VIA MEDICA

PRACA PRZEGLĄDOWA

Kamila Wojas-Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Podstawy immunoterapii raka płuca

The principles of immunotherapy in lung cancer

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Kamila Wojas-Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin

e-mail: kamilawojas@wp.pl

STRESZCZENIE

Immunoterapia to jedna z metod leczenia chorób nowotworowych, w której modyfikowana, wzmacniana lub pobudzana jest aktywność układu immunologicznego wobec komórek nowotworowych. Immunoterapia daje duże nadzieje na poprawę jakości życia chorych oraz na kontrolę, a nawet na remisję choroby nowotworowej. Dzisiejszy postęp metod immunoterapii wynika z dokładnego poznania podstawowych mechanizmów funkcjonowania układu immunologicznego, wzbudzania swoistej odpowiedzi immunologicznej oraz interakcji zachodzących pomiędzy układem immunologicznym a rozwijającym się nowotworem. W chwili obecnej najbardziej obiecującą metodą immunoterapii jest zastosowanie przeciwciał przeciwko immunologicznym punktom kontroli, które są cząsteczkami kluczowymi dla właściwego funkcjonowania układu immunologicznego, a ich obecność dotyczy większości komórek. W kontekście potrzeb układu immunologicznego (aktywacji lub wygaszenia odpowiedzi immunologicznej), możemy wyróżnić dwa typy tych cząsteczek:

1) cząsteczki odpowiedzialne za przekazanie sygnału aktywującego limfocyty: CD28, CD27, OX40, CD137, GITR. Pobudzenie ich zwiększa proliferację limfocytów, ich różnicowanie i aktywację oraz pozytywnie stymuluje rozwój odpowiedzi immunologicznej;

2) cząsteczki odpowiedzialne za przekazanie sygnału hamującego limfocyt, do których należą cząsteczki: CTLA-4, PD-1, ICOS, LAG-3, TIM-3. Pobudzenie ich prowadzi do funkcjonalnego wyczerpania limfocytów, do wyhamowania odpowiedzi immunologicznej i do powstania immunosupresji.

Koncepcja immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał przeciw immunologicznym punktom kontrolnym polega na zablokowaniu „ujemnych" punktów kontroli, a tym samym odwróceniu anergii limfocytów T w mikrośrodowisku guza oraz tkankach obwodowych. Wiedza na temat sposobów działania immunoterapii jest niezmiernie ważna, gdyż pozwala na zrozumienie mechanizmów powstawania skutków ubocznych terapii oraz pojawienia się oporności na zastosowane leczenie, co wymaga od klinicysty odmiennego podejścia do takich chorych.

Słowa kluczowe: immunoterapia, cząsteczki immunologicznych punktów kontroli, tkanka nowotworowa

ABSTRACT

Immunotherapy is one of the cancer treatment method in which the activity of the immune system against cancer cells is modified, enhanced or stimulated by immunotherapeutics. Immunotherapy offers high hopes for improving the quality of patients' life and for control and even remission of the cancer. Today's advances in immunotherapy methods result from a thorough understanding of the basic mechanisms of the immune system functioning, induction of specific immune responses and interactions between the immune system and the cancer. Nowadays, the most promising immunotherapy's method is the use of antibodies against immune checkpoints, which are key molecules for the proper immune system functioning. In the context of the activation or inhibition immune system's activity, we can distinguish two types of these molecules:

1) molecules which are responsible for activating signal: CD28, CD27, OX40, CD137, GITR. Their stimulation increases lymphocytes' proliferation, their differentiation and activation, and positively stimulates the immune response development;

2) molecules responsible for inhibiting signal: CTLA-4, PD-1, ICOS, LAG-3, TIM-3. Their stimulation leads to functional depletion of lymphocytes, inhibition of the immune response and the development of immunosuppression. The concept of immunotherapy with antibodies against immune checkpoints is focused to block the "negative" checkpoints, thus reversing the anergy of T lymphocytes in the tumor microenvironment and in peripheral tissues. The basic knowledge on how immunotherapy works on the immune system is extremely important. It allows clinicians understand the mechanisms of immunotherapy side effects and the emergence of resistance, which often requires a different approach.

