

# La inhibición de los puntos de control inmunológico, una terapia en evolución: remembranza del Premio Nobel de Medicina 2018

ARELI M. CÁRDENAS-OYARZO<sup>1</sup>,  
PAMELA A. BOCCHIERI-OYARCE<sup>2</sup>,  
CRISTIAN R. MÉNDEZ-LAPORT<sup>3</sup>,  
JUAN M. ZOLEZZI<sup>4</sup>, JUVENAL A. RÍOS<sup>5,6,7</sup>

## Immune checkpoint inhibitors. A breakthrough in cancer therapy

*Professors James P. Allison and Tasuku Honjo were awarded with the 2018 Nobel Prize in Medicine for their contributions in cancer immunotherapy. The latter is a breakthrough in cancer therapy, aimed to overcome tumor-induced immunosuppression, leading to the reactivation of the immune system against cancer cells. Under physiological conditions, the CTLA-4 and PD-1 proteins expressed on T-cells and discovered by the awarded scientists, lead to immune tolerance. Cancer cells exploit these control points to enhance the inhibition of T-cells. The expression of PD ligands (PD-L1) in tumor cells and CTLA-4 ligands in antigen presenting cells, which bind the PD-1 receptor and CTLA-4 respectively, block anti-tumor immunity. This situation led to a biotechnological race focused on the development of effective antibodies able to “turn-on” the immune system cheated by the tumor. Anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies improve life-expectancy in cancer patients. In this review, we perform an historical overview of Professors Allison and Honjo contribution, as well as the immunological basis of this new and powerful therapeutic strategy, highlighting the clinical benefits of such intervention.*

(Rev Med Chile 2022; 150: 93-99)

**Key words:** CTLA-4 Antigen; Immune Checkpoint Inhibitors; Immunotherapy; Nobel Prize; Programmed Cell Death 1 Receptor.

### 1. Breve historia de los hallazgos de Allison y Honjo

La asamblea del Instituto Karolinska premió con el Nobel de Fisiología o Medicina a los doctores James P. Allison y Tasuku Honjo en el año 2018 (Diagrama 1), considerando que sus descubrimientos habían sido claves para el desarrollo de una novedosa terapia para el control del cáncer basada en la regulación de los puntos de control inmunológico<sup>1</sup>.

El Dr. James P. Allison, inmunólogo estadounidense, cursó su pregrado en ciencias (B.Sc) en la Universidad de Texas, Austin, donde también realizó su doctorado en 1973 bajo la supervisión de G. Barrie Kitto. Posterior a esto, trabajó en centros de investigación básica y clínica. En el año 1996, en conjunto con Leach y Krummel, publicaron en la revista Science que la administración de anticuerpos anti-CTLA-4 (anti-antígeno 4 del linfocito T citotóxico) en modelos murinos de carcinoma colónico, reducía el tamaño tumoral

<sup>1</sup>Escuela de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Bernardo O'Higgins (UBO). Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Biobanco de Tejidos y Fluidos, Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Servicio de Oncología, Unidad de Radioterapia, Hospital Regional de Valdivia. Valdivia, Chile.

<sup>4</sup>Centro de Excelencia en Biomedicina de Magallanes (CEBIMA), Escuela de Medicina, Universidad de Magallanes. Punta Arenas, Chile.

<sup>5</sup>Escuela de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Chile.

<sup>6</sup>Instituto de Medicina Traslacional, Centro de Oncología de Precisión (COP), Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

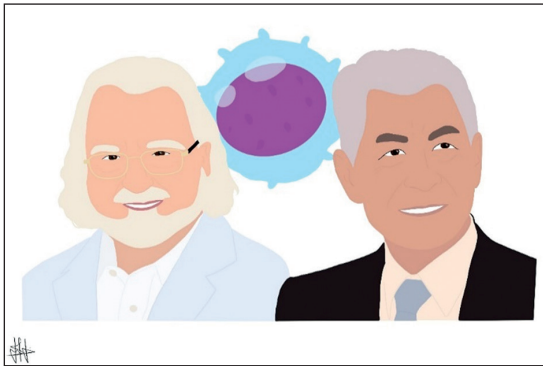
<sup>7</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Cáncer de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 15 de junio de 2021, aceptado el 14 de marzo de 2022.

