند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال با هدف قراردادن PD-1 یا گیرنده آن PD-1 دارای اثرات مهارى مسیر PD-1 / PD-L1 هستند و با تقویت عملکرد سلول‌های T نتایج چشمگیری در بیماران سرطانی ایجاد می‌کنند [۲۲-۲۵].

با این حال، اثرات پیش‌بینی‌کنندگی PD-L1 در پاسخ به



شکل ۱: IHC برش بافت تومور

(a) و (b) موارد مثبت قوی، (c) و (d) مثبت ضعیف، (e) منفی

### نتایج

از مجموع بیماران، ۲ درصد از نظر بیان پروتئین PDL-1 منفی، ۲۵ درصد مثبت ضعیف و ۷۳ درصد مثبت قوی بودند. میان بیان پروتئین PDL-1 با سن بیماران ( $P=0/349$ ) و جنسیت آنان ( $P=0/784$ ) ارتباط معنی‌دار مشاهده نشد. در بیماران مبتلا به سرطان معده، میان بیان پروتئین PDL-1 با درجه تومور، متاستاز و مرحله تومور ارتباط معنی‌دار ( $P<0/001$ ) مشاهده شد (جدول ۲).

هدف از مطالعه حاضر تعیین سطح بیان پروتئین PDL1 در نمونه‌های بافتی بیماران مبتلا به سرطان معده بود. ۱۰۰ بیمار بررسی شدند که میانگین سن آنها  $65/53 \pm 10/83$  سال و از نظر جنسیت ۷۲ نفر (۷۲ درصد) مرد و ۲۸ نفر (۲۸ درصد) زن بودند. از نظر ویژگی‌های پاتولوژی، بیشتر نمونه‌ها دارای متاستاز، درجه بالا و در مرحله ۴ بودند (جدول ۱).

جدول ۱: فراوانی ویژگی پاتولوژی و متاستاز بیماران مبتلا به سرطان معده

متغیر	تعداد	درصد
متاستاز		
بلی	۶۹	۶۹
خیر	۳۱	۳۱
درجه		
پایین	۳۱	۳۱
بالا	۶۹	۶۹
مرحله		
یک	۱	۱
دو	۲۱	۲۱
سه	۱۰	۱۰
چهار	۶۸	۶۸

جدول ۲: فراوانی بیان پروتئین PDL1 در بیماران مبتلا به سرطان معده براساس درجه تومور، متاستاز و مرحله تومور

P	بیان پروتئین PDL-1				مشخصات پاتولوژی ضایعه
	مجموع	مثبت قوی	مثبت ضعیف	منفی	
<0/001	۳۱	۸	۲۱	۲	درجه تومور پایین
	۶۹	۶۵	۴	۰	بالا
<0/001	۳۱	۴	۲۵	۲	متاستاز خیر
	۶۹	۶۹	۰	۰	بلی
<0/001	۱	۰	۱	۰	مرحله تومور ۱
	۲۱	۵	۱۴	۲	۲
	۱۰	۰	۱۰	۰	۳
	۶۸	۶۸	۰	۰	۴

## بحث

مقایسه کردند؛ نتایج نشان داد بیان PDL-1 در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته معده در مقایسه با افراد سالم به طور معنی داری افزایش یافته بود [۲۹].

در این مطالعه، میان بیان پروتئین PDL-1 با وضعیت متاستاز تومور ارتباط معنی دار مشاهده شد. بیماران دارای متاستاز به طور معنی داری بیان پروتئین PDL مثبت قوی تری داشتند.

هم سو با یافته های ما، در مطالعه Boger و همکاران (۲۰۱۷) در آلمان، در زمینه فاکتورهای پیش بینی کننده پیش آگهی سرطان معده، ۴۶۵ بیمار بررسی شدند که میزان بیان PDL-1 در سلول های توموری با و بدون متاستاز ۳۰/۱ درصد و ۶۰ درصد بود [۳۰]. با این تفاوت که حجم نمونه در پژوهش ما، کمتر از مطالعه Boger و همکاران بود.

در خصوص ارتباط میان بیان PDL-1 و پروگنوز بیماری، برخی محققان میزان بقای بیماران و ارتباط آن با PDL-1 را بررسی کرده اند [۲۷، ۲۹، ۳۱]. PDL-1 یک عامل پیش آگهی مستقل برای بیماران مبتلا به سرطان معده مرحله دو و سه بوده که ممکن است برای درمان هدفمند PDL-1/PD1 مناسب باشند. بیمارانی که بیان مثبت PDL-1 دارند، نسبت به گروه PDL-1 به طور معنی داری زمان بقای کوتاه تری دارند [۲۷، ۳۱]. همچنین، بیان PDL-1 در بیماران مبتلا به سرطان معده می تواند نقش مهمی در فرار از ایمنی تومور و پیش آگهی بیماران داشته باشد [۲۹]. پیشنهاد می کنیم برای تعیین احتمال متاستاز و شدت مرحله سرطان معده، در کنار سایر روش های تشخیصی بیومارکر PDL-1 نیز به کار رود. همچنین، در یک مطالعه چندمرکزی و با حجم نمونه بزرگ تر، ارتباط میان بیان پروتئین PDL-1 با بقای بیماران بررسی شود.

