

PD-1、ICOS、4-1BB与食管癌的关系

阿尔曼·帕尔哈提, 王若峥*

新疆医科大学附属肿瘤医院头颈放疗科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月1日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月19日

摘要

食管癌一直以来是我国最常见的肿瘤之一, 而其诊断阶段是判定患者生存预后的关键。然而, 大多数食管癌病例在晚期才被诊断出来, 其治疗方案有限, 生存率低。研究显示食管癌有许多相关的相关免疫因素, 其中包括程序性死亡蛋白-1 (Programmed Death-1, PD-1)及其配体程序性蛋白死亡配体-1 (Programmed Death Ligand-1, PD-L1)呈现出显著的疾病相关性。此外, 促进抗肿瘤T细胞功能的其他机制是T细胞表面表达的共刺激分子, 如4-1BB、ICOS, 它们可以诱导细胞因子的产生、抗凋亡分子的表达和免疫反应增强。本文探讨PD-1、ICOS、4-1BB与食管癌的联系, 提供了新的思路来寻找改进食管癌的诊断和预后的生物标志物。

关键词

食管癌, 程序性死亡蛋白-1, 程序性蛋白死亡配体-1, 共刺激分子, ICOS, 4-1BB

The Relationship between PD-1, ICOS, 4-1BB, and Esophageal Cancer

Aerman·Paerhati, Ruozheng Wang*

Department of Head and Neck Radiotherapy, Affiliated Cancer Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 1st, 2023; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 19th, 2024

Abstract

Esophageal cancer has always been one of the most common tumors in China, and its diagnostic stage is the key to determining the survival prognosis of patients. However, most cases of esophageal cancer are only diagnosed in the late stage, with limited treatment options and low survival rates. Studies have shown that esophageal cancer is associated with many immune factors, in-

*通讯作者。

cluding Programmed Death Protein-1 (PD-1) and its ligand Programmed Death Ligand-1 (PD-L1), which exhibit significant disease associations. In addition, other mechanisms that promote anti-tumor T cell function are costimulatory molecules expressed on T cell surfaces, such as 4-1BB and ICOS, which can induce cytokine production, expression of anti-apoptotic molecules, and enhanced immune response. This article explores the relationship between PD-1, ICOS, 4-1BB and esophageal cancer, providing new ideas for finding biomarkers to improve the diagnosis and prognosis of esophageal cancer.

Keywords

Esophageal Cancer, Programmed Death Protein-1, Programmed Protein Death Ligand-1, Costimulatory Molecules, ICOS, 4-1BB

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

食管癌(esophageal cancer, EC)作为世界第七大和中国第六大常见癌症, 每年估计有 320,000 例新病例。与此同时, 食管癌死亡率排名所有癌症之中的第六位, 这意味着每 18 例癌症死亡病例中, 就有 1 例是由食管癌引发[1] [2]。据预计, 到 2040 年, 全球新的食管癌病例将达到 957,000 例[3]。食管癌主要的组织学类型是分别是食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)。在男性和女性患者中, ESCC 是最常见的亚型, 发病率分别为 7.8/10 万和 3.2/10 万, 占有食管癌病例的 85% [3]。值得注意的是, 我国作为食管癌全球最主要的高发地区, 全世界的新发食管癌病例中, 有超过 50% 出现在中国, 其中食管鳞状细胞癌占比超过 90%。在中国, 食管癌的发病率及死亡率也表现出明显的地区差异, 中部地区发病率和死亡率最高, 东部地区最低[4]。特别地, 新疆地区的食管癌发病率更是在全国甚至全球范围中都是名列前茅, 其中哈萨克族患病率最高为 68.58/10 万 [5], 在死亡率上哈萨克族与汉族食管癌分别为 68/10 万、13/10 万。

食管鳞状细胞癌和腺癌的主要危险因素也有所不同, 如食管鳞状细胞癌的危险因素主要包括饮食习惯, 如食用过热的食物和饮料、过量摄入亚硝胺, 以及吸烟和饮酒。此外, 微量营养素, 如维生素 C、维生素 E 和叶酸, 的缺乏也与其发展有关。而对于食管腺癌来说, 其危险因素主要是胃食管反流病、Barrett 食管、肥胖以及吸烟[6]。