Key words: immunotherapy, immune checkpoint molecules, cancer tissue

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 275–279

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450-6567

Wprowadzenie do immunoterapii chorób nowotworowych

Immunoterapia to jedna z metod leczenia chorób nowotworowych, w której modyfikowana, wzmacniana lub pobudzana jest aktywność układu immunologicznego wobec komórek nowotworowych. W wielu badaniach klinicznych udowodniono, że wykorzystanie immunoterapii daje duże nadzieje na poprawę jakości życia chorych oraz na kontrolę, a nawet na długotrwałą remisję choroby nowotworowej. Dzisiejszy postęp metod immunoterapii wynika z dokładnego poznania podstawowych mechanizmów funkcjonowania układu immunologicznego, wzbudzania swoistej odpowiedzi immunologicznej oraz interakcji zachodzących między układem immunologicznym a rozwijającym się nowotworem. Współczesny podział metod immunoterapii skoncentrowany jest na dwóch elementach [1–6]:

1. oddziaływaniu na układ immunologiczny i wzmocnieniu jego funkcji (**immunoterapia czynna**): w sposób antygenowo zależny (np. szczepionki antygenowe czy transfer uwrażliwionych *in vitro* komórek prezentujących antygen) lub w sposób niezależny od antygenu (modulacja funkcji limfocytów T przez przeciwciała monoklonalne lub nieswoiste pobudzenie funkcji komórek immunologicznych przez podawanie cytokin);
2. oddziaływanie bezpośrednio na komórki nowotworowe przez specyficzne przeciwciała blokujące strategiczne dla nowotworu receptory (**immunoterapia bierna**) lub podawanie uwrażliwionych komórek układu immunologicznego (**immunoterapia adoptywna**), np. limfocytów T z chimerycznymi receptorami antygenów nowotworowych (CAR-T, *chimeric antygen receptor*).

Obecnie najbardziej obiecującą metodą immunoterapii jest zastosowanie przeciwciał przeciwko immunologicznym punktom kontroli, które są cząsteczkami kluczowymi dla właściwego funkcjonowania układu immunologicznego, a ich obecność dotyczy większości komórek [7, 8]. Najważniejsze z tych cząsteczek to: CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*, CD152), cząsteczka programowanej śmierci 1 — PD-1 (*programmed death receptor 1*, CD279) oraz ligand dla cząsteczki programowanej śmierci 1 — PD-L1 (*programmed death ligand 1*, CD274). Wszystkie wymienione molekuły w oddziaływaniu ze swoistymi ligandami mają silne właściwości wygaszania aktywności komórek immunologicznych [7–9]. Cząsteczki te znajdują się zarówno na limfocytach T cytotoksycznych, biorących bezpośredni udział w niszczeniu nowotworu, na limfocytach regulatorowych, które mają za zadanie regulować nasilenie aktywności układu immunologicznego, oraz na powierzchni komórek prezentujących antygen, które są pierwszym ogniwem do wzbudzenia swoistej odpowiedzi immunologicznej. Natomiast na powierzchni komórek nowotworowych obserwowana jest obecność tylko PD-L1. Dzięki tej cząsteczce komórki nowotworowe potrafią skutecznie wyhamować aktywność przeciwnowotworową układu immunologicznego. Współczesna immunoterapia opiera się na zablokowaniu opisanych wyżej cząsteczek swoistymi przeciwciałami monoklonalnymi, tak aby zahamować ich negatywny wpływ na aktywność przeciwnowotworową układu immunologicznego [10, 11].

Mechanizm wzbudzenia swoistej odpowiedzi immunologicznej i miejsce cząsteczek immunologicznych punktów kontroli

W momencie pojawienia się obcego antygenu w organizmie układ immunologiczny będzie starał się go wyeliminować. Pierwszą linią obrony są komórki (m.in. neutrofile, makrofagi tkankowe, granulocyty oraz komórki naturalnej cytotoksyczności — NK, *natural killers*) wytwarzające specyficzne chemokiny i cytokiny, które oddziałują toksycznie bezpośrednio na nieprawidłowe komórki oraz wpływają stymulująco na pozostałe elementy układu immunologicznego, biorące udział w reakcji zapalnej [1, 5]. Aktywacja mechanizmów **odpowiedzi nieswoistej** przyczynia się do uwolnienia antygenów z komórek. W tym miejscu rozpoczyna się etap aktywacji immunologicznej **odpowiedzi swoistej**, czyli skierowanej przeciwko konkretnemu antygenowi. Profesjonalne komórki prezentujące antygen (APCs, *antigen presenting cells*) — monocyty, limfocyty B i komórki dendrytyczne — po sfagocytowaniu antygenu wędrują drogą naczyń limfatycznych do obwodowych węzłów chłonnych, gdzie rozpoczyna się etap właściwej stymulacji limfocytów T, tak zwane wytworzenie synapsy immunologicznej, czyli interakcji receptorowych między komórką prezentującą antygen a pobudzanym limfocytem T. Niezbędne jest zaistnienie dwóch interakcji receptorowych. Pierwszym sygnałem jest rozpoznanie antygenu prezentowanego przez cząsteczki zgodności tkankowej I lub II klasy (MHC klasy I lub II) na powierzchni APCs przez receptor limfocytów T (TCR, *T-cell receptor*). Drugim sygnałem jest interakcja cząsteczek kostymulujących B7-1 i B7-2 (CD80 i CD86) na powierzchni APCs z cząsteczką CD28 na powierzchni limfocytu [1, 5]. Interakcja ta jest dodatkowo modulowana przez cytokiny obecne w mikrośrodowisku reakcji. Faza pobudzenia aktywności limfocytów T w węzłach chłonnych nazywana jest również fazą aktywacji lub indukcji (*priming phase*), gdyż to tutaj dochodzi do uwrażliwienia limfocytów T na antygen nowotworowy [1, 5, 8, 12].

