

Úloha imunitnej odpovede v prognóze kolorektálneho karcinómu

Dávid Kocan, Pavel Babál

Ústav patologickej anatómie LF UK a UNB, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

Aplikovanie imunoterapie v jednom z najčastejších onkologických ochorení, kolorektálnom karcinóme (CRC), nie je v súčasnosti jednoznačne stanovené. Predkladaná práca sa zaoberá problematikou imunohistochemického stanovenia expresie kontrolného bodu imunitnej odpovede PD-1/PD-L1 (programmed cell death-1/programmed cell death-ligand-1) a jeho významom pre prognózu tohto ochorenia. Základnou otázkou je účinnosť imunoterapie inhibítormi kontrolných bodov po stanovení miery expresie PD-1/PD-L1 a konfrontovanie doteraz publikovaných poznatkov o efektívite liečby CRC s efektívnosťou imunoterapie u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) a ďalšími histologickými typmi solídnych nádorov. Viaceré práce poukazujú, že na posúdenie efektivity stanovenia expresie PD-1/PD-L1 a štandardizácie imunoterapie je potrebné zahrnúť ďalšie faktory – prediktory pre odhad terapeutického účinku imunoterapie pri CRC. V rámci objektivizácie je nutné ďalšie sledovanie efektivity v klinických štúdiách s väčším súborom pacientov a väčším súborom unifikovaných premenných. Podrobnejšia stratifikácia súboru pacientov je vhodná aj preto, aby bolo možné preukázať opodstatnenie imunoterapie na účely získania súhlasu pre konkrétny typ imunoterapeutika.

Kľúčové slová: kolorektálny karcinóm, imunoterapia, PD-1/PD-L1, kontrolný bod imunity, prognóza

The role of the immune response in the prognosis of colorectal cancer

Application of immunotherapy in one of the most frequent oncological diseases, colorectal cancer (CRC), has not been defined up today. The review reflects the status of immunohistochemical determination of the expression of immune response checkpoint PD-1/PD-L1 (programmed cell death-1/programmed cell death-ligand-1) and its significance for the prognosis of this disease. The available data on CRC immunotherapy are compared with the current results regarding immunotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) and other types of solid tumours. Several studies imply that for the effectivity of assessment of PD-1/PD-L1 expression determination and immunotherapy standardization, additional predictive factors for the therapeutic response of CRC immunotherapy should be included. Monitoring the effectivity of CRC immunotherapy in clinical studies with large sets of patients and the inclusion of defined variables is required. More specific stratification of patient sets is important in support for the substantiation of immunotherapy approval of particular immunotherapeutic agents.

Keywords: colorectal cancer, immunotherapy, PD-1/PD-L1, immune checkpoint, prognosis

NewsLab, 2019; roč. 10 (2): 90 – 93

Úvod

Kolorektálny karcinóm (CRC) predstavuje v súčasnosti závažný epidemiologický problém z hľadiska morbidita a mortality tohto onkologického ochorenia v slovenskej populácii. Na túto skutočnosť reaguje aj implementovaný Národný onkologický program Slovenskej republiky, ktorý zahŕňa od roku 2019 populačný skrining CRC u osôb medzi 50. a 70. rokom života, s cieľom zlepšenia kontroly, sekundárnej prevencie a nadväzujúcej liečby tohto nádorového ochorenia. Práve v rámci ďalšieho overovania terapeutických možností v súčasnosti prebieha diskusia o účinnosti a efektívite imunoterapie tzv. checkpoint inhibítormi u pacientov s CRC.