目前, 食管癌的主要治疗方式为手术治疗为主, 辅以化疗、放疗以及免疫治疗, 并取得了一定疗效 [7]。然而, 大约半数食管癌患者已有远处转移, 这些患者主要治疗手段就是化疗[7]。然而, 食管癌的异质性导致其对化疗具有固有的耐药性。尽管近年来, 通过在化疗方案基础上增加免疫靶向治疗的方式, 在转移性食管癌的治疗上取得了某些突破及进展[8]。然而, 食管癌的预后仍然不容乐观, 5 年生存率约为 15%~25% [9]。尽管先进的治疗方法使得食管癌的总体存活率(OS)有所改善, 但对于这些治疗方案仍然存在许多争议。目前的 TNM 分期系统并没有提供足够的信息来预测或识别食管癌进展风险, 这更加凸显了食管癌的诊断、预后以及治疗问题的复杂性。因此, 迫切需要一种或多种高效、灵敏以及高特异性的分子标志物, 以进行食管癌的早期诊断、预后判断和治疗后转移复发的预测, 但目前食管癌领域, 临床可靠的预测指标仍然缺乏。

与其他消化道癌症一样, 对于食管癌潜在分子机制的初步研究, 主要集中在肿瘤细胞的内在特征上

[10], 然而, 越来越多的证据表明, 肿瘤细胞外源性因素, 如免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、血管周围细胞、神经元、脂肪细胞和细胞外基质成分, 也在食管癌的发生发展中发挥了重要的左右, 它们共同构成了所谓的肿瘤微环境(the tumor microenvironment, TME) [11]。CD8+细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)被认为是免疫靶向治疗对抗癌症的首选。但在癌症进展过程中, 由于 TME 中的免疫耐受和免疫抑制, CTLs 的功能会受到抑制, 是它们陷入功能障碍和衰竭状态, 导致适应性免疫抵抗的形成。癌症相关成纤维细胞、巨噬细胞 2 型细胞和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)可以产生免疫抑制作用, 阻碍 CD8+T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答。其中, 最主要发现之一是程序性死亡-1 (Programmed Death-1, PD-1)通路[12]。PD-1 是一种抑制性共刺激受体, 主要作用于活化的 T 细胞上, 其配体程序性死亡配体-1 (Programmed Death Ligand-1, PD-L1)亦是肿瘤细胞表达的一种分子, 它们可以在 T 细胞激活中提供抑制信号[13]。

另一种潜在的抗肿瘤机制是以 T 细胞表面表达的共刺激分子, 如 4-1BB、可诱导 T 细胞共刺激因子(cluster of differentiation, ICOS, CD278)、OX40 以及糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体[14]。其中 4-1BB 在 T 细胞受体激活后的淋巴细胞以及自然杀伤细胞和其他造血和非造血细胞中表达, 它可以引导信号级联, 导致细胞因子的产生, 抗凋亡分子的表达进而增强的免疫反应[15]。4-1BB 在靠近肿瘤部位的广泛存在以及其在体外和体内杀死癌细胞的能力, 引起了国内外各大研究机构在免疫治疗策略应用中的极大关注[16]。事实证明, 它们确实是一个可靠的生物标志物, 能够预测患者对免疫疗法的疗效, 并对治疗反应进行监控。

ICOS, 与 CD28 共刺激受体家族的其他成员类似, 作为一种 I 型跨膜糖蛋白[17], 并且是一种活化的共刺激免疫检查点, 主要表达于活化的 T 细胞上。其配体可诱导共刺激分子配体(Inducible Costimulatory Ligand, ICOSL)则主要在抗原呈递细胞和体细胞上表达, 这包括肿瘤微环境中的肿瘤细胞。ICOS 与 ICOSL 的结合能增强 T 细胞对外源性抗原的反应。目前认为, ICOS 和 ICOSL 表达与免疫反应激活后的可溶性因子(细胞因子)的释放相关。其两者结合在 T 细胞亚群的多样性方面产生了多种效应, 包括 T 细胞的激活和效应功能, 而其持续作用时还会产生由调节性 T 细胞介导的抑制活性。ICOS 和 ICOSL 双重作用在抗肿瘤和原发活性方面具有重要价值, 使其成为增强抗肿瘤免疫反应的潜在目标[18]。对 PD-1、4-1BB 以及 ICOS 等分子的进一步深入研究, 有可能会为现在抗癌免疫治疗补充全新的靶点, 进一步完善现有的治疗方案。