Aktywowane swoiście w węźle chłonnym limfocyty wędrują drogą naczyń krwionośnych lub limfatycznych do miejsca toczącego się procesu zapalnego (lub

nowotworowego), gdzie powinny rozpoznać antygeny, przeciwko którym została wzbudzona ich aktywność. Dalszy proces niszczenia nieprawidłowych komórek może przebiegać dwutorowo. W przypadku aktywacji limfocytów T cytotoksycznych rozpoznają one specyficzne antygeny komórek docelowych, dochodzi do uwolnienia cytotoksycznych białek, które indukując apoptozę w komórce nowotworowej, doprowadzają do jej śmierci. Natomiast aktywność limfocytów T pomocniczych polega na „udzieleniu wsparcia" innym komórkom zaangażowanym w odpowiedź immunologiczną przez wytworzenie odpowiednich cytokin, na przykład interleukiny 2 (IL-2, *interleukin* 2), IL-12, interferonu γ (IFN-γ, *interferon* γ), które stymulują limfocyty T cytotoksyczne lub IL-4 i IL-5, które stymulują limfocyty B do produkcji specyficznych przeciwciał. Faza zniszczenia komórek nowotworowych przez limfocyty T nazywana jest również fazą efektorową lub wykonawczą odpowiedzi immunologicznej [1, 5, 8, 12].

Na powierzchni wszystkich komórek układu immunologicznego znajdują się cząsteczki regulujące ich aktywność, których stymulacja powoduje pobudzenie komórki lub wyhamowanie jej aktywności. Ponieważ to limfocyty T są główną grupą komórek odpowiedzialnych za przebieg odpowiedzi immunologicznej, najłatwiej jest scharakteryzować immunologiczne punkty kontroli obecne na ich powierzchni [1, 3, 8]. W kontekście potrzeb układu immunologicznego (aktywacji lub wygaszenia odpowiedzi immunologicznej), można wyróżnić dwa typy tych cząsteczek:

1. cząsteczki odpowiedzialne za przekazanie sygnału aktywującego limfocyt: CD28, CD27, OX40, CD137, GITR (*glucocorticoid-induced TNF receptor*). Pobudzenie tych cząsteczek zwiększa proliferację, różnicowanie i aktywację limfocytów oraz stymuluje rozwój odpowiedzi immunologicznej;
2. cząsteczki odpowiedzialne za przekazanie sygnału hamującego limfocyt, do których należą cząsteczki: CTLA-4, PD-1, ICOS (*inducible T-cell costimulator*), LAG-3 (*lymphocyte-activation gene 3*), TIM-3 (*T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3*). Pobudzenie ich prowadzi do funkcjonalnego wyczerpania limfocytów, do wyhamowania odpowiedzi immunologicznej i do powstania immunosupresji.

Cząsteczka CTLA-4

Cząsteczka CTLA-4 (CD152), czyli proteina 4 związana z limfocytami cytotoksycznymi, to jeden z najlepiej poznanych negatywnych regulatorów funkcji limfocytów T [13–15]. Cząsteczka ta posiada wysoką zdolność do konkurowania z receptorem CD28 o wiązanie z cząsteczkami kostymulującymi CD80 i CD86 na powierzchni APCs, a wypierając receptor CD28 z tego wiązania, przewodzi sygnał hamujący aktywację limfocytów. Ponadto, wysoka ekspresja cząsteczki CTLA-4 na limfocytach indukuje ekspresję wewnątrzkomórkowego białka FoxP3, które doprowadza do przeprogramowania funkcjonalnego limfocytów T pomocniczych w kierunku limfocytów T regulatorowych, mających silne właściwości immunosupresyjne [13–15].