## نتیجه گیری

بیشتر بیماران مبتلا به سرطان معده، دارای بیان مثبت قوی پروتئین PDL-1 هستند. بیان PDL-1 ارتباط معنی داری با شدت سرطان معده از جمله درجه و مرحله بالاتر و متاستاز دارد؛ بنابراین، از بیومارکر PDL-1 می توان به عنوان عامل تعیین کننده شدت و پیش آگهی سرطان معده استفاده کرد. این اطلاعات می تواند در تعیین پیش آگهی بیماران و پاسخ به درمان در موارد مقاوم به درمان های رایج مفید باشد و با انتخاب داروهای هدفمندتر بازده درمان افزایش خواهد یافت.

## تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دوره دستیاری رشته داخلی، مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۹۷۳۰۵۰۸۵۳ است. از همه کسانی که در اجرای این پژوهش همکاری کردند، تقدیر و تشکر می شود.

## تضاد منافع

نتایج این مطالعه با منافع نویسندگان در تعارض نیست.

در مطالعه حاضر از نظر سنی، بیشتر بیماران در دهه ششم و هفتم زندگی بودند و نسبت مردان مبتلا به سرطان معده بیشتر از زنان بود (۷۲ درصد در برابر ۲۸ درصد). از ۱۰۰ بیمار ۶۹ نفر دارای متاستاز و از نظر هیستوشیمی، ۶۹ درصد دارای درجه بالا و ۶۸ درصد در مرحله ۴ بیماری بودند.

از نظر بیان پروتئین PDL-1، ۲ درصد دارای نتیجه PDL-1 منفی، ۲۵ درصد مثبت ضعیف و ۷۳ درصد مثبت قوی بودند. میان بیان پروتئین PDL-1 با جنسیت و سن بیماران ارتباط معنی دار مشاهده نشد.

با افزایش شدت سرطان معده شامل درجه و مرحله بالاتر، بیان PDL-1 نیز به طور معنی داری افزایش می یافت. بیماران دارای پروتئین PDL مثبت و قوی دارای مرحله و درجه بالاتر سرطان معده بودند. همچنین بیماران دارای متاستاز به طور معنی داری بیان پروتئین PDL مثبت قوی تری داشتند.

در مطالعه ایمونوهیستوشیمی انجام شده توسط Zheng و همکاران در سال ۲۰۱۵ روی ۱۳۲ نمونه جراحی شده سرطان معده در مرحله دو و سه بیان پروتئین PDL1 در ۵۰/۸ درصد نمونه تومور سرطان معده مشاهده شد. میان بیان PDL-1 با متغیرهای سن، جنس ارتباط معنی دار وجود نداشت [۲۷]. در مطالعه حاضر نیز نمونه های بافتی سرطان معده به روش ایمونوهیستوشیمی بررسی شدند؛ حجم نمونه کمتر از مطالعه Zheng و همکاران بود اما نتایج دو مطالعه از نظر نبود ارتباط معنی دار میان بیان پروتئین PDL-1 با سن و جنسیت بیماران هم سو است.

در مطالعه Liu و همکاران (۲۰۲۰) در کره روی ۳۰۰ بیمار مبتلا به سرطان معده (GC)، میان بیان PDL-1 با مرحله تومور ارتباط معنی دار مشاهده شد [۲۸]. حجم نمونه مطالعه حاضر کمتر از مطالعه Liu و همکاران بود؛ در مطالعه ما نمونه های بیوپسی شده به روش ایمونوهیستوشیمی و به طور مثبت و منفی گزارش شد و ارتباط میان بیان PDL-1 و مرحله بیماری نتایج در هر دو مطالعه هم سو است. در مطالعه Zheng و همکاران [۲۷] بیمارانی که اندازه تومور بیش از ۵ سانتی متر داشتند، میزان مثبت تر شدن بیان PDL-1 بیشتر بود.

برخلاف یافته های مطالعه حاضر، در مطالعه Zheng و همکاران روی نمونه جراحی شده سرطان معده مرحله دو و سه، میان بیان PDL1 و مرحله بالینی و تمایز بافت شناسی، ارتباطی وجود نداشت [۲۷]. احتمالاً دلیل مغایرت نتایج این باشد که در مطالعه ما بیماران مرحله یک و چهار نیز بررسی شدند، به طوری که ۶۸ درصد نمونه ها در مرحله چهار تومور بودند؛ اما در مطالعه Zheng و همکاران فقط بیماران مرحله دو و سه بررسی شده بودند. در همین رابطه Zheng و همکاران (۲۰۱۴) در چین بیان PDL-1 را در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته معده با افراد سالم



**ملاحظات اخلاقی**

این مطالعه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان دارای تأییدیه با شناسه IR.UMSHA.REC.1398.460 است.

