

# مهار کننده‌های نقاط وارسی سیستم ایمنی ۱ و PD-1/PDL-1 به عنوان راه حلی نوپا در درمان سرطان پستان: یک مطالعه مروجی

مهران بیکی ده‌آبادی<sup>۱</sup>، وجیهه اکبری<sup>\*</sup>

## مقاله مروجی

**مقدمه:** استفاده از پاسخ‌های سیستم ایمنی، چشم‌انداز نوینی برای درمان سرطان ترسیم می‌کند. نقاط وارسی سیستم ایمنی، گیرنده‌هایی روی سطح سلول‌ها هستند که باعث جلوگیری از پاسخ ایمنی در برابر آنتیژن‌های خودی می‌شوند. سلول‌های سرطانی با بیان بالای این گیرنده‌ها باعث مهار واکنش سیستم ایمنی در برابر خود می‌شوند. CTLA-4 و PDL-1/PD1 از نقاط وارسی سیستم ایمنی هستند که بر روی سلول‌های سرطانی پستان بیان می‌شوند. بیان PDL-1 بر روی سلول‌های سرطانی پستان باعث اندازه بزرگتر، پیشرفت و تمایز بیشتر تومور می‌شود که با میزان بقا بیمار رابطه‌ای معکوس دارد. اما با مهار کردن این مسیر توسط داروهایی چون Ipilimumab و Atezolizumab می‌توان مکانیسم فرار از سیستم ایمنی سلول توموری را مهار کرد.

**نتیجه‌گیری:** داروهایی مانند مهار کننده‌های نقاط وارسی که پاسخ سیستم ایمنی را برای مقابله با سرطان فعال‌تر می‌کنند، راهکار نوینی برای کمک به درمان سرطان پستان هستند. در موادی که دستورالعمل‌های درمانی معمول پاسخ مناسبی ندارند، می‌توان با اضافه کردن این خانواده از داروها در فرآیند درمان و با در نظر گرفتن عوارض و هم‌چنین اثربخشی آن‌ها، بقای بیماران را بهبود بخشید.

**واژه‌های کلیدی:** ایمنی تراپی سرطان، مهار کننده نقاط وارسی، نئوپلاسم پستان.

**ارجاع:** بیکی ده‌آبادی مهران، اکبری وجیهه. مهار کننده‌های نقاط وارسی سیستم ایمنی ۱ و CTLA-4 به عنوان راه حلی نوپا در درمان سرطان پستان: یک مطالعه مروجی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲(۳): ۷۶۱۲-۷۵۹۶.

۱- گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

\*نویسنده مسئول؛ تلفن: ۰۹۱۳۲۶۵۲۳۲۷، پست الکترونیکی: v\_akbari@pharm.mui.ac.ir، صندوق پستی: ۸۱۷۴۶۷۳۴۶۱

## مقدمه

سرطان یا بدخیمی‌های یک بافت ناشی از رشد بی‌رویه و غیرقابل کنترل آن بافت می‌باشد (۱). سرطان به عنوان دومین عامل مرگ و میر بهویژه در جوامع پیشرفته شناخته می‌شود (۲). سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در میان زنان می‌باشد. در سرطان پستان علائمی چون ایجاد یک توده در بافت پستان، فرورفتگی، ترشحات غیر عادی، نیپل (Nipple) فرورفتگی، پوست پرتقالی شدن بافت پستان و انواع تغییر رنگ و قرمزی به تشخیص اولیه منجر می‌شود (۳). انواع مختلفی از این سرطان وجود دارد که از مهم‌ترین موارد بالینی به گیرنده هورمون مثبت (Hormone receptor positive)، گیرنده رشد Human epidermal growth factor ( HER2+ receptor 2 ) یا Triple-Negative ( HER2+ ) یا TNBC ( Breast Cancer ) که در آن سول‌های سرطانی از نظر گیرنده‌های هورمون‌های استروئن، پروژسترون و هم HER2 منفی هستند یکی از بدخیم‌ترین انواع سرطان پستان می‌باشد (۴). سیستم ایمنی بر اساس وجود گیرنده‌ها و لیگاند‌هایی که در سطح سول‌ها وجود دارند، عوامل غیرخودی (پاتوژن‌ها) را از انواع غیرپاتوژن تشخیص داده و بر این اساس واکنش خود را تنظیم و یا تعدیل می‌کنند. سول‌های T سیستم ایمنی بر اساس بیان آنتی‌ژن‌هایی که بر روی سول‌های بافت‌های مختلف و هم‌چنین بر روی سطح سول T ( T-cell receptor ) یا TCR یا CD152 شناخته می‌شود یک گیرنده سطح سلولی می‌باشد که باعث محدود شدن فعالیت و هم‌چنین عدم تکثیر سول‌های T می‌شود. ۴ CTLA-4 می‌تواند در سطح سول لنفوцит به B7-1 و B7-2 در سلول (APC) Antigen-presenting cells ارائه دهنده آنتی‌ژن یا متصل شود و در نتیجه آن پاسخ لنفوцит‌ها و ترشح اینتلرولوکین ۲ (IL-2) را مهار کند و هم‌چنین میزان گیرنده‌های اینتلرولوکین ۲ را کاهش دهد. سیگنالی که توسط CTLA-4 ایجاد می‌شود توقف چرخه سلولی را نیز فعال می‌کند (۱۲,۱۳). در شرایط فیزیولوژیک CTLA-4 نقش مهمی در عدم ایجاد

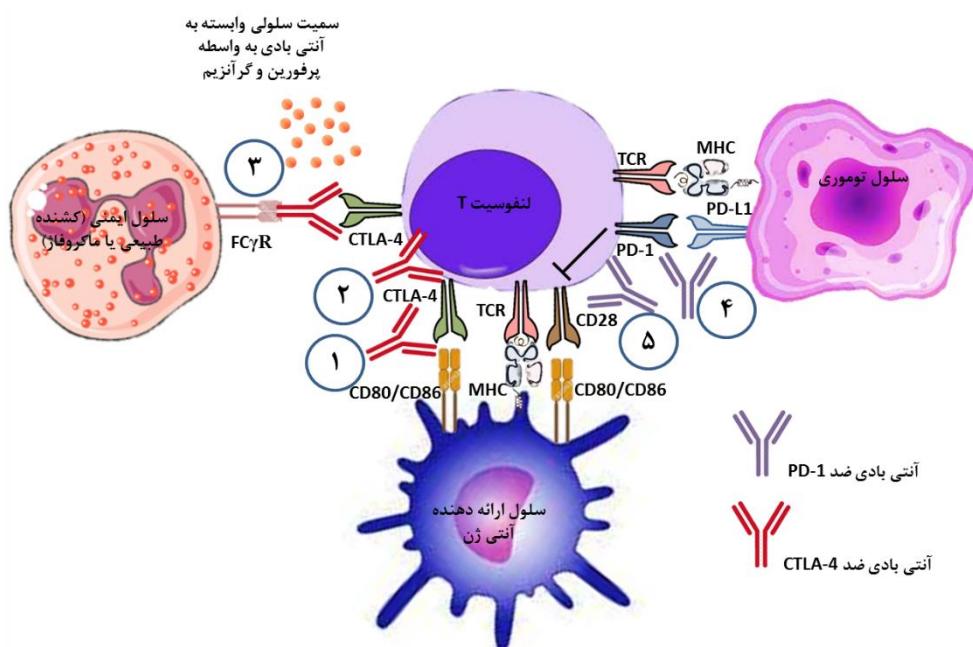
توسط سول‌های ایمنی مادر می‌شوند (۹). هدف از این مطالعه معرفی نقاط واررسی سیستم ایمنی، مهارکننده‌های آن‌ها و جایگاه آن در درمان سرطان پستان می‌باشد.