Postuluje się, że główna hamująca aktywność cząsteczki CTLA-4 ma miejsce w węźle chłonnym, w fazie indukcji odpowiedzi immunologicznej. Założenie to leży u podstaw fizjologicznych mechanizmów regulujących autoreaktywność limfocytów T. Zablokowanie aktywności cząsteczki CTLA-4 przez specyficzne przeciwciała doprowadza do nasilenia aktywności limfocytów T głównie w tkankach obwodowych i zniesienia hamującego wpływu limfocytów T regulatorowych na układ immunologiczny [9, 13–15].

Cząsteczka PD-1

PD-1 (CD279), czyli cząsteczka programowanej śmierci komórki typu 1, występuje na powierzchni wielu komórek, w tym przede wszystkim konstytutywnie na limfocytach T, komórkach NK i nieaktywnych limfocytach B [16–18]. W momencie „spokoju" immunologicznego komórki odpowiedzi nieswoistej nie wykazują ekspresji cząsteczki PD-1, natomiast w chwili pojawienia się stanu zapalnego ekspresja PD-1 jest indukowana na powierzchni aktywowanych makrofagów, monocytów i komórek dendrytycznych. Ponadto, cytokiny prozapalne nasilają ekspresję PD-1 również na powierzchni limfocytów T i B. Pobudzenie cząsteczki PD-1 przez jej ligandy (PD-L1 i PD-L2) pełni ogromnie ważną rolę w indukcji śmierci limfocytów i w wygaszaniu odpowiedzi immunologicznej. Przyczynia się to również do zahamowania funkcji efektorowej limfocytów i różnicowania się limfocytów T oraz wstrzymuje różnicowanie się i produkcję przeciwciał przez limfocyty B. Zablokowanie aktywności cząsteczki PD-1 przez swoiste przeciwciała monoklonalne przywraca aktywność limfocytów T w mikrośrodowisku oraz w tkankach obwodowych [16–18].