Mechanizmy protinádorovej imunitnej odpovede

Imunitné odpovede proti nádorom majú spoločné črty s odpoveďou na cudzorodé antigény vrátane infekčných agensov. Vrodené mechanizmy imunity rozpoznávajú špecifické tumorové antigény na povrchu buniek nádoru mechanizmom, ktorý je podobný rozlíšeniu antigénov cudzorodých pre telo. NK-bunky rozpoznávajú nedostatok MHC-I molekúl na povrchu buniek nádoru a zapájajú sa do imunitných odpovedí aktívnym odstraňovaním týchto buniek a aktiváciou

subpopulácií buniek prostredníctvom uvoľňovania cytokínov. Takto aktivované makrofágy a dendritické bunky fagocytujú nádorové bunky a následne prezentujú ich antigény na svojom povrchu, čím aktivujú špecifickú cytolytickú odpoveď sprostredkovanú T-bunkami. Tieto efektorové T-bunky sa klonálne šíria s cieľom úplného odstránenia nádoru. Nádorové bunky preto v reakcii na imunitnú odpoveď podstupujú proces selekcie smerom k bunkám, ktoré majú schopnosť uniknúť imunitnému dohľadu prostredníctvom týchto mechanizmov: znížená imunogenita, expresia vysokoimunosupresívneho mikroprostredia a stimulácia mikroprostredia bohatého na faktory podporujúce získavanie živín, angiogenéza a prestavba medzibunkovej hmoty⁽¹⁾.

Malígne bunky – mechanizmy úniku spod imunitného dohľadu

Nádorové bunky uplatňujú viacero stratégií, na základe ktorých sa snažia uniknúť kontrole imunitného systému. Dosiahnu to najmä maskovaním svojho špecifického nádorového antigénu, ktorý by bol rozpoznateľný imunitným systémom. Ďalej imunogenita nádorovo transformovaných buniek je účinne znižovaná mutáciami v génoch kódujúcich

nádorové antigény. Možno pozorovať aj pokles, respektíve stratu MHC molekúl nevyhnutných pre prezentáciu nádorových antigénov T-lymfocytom. Samotné celulárne zložky imunity sú využívané nádorovými bunkami. Aktivácia T-lymfocytov je sprostredkovaná cez TCR-receptor (**obrázok 1**), ktorý interaguje s antigénom naviazaným na molekulu MHC na bunkách prezentujúcich antigén. Tento signál zaisťuje špecificitu odpovede, ale na samotnú aktiváciu T-lymfocytov nepostačuje. Ako tzv. kostimulačný signál slúži interakcia molekuly CD28 a receptora B7 na APC. Nedostatočná sila kostimulačného signálu spôsobí funkčnú inaktivitu (anergiu) týchto buniek imunity. Anergné T-lymfocyty nemajú schopnosť produkovať aktivačné cytokíny, čo bráni ich dozrievaniu na efektorové bunky. Rozsah imunitnej odpovede je tiež závislý od interakcie ďalších receptorov a ligandov, ktoré amplifikujú alebo, naopak, tlmia procesy aktivácie T-lymfocytov. Signifikantnou inhibičnou dráhou, ktorá navodzuje inaktivitu lymfocytov je PD-1/PD-L1 a ktorá je považovaná za kontrolný bod imunitného systému, tzv. checkpoint, a vo všeobecnosti táto dráha ochraňuje pred vznikom autoimunitných ochorení. Zvýšená aktivita inhibičnej PD-1/PD-L1 dráhy môže vyvolať funkčné postihnutie efektorových T-lymfocytov a spôsobiť ich vyčerpanie, tzv. exhausting. Takéto T-lymfocyty následne nie sú schopné špecifickej cytotoxickej odpovede a cielenej deštrukcie buniek⁽²⁾.