**نقش نقاط واررسی در سرطان:** سول‌های توموری با استفاده از بیان گیرنده‌های خانواده CD28/B7 بر روی سول‌های خود باعث عدم ایجاد واکنش صحیح سول‌های ایمنی در برابر سول‌های سرطانی و یا باعث ایجاد پاسخ ضعیفی در برابر خود می‌شوند (۱۰). آنتی‌ژن ۴ لنفوцит‌های CTLA-4 ( Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 ) سایتو توکسیک که به آن PD-1 ( Programmed cell death-1 ) یا LAG-3 ( Lymphocyte activation gene-3 ) و ایمونوگلوبولین موسین T-3 ( TIM-3 ) ( activation gene-3 ) ایمونوگلوبولین موسین می‌شود، مرگ برنامه‌ریزی شده ۱ و لیگاندهای مربوط به آن (1/PDL-1/2) در حالیکه سیگنال PD-1 در ریزمحيط اطراف تومور (Microenvironment) بیشترین اثر مهاری برای پاسخ سول‌های T دارند (۱۱).

**CTLA-4 و مهارکننده‌های آن:** آنتی‌ژن لنفوцит T سیتو توکسیک ۴، هم‌چنین به عنوان CD152 شناخته می‌شود یک گیرنده سطح سلولی می‌باشد که باعث محدود شدن فعالیت و هم‌چنین عدم تکثیر سول‌های T می‌شود. ۴ CTLA-4 می‌تواند در سطح سول لنفوцит به B7-1 و B7-2 در سلول (APC) Antigen-presenting cells ارائه دهنده آنتی‌ژن یا متصل شود و در نتیجه آن پاسخ لنفوцит‌ها و ترشح اینتلرولوکین ۲ (IL-2) را مهار کند و هم‌چنین میزان گیرنده‌های اینتلرولوکین ۲ را کاهش دهد. سیگنالی که توسط CTLA-4 ایجاد می‌شود توقف چرخه سلولی را نیز فعال می‌کند (۱۲,۱۳). در شرایط فیزیولوژیک CTLA-4 نقش مهمی در عدم ایجاد

به وسیله CTLA-4 ایجاد می‌شود می‌تواند سطح طبیعی واکنش سیستم ایمنی نسبت به سلول توموری را کاهش دهد (۱۹). از سوی دیگر این موضوع مطرح شده است که بیان CTLA-4 در بافت توموری می‌تواند نقش مهمی در بیماری‌زایی بدخیمی‌ها (Neoplastic pathogenesis) داشته باشد. داروهایی چون ایپیلیموتاب (Ipilimumab) و ترمیلیموتاب (Tremelimumab) به عنوان مهارکننده‌های این مسیر شناخته می‌شوند (شکل ۱).

پاسخ به سلول‌های غیر پاتوژن یا تحمل محیطی (Peripheral tolerance) دارد (۱۴). مطالعات نشان داده‌اند CTLA-4 بر روی سلول‌های غیرلنسکوئیدی بافت‌های مختلف از جمله کبد، ماهیچه‌های اسکلتی و بیضه نیز بیان می‌شود (۱۵). همچنین در فیبروبلاست‌های مربوط به جفت (Placental fibroblasts) (۱۶)، مونوسیت (fibroblasts) (۱۷) و در سلول‌های سرطان خون و برخی سلول‌های تومور جامد (Solid tumors) (۱۸) نیز وجود آن نشان داده شده است. اما از سوی دیگر در شرایطی که یک بافت توموری باشد، مهارشدن سلول‌های T که



شکل ۱: مسیرهای نقاط وارسی PD-1 و CTLA-4 و مکانیسم‌های پیشنهادی برای اثر آنتی‌بادی‌های ضد PD-1 و ضد CTLA-4.

(۱) آنتی‌بادی ضد CTLA-4 می‌تواند از طریق مهار برهمکنش CD80/CD86 و CTLA-4 بر سطح سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌زن (APC) باعث بازیابی فعال‌سازی لنفوست T شود. (۲) آنتی‌بادی ضد CTLA-4 می‌تواند از طریق مهار اندوسیتوز لیگاند CD28 می‌تواند باعث مهار آنتی‌بادی Fc $\gamma$ R خود با گیرنده Fc $\gamma$ R موجود بر سطح سلول‌های ایمنی افکتور مثل سلول‌های کشنده طبیعی (NK) ماکروفاز و منوسیت برهمکنش داده و منجر به ایجاد سمتی سلولی با واسطه آنتی‌بادی T (با بیان بالای Tregs) یا CTLA-4 (ADCC) و حذف زیرگروه لنفوستی‌های T (روی سطح لنفوستی T و PD-L1) (روی سطح سلول‌های لنفوستی T تنظیمی) شود. (۳) آنتی‌بادی ضد PD-1 می‌تواند از طریق مهار برهمکنش PD-1 (روی سطح لنفوستی T) و CTLA-4 (روی سطح سلول‌های توموری و برخی از سلول‌های ایمنی) باعث بازیابی فعال‌سازی لنفوستی‌های T شود. (۴) آنتی‌بادی ضد PD-1 می‌تواند از طریق برهمکنش بین PD-1 و همگرایی بین دو مسیر باعث بازیابی فعال‌سازی لنفوستی‌ها شود.

ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity; APC, antigen-presenting cell; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen-4; Fc $\gamma$ Rs, Fc gamma receptors; TCR, Tcell receptor; MHC, major histocompatibility complex; NK cells, Natural Killer cells; PD-1, programmed death-1; PD-L1, programmed death-1 ligand; Treg, regulatory T cells.

(*In vivo*) نشان داده شده است که وجود این لیگاندها بر روی سلول‌های توموری خاصیت تومورزایی را افزایش داده و حالت مهاجم‌تری نشان می‌دهد و سلول‌های CD8<sup>+</sup> کمتر به آن‌ها واکنش نشان می‌دهند (۳۷). اولین دارو از خانواده مهارکننده‌های PD1/PDL-1 بر روی انسان آزمایش شد داروی نیولومب (Nivolumab) می‌باشد. در مطالعات اولیه که بر روی این دارو صورت گرفت فقط تعداد کمی از افراد به آن پاسخ دادند ولی همین تعداد کم اثرات طولانی مدت چشمگیری از نظر بهبودی وضعیت تومور خود داشتند (۳۸). یکی دیگر از این آنتی‌بادی‌ها که بعداً پمبرولیزومب (Pembrolizumab) نامیده شده در چند مطالعه با فاز‌های ۱-۳ بر روی تومورهای جامد که بیشتر ملانوما و سرطان ریه بود مورد آزمایش قرار گرفت. در این مورد نیز همان نتایج از نظر تعداد پاسخ به درمان و اثرات جانبی دارو بر روی بیمار به دست آمد. این نتایج این سوال را مطرح کرد که آیا استفاده از این خانواده از داروها می‌تواند در سرطان پستان هم جایگاهی داشته باشد؟ سرطان پستان چندین زیرگروه دارد که یکی از آن‌ها TNBC است. در این زیرگروه جهش‌های متعددی رخ می‌دهد که می‌تواند باعث ایجاد آنتی‌ژن‌های جدید شود که به دنبال آن پتانسیل ایمنی‌زایی را دارد. وجود لنفوسیت‌های T که به داخل بافت تومور نفوذ کرده‌اند (۳۹) و هم‌چنین پیش‌آگهی از اثرات تغییر ژن‌های مربوط به ایمنی‌زایی سلول‌های توموری (۴۰)، از این فرضیه حمایت می‌کنند. به خصوص که در TNBC به نسبت بیشتری از سایر زیرگروه‌های سرطان سینه بیان PDL-1 مشاهده می‌شود (۴۱). یکی دیگر از اعضای این خانواده داروی آتزولیزومب (Atezolizumab) می‌باشد که در سال ۲۰۱۹ اولین مهارکننده نقطه وارسی (PD-L1) بود که به صورت اختصاصی برای درمان سرطان پستان تایید شد. به صورتی که در مطالعه IMpassion130 ترکیب آتزولیزومب در کنار nab-paclitaxel برای بیماران دچار سرطان پیشترفه و یا متأسیت‌زدایی TNBC مورد تایید قرار گرفت (۴۲). در جدول ۱ داروهای مهارکننده PD1/PDL1 و موارد مصرف آن‌ها اشاره شده است. استفاده منوتراپی ICIs در سرطان سینه کاربردی

