



Artículo de revisión

## Anticuerpos inmunomoduladores en el tratamiento del cáncer

Immunomodulatory antibodies for cancer treatment

Eduardo Reyna-Villasmil MD<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Doctor en Medicina Clínica, Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo. Venezuela.

### RESUMEN

**Introducción:** anticuerpos inmunomoduladores (Aim) tienen la capacidad de modificar el funcionamiento del sistema inmune. Sus efectos sobre los receptores CTLA-4 y PD-1 producen disminución de la activación celular, afectando las acciones de los linfocitos T. La función de ambos receptores es cesar las funciones de las células inmunes autorreactivas que no son destruidas en las estructuras inmunes correspondientes y proteger los tejidos inflamados. **Discusión:** los tumores que expresan estos receptores evitan el reconocimiento por parte de las células inmunes. Los Aim bloquean los receptores y permiten a los linfocitos reconocer y responder ante antígenos neoplásicos. Las investigaciones sobre los fármacos con Aim muestran eficacia moderada en el tratamiento de algunos casos de cáncer en estadios avanzados. El uso combinado de fármacos tiene potenciales efectos sinérgicos con resultados positivos. **Conclusiones:** aún deben establecerse los posibles indicadores de éxito terapéutico y la posibilidad de reducir los efectos adversos en el uso clínico. El objetivo de esta revisión fue analizar las funciones y utilidad terapéutica de los anticuerpos inmunomoduladores en el tratamiento del cáncer.

**Palabras clave:** anticuerpos inmunomoduladores, cáncer, neoplasias malignas, tratamiento.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Historia del artículo:**

Fecha recibido: marzo 30 de 2022

Fecha aceptado: septiembre 27 de 2022

**Autor para correspondencia:**

Dr. Eduardo Reyna:

sippenbauch@gmail.com

**DOI**

10.31260/RepertMedCir.01217372.1361

ABSTRACT

*Introduction:* immunomodulatory antibodies (MAbs) acquire the ability to alter the function of the immune system. Their effects on CTLA-4 and PD-1 receptors limit cellular activation, affecting T lymphocytes activity. The role of both receptors is to inhibit autoreactive immune cells not destroyed in the corresponding immune structures and to protect inflamed tissues. *Discussion:* tumors expressing these receptors evade immune cells recognition. MAbs block the receptors and enable lymphocytes to recognize and respond to neoplastic antigens. Research on MAbs drugs shows moderate efficacy in the treatment of some cases of advanced cancer. The combination of drugs has potentially synergistic mechanisms with positive results. *Conclusions:* possible indicators of therapeutic success and the likelihood of reducing the adverse effects in clinical use, have yet to be established. The aim of this review was to analyze the roles and usefulness of immunomodulatory antibodies for cancer therapy.

*Keywords:* immunomodulatory antibodies, cancer, malignant neoplasms, treatment.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

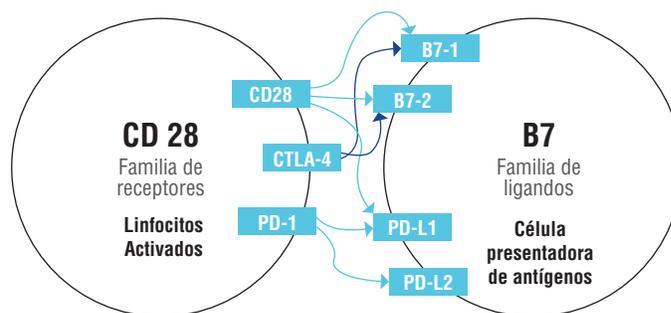
INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos inmunomoduladores (Aim) son un grupo de fármacos destinados al tratamiento del cáncer. Tienen la capacidad de modificar en forma adecuada la actividad de las células del sistema inmunológico, restaurando su capacidad para reconocer y reaccionar ante los antígenos tumorales. El tratamiento con este tipo de anticuerpos tiene ventajas sobre la quimioterapia en cuanto a menor toxicidad celular sobre los tejidos sanos y mayor tasa de mejoría a largo plazo en pacientes con neoplasias malignas en estadios avanzados. No obstante, es necesario tener precauciones al analizar los resultados de los diferentes estudios, ya que los tratamientos con inmunoterapia están caracterizados por la alta variabilidad de respuesta entre los sujetos tratados y la posibilidad de progresión transitoria del tamaño tumoral antes de la regresión final.<sup>1</sup>