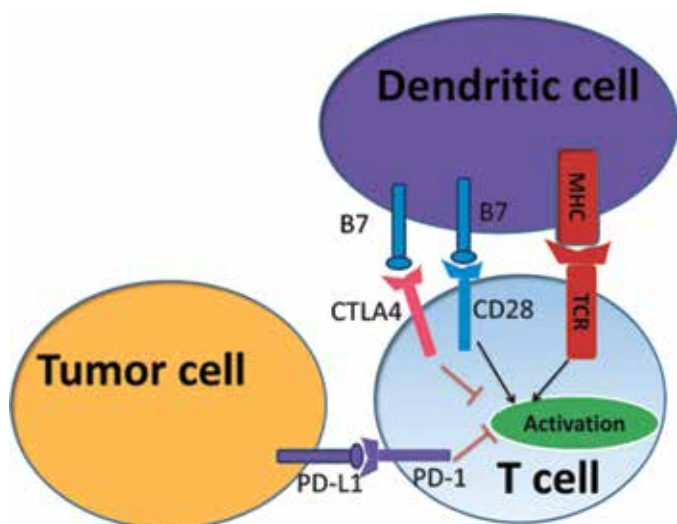
PD-1 receptor a jeho expresia

PD-1 je transmembránový glykoproteín patriaci do rodiny proteínov CD28/B7 regulujúci aktivitu T-lymfocytov. Nachádza sa predovšetkým na aktivovaných T- a B-lymfocytoch, NK-bunkách, dendritických bunkách a na lymfocytoch infiltrujúcich tumor (TIL). Najdôležitejšiu funkciu zastáva ako inhibičný receptor na T-lymfocytoch. Aktivovaný T-lymfocyt exprimuje PD-1 na svojom povrchu po rozpoznaní antigénu a produkuje interferóny, ktoré indukujú expresiu PD-1 v rôznych tkanivách. Viazanie PD-1 s jeho ligandom limituje aktivitu T-bunky⁽³⁾.

Ligandy PD-L1 a PD-L2 a ich expresia

Ligand receptora programovanej bunkovej smrti PD-L1, taktiež označovaný CD274 alebo B7-H1, je transmembránový

Obrázok 1. Signalizačná dráha kontrolného bodu imunity u nádorových buniek⁽¹⁸⁾



proteín, ktorý hrá podstatnú úlohu v blokáde imunitných mechanizmov pri procesoch ako kancerogenéza, autoimunitné ochorenia, ale aj gravidita. Identifikovaný bol na CD4+ a CD8+ T-bunkách, dendritických bunkách, makrofágoch, T-regulačných lymfocytoch, epitelových bunkách, endoteli, na bunkách imunitne privilegovaných miest, ako je fetoplacentárna bariéra, a na väčšine nádorových buniek. Nádorové tkanivo často vykazuje zvýšenú hladinu PD-L1, ktorú nachádzame v lokálne ohraničených oblastiach na povrchu buniek a je pravdepodobné, že napomáha vznik nádorovej tolerancie⁽⁴⁾.

Klinický význam stanovenia kontrolného bodu PD-1/PD-L1 v CRC

Cielená imunoterapia vyvíjaná s cieľom selektívnej inhibície PD-1/PD-L1 kontrolného bodu imunity sa snaží potenciovať schopnosť organizmu rozpoznať a deštruovať nádorové bunky, a tým prináša nový prístup v liečbe pre vybraných pacientov s CRC. V súčasnosti je na trhu 5 monoklonálnych protilátok proti PD-1/PD-L1, ktoré registruje U.S. Food and Drug Administration (FDA), respektíve European Medicines Agency (EMA), s cieľom indikácií imunoterapie v klinickom skúšaní a demonštruje ich účinnosť zlepšenou terapeutickou reakciou. Ide o atezolizumab, avelumab, durvalumab, nivolumab a pembrolizumab. Hoci skúmanie efektivity tohto typu imunoterapie sa rapídne vyvíja, nejasným zostáva definovanie úrovne a rozsahu expresie PD-L1 vo vzorkách nádorov, ktorá by pomohla lepšie identifikovať pacientov, ktorí budú najviac profitovať z daného spôsobu liečby. Práve takto sú kreované testy na detekciu expresie PD-L1 na nádorových bunkách a/alebo bunkách imunity nachádzajúcich sa v mikroprostredí nádoru⁽⁵⁾.

Overman a spol.⁽⁶⁾ publikovali výsledky druhej fázy štúdie CheckMate 142 (NCT02060188), v ktorej bola študovaná efektivita a bezpečnosť terapie nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom u pacientov s metastatickým mismatch-repair deficitným CRC alebo CRC s chromozómovou instabilitou (dMMR/MSI-H). Výsledky ukázali, že nivolumab a ipilimumab potencujú prežívanie bez progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS) v 12-mesačnom sledovaní a sú sľubnou novou liečebnou modalitou pre pacientov s dMMR/MSI-H mCRC.