2. PD-1

PD-L1 属于抑制性 B7 家族, 广泛分布于包括内皮细胞在内的各种组织和细胞类型中。PD-L1 与 T 细胞上的 PD-1 受体相互作用, 能够抑制 T 细胞活化和细胞毒性淋巴细胞(CTL)介导的裂解, 从而降低 T 细胞功能, 减轻并终止抗肿瘤免疫应答[19], 它们的作用相当于免疫系统的“制动机制”, 有助于预防持续的炎症反应和自身免疫现象。当 PD-1 受体被激活时, 它会在 T 淋巴细胞中传递抑制信号, 而这些细胞在引发针对癌症和病原体攻击的特异性免疫反应中扮演着核心角色[20]。PD-1 是 T 细胞调节因子 CD28 家族的一员, 通常在活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤 T 细胞、单核细胞和某些树突细胞亚群上表达。在抗原刺激下, PD-1 在 T 细胞(CD4+和 CD8+)以及 B 细胞上的表达得到上调, 而 PD-L1 则表达于静息 T 细胞、B 细胞、树突细胞、巨噬细胞、实质细胞、内皮细胞和胰岛, 并且在血液组织及非血液组织中均有表达[21]。

PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂是当前主流的免疫治疗手段之一, 其主要机制是通过阻断 PD-1 与 PD-L1 之间的结合, 从而恢复已经衰竭的 T 细胞的活力, 以此来抑制肿瘤的生长[22]。研究发现, 在抗 PD-1 治疗之后, 肿瘤中的突变特异性 T 细胞被重新活化, 呈现出一些重叠但主要是治疗特异性的转录谱,

使它们能够介导肿瘤排斥反应。这些发现表明, 肿瘤特异性突变抗原不仅是检查点阻断治疗的重要靶点, 而且也有潜力作用于开发个体化的肿瘤特异性疫苗, 并探讨不同免疫检查点阻断疗法的作用机制[23]。

在食管癌中, PD-L1 的表达状况研究还相对较少。近期一项主要分析亚洲数据的系统评价显示, 食管鳞状细胞癌中 PD-L1 过表达的比例介于 18.4%~82.8%之间[24], 由此可见对其表达状态定义存在较大的差异。在一项对 437 例是食管癌患者 PD-L1 表达的研究中, 通过分类方法, 发现 69 例(15.8%) PD-L1 阳性和 368 例(84.2%) PD-L1 表达阴性, 肿瘤浸润淋巴细胞状态与 PD-L1 表达显著相关($P = 0.030$) [25]。另外一项研究使用切除的食管癌数据库, 评估了肿瘤相关淋巴细胞反应的四种形态成分(瘤周、内、淋巴结和间质)与临床结局及 PD-1 表达的关系, 结果表明, 肿瘤相关淋巴细胞上 PD-1 的高表达与高形态瘤周反应相关($P = 0.034$) [26]。PD-1/PD-L1 靶向疗法因此受到越来越多的关注, 成为食管癌治疗领域的一种新兴治疗策略。因此, 了解食管癌中 PD-1 的表达状态对于制定精准的免疫治疗计划至关重要。然而, 尽管初步研究揭示了食管癌中 PD-L1 表达与淋巴细胞浸润的相关性, 食管癌治疗中是否可以将这些发现与常见的分子或免疫组织化学标记物结合, 发展进一步的治疗方案, 目前仍然需要更多的临床试验和实验研究来验证。

3. ICOS

ICOS (CD278, AILIM, H4)是共刺激 B7-1/B7-2-CD28/CTLA-4 家族的成员。ICOS 在 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)参与后迅速诱导, 以传递积极的共刺激信号。TCR 和 CD28 信号都需要刺激 ICOS 表达, ICOS 在初始 T 细胞中表达较低[27]。ICOS 共刺激在两个不同水平上控制肿瘤免疫。一方面, ICOS 促进抗肿瘤细胞毒性 T 细胞的激活。另一方面, Tregs 的促进作用对肿瘤免疫有不利结果[27]。最近, Edwards 等研究[28]表明, ICOS 在黑素瘤中广泛被 T 细胞表达(约占肿瘤浸润淋巴细胞的 12%), 是表达最多的共刺激受体。在胃肠道肿瘤中, Nagase H 等在晚期胃癌研究中[29]发现, 较高比例的 Tregs 表达 ICOS。