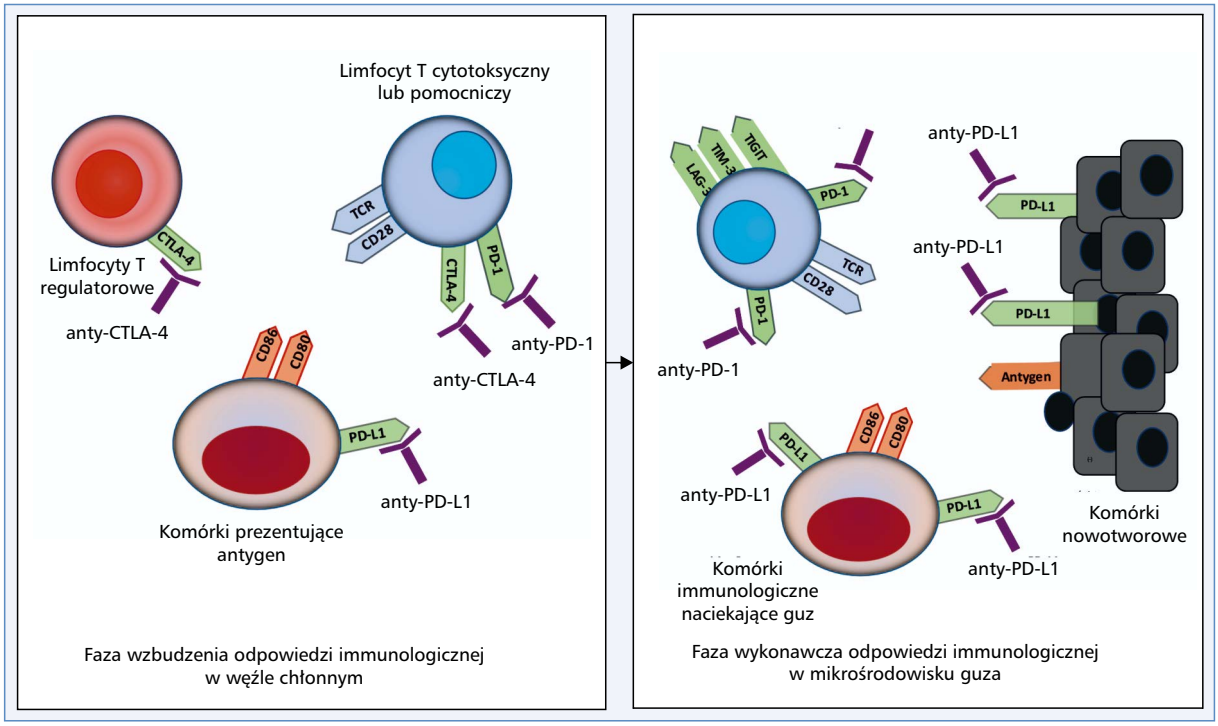
Cząsteczka PD-L1

Cząsteczka PD-L1 (CD274, B7-H1) występuje konstytutywnie na powierzchni komórek prezentujących antygen nie tylko w tkankach limfoidalnych, ale też w tkankach obwodowych na powierzchni komórek dendrytycznych, makrofagów i innych komórkach odpowiedzi nieswoistej [16–18]. Ekspresja PD-L1 w stanie „spokoju" immunologicznego jest niewielka, natomiast

Tabela 1. Podsumowanie właściwości najważniejszych immunologicznych punktów kontroli oraz skutki zablokowania ich aktywności przez swoiste przeciwciała

	CTLA-4	PD-1	PD-L1
Właściwości cząsteczki w układzie immunologicznym	• Pojawia się na limfocytach T w momencie wytworzenia się synapsy immunologicznej w węźle chłonnym (aktywowane limfocyty T) • Ligandy dla cząsteczki to: CD80 (B7.1) i CD86 (B7.2), obecne na wielu komórkach w organizmie	• Obecna na powierzchni limfocytów T (ekspresja konstytutywna), ekspresja nasila się w momencie ich aktywacji • Ligandy dla cząsteczki to: PD-L1, PD-L2, obecne na powierzchni komórek układu immunologicznego i komórkach nowotworowych	• Obecna na powierzchni wielu komórek nowotworowych oraz komórek immunologicznych naciekających tkankę guza • Jej ekspresja nasila się w tkankach obwodowych pod wpływem prozapalnych cytokin
	Anty-CTLA-4	**Anty-PD-1**	**Anty-PD-L1**
Skutek zahamowania aktywności cząsteczki przez przeciwciała	• Zahamowanie aktywności limfocytów T regulatorowych • Wzrost aktywności cytotoksycznej komórek NK, limfocytów T cytotoksycznych • Wzrost aktywności fagocytarnej komórek odpowiedzi nieswoistej	• Wzrost aktywacji limfocytów nie tylko w mikrośrodowisku guza, ale też w tkankach obwodowych	• Blokada aktywności supresyjnej komórek nowotworowych w mikrośrodowisku guza oraz komórek immunologicznych z ekspresją PD-L1 (np. makrofagów, komórek dendrytycznych)

CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4)* — antygen 4 cytotoksycznych limfocytów; komórki NK (*natural killers*) — komórki naturalnej cytotoksyczności, „naturalni zabójcy"; PD-1 (*programmed death receptor 1*) — cząsteczka programowanej śmierci 1; PD-L1 (*programmed death ligand 1*) — ligand cząsteczki programowanej śmierci 1



Rycina 1. Punkty uchwytu dla przeciwciał anty-CTLA-4, anty-PD-1 oraz anty-PD-L1; anty-CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*) — antygen 4 cytotoksycznych limfocytów; anty-PD-1 (*programmed death receptor 1*) — cząsteczka programowanej śmierci 1; anty-PD-L1 (*programmed death ligand 1*) — ligand cząsteczki programowanej śmierci 1

po stymulacji prozapalnymi cytokinami w chwili rozwoju odpowiedzi immunologicznej może dojść do intensywnej produkcji tego białka i wzrostu jego ekspresji w tkankach obwodowych. Bardzo wysoka ekspresja PD-L1 może występować również na powierzchni komórek nowotworowych, które w ten sposób wygaszają aktywność limfocytów PD-1-pozytywnych. Należy pamiętać, że wszystkie PD-L1-pozytywne komórki (komórki nowotworowe, komórki odpowiedzi nieswoistej) w momencie interakcji z PD-1-pozytywnymi limfocytami indukują sygnał hamujący, doprowadzając do wygaszenia funkcji efektorowej limfocytów T cytotoksycznych. W związku z tym zablokowanie aktywności cząsteczki PD-L1 przez swoiste przeciwciała przywraca funkcję cytotoksyczną limfocytów T [16–18].