PD-1/PDL-1 و مهارکننده‌های آن: PD-1 یک گیرنده که بر روی سلول‌های B، T، NK (Natural killer)، PD-1 از راهکارهایی برای جلوگیری از واکنش سیستم ایمنی نسبت به سلول‌های خودی است (۲۰). با فعال شدن این مسیر فاکتورهای رشد که برای زنده ماندن سلول لازم هستند کاهش پیدا می‌کنند و از این‌رو باعث از بین رفتن سلول می‌شود. PD-1 به دو لیگاند متصل می‌شود؛ (B7-H1 یا PDL-1) و (B7-DC یا PDL-2) (۲۱,۲۲). فعال سازی PD-1 با استفاده از این دو لیگاند باعث کاهش فعالیت سلول T، کاهش تولید سایتوکاین (Cytokine)، لیز شدن سلول T و باعث القای عدم پاسخ به آنتی‌ژن می‌شوند (۲۳-۲۶). نقش مکانیسم PD-1/PDL-1 در بیماری‌هایی چون دیابت (۲۷)، کاردیومیوپاتی (۲۸)، عفونت‌های نقص ایمنی ویروسی (HIV) (۲۹) و دیگر بیماری خودایمنی دیده شده است (۳۱). مسدود کردن نقاط وارسی ایمنی توسط آنتی‌بادی‌ها مونوکلونال (Monoclonal) به عنوان یک هدف برای درمان تومورهای جامد مطرح شده‌اند. حتی این هدف تنها برای تومورهایی که میزان نفوذ سلول‌های T به داخل بافت و پاسخ آن به مداخلات ایمونوتراپی مناسب است (که به اصطلاح در کلاس ایمونوژنیک Immunogenic) هستند. مثل ملانوما یا کارسینومای سلول کلیه نیست بلکه برای تومورهای جامد دیگری مانند: ریه، کلورکتال، تخدمان، مری، مثانه و پستان نیز مطرح شده‌اند. در تومورهای جامد مثل سرطان پستان مسیر PD-1/PDL-1 باعث خاموش شدن پاسخ سیستم ایمنی می‌شود (۳۲). بیان PDL-1 بر روی سلول‌های سرطانی پستان با اندازه بزرگ‌تر، HER2 گرید بالاتر، تمایز بیشتر، گیرنده استروژن منفی و مثبت تومور همراه می‌شود (۳۳) که با میزان بقای بیمار رابطه معکوس دارد (۳۴,۳۵). در TNBC که گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و HER2 بیان کمی دارند، بیان PDL-1 در٪ ۲۰ موارد مشاهده می‌شود (۳۶). در این موارد علی‌رغم ایجاد پاسخ علیه سلول‌های توموری، عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی این پاسخ‌ها را متعادل و تعدیل می‌کنند. در محیط درون تن

روقین شیمی‌درمانی باعث ایجاد اثرات هم‌افزایی در پاسخ به درمان می‌شود. از دلایل آن می‌توان به آزاد شدن نئوآنتیزن‌ها مرتبط با تومورها اشاره کرد که باعث افزایش واکنش سیستم ایمنی به تومور می‌شود (۴۴).

محدودی داشته است. از علت‌هایی که می‌توان در این زمینه اشاره کرد مقاومت ذاتی تومور در برابر ICIs می‌باشد. توانایی برانگیختن پاسخ‌های ضد توموری توسط سیستم ایمنی به تشکیل نئوآنتیزن‌ها بستگی دارد که به علت تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیک بر می‌گردد (۴۳). اضافه شدن ICIs به درمان‌های

جدول ۱: مهار کننده‌های PD-1/PDL-1 و موارد مصرف آن Indications of PD-1/PDL-1 and their indications

نام ژنربک	سال تایید FDA	دارنده حق پتنت	هدف آنتی‌بادی	نام تجاری	موارد مصرف (۴۵)
Bristol-Myers Squibb (North America) + Ono Pharmaceutical (other countries)	۲۰۱۴	Opdivo	PD-1	ملانوم متاستاتیک، سرطان ریه، کارسینوم سلول کلیوی، لنفوم هوچکین، سرطان سر و گردن، کارسینوم ادراری، سرطان کولورکتال، کارسینوم سلول‌های کبدی، سرطان small cell ریه، کارسینوم مری، سرطان بد خیم پلور (مزوتلیوم یا گاستروفرکشن)	
Merck Sharp & Dohme	۲۰۱۴	Keytruda	PD-1	ملانوم متاستاتیک، سرطان non-small cell ریه، سرطان سر و گردن، لنفوم هوچکین، کارسینوم ادراری، سرطان معده، سرطان دهانه رحم، کارسینوم سلول‌های کبدی، کارسینوم سلول مرکل، کارسینوم سلول کلیوی، سرطان ریه small cell، سرطان مری، سرطان آندومتر، سرطان سلول سنگفرشی	
Genentech/Roche	۲۰۱۶	Tecentriq	PDL-1	سرطان مثانه، سرطان non-small cell ریه، سرطان پستان، سرطان small cell ریه، سرطان کبد، ملانوم متاستاتیک	
Merck KGaA and Pfizer	۲۰۱۷	Bavencio	PDL-1	کارسینوم سلول مرکل، کارسینوم اروتیال، کارسینوم سلول کلیه	
Merck KGaA and Pfizer	۲۰۱۷	Imfinzi	PDL-1	سرطان small cell non-small cell ریه، سرطان ریه، سرطان مجاری صفوایی	
Regeneron	۲۰۱۸	Libtayo	PD-1	کارسینوم سلول سنگفرشی، کارسینوم سلول بازال، سرطان non-small cell ریه	

mekanisim عمل ICI ها مهار کردن آن می‌باشد، گزینه مناسبی به نظر می‌رسد. نکته‌ای که وجود دارد این است که روش‌های تعیین میزان بیان PDL-1، آمده‌سازی بافت، امکان‌پذیر بودن گرفتن نمونه یا بیوپسی، رنگ‌آمیزی‌های مختلف ایمونو‌هیستوشیمی و غیره می‌تواند در نتایج تاثیر گذاشته و میزان بیان PDL-1 متغیر گزارش شود. مطالعات درون تن نشان داده‌اند تومورهایی که سطح بیان بیشتر PDL-1 داشتند،

آیا میزان بیان PDL-1 تومور می‌تواند یک پیش‌بینی کننده عملکرد مهار کننده‌های نقاط وارسی سیستم باشد؟ لازم است جایگاه مهار کننده‌های نقاط وارسی سیستم یا (ICIs) Immune checkpoint inhibitors در درمان تومورهای جامد مانند سرطان پستان مشخص شود. نیاز به یک شاخص می‌باشد تا میزان اثربخشی این خانواده از داروها را تا حدودی پیش‌بینی کند. شاخص بیان PDL-1، که در واقع