在免疫治疗方面, 由于其与抗肿瘤免疫的多方面联系, 拮抗剂和激动剂抗体都可能对靶向 ICOS/ICOSL 途径进行肿瘤治疗感兴趣, 但是目前临床上可能更倾向于与免疫检查点阻滞剂联合使用, 而不是单一治疗。原因是一方面, 虽然临床前研究表明, 仅由激动剂激活 ICOS 不足以诱导抗肿瘤细胞毒性, 但 ICOS 激动剂单抗可能增强抑制性检查点封锁的效果。在单独使用 GITR 激动剂单抗的一期试验中也观察到了同样的趋势, 但由于持续衰竭, 这不足以提供临床反应和溶解细胞 T 细胞的激活[30]。针对 ICOS 还有一些问题, 例如: (1) 它与哪些受体合作; (2) ICOS 在食管癌中表达时, 是否可以作为其新的预后指标; (3) 此前有研究还发现 PD-1 的表达与 ICOS 的表达在食管鳞状癌组织中的表达具有高度相关性[31], 但是它们的共表达与食管癌临床指标的关系暂无相关研究。

4. 4-1BB

4-1BB (CD137, 肿瘤坏死因子受体超家族 9)是一种可诱导的共刺激受体, 表达在活化的 T 细胞和自然杀伤细胞上[32]。4-1BB 信号可以停止并逆转已经功能衰竭的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs), 在抗原诱导的功能衰竭的 T 细胞的经典小鼠模型中[33], 抗 4-1BB 单克隆抗体治疗恢复了 CD8+T 细胞增殖和细胞因子分泌。其作用机理可能是与 T 细胞的代谢有关, 一项研究比较 CD28 和 4-1BB 的数据表明, 4-1BB 刺激可能改善线粒体质量和能力, 而 CD28 支持增强线粒体功能, 并为细胞分化和效应器功能的需求做好准备, 肿瘤浸润 T 细胞提供代谢支持使其产生强大的抗肿瘤免疫[34], 同样的在 Williams 等人的研究也支持 4-1BB 信号在恢复功能衰竭 CD8+T 细胞中的作用[35]此外, 早期在低免疫原性黑色素瘤、卵巢癌和鳞状肺癌中的结果表明, 抗 4-1BB 和抗 PD-1 单克隆抗体联合使用时, 具有强大的协同作用[32]。在小鼠胶质瘤模型中, 放疗可以协同增强抗 4-1BB 治疗的抗肿瘤效果[36]。并且, 结果之间的差异引入了一种

可能性, 在一些 TMEs 中, 单抗给药的顺序可能很重要, 因此免疫治疗方案可能需要基于免疫环境进行个性化[32]。随着 4-1BB 疗法在临床开发中的进展, 此外, 抗 4-1BB 单克隆抗体可以增强其他抗肿瘤抗体(如西妥昔单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗)的疗效并发挥协同作用。综上所述, 联合治疗肿瘤也可能是未来肿瘤治疗的方向, 继续探究 4-1BB 在 Treg 细胞和抗原提呈细胞生物学中的作用将是重要的。