Štúdia s označením NCT01988896 hodnotila účinok kombinácie atezolizumabu a kobimetinibu vo fáze Ib pri metastatickom CRC. Do štúdie boli zahrnutí jedinci s refraktérnym CRC proti chemoterapii a pacienti s lokálne pokročilým metastatickým CRC. Testovaná terapeutická kombinácia ukázala priaznivý bezpečnostný profil a objektívna odpoveď pozorovaná u pacientov s MSS/MSI-low metastatickým CRC priniesla benefit z tejto novej terapeutickéj kombinácie v subpopulácii pacientov refraktérnych na chemoterapiu⁽⁷⁾.

Toh a spol.⁽⁸⁾ hodnotili potenciál imunoterapie na základe dostupných publikácií z medicínskych databáz, posudzujúc PD-1/PD-L1 v nádorovom mikroprostredí. Prostredníctvom klinických štúdií, ktoré hodnotili PD-1 inhibítory, sa snažili verifikovať predpoklad, že imunoterapia s použitím PD-1 inhibítora je vhodná aj pre CRC. Z ich zistení vyplýva, že imunoterapia s využitím PD-1 inhibítora prináša potenciálny benefit u pacientov s MSI-H CRC, nejestvuje však jednoznačný dôkaz, že tento typ terapie je vhodný a prináša benefit pre pacientov s MSS CRC. Ďalším limitom, ktorý autori pomenovali,

bolo, že neboli zahrnuté do porovnania štúdie s metastatickým CRC⁽⁸⁾. Silnú protinádorovú aktivitu pembrolizumabu u liečených pacientov s MSI-H CRC potvrdili ďalšie štúdie⁽¹⁰⁾.

Koganemaru a spol.⁽⁹⁾ posudzovali prognostický význam PD-L1 expresie u pacientov v III. štádiu CRC a hlavným cieľom bolo vyhodnotiť vzťah medzi PD-L1 statusom, nádorovým mikroprostredím a klinickopatologickými charakteristikami III. štádia. Na stanovenie PD-L1 bola použitá monoklonálna protilátka SP142 a ako hranica pre skórovanie nízkej, respektíve vysokej expresie bolo stanovených 5 % pozitívnych buniek. Pacienti s vysokou úrovňou expresie PD-L1 na nádorových bunkách mali signifikantne kratší čas prežívania bez choroby oproti pacientom s vysokou úrovňou detegovanej expresie PD-L1 na bunkách infiltrujúcich tumor (TIMC), kde bol trend opačný. Čo sa týka posúdenia PD-L1 expresie vo vzťahu ku klinickopatologickej charakteristike, nádory s vysokou mierou expresie PD-L1 boli spájané s väčším počtom metastáz v lymfatických uzlinách a pokročilejším TNM-stagingom. Autori teda dospeli k záveru, že vysoká úroveň expresie PD-L1 na nádorových bunkách je preukázateľne asociovaná so zlou prognózou, naproti tomu vysoká úroveň expresie PD-L1 na TIMC je asociovaná s dobrou prognózou⁽⁹⁾.

Imunohistochemické stanovenie expresie PD-L1

V rámci hodnotenia expresie PD-1/PD-L1 prostredníctvom IHC je PD-L1 jedným z najdôležitejších a zároveň najviac študovaným membránovým ligandom. Súhlas vydaný FDA liečiť pacientov s metastatickým NSCLC pembrolizumabom, pričom indikácia tejto terapie je založená na IHC testovaní práve PD-L1 expresie, viedol k exponenciálnemu nárastu v testovaní metódou IHC prostredníctvom viacerých PD-1/PD-L1 protilátok. Súhrne sú dostupné viaceré anti-PD-L1 protilátky a IHC metodiky: Dako 22C3, Dako 28-8, Ventana SP263, Ventana SP142. Terapeutickým cieľom je buď PD-1 receptor na nádorových bunkách (pembrolizumab a nivolumab), alebo PD-L1 ligand na T-bunkách (durvalumab a atezolizumab). Chyby pri spracovaní vzoriek, heterogenita nádoru alebo testovanie vzoriek tkanív získaných v čase diagnózy, uprednostnené pred testovaním v čase progresie alebo relapsu, môže podhodnotiť alebo, naopak, nadhodnotiť percentuálny podiel nádorových buniek vykazujúcich PD-L1 expresiu. Úroveň expresie PD-L1 je dynamická a môže sa meniť po cielenej liečbe a/alebo chemoterapii, respektíve rádioterapii⁽¹¹⁾.