(۵۴). مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۲ میلادی توسط Cortes و سایر همکاران انجام گرفته است که بر روی اثر پمبرولیزومب بر روی TNBC پیشرفت‌ه (Advanced Triple-Negative) تحقیق شده است. این مطالعه که به اسم KEYNOTE-355 ثبت شده است نشان داد، اضافه شدن این دارو به دستورالعمل درمانی بیمارانی که CPS (combined positive score) ۱۰ داشته‌اند توانسته تاثیرگذاری قابل توجهی برای بهبود میزان بقای بیماران ایجاد کند (۵۵). استفاده از این داروها در بیماران سرطان پستان که HER2+ دارند نیز تحقیق شده است. مطالعه IMpassion050 که در سال ۲۰۲۲ توسط Huoher و سایر همکاران انجام گرفته است نشان داده استفاده از آتزولیزومب در کنار دستورالعمل اصلی درمان این بیماران توانسته میزان pCR (Pathological complete response rates) را بهبود بخشد. ولی اثرات بلندمدت این دارو بر روی بیماران مشخص نیست (۵۶). یافته مطالعه IMpassion050 توسط مطالعه دیگری که اثر آتزولیزومب را در کنار تراستوزومب (Trastuzumab) بررسی کرده است به طور ضمنی تایید شده است. مطالعه Emens در سال ۲۰۲۰ انجام گرفته است نشان داد اضافه کردن آتزولیزومب در کنار تراستوزومب که دستورالعمل استاندارد درمان در بیماران مبتلا به سرطان پستان HER2+ می‌باشد، توانسته است به صورت قابل توجهی بقای بدون پیشرفت بیماری (progression-free survival) را بهبود ببخشد (۵۷).

**مکانیسم مقاومت به داروهای مهارکننده نقاط وارسی سیستم ایمنی:** نکته‌ای که حائز اهمیت هست و باید به آن پرداخت این است که چرا قسمت کوچکی از جمعیت تحت درمان با این خانواده از داروها پاسخ‌های با دوامی نشان می‌دهند، در حالیکه حتی در سرطان ملانوما که بیشترین اثر بخشی در آن دیده شده است، بین ۶۰ الی ۷۰ درصد بیماران پاسخ قابل ملاحظه‌ای از مهارکننده‌های PD-1 دیده نشده است و در ۲۰-۳۰٪ موارد عود و پیشرفت بیماری دیده شده است (۵۸، ۵۹).

برای روشن شدن این موضوع باید دو مفهوم مقاومت اولیه و ثانویه به مهارکننده‌های نقاط وارسی سیستم ایمنی را بررسی و تعیین کرد.

اثر این درمان‌ها بیشتر بوده است (۳۷). با این حال در مطالعات بالینی که بر روی بیماران دچار ملانوما انجام گرفته است با وجود بیان PDL-1 در تومور، اثرات ضد توموری این خانواده پایین بوده است. به نظر می‌رسید بیان PDL-1 به عنوان بیومارکری که اثر ضد توموری ICIs را مشخص می‌کند ممکن است قبل اعتماد نباشد (۴۶).

جایگاه مهارکننده‌های نقاط وارسی سیستم ایمنی در درمان سرطان پستان: اطلاعات اولیه پیشنهاد می‌کرد بیشتر سرطان‌های پستان از نظر ایمونولوژیکی خاموش هستند و این خانواده از داروها نمی‌توانند تاثیر چشمگیری ایجاد کنند (۴۷). ولی این موضوع با مطالعاتی که نشان داد میزان بالای از لنفوسيت‌های نفوذ کننده به تومور (TILs)، در یکی از انواع پیشرونده و سخت درمان سرطان پستان مثل TNBC و یا HER2+ وجود دارد، به چالش کشیده شد. در کنار این موضوع مطالعات نشان دادند استفاده کردن از این خانواده از داروها می‌تواند میزان بقای کلی پنج ساله، پاسخ پاتولوژیک کامل و بقای بدون بیماری را بهبود بخشد (۴۸-۵۳). هم‌چنین این مطالعات عنوان کردند فعالیت کم TILs در کنار بیان کم PDL-1 در بعضی از انواع سرطان‌های پستان به خصوص تومورهای با گیرنده‌های هورمونی یا HR+ نشان می‌دهد بافت تومور انواع مختلف زیرگروههای سرطان پستان از نظر پاتولوژیک و محیط سیستم ایمنی با هم تفاوت دارند. این اطلاعات می‌توانند مزیت‌های بلقوه و مهم افزایش پاسخ سیستم ایمنی در برابر سلول‌های توموری را نشان دهد و نقش مهمی برای ICIs در TNBC پیشنهاد و معرفی کند. هرچند باید احتمال ایجاد مقاومت و عوارض این گروه از داروهای در نظر گرفته شود. در مطالعه بالینی Loibl و سایر همکاران بر روی اثر GeparNuevo که توسط TNBC اولیه (early) انجام گرفته است نشان داد، استفاده کردن از این دارو در کنار دستورالعمل‌های استاندارد درمان TNBC می‌تواند میزان بقای بیماران را بیشتر کند ولی نیاز است مطالعات بیشتری برای بهینه کردن مقدار دارو و جایگاه آن در دستورالعمل درمانی انجام گیرد.

پیش بالینی مشاهده شد، پاسخ درمانی به درمان ضد-CTLA-4 وابسته به گونه‌های باکتریوئید (یا میکروبیوم روده) است، زیرا موش‌های بدون میکروب یا موش‌های تحت درمان با آنتی‌بیوتیک به anti-CTLA-4 پاسخ ندادند اما زمانی که برای مدل‌های حیوانی گاواز *Bacteroides fragilis* گذاشته شد پاسخ درمانی دیده شد (۶۶). علاوه بر این در بیمارانی که تحت پیوند مدفوع بودند و میزان *B. fragilis* در دستگاه گوارش آن‌ها افزایش پیدا کرد میزان پاسخ‌دهی به داروی ضد-CTLA-4 افزایش پیدا کرد. همین گونه داده‌ها برای داروهای ضد-PD-1/PDL-1 نیز گزارش شده است (۶۷، ۶۸). همچنین تفاوت در میکروبیوم در بیماران مبتلا به سرطان پستان با فرد نرمال دیده شده است. هرچند رابطه بین میکروبیوم و سرطان‌ها به طور کامل مشخص نیست (۶۹). یکی دیگر از مکانیسم‌های مهم در ایجاد مقاومت اولیه خواص اپی‌زنیک تومورهاست. چندین مطالعه نشان داده‌اند که جهش در زن‌های دخیل در کمپلکس بازسازی کروماتین SWI-SNF ممکن است تومورهای انسانی را نسبت به ICI حساس کند و درمان با تعديل کننده اپی‌زنیک می‌تواند پاسخ ضد توموری با واسطه ICI را از طریق افزایش تولید کموکاپین‌هایی که مسئول فعال کردن سلول‌های CD8<sup>+</sup> هستند، تقویت کند (۷۰-۷۳).