Correspondencia a:

Juvenal A. Ríos Leal, M.D., M.Sc., Ph.D.  
Instituto de Medicina Traslacional,  
Centro de Oncología de Precisión  
Escuela de Medicina, Facultad de  
Ciencias, Universidad Mayor. Santiago,  
Chile.  
jriosleal@gmail.com



**Diagrama 1.**

como consecuencia del aumento de la inmunidad antitumoral<sup>2</sup>. En los años siguientes, la efectividad de los anticuerpos anti-CTLA-4, como un agente de inducción de respuesta antitumoral, pudo ser demostrada en tumores trasplantados, incluyendo fibrosarcoma, cáncer de ovario y próstata, entre otros<sup>3,4</sup>.

Por su parte, el Dr. Tasuku Honjo, inmunólogo nacido en Japón, estudió medicina en la universidad de Kioto, y recibió su doctorado en la misma casa de estudios en 1975. Ha desarrollado su trabajo tanto en los Estados Unidos como en Japón, formando parte de las Universidades de Tokio, Osaka y Kioto, siendo profesor en esta última desde 1984<sup>1</sup>. En 1992 publicó junto a su equipo el descubrimiento de una nueva proteína localizada en la superficie de los linfocitos T, denominada PD-1 (*programmed cell death protein 1*)<sup>5</sup>. En experimentos posteriores, Honjo y sus colegas dilucidaron la función de PD-1, como regulador negativo de la respuesta inmunitaria, encontrando además, que la deficiencia de PD-1 desempeñaba un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades autoinmunes similares al lupus<sup>6</sup>. Más tarde en el año 2002, el mismo grupo de investigación demostró que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 (*Programmed Death Ligand 1*), utilizando anticuerpos anti-PD-L1 y/o anulación genética de PD-1, restauraba la capacidad de las células T para atacar y destruir las células cancerosas<sup>7</sup>. En los años sucesivos, estos hallazgos llevaría al diseño de estrategias para el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra estos receptores.

## **2. Bases biológicas de la inmunidad antitumoral**

Durante la transformación tumoral, las células neoplásicas expresan antígenos de superficie que son reconocidos como extraños por las células presentadoras de antígenos, las que luego de entrenar a los linfocitos T, promueven la destrucción de éstas<sup>8</sup>. Sin embargo, debido a la inestabilidad genética y la proliferación aberrante, las células tumorales, han logrado evadir a los linfocitos T y con ello llegar a transformarse en un cáncer clínicamente detectable<sup>9,10</sup>. En este proceso patológico, tanto CTLA-4 como PD-1, son potenciados por la masa tumoral con el objeto de inhibir con mayor efectividad la actividad de los linfocitos T<sup>8</sup>.

### ***2.1. CTLA-4 como inhibidor del punto de control inmunológico***

CTLA-4, es una proteína de transmembrana de la familia de las inmunoglobulinas, la cual se expresa en la superficie de los linfocitos T luego de su activación<sup>11</sup>. Cuando los linfocitos T no se encuentran activados, CTLA-4 se internaliza mediante vesículas al citoplasma. Sus ligandos, al igual que para el receptor CD28, son B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), sin embargo, estos ligandos se encuentran en distintas proporciones, además presentan distinta afinidad por CTLA-4 y CD28, siendo CD80 el menos abundante, pero más afín con CTLA-4 y primordial para la activación de linfocitos T<sup>11,13,14</sup>. Por otro lado, CTLA-4 juega un rol central en la inmunotolerancia, debido a que durante la sinapsis inmunológica su unión es más eficaz a B7 que a CD28, lo que disminuye significativamente los efectos mediados por CD28. De esta forma, se limita la acción estimuladora de CD28 inhibiendo la activación de los linfocitos T, principalmente en los órganos linfoides secundarios<sup>15</sup>.

### ***2.2. PD-1 como inhibidor del punto de control inmunológico***

PD-1, es una glicoproteína de membrana de tipo 1, que se expresa en varios tipos celulares implicados en el sistema inmune, entre ellos linfocitos T activos, linfocitos B y células Natural Killer (NK)<sup>16</sup>. La expresión de este antígeno es inducida en linfocitos T y B mediante estimulación de los receptores antigénicos durante la activación de éstos, dando como resultado la inhibición de señales de sobrevida y proliferación de éstos<sup>17</sup>. PD-1

regula la activación de los linfocitos T a través de su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. Esta interacción regula la inmunotolerancia periférica debido a que los ligandos PD-L1 y PD-L2 se expresan ampliamente en tejidos no linfoides<sup>18</sup>. El mecanismo de inmunosupresión se da luego de que ocurra la unión entre PD-1 con PD-L1 o PD-L2, esto provoca una cascada de señalización vía tirosina fosfatasa SHP2, la cual inhibe la señalización que activa el receptor de los linfocitos T, resultando en la supresión de éstos<sup>19</sup>.