Ostatné typy nádorov a ich reakcia na liečbu immune checkpoint inhibítormi

Ipilimumab, teda anti-CTLA-4 protilátka (CTLA4ab), bol povolený FDA s cieľom liečby metastatického melanómu v roku 2011. Následne bol udelený súhlas pre anti-PD-1 protilátky (PD1ab) pembrolizumab a nivolumab v roku 2014. Okrem uvedeného liečba s PD1ab je v súčasnosti využívaná pre viaceré pokročilé malignity: NSCLC, urotelové malignity, renálne karcinómy (RCC), skvamózne karcinóm hlavy a krku (SCCHN), karcinóm žalúdka, hepatocelulárny karcinóm a klasický Hodgkinov lymfóm (cHL). Monoklonálne protilátky namierené proti PD-L1 (PD-L1ab) atezolizumab (s využitím pri urotelovom karcinóme a NSCLC), durvalumab (urotelový karcinóm), avelumab (karcinóm z Merkelových buniek a urotelový karcinóm) taktiež registrovala FDA. V roku 2017 FDA tiež udelila súhlas viazaný s biomarkerom v podobe

preukázaného mismatch repair deficitu (dMMR) pre pembrolizumab u pacientov s neresekovateľnými alebo metastatickými solídnymi nádormi a pre CRC s vysokou mierou mikrosatelitovej instability (MSI-H) alebo dMMR. Napriek enormnému pokroku v nasadzovaní imunoterapeutík v rámci onkologickej terapie odpoveď na ňu sa líši v jednotlivých typoch nádorov a jednotlivými skupinami pacientov. Pri melanóme PD1ab monoterapia môže dosahovať odpoveď na úrovni medzi 26 – 32 % a pri kombinácii PD1ab a CTLA4ab dosahuje odpoveď na úrovni viac ako 60 %. Vybrané podskupiny pacientov dosahujú pretrvávajúcu terapeutickú reakciu pri PD1ab monoterapii a nevyžadujú kombinovanú imunoterapiu, a teda sú v značnej miere chránení pred nežiaducimi účinkami tejto liečby. Tieto skutočnosti poukazujú na potrebu nájsť relevantné biomarkery, ktoré pomôžu identifikovať skupinu pacientov, pre ktorých tento typ liečby bude benefitom, a zároveň pre pacientov primárne rezistentných⁽¹²⁾.

Hodgkinov lymfóm

Genetické zmeny v rámci lokusu pre PD-L1/PD-L2 (9p24.1) vymedzujú biologické správanie cHL. Expresia PD-L1 na Reedovej-Sternbergových bunkách cHL a zároveň PD-L1 expresia v mikroprostredí lymfómu vyúsťujú do neefektívnej protinádorovej odpovede a predstavujú tak cHL vhodným cieľom pre blokádu PD-1. PD1ab nasadené v monoterapii sú efektívne a dobre tolerované pacientmi s relabujúcim alebo refraktérnym (rel/ref) cHL, pričom väčšina pacientov vykazovala objektívnu odpoveď (približne dve tretiny pacientov) a medián trvania odpovede bol 16,6 mesiaca. Na základe týchto údajov bol nivolumab a pembrolizumab schválený FDA na účely liečby pokročilého rel/ref cHL⁽¹³⁾.

Nádory z germinatívnych buniek testes

Na podklade objavy nových biomarkerov asociovaných s imunitou boli realizované aj štúdie na potvrdenie úlohy signalizácie PD-1/PD-L1 v germinatívnych nádoroch testes (GCT). Seminómy aj nonseminómové GCT vykazovali významnú expresiu PD-L1⁽¹⁴⁾. Pacienti s nízkou úrovňou expresie PD-L1 mali značne lepšie PFS a OS. Naproti tomu expresia PD-L1 na lymfocytoch infiltrujúcich tumor (TIL) poskytovala vysokú predikciu výsledku v obrátenom zmysle. Nádory s vysokou PD-L1 expresiou na TIL mali preukázateľne lepšiu prognózu ako tie s nízkou PD-L1 expresiou na TIL⁽¹⁵⁾.