总的来说, 关于食管癌的免疫检查点研究数量有限, 其中的各个分子对生存和治疗的临床意义还没有很好地理解。然而, 与其他癌症一样, 在切除标本中 PD-L1 的高比例表达表明有必要探索这些蛋白质是如何调节的。其次, 共刺激受体许多潜在靶点已经被确定, 虽然目前的研究表明, 其在临床的发展受限的原因目前在于药物开发而不是发现其作用靶点。因此, 重点讨论共同刺激靶点, 如 4-1BB 和 ICOS, 在肿瘤微环境中, 尤其在食管癌中, 潜在作用机制的研究尤为重要。希望通过解释这些受体的潜在作用机制, 可以为将来免疫治疗的联合用药提供有力的证据, 从而最终有助于癌症患者的新辅助治疗、辅助治疗、最终治疗或姑息治疗。此外, 也可以努力将 PD-1 和 T 细胞共刺激受体的表达与 T 细胞、常规和浆细胞样树突状细胞的局部浸润联系起来, 为寻找预测食管癌预后、复发和转移的生物标志物提供理论依据。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Cao, W., Chen, H.D., Yu, Y.W., *et al.* (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [3] Morgan, E., Soerjomataram, I., Rungay, H., *et al.* (2022) The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates from GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*, **163**, 649-658.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.054>
- [4] 杨欢, 孙宛怡, 王建炳, 等. 中国食管癌病因学、筛查及早期诊断研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(3): 169-175.
- [5] 王志鹏, 张海平, 宗亮, 等. 新疆地区食管癌发病风险的病例对照研究[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(2): 92-95.
- [6] Uhlenhopp, D.J., Then, E.O., Sunkara, T., *et al.* (2020) Epidemiology of Esophageal Cancer: Update in Global Trends, Etiology and Risk Factors. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **13**, 1010-1021. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>
- [7] Kakeji, Y., Oshikiri, T., Takiguchi, G., *et al.* (2021) Multimodality Approaches to Control Esophageal Cancer: Development of Chemoradiotherapy, Chemotherapy, and Immunotherapy. *Esophagus*, **18**, 25-32. <https://doi.org/10.1007/s10388-020-00782-1>
- [8] Obermannová, R., Alsina, M., Cervantes, A., *et al.* (2022) Oesophageal Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **33**, 992-1004. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003>
- [9] Huang, T.X. and Fu, L. (2019) The Immune Landscape of Esophageal Cancer. *Cancer Communications*, **39**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0427-z>
- [10] Lin, E.W., Karakasheva, T.A., Hicks, P.D., *et al.* (2016) The Tumor Microenvironment in Esophageal Cancer. *Oncogene*, **35**, 5337-5349. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.34>
- [11] Whiteside, T.L. (2008) The Tumor Microenvironment and Its Role in Promoting Tumor Growth. *Oncogene*, **27**, 5904-5912. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.271>
- [12] Farhood, B., Najafi, M. and Mortezaee, K. (2019) CD8⁺ Cytotoxic T Lymphocytes in Cancer Immunotherapy: A Review. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 8509-8521. <https://doi.org/10.1002/jcp.27782>
- [13] Zhou, N. and Hofstetter, W.L. (2020) Prognostic and Therapeutic Molecular Markers in the Clinical Management of Esophageal Cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **20**, 401-411. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1731307>
- [14] Choi, Y., Shi, Y., Haymaker, C.L., *et al.* (2020) T-Cell Agonists in Cancer Immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **8**, e000966. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000966>