La inmunoterapia ha generado un gran interés científico en las últimas décadas. Las neoplasias estudiadas con resultados variables incluyen tumores sólidos como melanoma, cáncer de pulmón, de células renales, y tumores malignos de mama, colon y ovario, además de varias neoplasias hematológicas.<sup>2</sup> No obstante, existen algunas dudas sobre la efectividad terapéutica general. El objetivo de esta revisión fue analizar las funciones y utilidad terapéutica de los Aim en el tratamiento del cáncer.

**Biología de receptores y ligandos de los Aim**

Para comprender el mecanismo de acción de los Aim es necesario conocer las características más importantes de los receptores involucrados en los componentes de inmunomodulación general. Estos receptores expresados por las células T (**figura 1**) son: CD28, antígeno 4 de células T citotóxicas (CTLA-4), proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) junto con el ligando de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-L1).



**Figura 1.** Receptores y ligandos celulares. Fuente: el autor.

La función del receptor CD28 es bien conocida, ya que actúa como correceptor transmitiendo la señal de activación-proliferación de los linfocitos T. Sin embargo, la vía principal de activación de los linfocitos T es a través del receptor de células T (TCR) que es estimulado por células presentadoras de antígenos que utilizan el complejo principal de histocompatibilidad, tanto CD28 como TCR son necesarios para la activación celular.<sup>2,3</sup>

La función de los receptores CTLA-4 y PD-1 es inhibir la actividad y proliferación de los linfocitos T, dado que estas células tienen un papel fundamental en la detección de antígenos extraños en el curso de la infección. Cada proceso inmunológico requiere un fino equilibrio. Es perjudicial, desde el punto de vista inmune, que la activación excesiva de los linfocitos T cause proliferación ilimitada, descontrolada o lleve a la formación de complejos autoinmunes circulantes. Los linfocitos reguladores (conocidos como supresores) y los receptores CTLA-4 y PD-1 evitan esta situación. Los linfocitos T autorreactivos deben destruirse en el proceso de inmunotolerancia por su paso a través del timo, aunque este mecanismo es poco confiable y en ocasiones las células autorreactivas pueden ser liberadas al torrente sanguíneo para luego activar un proceso de tolerancia periférica, en

el cual el receptor de PD-1 bloquea la activación de los linfocitos T por parte de la célula presentadora de antígenos.<sup>3</sup> La respuesta excesiva de los linfocitos T en el tejido inflamado podría inducir destrucción celular, que puede bloquearse tanto por la activación de CTLA-4 como de PD-1. También se ha demostrado el papel de estos receptores en la alteración de la inmunización materna con antígenos fetales.<sup>4</sup> La falta de estos receptores puede conducir a numerosos trastornos relacionados con la respuesta inmune. Aunque ambos receptores poseen propiedades negativas o inhibitorias, tienen varias diferencias, siendo las más importantes: a) los receptores CTLA-4 y PD-1 se expresan en los linfocitos T activos, aunque CTLA-4 también aparece en los linfocitos T reguladores y de memoria, y PD-1 en linfocitos T después de infecciones prolongadas<sup>2</sup>; b) el receptor CTLA-4 actúa en forma más central, dentro de los ganglios linfáticos, evitando la activación y proliferación de los linfocitos T, mientras que el receptor PD-1 actúa más en la periferia (tejidos), limitando las funciones destructivas de los linfocitos T (figura 2)<sup>3</sup>; c) el receptor PD-1 también afecta la respuesta humoral, regula la supervivencia de los linfocitos B dentro de los centros germinales y modifica la cantidad y calidad de las células plasmáticas, sin afectar la diferenciación de los linfocitos B<sup>5</sup>; y d) la vía intracelular del receptor CTLA-4 utiliza la proteína fosfatasa 2, mientras que el receptor PD-1 usa fosfotirosina fosfatasa SHP-1 y 2 (que contiene el dominio 1 y 2 de homología con Src).