Podsumowanie właściwości najważniejszych immunologicznych punktów kontroli oraz skutki zablokowania ich aktywności przez swoiste przeciwciała podsumowano w tabeli 1. Schematyczne ujęcie najważniejszych punktów uchwytu dla przeciwciał przeciwko immunologicznym punktom kontroli oraz ich miejsce w procesie funkcjonowania układu immunologicznego zostało przedstawione na rycinie 1.

Podsumowanie

Koncepcja immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał przeciw immunologicznym punktom kontrolnym polega na ich zdolności do odwrócenia anergii limfocytów T w mikrośrodowisku guza oraz w tkankach obwodowych. Wiedza na temat sposobów działania immunoterapii jest niezmiernie ważna, gdyż pozwala na zrozumienie mechanizmów powstawania skutków ubocznych terapii, co wymaga od klinicysty odmiennego podejścia do takich chorych. Co więcej, immunoterapia stosowana w monoterapii ma już bardzo dobrze ugruntowaną rolę w klinice wielu nowotworów, natomiast wydaje się, że przyszłość immunoterapii to łączenie przeciwciał o różnych punktach uchwytu [12, 19]. W takich sytuacjach podstawy działania immunoterapii na układ immunologiczny to wiedza będąca fundamentem pracy każdego onkologa.

Konflikt interesów

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013; 39(1): 1–10, doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012, indexed in Pubmed: 23890059.
2. Garon EB. Current Perspectives in Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Semin Oncol. 2015; 42 Suppl 2: S11–S18, doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.019, indexed in Pubmed: 26477470.
3. Kim HJ, Cantor H. The path to reactivation of antitumor immunity and checkpoint immunotherapy. Cancer Immunol Res. 2014; 2(10): 926–936, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0153, indexed in Pubmed: 25281320.
4. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. Nat Rev Drug Discov. 2015; 14(8): 561–584, doi: 10.1038/nrd4591, indexed in Pubmed: 26228759.
5. Miller JF, Sadelain M. The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy. Cancer Cell. 2015; 27(4): 439–449, doi: 10.1016/j.ccell.2015.03.007, indexed in Pubmed: 25858803.
6. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012; 12(4): 252–264, doi: 10.1038/nrc3239, indexed in Pubmed: 22437870.
7. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. Am J Clin Oncol. 2016; 39(1): 98–106, doi: 10.1097/COC.0000000000000239, indexed in Pubmed: 26558876.
8. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer Discov. 2018; 8(9): 1069–1086, doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0367, indexed in Pubmed: 30115704.
9. Brunner-Weinzierl MC, Rudd CE. CTLA-4 and PD-1 Control of T-Cell Motility and Migration: Implications for Tumor Immunotherapy. Front Immunol. 2018; 9: 2737, doi: 10.3389/fimmu.2018.02737, indexed in Pubmed: 30542345.
10. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. Front Oncol. 2018; 8: 86, doi: 10.3389/fonc.2018.00086, indexed in Pubmed: 29644214.
11. Valecha GK, Vennepureddy A, Ibrahim U, et al. Anti-PD-1/PD-L1 antibodies in non-small cell lung cancer: the era of immunotherapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2017; 17(1): 47–59, doi: 10.1080/14737140.2017.1259574, indexed in Pubmed: 27841044.
12. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2019; 38(1): 255, doi: 10.1186/s13046-019-1259-z, indexed in Pubmed: 31196207.
13. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. Immunol Rev. 2008; 224: 166–182, doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x, indexed in Pubmed: 18759926.
14. Chaudhary B, Elkord E. Regulatory T Cells in the Tumor Microenvironment and Cancer Progression: Role and Therapeutic Targeting. Vaccines (Basel). 2016; 4(3), doi: 10.3390/vaccines4030028, indexed in Pubmed: 27509527.
15. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. Blood. 2018; 131(1): 58–67, doi: 10.1182/blood-2017-06-741033, indexed in Pubmed: 29118008.
16. He J, Hu Y, Hu M, et al. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. Sci Rep. 2015; 5: 13110, doi: 10.1038/srep13110, indexed in Pubmed: 26279307.
17. Luke JJ, Ott PA. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma. Oncotarget. 2015; 6(6): 3479–3492, doi: 10.18632/oncotarget.2980, indexed in Pubmed: 25682878.
18. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. Curr Opin Immunol. 2012; 24(2): 207–212, doi: 10.1016/j.coi.2011.12.009, indexed in Pubmed: 22236695.
19. Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer. Int J Clin Oncol. 2019; 25(5): 818–830, doi: 10.1007/s10147-019-01548-1.