- [15] Campana, D., Schwarz, H. and Imai, C. (2014) 4-1BB Chimeric Antigen Receptors. *The Cancer Journal*, **20**, 134-140. <https://doi.org/10.1097/PPO.000000000000028>
- [16] Jin, X., Xu, Q., Pu, C., *et al.* (2021) Therapeutic Efficacy of Anti-CD19 CAR-T Cells in a Mouse Model of Systemic Lupus Erythematosus. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 1896-1903. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0472-1>
- [17] Panneton, V., Chang, J., Witalis, M., *et al.* (2019) Inducible T-Cell Co-Stimulator: Signaling Mechanisms in T Follicular Helper Cells and beyond. *Immunological Reviews*, **291**, 91-103. <https://doi.org/10.1111/imr.12771>
- [18] Solinas, C., Gu-Trantien, C. and Willard-Gallo, K. (2020) The Rationale behind Targeting the ICOS-ICOS Ligand Costimulatory Pathway in Cancer Immunotherapy. *ESMO Open*, **5**, e000544. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000544>
- [19] Zou, L.Q., Yang, X., Li, Y.D. and Zhu, Z.F. (2019) Immune Checkpoint Inhibitors: A New Era for Esophageal Cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **19**, 731-738. <https://doi.org/10.1080/14737140.2019.1654379>
- [20] Dhupar, R., Van Der Kraak, L., Pennathur, A., *et al.* (2017) Targeting Immune Checkpoints in Esophageal Cancer: A High Mutational Load Tumor. *The Annals of Thoracic Surgery*, **103**, 1340-1349. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.12.011>
- [21] O'Neill, R.E. and Cao, X. (2019) Co-Stimulatory and Co-Inhibitory Pathways in Cancer Immunotherapy. *Advances in Cancer Research*, **143**, 145-194. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2019.03.003>
- [22] Xie, F., Xu, M., Lu, J., *et al.* (2019) The Role of Exosomal PD-L1 in Tumor Progression and Immunotherapy. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1074-3>
- [23] Gubin, M.M., Zhang, X., Schuster, H., *et al.* (2014) Checkpoint Blockade Cancer Immunotherapy Targets Tumour-Specific Mutant Antigens. *Nature*, **515**, 577-581. <https://doi.org/10.1038/nature13988>
- [24] Guo, W., Wang, P., Li, N., *et al.* (2018) Prognostic Value of PD-L1 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **9**, 13920-13933. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23810>
- [25] Okadome, K., Baba, Y., Nomoto, D., *et al.* (2020) Prognostic and Clinical Impact of PD-L2 and PD-L1 Expression in a Cohort of 437 Oesophageal Cancers. *British Journal of Cancer*, **122**, 1535-1543. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0811-0>
- [26] Baba, Y., Yagi, T., Kosumi, K., *et al.* (2019) Morphological Lymphocytic Reaction, Patient Prognosis and PD-1 Expression after Surgical Resection for Oesophageal Cancer. *British Journal of Surgery*, **106**, 1352-1361. <https://doi.org/10.1002/bjs.11301>
- [27] Amatore, F., Gorvel, L. and Olive, D. (2020) Role of Inducible Co-Stimulator (ICOS) in Cancer Immunotherapy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **20**, 141-150. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1693540>
- [28] Edwards, J., Tasker, A., Pires Da Silva, I., *et al.* (2019) Prevalence and Cellular Distribution of Novel Immune Checkpoint Targets across Longitudinal Specimens in Treatment-Naïve Melanoma Patients: Implications for Clinical Trials. *Clinical Cancer Research*, **25**, 3247-3258. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4011>
- [29] Nagase, H., Takeoka, T., Urakawa, S., *et al.* (2017) ICOS⁺ Foxp3⁺ TILs in Gastric Cancer Are Prognostic Markers and Effector Regulatory T Cells Associated with Helicobacter Pylori. *International Journal of Cancer*, **140**, 686-695. <https://doi.org/10.1002/ijc.30475>
- [30] Zappasodi, R., Sirard, C., Li, Y., *et al.* (2019) Rational Design of Anti-GITR-Based Combination Immunotherapy. *Nature Medicine*, **25**, 759-766. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0420-8>
- [31] Hong, M.H., Shin, S.J., Shin, S.K., *et al.* (2019) High CD3 and ICOS and Low TIM-3 Expression Predict Favourable Survival in Resected Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 20197. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56828-7>
- [32] Chester, C., Sanmamed, M.F., Wang, J., *et al.* (2018) Immunotherapy Targeting 4-1BB: Mechanistic Rationale, Clinical Results, and Future Strategies. *Blood*, **131**, 49-57. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-741041>
- [33] Wilcox, R, A., Tamada, K., Flies, D, B., *et al.* (2004) Ligation of CD137 Receptor Prevents and Reverses Established Anergy of CD8⁺ Cytolytic T Lymphocytes in Vivo. *Blood*, **103**, 177-184. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-2184>
- [34] Menk, A.V., Scharping, N.E., Rivadeneira, D.B., *et al.* (2018) 4-1BB Costimulation Induces T Cell Mitochondrial Function and Biogenesis Enabling Cancer Immunotherapeutic Responses. *Journal of Experimental Medicine*, **215**, 1091-1100. <https://doi.org/10.1084/jem.20171068>
- [35] Williams, J.B., Horton, B.L., Zheng, Y., *et al.* (2017) The EGR2 Targets LAG-3 and 4-1BB Describe and Regulate Dysfunctional Antigen-Specific CD8⁺ T Cells in the Tumor Microenvironment. *The Journal of Experimental Medicine*, **214**, 381-400. <https://doi.org/10.1084/jem.20160485>
- [36] Newcomb, E.W., *et al.* (2010) Radiotherapy Enhances Antitumor Effect of Anti-CD137 Therapy in a Mouse Glioma Model. *Radiation Research*, **173**, 426-432.