اصلی) مسئول مکاتبات بود و در طراحی پروژه، تدوین پروپوزال، و نگارش مقاله (۴۰ درصد) مشارکت داشت؛ نویسنده سوم (پژوهشگر همکار) نیز در طراحی پروژه و نظارت بر انجام آزمایشات (۳۰ درصد) شرکت کرد.

**حمایت مالی**

این مطالعه از سوی دانشگاه علوم پزشکی همدان حمایت مالی شده است.

**سهم نویسندگان**

نویسنده اول (پژوهشگر اصلی) عهده‌دار طراحی پروژه، تدوین بخش‌های مختلف طرح و ویرایش علمی مقاله (۳۰ درصد) بود. نویسنده دوم (پژوهشگر

**REFERENCES**

- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):1893-907. PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437
- Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, et al. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet.* 2012;380(9856):1840-50. PMID: 23079588 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60919-2
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res.* 1992;52(24):6735-40. PMID: 1458460
- Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1636-44. PMID: 14724815 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.08.033
- Hagh Azali M, Ramazani R, Nadali F. Iranian Annual National Cancer Registration Report 2005-2006. Tehran: Ministry of Health and Medical Education; 2007.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90. PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107
- Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700-13. PMID: 24618998 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057
- Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 1998;114(6):1169-79. PMID: 9609753 DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70422-6
- Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer. *Methods Mol Biol.* 2012;863:411-35. PMID: 22359309 DOI: 10.1007/978-1-61779-612-8\_26
- Parish CR. Cancer immunotherapy: the past, the present and the future. *Immunol Cell Biol.* 2003;81(2):106-13. PMID: 12631233 DOI: 10.1046/j.0818-9641.2003.01151.x
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Eng J Med.* 2010;363(8):711-23. PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti -PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Eng J Med.* 2012;366(26):2455-65.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti- $\epsilon$ PD-1 antibody in cancer. *N Eng J Med.* 2012;366(26):2443-54. PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690
- Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol.* 2007;8(3):239-45. PMID: 17304234 DOI: 10.1038/ni1443
- Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature.* 2006;439(7077):682-7. PMID: 16382236 DOI: 10.1038/nature04444
- Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(4):847-56. PMID: 25695955 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983
- Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5023-39. PMID: 27574444 DOI: 10.2147/OTT.S105862
- Gandini S, Massi D, Mandalà M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100:88-98. PMID: 26895815 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.02.001
- Syn NL, Teng MW, Mok TS, Soo RA. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):731-41. PMID: 29208439 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30607-1
- Thompson RH, Gillett MD, Chevillat JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(49):17174-9. PMID: 15569934 DOI: 10.1073/pnas.0406351101
- Immune checkpoint inhibitors to treat cancer. 2018. Available from: <https://www.cancer.org>.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Eng J Med.* 2015;372(26):2521-32. PMID: 25891173 DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65. PMID: 27979383 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X
- Choueiri TK, Fishman MN, Escudier B, McDermott DF, Drake CG, Kluger H, et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(22):5461-71. PMID: 27169994 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2839
- Mace TA, Shakya R, Pitarresi JR, Swanson B, McQuinn CW, Loftus S, et al. IL-6 and PD-L1 antibody blockade combination therapy reduces tumour progression in murine models of pancreatic cancer. *Gut.* 2018;67(2):320-32. PMID: 27797936 DOI: 10.1136/gutnl-2016-311585
- Liu X, Yang Z, Latchoumanan O, Qiao L. Antagonizing programmed death-1 and programmed death ligand-1 as a therapeutic approach for gastric cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9(6):853-60. PMID: 27803740 DOI: 10.1177/1756283X16658251
- Zhang L, Qiu M, Jin Y, Ji J, Li B, Wang X, et al. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression on gastric cancer and its relationship with clinicopathologic factors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11084-91. PMID: 26617827
- Liu X, Choi MG, Kim K, Kim K-M, Kim ST, Park SH, et al. High PD-L1 expression in gastric cancer (GC) patients

- and correlation with molecular features. *Pathol Res Pract*. 2020;**216**(4):152881. [PMID: 32089413](#) [DOI: 10.1016/j.prp.2020.152881](#)
29. Zheng Z, Bu Z, Liu X, Zhang L, Li Z, Wu A, et al. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin J Cancer Res*. 2014;**26**(1):104-11. [PMID: 24653632](#) [DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.08](#)
30. Böger C, Behrens HM, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget*. 2016;**7**(17):24269-83. [PMID: 27009855](#) [DOI: 10.18632/oncotarget.8169](#)
31. Tamura T, Ohira M, Tanaka H, Muguruma K, Toyokawa T, Kubo N, et al. Programmed death-1 ligand-1 (PDL1) expression is associated with the prognosis of patients with stage II/III gastric cancer. *Anticancer Res*. 2015;**35**(10):5369-76. [PMID: 26408698](#)