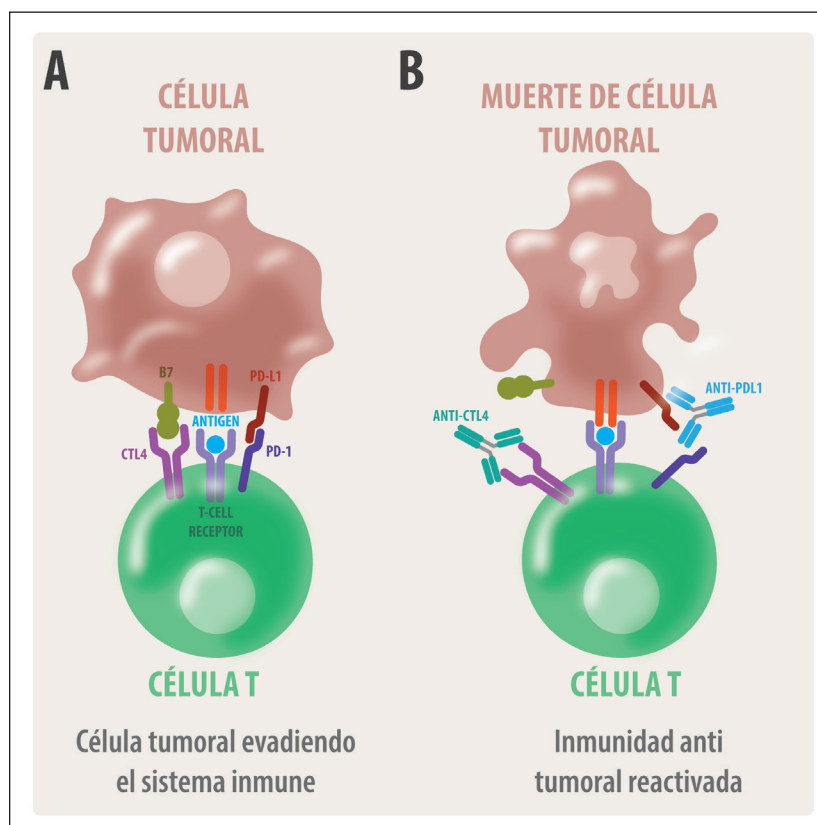
### 3. Desarrollo de anticuerpos anti CTLA-4 y anti-PD1/PD-L1

Las moléculas que regulan la activación y tolerancia de la célula T son los llamados puntos de control inmunológico. El desarrollo de inhibidores de los puntos de control inmunológico ha cambiado el escenario de los tratamientos antineoplásicos, ofreciendo tasas de respuesta

tumoral y sobrevida sin precedentes. Con esto, nos referimos a los anticuerpos bloqueantes de CTLA-4 y PD-1, los que se han utilizado por separado y en conjunto, gracias a sus mecanismos de acción no redundantes. Aunque los escenarios clínicos de uso han ido en expansivo aumento, también se han reportado nuevos efectos adversos relacionados con fenómenos inflamatorios y autoinmunes, que pueden ser complejos de manejar y por lo tanto limitar su utilización<sup>20-22</sup>.

#### 3.1. Anticuerpos anti-CTLA-4

Tras el descubrimiento de la proteína CTLA-4 y su función como regulador negativo de la co-estimulación de CD28 para la activación del linfocito T, se hipotetizó que este freno podría ser transitoriamente bloqueado con un anticuerpo permitiendo la proliferación y activación de los linfocitos T por encima de lo fisiológicamente establecido<sup>23</sup> (Diagrama 2). Tras probar este principio en estudios preclínicos, los ensayos siguientes mostraron que la utilización de anticuerpos anti-CTLA-4



**Diagrama 2.** (A) las células tumorales desarrollan mecanismos para inactivar parcialmente los linfocitos T, a través de la presentación de señales como PD-L1 y B7, las cuales se unen a receptores de los linfocitos T, PD-1 y CTL4A, respectivamente. (B) el bloqueo de estos receptores con anticuerpos monoclonales, "reenciende" los linfocitos y, por tanto, se restablece la propia inmunidad antitumoral del paciente.