مقاومت ثانویه یا اکتسابی: برخلاف مقاومت اولیه، در مورد مقاومت اکتسابی موارد شناخته نشده زیادی وجود دارد. یکی از مکانیسم‌هایی که ادعا می‌شود می‌تواند باعث ایجاد مقاومت اکتسابی در برابر مهارکننده‌های نقطه وارسی سیستم ایمنی باشد، ایجاد جهش و تکامل یافتن در نقاط و مسیرهای حیاتی برای ایجاد پاسخ در این خانواده از داروها می‌باشد. بسیاری از مسیرهای مشابهی که در مقاومت اولیه دخیل هستند در اینجا نیز نقش دارند، زیرا این مسیرها هم برای ایجاد و هم برای حفظ یک پاسخ ضد توموری موثر ضروری هستند. یکی از این مسیرهای حیاتی برای ایجاد و حفظ پاسخ دارویی مهارکننده نقاط وارسی سیستم ایمنی، مسیر عملکرد IFN- $\gamma$  می‌باشد. توالی‌یابی کل ژنوم تومورهای عادی و عودکننده در گروه کوچکی از بیماران مبتلا به ملانوم که مقاومت اکتسابی به پمبرولیزوماب

مقاومت اولیه: پاسخ به رژیم‌های حاوی مهارکننده‌های نقاط وارسی در بین سرطان‌های مختلف، دامنه زیادی از پاسخ حدود ۸۰٪ در لنفوم هوچکین مقاوم تا بدون اثر یا پاسخ بسیار ضعیف در سرطان کولورکتال Mismatch repair proficient colorectal cancer را شامل می‌شود (۶۰، ۶۱). در مقاومت اولیه یا عدم پاسخ به این خانواده موارد مختلفی باید در کنار PD-1/PDL-1 می‌باشد. در بیمارانی که سطح بیان پایینی از این فاکتور دارند احتمال بیشتری برای وجود مقاومت اولیه در برابر این خانواده وجود دارد. به عنوان مثال: در حدود ۱۰٪ از بیمارانی که سطح پایین از بیان PD-1/PDL-1 در بیماری Non-small cell NSCLC (lung cancer) تحت درمان با داروهای ضد-PD-1/PDL-1 اثربخشی مشاهده شده است. در حالیکه در بیماران با سطح بیان بالایی از PD-1/PDL-1 دارند، ۴۰-۵۰٪ پاسخ به درمان دیده شده است (۶۲، ۶۸). اما همانطور که قبل از سطح پایین از PD-1/PDL-1 از نظر بالینی به تنها یک نمی‌تواند تعیین کننده این موضوع باشد که مهارکننده نقطه وارسی سیستم ایمنی در بیماری استفاده نشود. در مطالعه فراتحلیلی که برای بررسی رابطه اثر بخشی این خانواده با میزان بیان PD1/PDL-1 در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک انجام گرفته است نشان داد PD-L1 مثبت، ایمونوتراپی خط اول، متاستاز غیر کبدی و سطوح بالای نفوذ سلول TIL و CD8<sup>+</sup> می‌تواند پاسخ بهتری به درمان ICI را پیش‌بینی کند (۶۳). یکی دیگر از فاکتورهای زیستی شناخته‌شده‌ای که در زمینه می‌توان عنوان کرد شاخص و یا میزان جهش تومور است که به معنی میزان تغییرات به صورت جهش‌های مختلف در مقابل فرم مرجع آن پروتئین و یا DNA است. به این صورت که بین میزان پاسخ به مهارکننده‌های نقاط وارسی سیستم ایمنی (ضد-PD-1 و ضد-CTLA-4) و میزان جهش تومور رابطه‌ای مستقیم وجود دارد (۶۴، ۶۵). فاکتورها و پارامترهای مختلفی برای مشخص کردن وجود مقاومت اولیه در برابر ICIs گزارش شده‌اند. یکی از موارد جالب در مدل‌های

فعال‌کننده‌های مسیر رونویسی (STAT) اشاره کرد (۷۶،۷۷). سیگنال‌دهی از طریق مسیر MAPK باعث بیان پروتئین‌های مختلف مانند فاکتور رشد اندوتیال عروقی (VEGF) و همچنین اینترلوکین ۸-IL (IL-8) می‌شود که تجمع و عملکرد سلول‌های T را مهار می‌کند (۷۸). مهار مسیر MAPK همچنین می‌تواند (Major histocompatibility complex) MHC I&II را تنظیم مثبت (upregulate) کند و نفوذ TILs را افزایش دهد (۷۹). در مطالعه Loi و همکاران، در درمان بیماران TNBC مشاهده شد که تغییر در مسیر سیگنالینگ MAPK می‌تواند بیان MHC I&II را مهار کند (۸۰). ناهنجاری‌ها در مسیر PI3K/AKT/mTOR از دیگر مسیرهای شناخته شده در مقاومت به درمان سرطان سینه می‌باشد (۸۱).

**عوارض دارویی مهارکننده‌های نقاط وارسی سیستم ایمنی:** به علت مکانیسم اثر این خانواده در فعال کردن سیستم ایمنی بدن علیه پاتوژن‌ها، یکسری عوارض از این داروها شاهد هستیم که ناشی از فعال کردن سیستم ایمنی بدن می‌باشد. با این حال نیمی از بیماران عوارض مسمومیت قابل توجهی را از رژیم درمانی حاوی مهارکننده‌های نقاط وارسی تجربه کردند (۸۲،۸۳). خلاصه عوارض دارویی در جدول ۲ آورده شده است (۸۴).

از خود نشان دادند، نشان داد که رشد تومور در دو بیمار رخ داده است که دارای جهش‌های از دست رفته در JAK1 و JAK2 هستند. این تومورهای عودکننده با از دست دادن پاسخ به IFN- $\gamma$  مقاومت در برابر اثرات سیتواستاتیک آن را نشان دادند. همچنین در همین مطالعه مورد دیگری از عود مجدد بیماری مشخص شد که دارای جهش Frame shift در بتا-2-میکروگلوبولین (B2M) داشته که باعث حذف عملکرد و در نتیجه آن در مسیر انتقال I MHC به سطح سلول توموری اختلال ایجاد کرده است و سلول توموری برای سلول‌های T سیستم ایمنی نامرئی می‌شود (۷۴). اختلالات مشابهی در ارائه MHC I در بیماران مبتلا به سرطان ریه نیز گزارش شده است که نشان‌دهنده تظاهرات نامشخص آنتی ژن به عنوان عامل ایجادکننده مقاومت اکتسابی است (۷۵). اختلال در گروهی از مسیرهای سیگنالی که در کنترل مسیرهای سلولی، زنده‌مانی سلول و مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوز) نقش دارند می‌توانند نقش موثری در ایجاد مقاومت به ICIs را ایجاد کند. از نمونه این مسیرها می‌توان به کیناز فعال کننده میتوژن MAPK (mitogen-activated protein kinase) / AKT (Akt)/ پروتئین کیناز B (PI3K)/ لینوزیتول ۳-کیناز (Akt)/ پروتئین کیناز B (mTOR) mammalian target of rapamycin کاتنین و ژانوس کیناز (JAK) و مبدل‌های سیگنال و Wnt/ $\beta$

جدول ۲: عوارض دارویی مهارکننده‌های نقاط وارسی سیستم ایمنی

عوارض قلبی-عروقی:	عوارض ریوی:
• میوکاردیت	• پونومونیت
• پریکاردیت	• سارکوئیدوز
	• پلورال افیوژن
	• بیماری‌های راه‌های هوایی
	Reactive Airway Disease
عوارض غدد اندوکراین:	عوارض اسکلتی-عضلانی:
• هیپوفیزیت	• آرتراالزی
• کم/پر کاری تیروئید	• میوزیت
• هیپو/هیبرگلیسمی	• میالژی
• بیماری گریوز	• واسكولیت
• دیابت نوع ۱	• آرتروز
• کم کاری پاراتیروئید	
• نارسایی آدرنال	