Glioblastóm

Glioblastóm predstavuje najčastejší primárny malígny tumor mozgu, vykazujúci črty imunosupresie v nádorovom mikroprostredí, pričom pre rekurentný nádor nie je dostupná štandardná liečba. V štúdií NCT01375842 sa sledovala bezpečnosť a efektivita liečby atezolizumabom (anti-PD-L1 protilátka) pri rekurentnom glioblastóme. Dlhšie prežívanie bolo spojené so zvýšeným podielom CD4+ T-buniek v nádoroch. Tieto údaje naznačujú, že biomarkery ako CD4+ T-lymfocyty a hypermutovaný status nádoru môžu pomôcť k selekcii pacientov, ktorí môžu potenciálne profitovať z liečby atezolizumabom⁽¹⁶⁾.

Malígny melanóm a nádory uropoetického traktu

I. fáza štúdie NCT02836795 sledovala bezpečnosť, tolerabilitu a biologickú aktivitu JS001 IgG4 humanizovanej

monoklonálnej anti-PD-1 protilátky pri pokročilom melanóme a nádoroch uropoetického traktu, ktoré boli refraktérne proti štandardnej systémovej terapii. Klinická reakcia bola okrem iného korelovaná s PD-L1 expresiou na nádorových bunkách a prítomnosťou TIL. Monoklonálna protilátka JS001 bola dobre tolerovaná a preukazovala sľubnú antitumoróznú aktivitu v urotelovom a renálnom karcinóme, rovnako aj v akrálnych a mukózných melanómoch predtým nepreskúmaných⁽¹⁷⁾.

Záver

Na základe súčasného stavu znalostí nemožno jednoznačne určiť efektivitu stanovovania PD-1/PD-L1 proteínov pre predikciu terapeutického účinku imunoterapie a pre ďalšie prežívanie pacientov s CRC. Dostupný je len početnosťou malý súbor pacientov v doterajších klinických štúdiách, kde bola sledovaná účinnosť imunoterapie vo vzťahu k stanovenej miere expresie PD-1/PD-L1. Nebola určená hranica (cutoff) pre úroveň vysokej miery expresie týchto proteínov, či už na nádorových bunkách, alebo bunkách imunity

vo vzorke CRC. Nemožno spoľahlivo posúdiť, či indikovaná imunoterapia prináša benefit v podobe celkového prežívania či prežívania bez progresie. Ukazuje sa, že na účely štandardizácie je potrebné zahrnúť ďalšie prediktory odhadu terapeutického odpovede imunoterapie pri CRC. Pozitívnym prediktorom sa javí MSI-H status, keďže súbor pacientov s overeným MSI-H statusom, zdá sa, najviac profituje z anti-PD-1/PD-L1 terapie. Zároveň je vhodné rozšíriť súbor definovaných premenných v rámci stratifikácie pacientov (vek pacientov, klinické štádium, RAS status, MSS vs MSI-H status, imunoscóre). Je dôležité určiť, či bude prebiehať testovanie expresie iba na nádorových bunkách alebo bude hodnotená aj expresia na TIL, pričom sa vychádza z faktu, že úroveň expresie PD-1 koreluje s úrovňou expresie PD-L1. Ďalší výskum ukáže, aké bude postavenie imunoterapie v manažmente CRC, t. j., či pôjde o kombináciu s chemoterapeutikami alebo externou rádioterapiou, alebo bude nasadená ako druholíniová liečebná modalita.

PodĎakovanie: Práca vznikla s podporou grantu APVV-14-0318.