conducía a una regresión tumoral prolongada, al menos en modelos animales. Inicialmente a partir del año 2000, dos anticuerpos bloqueantes de CTLA-4, Ipilimumab y Tremelimumab, se utilizaron en pacientes con cáncer avanzado evidenciando la capacidad de Ipilimumab para generar una regresión tumoral prolongada, aunque no estando exento de efectos secundarios del tipo inflamatorios como: enterocolitis, hepatitis inflamatoria y dermatitis, entre los más comunes<sup>25</sup>. El grupo de estudio con más beneficio fue el de pacientes con melanoma metastásico, por lo que los ensayos clínicos finalmente establecieron a Ipilimumab como el primer tratamiento la capacidad de extender de forma significativa la supervivencia de estos pacientes, siendo aprobado por la FDA para su utilización en 2011<sup>26</sup>. Posteriormente, en los años 2015 y 2017, se extendió el uso de Ipilimumab a pacientes con melanoma en estadio III de alto riesgo post resección completa y pacientes pediátricos de 12 años en adelante con melanoma metastásico o irresecable, respectivamente<sup>27</sup>. Hoy en día se está usando esta terapia en combinación con anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 y otros agentes antitumorales, además de su extensión a otras patologías crónicas como la artritis reumatoide<sup>27</sup>.

### 3.2. Anticuerpos anti el eje PD-1/PD-L1

En condiciones fisiológicas la expresión de PD-1 se encuentra disminuida por una estricta regulación postranscripcional, sin embargo, se ha observado que en numerosos tipos de cáncer se encuentra sobre expresada en la membrana celular de las células tumorales<sup>28</sup>, exponiendo esta proteína a la interacción con su ligando PD-L1, lo que resulta en la supresión/inactivación de linfocitos T<sup>28</sup> (Diagrama 2). Este evento se traduce en la evasión del sistema inmune al inhibir la apoptosis de las células tumorales<sup>29</sup>. Es por esto que tras el descubrimiento del funcionamiento de la vía PD-1/PD-L1 se han desarrollado numerosos estudios que tienen por objetivo el bloqueo de esta vía, y cuyo resultado corresponde a la reactivación y expansión de linfocitos T<sup>30</sup>. Lo anterior ha redundado en el desarrollo de múltiples terapias con anticuerpos monoclonales y aprobadas por la FDA, como lo son Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab, Atezolizumab y Avelumab, entre otros. Estos fármacos están siendo indicados para distintos tipos de tumores incluyendo cáncer de piel, genitourinario, pulmón, cabeza y cuello, mama, linfoma,

ginecológicos y gastrointestinal<sup>27,31,32</sup>. El uso de estos anticuerpos como monoterapia, solo tiene una respuesta exitosa en un 20-30% de los pacientes, motivo por el cual se están probando terapias combinadas de anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1, junto a otros agentes terapéuticos clásicos como la quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia<sup>33-38</sup>. En este sentido, las terapias combinadas dirigidas a CTLA-4 y PD-1/PD-L1 han mostrado mejores resultados comparados con la monoterapia, tanto en modelos preclínicos como ensayos clínicos<sup>27</sup>. Un ejemplo de estas terapias combinadas es el uso de Nivolumab e Ipilimumab, aprobada el año 2020, indicada para cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno irresecable<sup>39-44</sup>. Por lo tanto, el uso de estas terapias es un campo en constante crecimiento.

## 4. Conclusiones y direcciones futuras

Los estudios encabezados por el Dr. Allison y el Dr. Honjo en los años 90 marcaron el nacimiento de una nueva estrategia en la terapia contra el cáncer, el desarrollo de inhibidores de punto de control inmunitario<sup>45</sup>. En este sentido, se ha demostrado que el bloqueo de puntos de control inmunológico constituye una estrategia eficaz para mejorar la actividad efectora de los linfocitos T antitumorales<sup>46</sup>. Tras años de investigación y desarrollo, los anticuerpos dirigidos contra CTLA-4 y PD-1/PD-L1 han sido probados en ensayos clínicos masivos alrededor del mundo<sup>19,47,48</sup>, existiendo hoy en día alternativas basadas en estos anticuerpos ya aprobadas por los organismos reguladores internacionales para su uso en ciertos tipos de cáncer. Ahora bien, a causa del novedoso mecanismo de acción inducido por estos anticuerpos, es importante señalar que las respuestas clínicas pueden variar significativamente entre los distintos tipos de tumores y pacientes. Por este motivo, investigaciones adicionales, tanto en el ámbito preclínico, como clínico, son absolutamente necesarias para lograr desarrollar estrategias de intervención más eficaces y capaces de mejorar tanto la calidad de vida, como la expectativa de vida de los pacientes. En efecto, durante los últimos años, se ha evaluado el uso de anticuerpos anti-CTLA-4 y PD-1/PD-L1 en combinación con otras terapias clásicas; como la quimioterapia y la radioterapia. Asimismo, el futu-