<b>عارض دستگاه گوارش:</b> اسهال • کولیت • گاستریت • التهاب روده • هپاتیت • پانکراتیت •	<b>عارض ناشی از اثر بر روی مغز استخوان:</b> تورومبوسیتوپنی • کم خونی همولیتیک • نوتروپنی • کم خونی آپلاستیک • آپلازی گلوبول فرمز • لنفوھیستوسیتوز هموفاغوسیتیک Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
<b>عارض درماتولوژیک:</b> دهان خشک • موکوزیت • کهیر • خارش • ویتیلیگو • پمفيگوئید بولوز (BP) • سندروم استیونز جانسون (SJS) • پوستولوز اگزانتماتوز عمومی حاد (AGEP) • درماتومیوزیت (DM) • وامنش دارویی ناشی از آوزینوفیل همراه با عالم سیستمیک (DRESS) •	<b>سمیت عصبی:</b> آنسفالیت • مننزیت آسپتیک • Posterior Reversible (PRES) • سندروم انسفالویاتی (Ocular Toxicities) • بیماری‌های دمیلینه کننده Cranial Nerve Syndromes • پلی‌نوروپاتی‌ها • Sensory/Small • Fiber/Autonomic • نوروپاتی‌ها • سندروم گیلن باره (GBS) • میاستنی گراویس • سندروم لامبرت ایتون
<b>عارض کلیوی:</b> نفریت •	<b>عارض بصری:</b> یووئیت • ورم ملتحمه • اسکلریت • رتینیت • Keratoconjunctivitis Sicca • بلفاریت •

بایستی برای هر نوع مدل تومور به صورت اختصاصی برنامه‌ریزی شده و با در کنار هم گذاشتن پارامترهایی که برای این کار لازم است، نیاز به تحقیقات گسترشده‌ای دارد. مهار کننده‌های نقاط وارسی امید تازه‌ای هستند که در سرطان‌هایی که کمتر دستورالعمل‌های اختصاصی برای درمان دارند مثل سرطان پستان سه‌گانه منفی (TNBC) در حال تحقیق و توسعه است تا بتواند جایگاه خود را در روند درمان مشخص کند (۸۵). ریزمحیط اطراف تومور موضوعی بسیار

## نتیجه‌گیری

استفاده از مکانیسم‌های مختلف و به صورت موازی برای درمان بیماری‌ها، مثل سلطان امید تازه برای بهبود بیماران و افزایش شانس بقای افراد ایجاد می‌کند. استفاده کردن از سیستم ایمنی در مواردی که سلول‌های توموری ایمunoژن هستند، می‌تواند اثر بخشی زیادی، در کنار عوارض کمتر به نسبت داروهای شیمی درمانی ایجاد کند و می‌توانند گزینه‌های مناسبی برای اضافه شدن به روند درمان باشند. اما این روند

حامی مالی: این مقاله منتج از طرح پژوهشی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد علمی ۱۴۰۰۴۲۳ می باشد.  
تعارض در منافع: وجود ندارد.

### مشارکت نویسندها

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندها مشارکت داشتند.

پیچیده است که توانایی مشخص کردن میزان اثر بخشی داروهایی که با مکانیسم فعال‌سازی سیستم ایمنی کار می‌کنند را دارد (۸۶,۸۷). از این‌رو لازم است موضوعاتی چون سیستم بیولوژی و ریز محیط اطراف تومور در کنار ایمونوتراپی تومورها قرار گیرد به این امید که بتوان با شناخت بیشتر تومورها و با استفاده از ایمونوتراپی، سرطان را کنترل و یا حتی درمان کرد.

### References:

- 1-Hendriksen RS, Vieira AR, Karlsmose S, Lo Fo Wong DM, Jensen AB, Wegener HC, et al. *Global monitoring of Salmonella serovar distribution from the World Health Organization Global Foodborne Infections Network Country Data Bank: results of quality assured laboratories from 2001 to 2007*. Foodborne pathog dis 2011; 8(8): 887-900.
- 2-Ngoma T. *World Health Organization Cancer Priorities in Developing Countries*. Ann oncol 2006; 17 Supple 18: viii9-viii14.
- 3-Nawaz Y, Nazar I, Ali U, Ahmad H, Iqbal N, kaleem Ullah M. *A Review on Probability of Breast Cancer in Women*. Research Journal of Applied Medical Sciences 2023; 2(1): 1-4.
- 4-Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. *Triple-Negative Breast Cancer*. N Engl J med 2010; 363(20): 1938-48.
- 5-Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. *American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer: What the Radiologist Needs to Know*. Radiographics 2018;38(7):1921-33.
- 6-Ceeraz S, Nowak EC, Noelle RJ. *B7 Family Checkpoint Regulators in Immune Regulation and Disease*. Trends in immunology 2013; 34(11): 556-63.
- 7-Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. *Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy*. Cancer cell. 2015;27(4):450-61.
- 8-Jung K, Choi I. *Emerging co-signaling networks in T cell immune regulation*. Immune network. 2013;13(5):184.
- 9-Tripathi S, Guleria I. *Role of PDI/PDLI pathway, and TH17 and treg cells in maternal tolerance to the fetus*. Biomedical journal 2015; 38(1): 25-31.
- 10-Pentcheva-Hoang T, Corse E, Allison JP. *Negative Regulators of T-Cell Activation: Potential Targets for Therapeutic Intervention in Cancer, Autoimmune Disease, and Persistent Infections*. Immunological reviews 2009; 229(1): 67-87.
- 11-Fife BT, Bluestone JA. *Control of Peripheral T-Cell Tolerance and Autoimmunity Via the CTLA-4 and PD-1 Pathways*. Immunol rev 2008; 224(1): 166-82.

- 12-Jain N, Nguyen H, Chambers C, Kang J. *Dual Function of CTLA-4 in Regulatory T Cells and Conventional T Cells to Prevent Multiorgan Autoimmunity.* Proc Natl Acad Sci 2010; 107(4): 1524-8.**
- 13-Krummel MF, Allison JP. *CTLA-4 Engagement Inhibits IL-2 Accumulation and Cell Cycle Progression Upon Activation of Resting T Cells.* J exp med 1996;183(6):2533-40.**
- 14-Issazadeh S, Zhang M, Sayegh MH, Khoury SJ. *Acquired Thymic Tolerance: Role of CTLA4 in the Initiation and Maintenance of Tolerance in a Clinically Relevant Autoimmune Disease Model.* J Immunol 1999; 162(2): 761-5.**
- 15-Ling V, Wu PW, Finnerty HF, Sharpe AH, Gray GS, Collins M. *Complete Sequence Determination of the Mouse and Human Ctl4 Gene Loci: Cross-Species Dna Sequence Similarity Beyond Exon Borders.* Genomics 1999; 60(3): 341-55.**
- 16-Mao H, Zhang L, Yang Y, Zuo W, Bi Y, Gao W, et al. *New Insights of CTLA-4 Into its Biological Function in Breast Cancer.* Curr cancer drug targets 2010; 10(7): 728-36.**
- 17-Nagaraju K, Raben N, Villalba ML, Danning C, Loeffler LA, Lee E, et al. *Costimulatory Markers in Muscle of Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies and in Cultured Muscle Cells.* Clin immunol 1999; 92(2): 161-9.**
- 18-Contardi E, Palmisano GL, Tazzari PL, Martelli AM, Fala F, Fabbi M, et al. *CTLA-4 is Constitutively Expressed on Tumor Cells and Can Trigger Apoptosis Upon Ligand Interaction.* Int J cancer 2005; 117(4): 538-50.**
- 19-Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA. *A Fresh Look at Tumor Immunosurveillance and Immunotherapy.* Nat immunol 2001; 2(4): 293-9.**
- 20-Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. *CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T-Cell Activation by Distinct Mechanisms.* Mol cell biol 2005; 25(21): 9543-53.**
- 21-Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. *PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity.* Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704.**
- 22-Freeman GJ, Wherry EJ, Ahmed R, Sharpe AH. *Reinvigorating Exhausted HIV-Specific T Cells Via PD-1-PD-1 Ligand Blockade.* J exp med 2006; 203(10): 2223-7.**
- 23-Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. *Programmed Death-1 Ligand 1 Interacts Specifically with The B7-1 Costimulatory Molecule to Inhibit T Cell Responses.* Immunity 2007; 27(1): 111-22.**
- 24-Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. *Engagement of the PD-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation.* J exp med 2000;192(7): 1027-34.**
- 25-Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. *PD-L2 Is a Second Ligand for PD-1 and Inhibits T Cell Activation.* Nature immunol 2001; 2(3): 261-8.**
- 26-Rodig N, Ryan T, Allen JA, Pang H, Grabie N, Chernova T, et al. *Endothelial Expression of Pd-L1 and Pd-L2 Down-Regulates Cd8+ T Cell Activation and Cytolysis.* European J immunol 2003; 33(11): 3117-26.**