La expresión de PD-L1 ocurre tanto en células del sistema inmunológico (células dendríticas, macrófagos, linfocitos T y B), tejidos no hematopoyéticos (endotelio y algunos epitelios) y células neoplásicas. Casi todas las células neoplásicas malignas producen proteínas antigénicas específicas por los efectos de modificaciones genéticas o epigenéticas. Estas células utilizan PD-L1 con el mismo objetivo que las células de los tejidos inflamados: buscan protegerse contra las acciones de los linfocitos T.<sup>6</sup> De igual forma, algunas células neoplásicas que expresan PD-L1 tienen mayor resistencia al proceso de apoptosis. Por tanto, PD-L1 también puede actuar como inhibidor de la apoptosis.<sup>7</sup>

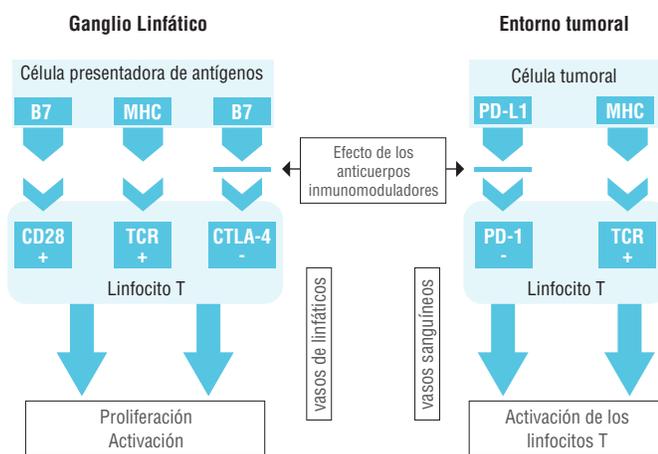
### Mecanismo de acción de los Aim

Los anticuerpos monoclonales contra los receptores CTLA-4 o PD-1 bloquean los efectos inhibitorios de ambos elementos sobre los linfocitos T. Así, puede alcanzarse bloqueando al ligando PD-L1 con anticuerpos específicos, algo que se considera como un punto de control de los fármacos inmunomoduladores (figura 2). Aparte del tratamiento de neoplasias malignas, estos fármacos también han sido utilizados como terapias experimentales en el tratamiento de infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana, llevando a disminución marcada de la carga viral.<sup>8</sup>

Varios investigadores han demostrado que los animales que carecían de genes para el receptor CTLA-4 murieron después de 3 a 4 semanas por enfermedades autoinmunes severas.<sup>9</sup> La eliminación de los genes del receptor PD-1 también lleva a la aparición de enfermedades autoinmunes sistémicas específicas en forma tardía, lo cual permitió que los animales alcanzaran el desarrollo corporal normal.<sup>10</sup> Estas condiciones autoinmunes incluyen síndromes similares al lupus, glomerulopatías y miocardiopatías con anticuerpos contra la troponina.<sup>11,12</sup> Sin embargo, a diferencia de la delección de genes específicos, el bloqueo de los receptores con Aim a dosis controladas no debería causar reacciones autoinmunitarias severas.<sup>13</sup>

### Evidencia clínica de la utilidad de fármacos inmunomoduladores en el tratamiento del cáncer

Existen evidencias en múltiples estudios sobre los efectos terapéuticos de los fármacos inmunomoduladores en pacientes con cáncer. Las neoplasias malignas tratadas con mayor frecuencia son melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y carcinoma de células renales. En los pacientes con estos tumores, el porcentaje de respuestas positivas oscila entre 10% y 30%.<sup>14-26</sup> Aunque estos valores no son muy altos, por lo general superan los resultados de la quimioterapia estándar para estadios avanzados del cáncer (metastásico o resistente a tratamientos convencionales). La mayoría de las remisiones tumorales en estos grupos fueron duraderas, aunque ha sido imposible demostrar mejores resultados con los fármacos inmunomoduladores