**Tabla 1. Desafíos traslacionales en la inmunoterapia contra el cáncer**

Área de investigación	Vacío de conocimiento (49-50)
Conocimiento fundamental (ciencias básicas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejorar el entendimiento en las diferencias de la inmunidad tejido-específica en diversos tipos de cáncer</li> <li>- Desentrañar más detalladamente los mecanismos de escape inmunológico primario y secundario</li> <li>- En modelos animales, ahondar en el conocimiento de otros factores no tumorales (ej. Microbiota), y como estos influyen en la respuesta a la terapia</li> </ul>
Investigación clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluar combinaciones de inmunoterapia más otras modalidades de terapia anticáncer clásica (ej. Radioterapia)</li> <li>- Consensuar el manejo de la toxicidad secundaria a este enfoque terapéutico en distintos órganos</li> <li>- Definir si los tumores con alta carga de mutaciones somáticas y altamente inflamados se ven realmente beneficiados en supervivencia</li> </ul>
Desarrollo de diagnósticos de precisión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Establecer biomarcadores cada vez más específicos para la inmunoterapia</li> <li>- Descubrir nuevos biomarcadores específicos para evaluar respuesta a tratamiento y seguimiento</li> </ul>

ro de la inmunoterapia apunta a considerar otros aspectos como el microambiente celular órgano específico, epigenética, respuesta inmune innata y microbioma entre otros, estos alcances y otros desafíos traslacionales futuros, son mencionados y organizados en la Tabla 1. Cabe señalar que los costos de estos medicamentos aún constituyen una barrera prácticamente infranqueable para un país como el nuestro y por lo tanto aparece como un imperativo ético convencer tanto a la industria como a los gobiernos de las distintas naciones, la necesidad de asegurar que los pacientes logren acceso a este tipo de fármacos sin importar su condición socioeconómica.

**Agradecimientos:** Los autores AC-O, PB-O, JMZ, JAR, agradecen a sus respectivas casas de estudios superiores (UBO, UCHILE, UMAG, USS/UMAYOR), el autor CML a su Hospital Regional de Valdivia y muy especialmente al servicio de Oncología, donde se desempeña como Oncólogo Radioterapeuta. La autora AC-O agradece al proyecto interno de investigación 2020 UBO/VVCMEI2007. Asimismo, el autor JAR felicita a sus autoridades universitarias por cuanto han garantizado la instalación del Centro de Oncología de Precisión de la Universidad Mayor de Chile, del cual él es asesor. El mismo autor, también

agradece al Instituto Nacional del Cáncer de Chile, por financiar sus estudios de formación como especialista en Anatomía Patológica (en curso). El autor JAR, agradece especialmente a su estudiante de Medicina de la Universidad San Sebastián sede Santiago, Javiera Gajardo von Kunowsky (ig: @javilustraciones\_), quien donó gentilmente la elaboración del Diagrama 1. Asimismo, los autores declaran que el Diagrama 2, fue encargado especialmente para este manuscrito, a la empresa <https://www.illustrative-science.com/>, liderada por su fundador, Sr. Felipe Serrano, M.Sc. (ig: biologo\_ilustrador).

## Referencias

1. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018, <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/2018>.
2. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996; 271 (5256): 1734-6.
3. Kwon ED, Hurwitz AA, Foster BA, Madias C, Feldhaus AL, Greenberg NM, et al. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94 (15): 8099-103.