LITERATÚRA

1. Markman JL, Shiao SL. Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2015; 6(2): 208-223. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.077.
2. Zatloukalová P, Pjehová M, Babčanová S, a spol. The Role of PD-1/PD-L1 Signaling Pathway in Antitumor Immune Response. *Klinická onkologie* 2016; 29(Suppl 4): 4S72-4S77. doi:10.14735/amko20164S72.
3. Zak KM, Kite R, Przetocka S, et al. Structure of the Complex of Human Programmed Death 1, PD-1, and Its Ligand PD-L1. *Structure (London, England: 1993)* 2015; 23(12): 2341-2348. doi:10.1016/j.str.2015.09.010.
4. Wang Z, Zhang C, Liu X, et al. Molecular and clinical characterization of PD-L1 expression at transcriptional level via 976 samples of brain glioma. *Oncoimmunology* 2016; 5(11). doi:10.1080/2162402X.2016.1196310.
5. Udall M, Rizzo M, Kenny J, et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagnostic Pathology* 2018; 13. doi:10.1186/s13000-018-0689-9.
6. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability – high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study: results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2017; 18(9): 1182-1191. doi:10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
7. Bendell JC, Bang Y-J, Chee CE, et al. A phase Ib study of safety and clinical activity of atezolizumab (A) and cobimetinib (C) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(Suppl 4): 560-560. doi:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.560.
8. Toh JWT, de Souza P, Lim SH, et al. The Potential Value of Immunotherapy in Colorectal Cancers: Review of the Evidence for Programmed Death-1 Inhibitor Therapy: Review of the Evidence for Programmed Death-1 Inhibitor Therapy. *Clinical Colorectal Cancer* 2016; 15(4): 285-291. doi:10.1016/j.clcc.2016.07.007.
9. Koganemaru S, Inoshita N, Miura Y, et al. Prognostic value of programmed death-ligand 1 expression in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer Science* 2017; 108(5): 853-858. doi:10.1111/cas.13229.

10. Diaz LA, Marabelle A, Delord J-P, et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(Suppl 15): 3071-3071. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3071.
11. Marginean EC, Melosky B. Is There a Role for Programmed Death Ligand-1 Testing and Immunotherapy in Colorectal Cancer With Microsatellite Instability? Part II-The Challenge of Programmed Death Ligand-1 Testing and Its Role in Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2018; 142(1): 26-34. doi:10.5858/arpa.2017-0041-RA.
12. Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for Clinical Benefit of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment - A Review From the Melanoma Perspective and Beyond. *Frontiers in Immunology* 2018; 9. doi:10.3389/fimmu.2018.01474.
13. Herrera AF. Where does PD-1 blockade fit in HL therapy? *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2018/11/30; 2018(1): 213-220. doi:10.1182/asheducation-2018.1.213.
14. Chovanec M, Cierna Z, Miskovska V, et al. Prognostic role of programmed-death ligand 1 (PD-L1) expressing tumor infiltrating lymphocytes in testicular germ cell tumors. *Oncotarget* 2017; 28; 8(13): 21794-21805.
15. Chovanec M, Albany C, Mego M, et al. Emerging Prognostic Biomarkers in Testicular Germ Cell Tumors: Looking Beyond Established Practice: Looking Beyond Established Practice. *Frontiers in Oncology* 2018; 8. doi:10.3389/fonc.2018.00571.
16. Lukas RV, Rodon J, Becker K, et al. Clinical activity and safety of atezolizumab in patients with recurrent glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology* 2018; 140(2): 317-328. doi:10.1007/s11060-018-2955-9.
17. Tang B, Yan X, Sheng X, et al. Safety and clinical activity with an anti-PD-1 antibody JS001 in advanced melanoma or urologic cancer patients. *Journal of Hematology & Oncology* 2019; 12(1): 7. doi:10.1186/s13045-018-0693-2.
18. Guan J, Lim KS, Mekhail T, et al. Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Expression in the Programmed Death Receptor-1 (PD-1)/PD-L1 Blockade. A Key Player Against Various Cancers. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2017; 141(6): 851-861. doi: 10.5858/arpa.2016-0361-RA.



prof. MUDr. Pavel Babál, CSc.
Ústav patologickej anatómie LF UK
Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
e-mail: pavel.babal@fmed.uniba.sk