- 27-Wang J, Yoshida T, Nakaki F, Hiai H, Okazaki T, Honjo T. *Establishment of NOD-Pdcd1-/Mice as an Efficient Animal Model of Type I Diabetes.* Proc Natl Acad Sci 2005; 102(33):11823-8.
- 28-Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, Mitsuiye T, Mizoguchi A, Wang J, et al. *Autoantibodies Against Cardiac Troponin I are Responsible for Dilated Cardiomyopathy in PD-1-Deficient Mice.* Nat med 2003; 9(12): 1477-83.
- 29-Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, Brown JA, Moodley ES, Reddy S, et al. *PD-1 Expression on HIV-Specific T Cells Is Associated with T-Cell Exhaustion and Disease Progression.* Nature 2006; 443(7109): 350-4.
- 30-Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. *Development of Lupus-Like Autoimmune Diseases by Disruption of The PD-1 Gene Encoding an ITIM Motif-Carrying Immunoreceptor.* Immunity 1999;11(2):141-51.
- 31-Chang TT, Jabs C, Sobel RA, Kuchroo VK, Sharpe AH. *Studies in B7-Deficient Mice Reveal a Critical Role for B7 Costimulation in both Induction and Effector Phases of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis.* J Exp Med 1999; 190(5): 733-40.
- 32-Zielinski C, Knapp S, Mascaux C, Hirsch F. *Rationale for Targeting the Immune System through Checkpoint Molecule Blockade in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer.* Annals of oncology 2013; 24(5): 1170-9.
- 33-Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, Adelaide J, Chaffanet M, Ali HR, et al. *Prognostic and Predictive Value of PDL1 Expression in Breast Cancer.* Oncotarget 2015; 6(7): 5449.
- 34-Muenst S, Soysal S, Gao F, Obermann E, Oertli D, Gillanders W. *The Presence of Programmed Death 1 (PD-1)-Positive Tumor-Infiltrating Lymphocytes is Associated with Poor Prognosis in Human Breast Cancer.* Breast cancer research and treatment 2013; 139(3): 667-76.
- 35-Emens LA, Braiteh FS, Cassier P, Delord J-P, Eder JP, Fasso M, et al. *Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A Leads to Clinical Activity in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC).* Cancer Research 2015;75(15\_Supplement): 2859.
- 36-Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. *PD-L1 Expression in Triple-Negative Breast Cancer.* Cancer Immunol Res 2014; 2(4): 361-70.
- 37-Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. *Involvement of PD-L1 on Tumor Cells in the Escape from Host Immune System and Tumor Immunotherapy by PD-L1 Blockade.* Proc Natl Acad Sci 2002; 99(19): 12293-7.
- 38-Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. *Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer.* N Engl J med 2012; 366(26): 2443-54.
- 39-Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. *Tumor-Associated Lymphocytes as an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer.* J clin oncol: official J 2010; 28(1): 105-13.
- 40-Cimino-Mathews A, Foote JB, Emens LA. *Immune Targeting in Breast Cancer.* Oncology (Williston Park, NY) 2015; 29(5): 375-85.

- 41**-Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. *Identification of Human Triple-Negative Breast Cancer Subtypes and Preclinical Models for Selection of Targeted Therapies.* J clin invest 2011; 121(7): 2750-67.
- 42**-Emens LA, Adams S, Barrios C, Diéras V, Iwata H, Loi S, et al. *First-Line Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel for Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Impassion130 Final Overall Survival Analysis.* Ann Oncol 2021; 32(8): 983-93.
- 43**-Bayraktar S. *Immunotherapy in Breast Cancer.* In: Aydiner, A, Igci A, Soran A, editors. Breast Disease. Springer, Cham; 2019.
- 44**-Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, Kroemer G. *Mechanism of Action of Conventional and Targeted Anticancer Therapies: Reinstating Immunosurveillance.* Immunity 2013; 39(1): 74-88.
- 45**-Patwekar M, Sehar N, Patwekar F, Medikeri A, Ali S, Aldossri RM, Rehman MU. *Novel Immune Checkpoint Targets: A Promising Therapy for Cancer Treatments.* Int Immunopharmacol 2024; 126: 111186.
- 46**-Schütz F, Stefanovic S, Mayer L, von Au A, Domschke C, Sohn C. *PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer.* Oncology res treat 2017; 40(5): 294-7.
- 47**-Gatti-Mays ME, Balko JM, Gameiro SR, Bear HD, Prabhakaran S, Fukui J, et al. *If We Build it they Will Come: Targeting the Immune Response to Breast Cancer.* NPJ breast cancer 2019; 5(1): 37.
- 48**-Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller B, Komor M, et al. *Tumor-Associated Lymphocytes as an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer.* J Clin Oncol 2010; 28(1): 105-13.
- 49**-Stanton SE, Adams S, Disis ML. *Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review.* JAMA oncol 2016; 2(10): 1354-60.
- 50**-Di Paola M, Angelini L, Bertolotti A, Colizza S. *Host Resistance in Relation to Survival in Breast Cancer.* Br Med J 1974; 4(5939): 268-70.
- 51**-Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. *Tumour-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis in Different Subtypes of Breast Cancer: A Pooled Analysis of 3771 Patients Treated with Neoadjuvant Therapy.* The lancet oncology 2018;19(1): 40-50.
- 52**-Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M, et al. *Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers.* J clin oncol 2019;37(7):559-69.
- 53**-Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, et al. *Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancers from Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199.* J clin oncol 2014; 32(27): 2959-66.
- 54**-Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, Braun M, Rey J, Blohmer J-U, et al. *Neoadjuvant Durvalumab Improves Survival in Early Triple-Negative Breast Cancer Independent of Pathological Complete Response.* Annals of Oncol 2022; 33(11): 1149-58.