4. Yang YF, Zou JP, Mu J, Wijesuriya R, Ono S, Walunas T, et al. Enhanced induction of antitumor T-cell responses by cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 blockade: the effect is manifested only at the restricted tumor-bearing stages. *Cancer Res.* 1997; 57 (18): 4036-41.
5. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11 (11): 3887-95.
6. 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.
7. 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 U S A.* 2002; 99 (19): 12293-7.
8. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017; 541 (7637): 321-30.
9. Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol.* 2002; 3 (11): 999-1005.
10. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol.* 2015; 35 Suppl:S185-S98.
11. Sansom DM. CD28, CTLA-4 and their ligands: who does what and to whom? *Immunology.* 2000; 101 (2): 169-77.
12. Linsley PS, Ledbetter JA. The role of the CD28 receptor during T cell responses to antigen. *Annu Rev Immunol.* 1993; 11: 191-212.
13. Khailaie S, Rowshanravan B, Robert PA, Waters E, Halliday N, Badillo Herrera JD, et al. Characterization of CTLA4 Trafficking and Implications for Its Function. *Biophys J.* 2018; 115 (7): 1330-43.
14. Haanen JB, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors. *Prog Tumor Res.* 2015; 42: 55-66.
15. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018; 8 (9): 1069-86.
16. Zamani MR, Aslani S, Salmaninejad A, Javan MR, Rezaei N. PD-1/PD-L and autoimmunity: A growing relationship. *Cell Immunol.* 2016; 310: 27-41.
17. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol.* 1996; 8 (5): 765-72.
18. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol.* 2013; 14 (12): 1212-8.
19. Chamoto K, Hatae R, Honjo T. Current issues and perspectives in PD-1 blockade cancer immunotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2020; 25 (5): 790-800.
20. Sanmamed MF, Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. *Cell.* 2018; 175 (2): 313-26.
21. Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Babaloo Z, Baradaran B. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy. *Int Immunopharmacol.* 2020; 80: 106221.
22. Wang J, Yang T, Xu J. Therapeutic Development of Immune Checkpoint Inhibitors. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1248: 619-49.
23. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood.* 2018; 131 (1): 58-67.
24. Ramagopal UA, Liu W, Garrett-Thomson SC, Bonanno JB, Yan Q, Srinivasan M, et al. Structural basis for cancer immunotherapy by the first-in-class checkpoint inhibitor ipilimumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114 (21): E4223-E32.
25. Savoia P, Astrua C, Fava P. Ipilimumab (Anti-Ctla-4 Mab) in the treatment of metastatic melanoma: Effectiveness and toxicity management. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12 (5): 1092-101.
26. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018; 359 (6382): 1350-5.
27. Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, Yadav SS, Subudhi SK, Gao J, et al. The Next Decade of Immune Checkpoint Therapy. *Cancer Discov.* 2021; 11 (4): 838-57.
28. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2015; 125 (9): 3384-91.
29. Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, Flies SJ, Chen L. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells. *Blood.* 2008; 111 (7): 3635-43.
30. Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (5): 1021-34.
31. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (19): 3167-75.
32. Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020; 25 (5): 818-30.

33. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (7): 924-37.
34. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1915-28.
35. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1929-39.
36. Powles T, Huang B, di Pietro A. Avelumab Maintenance for Urothelial Carcinoma. Reply. *N Engl J Med.* 2020; 383 (25): 2483.
37. He Y. Efficacy and Safety of First-line Anti- PD-1 / PD-L1 Monoclonal Antibody in Combination With Chemotherapy vs. Anti-PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibody, Chemotherapy, in Combination With Bronchoscopy-assisted Interventional Therapy in the Treatment of Patients With Advanced Central Non-small Cell Lung Cancer, a Randomized Controlled, Prospective Clinical Trial. [Clinical trial]. In press 2021.
38. Bonnet N, Lamrani-Ghaoui A. PD-1 Inhibitors and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. [Clinical trial]. In press 2022.
39. Huang A, Yang XR, Chung WY, Dennison AR, Zhou J. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5 (1): 146.
40. Reck M, Wehler T, Orlandi F, Nogami N, Barone C, Moro-Sibilot D, et al. Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38 (22): 2530-42.
41. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397 (10272): 375-86.
42. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Powles T, et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2020; 8 (2).
43. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381 (16): 1535-46.
44. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020.
45. Wolchok J. Putting the Immunologic Brakes on Cancer. *Cell.* 2018; 175 (6): 1452-4.
46. Zhang Y, Zheng J. Functions of Immune Checkpoint Molecules Beyond Immune Evasion. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1248: 201-26.
47. Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (10): e463-e76.
48. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Pembrolizumab. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?FDA=2014-2020>. p. 1-102.
49. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity.* 2020 Jan 14; 52 (1): 17-35.
50. Manpreet Sambi, Leila Bagheri, Myron R. Szwczuk. Current Challenges in Cancer Immunotherapy: Multimodal Approaches to Improve Efficacy and Patient Response Rates. *Journal of Oncology* 2019.