**Figura 1.** Mecanismo de acción de los Aim en el tratamiento del cáncer. Fuente: el autor.

Los ligandos de los receptores descritos pertenecen a la familia B7. Un mismo ligando puede estar unido a dos receptores distintos. El receptor CTLA-4 tiene una mayor afinidad por el ligando B7-1, pero este tiene una menor extensión en la superficie de la membrana celular. La competencia por la afinidad por el receptor es importante cuando la señal del TCR es más débil, evitando así la estimulación excesiva de las células T con antígenos (por ejemplo, luego de una infección aguda).<sup>2</sup>

en el tratamiento del cáncer de colon, con un porcentaje de respuesta positiva que oscila entre 0% y 2%.<sup>19,27</sup> Los porcentajes más altos de respuesta positiva, en algunos casos superiores a 50%, solo se han reportado en linfomas.<sup>28,29</sup> Los valores bajos pueden deberse a esquemas y regímenes de dosificación distintos y variables. No obstante, la administración de estos fármacos con frecuencias más cortas no aporta mayores beneficios, por lo que este tipo de tratamiento debe interrumpirse para iniciar con inmunosupresores.<sup>14</sup>

Los efectos secundarios relacionados con el uso de fármacos inmunomoduladores a menudo aparecen a las 8 o 10 semanas después del inicio del tratamiento y la mayoría corresponden a reacciones cutáneas (eritema y prurito), enfermedad inflamatoria intestinal y concentraciones elevadas de enzimas hepáticas.<sup>1</sup> Estos efectos adversos no son graves, pero ocurren hasta en 60% de los pacientes tratados, dependiendo del estudio. Los relacionados con la mortalidad debida al tratamiento o la exclusión de pacientes de estudios a mediano y largo plazo, solo sucede de forma esporádica.

### Tratamiento combinado con fármacos inmunomoduladores

Los resultados de diferentes investigaciones sobre el uso simultáneo de anticuerpos específicos contra CTLA-4 y PD-1 son prometedores. En una que utilizó terapia combinada el porcentaje de respuesta positiva fue cercano a 40% y la mitad de los pacientes presentaron disminución rápida y sostenida del tamaño tumoral, que alcanzó valores de hasta 80%. No obstante, la tasa de efectos adversos severos (grado III y IV) fue el doble comparada con los tratados con alguno de los dos fármacos en forma individual, aunque la mayoría fueron reversibles.<sup>30</sup> Algunos estudios apoyan la potencia sinérgica del uso simultáneo de ambos fármacos. Una investigación demostró eficacia de 10% con anticuerpos anti-CTLA-4 y 25% con anti-PD-1 siendo menores que al utilizarlos en forma combinada (65%).<sup>31</sup>

### Indicadores predictivos de resultados positivos al tratamiento

Todavía no ha sido posible encontrar un indicador predictor útil que permita señalar si algún grupo de pacientes podría responder en forma positiva, antes de iniciar los Aim. En el tratamiento con anticuerpos anti-CTLA-4, el recuento absoluto de linfocitos medido después de la segunda dosis ha sido propuesto como biomarcador de eficacia. El valor de corte mayor o igual a 1000 células/mL parece señalar un posible resultado positivo significativo.<sup>13</sup> Para los anticuerpos de la vía PD-1 / PD-L1, se ha propuesto como suficiente para determinar el valor de la expresión del ligando en las células neoplásicas; mientras

más alto, mejor serían los resultados.<sup>32,33</sup> No obstante, existe evidencia limitada que confirme la eficacia esperada en el tratamiento de tumores con baja o nula expresión de PD-L1.<sup>1</sup> Por tanto, encontrar los indicadores adecuados es una de las tareas prioritarias de las investigaciones futuras.

## CONCLUSIÓN

La presencia de receptores PD-1 en forma predominante en el entorno tumoral y de CTLA-4 en el sistema linfático, podría sugerir un papel importante del PD-1 en el tratamiento de neoplasias malignas sólidas, con un menor número de efectos secundarios asociados con la respuesta del sistema inmune. Esto permite considerar a este receptor como un buen objetivo de las investigaciones sobre el tratamiento de las neoplasias malignas, ya que tiene un mayor porcentaje de respuestas terapéuticas positivas. Aunque los porcentajes con Aim no son altos, la mayoría de sus efectos sobre los tumores son de larga duración, incluyendo aquellos pacientes que muestran estabilización de la enfermedad neoplásica. En el futuro será necesario seleccionar indicadores adecuados para elegir a aquellos que podrían tener más beneficios potenciales, lo que se traduciría en un aumento del porcentaje de respuestas positivas.

## DECLARACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS

**Reconocimiento de autoría:** el autor declara que ha realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

**Financiamiento:** el autor certifica que no ha recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie, de parte de personas, instituciones públicas o privadas para la realización del estudio.

## REFERENCIAS

1. Zhang L, Lu Y. Follow-up Care for Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2021;8(6):596-603. doi: 10.4103/apjon.apjon-2129.
2. Papięz MA, Krzyściak W. Biological Therapies in the Treatment of Cancer-Update and New Directions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11694. doi: 10.3390/ijms222111694

3. Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, Silverman GJ, Mor A. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2014;153(1):145-52. doi: 10.1016/j.clim.2014.04.010.
4. Shao Q, Gu J, Zhou J, Wang Q, Li X, Deng Z, Lu L. Tissue Tregs and Maintenance of Tissue Homeostasis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:717903. doi: 10.3389/fcell.2021.717903.
5. Spurrier MA, Jennings-Gee JE, Daly CA, Haas KM. The PD-1 Regulatory Axis Inhibits T Cell-Independent B Cell Memory Generation and Reactivation. *J Immunol.* 2021;207(8):1978-1989. doi: 10.4049/jimmunol.2100336. E
6. Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget.* 2017;8(57):97671-97682. doi: 10.18632/oncotarget.18311.
7. Patsoukis N, Wang Q, Strauss L, Boussiotis VA. Revisiting the PD-1 pathway. *Sci Adv.* 2020;6(38):eabd2712. doi: 10.1126/sciadv.abd2712.
8. Cai J, Wang D, Zhang G, Guo X. The role Of PD-1/PD-L1 axis in Treg development and function: Implications for cancer immunotherapy. *Onco Targets Ther.* 2019;12:8437-8445. doi: 10.2147/OTT.S221340.
9. Hu W, Wang G, Wang Y, Riese MJ, You M. Uncoupling therapeutic efficacy from immune-related adverse events in immune checkpoint blockade. *iScience.* 2020;23(10):101580. doi: 10.1016/j.isci.2020.101580.
10. Durrechou Q, Domblides C, Sionneau B, Lefort F, Quivy A, Ravaud A, Gross-Goupil M, Daste A. Management of immune checkpoint inhibitor toxicities. *Cancer Manag Res.* 2020;12:9139-9158. doi: 10.2147/CMAR.S218756.
11. Huang Z, Su W, Lu T, Wang Y, Dong Y, Qin Y, Liu D, Sun L, Jiao W. First-line immune-checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: Current landscape and future progress. *Front Pharmacol.* 2020;11:578091. doi: 10.3389/fphar.2020.578091.
12. Sławiński G, Wrona A, Dąbrowska-Kugacka A, Raczak G, Lewicka E. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity in patients treated for non-small lung cancer: A review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7195. doi: 10.3390/ijms21197195.
13. Muto Y, Kitano S, Tsutsumida A, Namikawa K, Takahashi A, Nakamura Y, Yamanaka T, Yamamoto N, Yamazaki N. Investigation of clinical factors associated with longer overall survival in advanced melanoma patients treated with sequential ipilimumab. *J Dermatol.* 2019;46(6):498-506. doi: 10.1111/1346-8138.14865.
14. Dalle S, Mortier L, Corrie P, Lotem M, Board R, Arance AM, Meiss F, Terheyden P, Gutzmer R, Buysse B, Oh K, Brokaw J, Le TK, Mathias SD, Scotto J, Lord-Bessen J, Moshyk A, Kotapati S, Middleton MR. Long-term real-world experience with ipilimumab and non-ipilimumab therapies in advanced melanoma: the IMAGE study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):642. doi: 10.1186/s12885-021-08032-y.
15. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30.
16. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, Schneider CP, Gonzalez Mella PE, Barlesi F, Han B, Ganea DE, Von Pawel J, Vladimirov V, Fadeeva N, Lee KH, Kurata T, Zhang L, Tamura T, Postmus PE, Jassem J, O'Byrne K, Kopit J, Li M, Tschaika M, Reck M. Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3449-3457. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7629.
17. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Patrizio A, Galdiero MR, Baldini E, Ulisse S, Marone G, Antonelli A. Autoimmune Endocrine Dysfunctions Associated with Cancer Immunotherapies. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2560. doi: 10.3390/ijms20102560.
18. Shen P, Han L, Ba X, Qin K, Tu S. Hyperprogressive Disease in Cancers Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Pharmacol.* 2021;12:678409. doi: 10.3389/fphar.2021.678409.
19. Medina PJ, Adams VR. PD-1 pathway inhibitors: Immunoncology agents for restoring antitumor immune responses. *Pharmacotherapy.* 2016;36(3):317-34. doi: 10.1002/phar.1714.
20. Mandalà M, Rutkowski P. Rational combination of cancer immunotherapy in melanoma. *Virchows Arch.* 2019;474(4):433-447. doi: 10.1007/s00428-018-2506-y.
21. Horinouchi H, Nishio M, Hida T, Nakagawa K, Sakai H, Nogami N, Atagi S, Takahashi T, Saka H, Takenoyama M, Katakami N, Tanaka H, Takeda K, Satouchi M, Isobe H, Maemondo M, Goto K, Hirashima T, Minato K, Sumiyoshi N, Tamura T. Three-year follow-up results from phase II studies of nivolumab in Japanese patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer: Pooled analysis of ONO-4538-05 and ONO-4538-06 studies. *Cancer Med.* 2019;8(11):5183-5193. doi: 10.1002/cam4.2411.
22. Maritaz C, Broutin S, Chaput N, Marabelle A, Paci A. Immune checkpoint-targeted antibodies: a room for dose and schedule optimization? *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):6. doi: 10.1186/s13045-021-01182-3.
23. Liu P, Chen R, Zhang X, Fu R, Tao L, Jia W. Combined PD-1/PD-L1 and tumor-infiltrating immune cells redefined a unique molecular subtype of high-grade serous ovarian carcinoma. *BMC Genomics.* 2022;23(1):51. doi: 10.1186/s12864-021-08265-y.
24. Aboul-Fettouh N, Morse D, Patel J, Migden MR. Immunotherapy and Systemic Treatment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(Suppl 2):e2021169S. doi: 10.5826/dpc.11S2a169S.

25. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DF, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HE, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatrin A, Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014;515(7528):563-7. doi: 10.1038/nature14011.
26. Chiang AC, Sequist LVD, Gilbert J, Conkling P, Thompson D, Marcoux JP, Gettinger S, Kowanetz M, Molinero L, O'Hear C, Fassò M, Lam S, Gordon MS. Clinical activity and safety of atezolizumab in a Phase 1 study of patients with relapsed/refractory small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(5):455-463.e4. doi: 10.1016/j.clcc.2020.05.008.
27. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, Amato G, D'Incecco A, Covre A, Lewis A, Rebelatto MC, Danielli R, Altomonte M, Di Giacomo AM, Maio M. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(6):451-460. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30151-6.
28. Hatic H, Sampat D, Goyal G. Immune checkpoint inhibitors in lymphoma: challenges and opportunities. *Ann Transl Med*. 2021;9(12):1037. doi: 10.21037/atm-20-6833.
29. Ansell SM, Minnema MC, Johnson P, Timmerman JM, Armand P, Shipp MA, Rodig SJ, Ligon AH, Roemer MGM, Reddy N, Cohen JB, Assouline S, Poon M, Sharma M, Kato K, Samakoglu S, Sumbul A, Grigg A. Nivolumab for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in patients ineligible for or having failed autologous transplantation: A single-arm, phase ii study. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):481-489. doi: 10.1200/JCO.18.00766.
30. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhore R, Hodi FS, Larkin J. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
31. 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.
32. Kim HK, Heo MH, Lee HS, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Comparison of RECIST to immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80(3):591-598. doi: 10.1007/s00280-017-3396-4.
33. Cui W, Popat S. Immune Checkpoint Inhibition for Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma. *Drugs*. 2021;81(9):971-984. doi: 10.1007/s40265-021-01506-0.