- 55-Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, et al. **Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer.** N Engl J Med 2022; 387(3): 217-26.
- 56-Huober J, Barrios CH, Niikura N, Jarzab M, Chang Y-C, Huggins-Puhalla SL, et al. **Atezolizumab with Neoadjuvant Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Therapy and Chemotherapy In Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: Primary Results of the Randomized Phase Iii Impassion050 Trial.** J Clin Oncol 2022;40(25): 2946-56.
- 57-Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, Saura C, De Laurentiis M, Kim S-B, et al. **Trastuzumab Emtansine Plus Atezolizumab Versus Trastuzumab Emtansine Plus Placebo in Previously Treated, HER2-Positive Advanced Breast Cancer (KATE2): A Phase 2, Multicentre, Randomised, Double-Blind Trial.** lancet oncol 2020;21(10):1283-95.
- 58-Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. **Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer.** New England J Med 2015; 372(21): 2018-28.
- 59-Ott PA, Bang Y-J, Piha-Paul SA, Razak ARA, Bennouna J, Soria J-C, et al. **T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated with Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028.** J Clin Oncol 2019; 37(4): 318-27.
- 60-Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, Mukundan S, Roemer MG, Chapuy B, et al. **PD-1 Blockade With Nivolumab in Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System and Testicular Lymphoma.** Blood, J American Society of Hematol 2017;129(23):3071-3.
- 61-Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. **PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency.** New England Journal of Medicine 2015; 372(26): 2509-20.
- 62-Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu W-J, Weber JS, Ribas A, et al. **Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma.** J Clin Oncol 2016;34(34): 4102-9.
- 63-Zou Y, Zou X, Zheng S, Tang H, Zhang L, Liu P, et al. **Efficacy and Predictive Factors of Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Ther adv med oncol 2020; 12: 1758835920940928.
- 64-Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. **Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers.** Mol cancer therap 2017; 16(11): 2598-608.
- 65-Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. **Mutational Landscape Determines Sensitivity to PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer.** Science 2015; 348(6230):124-8.
- 66-Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. **Anticancer Immunotherapy by CTLA-4 Blockade Relies on the Gut Microbiota.** Science 2015; 350(6264): 1079-84.
- 67-Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. **Gut Microbiome Modulates Response to Anti-PD-1 Immunotherapy in Melanoma Patients.** Science 2018; 359(6371): 97-103.

- 68-Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CP, Alou MT, Daillère R, et al. **Gut Microbiome Influences Efficacy of PD-1-Based Immunotherapy Against Epithelial Tumors.** Science 2018; 359(6371): 91-7.
- 69-Papakonstantinou A, Nuciforo P, Borrell M, Zamora E, Pimentel I, Saura C, et al. **The Conundrum of Breast Cancer and Microbiome-A Comprehensive Review of the Current Evidence.** Cancer Treatment Reviews 2022; 111: 102470.
- 70-Shen J, Ju Z, Zhao W, Wang L, Peng Y, Ge Z, et al. **ARID1A Deficiency Promotes Mutability and Potentiates Therapeutic Antitumor Immunity Unleashed by Immune Checkpoint Blockade.** Nat med 2018; 24(5): 556-62.
- 71-Pan D, Kobayashi A, Jiang P, Ferrari de Andrade L, Tay RE, Luoma AM, et al. **A Major Chromatin Regulator Determines Resistance of Tumor Cells to T Cell–Mediated Killing.** Science 2018; 359(6377): 770-5.
- 72-Keenan TE, Burke KP, Van Allen EM. **Genomic Correlates of Response to Immune Checkpoint Blockade.** Nat med 2019; 25(3): 389-402.
- 73-Peng D, Kryczek I, Nagarsheth N, Zhao L, Wei S, Wang W, et al. **Epigenetic Silencing of TH1-Type Chemokines Shapes Tumour Immunity and Immunotherapy.** Nature 2015; 527(7577): 249-53.
- 74-Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. **Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma.** New Engl J Med 2016; 375(9): 819-29.
- 75-Gettinger S, Choi J, Hastings K, Truini A, Datar I, Sowell R, et al. **Impaired HLA Class I Antigen Processing and Presentation as a Mechanism of Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer.** Cancer Discovery 2017; 7(12): 1420-35.
- 76-Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, Chatila WK, Luna A, La KC, et al. **Oncogenic Signaling Pathways in the Cancer Genome Atlas.** Cell 2018; 173(2): 321-37. e10.
- 77-Zhang C, Zhang C, Wang H. **Immune-Checkpoint Inhibitor Resistance in Cancer Treatment: Current Progress and Future Directions.** Cancer Lett 2023; 562: 216182.
- 78-Liu C, Peng W, Xu C, Lou Y, Zhang M, Wargo JA, et al. **BRAF Inhibition Increases Tumor Infiltration by T Cells and Enhances the Antitumor Activity of Adoptive Immunotherapy in Mice.** Clinical cancer res 2013; 19(2): 393-403.
- 79-Hu-Lieskovan S, Mok S, Homet Moreno B, Tsoi J, Robert L, Goedert L, et al. **Improved Antitumor Activity of Immunotherapy with BRAF and MEK Inhibitors in BRAF V600E Melanoma.** Sci Translational Med 2015; 7(279): 279ra41-ra41.
- 80-Loi S, Dushyanthen S, Beavis PA, Salgado R, Denkert C, Savas P, et al. **RAS/MAPK Activation is Associated with Reduced Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer: Therapeutic Cooperation Between MEK and PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors.** Clin Cancer Res 2016; 22(6): 1499-509.
- 81-Ellis H, Ma CX. **PI3K Inhibitors in Breast Cancer Therapy.** Current Oncol Rep 2019; 21: 1-9.
- 82-Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. **Combined Nivolumab and**

- Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma.* New Engl J med 2015; 373(1): 23-34.
- 83-Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. *Nivolumab and Ipilimumab Versus Ipilimumab in Untreated Melanoma.* New Engl J Med 2015; 372(21): 2006-17.
- 84-Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, Yilmaz M, Reynolds KL. *Immune-Related Adverse Events (IrAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls.* Current oncol rep 2020; 22: 1-11.
- 85-Singh S, Numan A, Maddiboyina B, Arora S, Riadi Y, Md S, et al. *The Emerging Role of Immune*

- Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer.* Drug discovery today 2021; 26(7): 1721-7.
- 86-Petitprez F, Meylan M, de Reyniès A, Sautès-Fridman C, Fridman WH. *The Tumor Microenvironment in the Response to Immune Checkpoint Blockade Therapies.* Frontiers in immunol 2020; 11: 533888.
- 87-Kawashima S, Togashi Y. *Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors and the Tumor Microenvironment.* Exper Dermatol 2023; 32(3): 240-9.

## Immune Checkpoint Inhibitors PD-1/PDL-1 and CTLA-4 as a Novel Solution in Breast Cancer Treatment: A Review Study

Mehran Beyki Dehabadi<sup>1</sup>, Vajihe Akbari<sup>\*1</sup>

### Review Article

**Introduction:** Using the immune system responses opens new horizons for cancer treatment. Immune checkpoints are receptors on the surface of cells that prevent the immune response against self-antigens. Cancer cells overexpress these receptors to avoid the immune system's response against them. CTLA-4 and PDL-1/PD1 are examples of immune checkpoints that are expressed on breast cancer cells. PDL-1 expression on breast cancer cells is associated with larger size, progression, more differentiated tumor, which is inversely related to the patient's survival rate. But by inhibiting this pathway with drugs such as Atezolizumab or Ipilimumab, it is possible to inhibit the escape mechanism of tumor cells from the immune system.

**Conclusion:** Medicines such as checkpoint inhibitors that activate the immune system to face tumors are a new way to help treat breast cancer. In cases where the usual treatment instructions do not have a suitable response, it is possible to improve the survival of patients by adding this family of drugs in the treatment process and considering the side effects as well as their effectiveness.

**Keywords:** Cancer immunotherapy, Immune checkpoints inhibitor, Breast neoplasm.

**Citation:** Beyki Dehabadi M, Akbari V. **Immune Checkpoint Inhibitors PD-1/PDL-1 and CTLA-4 as a Novel Solution in Breast Cancer Treatment: A Review Study.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 32(3): 7596-7612.

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

\*Corresponding author: Tel: 09132652327, email: v\_akbari@pharm.mui.ac.ir