

TELAAH PUSTAKA

**EFEKTIVITAS TERAPI ANTI *PROGRAMMED DEATH-1 LIGAND (PD-L1)*
PADA MENINGIOMA
(*THE EFFECTIVENESS OF ANTI PROGRAMMED DEATH-1 LIGAND (PD-L1)*
THERAPY IN MENINGIOMA)**

Raudatul Janah

Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung

Email korespondensi: Raudatul.janah1@gmail.com

ABSTRAK

Meningioma adalah tumor intrakranial jinak yang paling banyak ditemukan yaitu sebanyak 13%-26% dari semua tumor intrakranial primer. Pada meningioma agresif dengan ukuran besar, tidak dapat dijangkau reseksi bedah, radiasi, dan kemoterapi maka dipikirkan terapi alternatif lain yaitu menggunakan anti *programmed death-1 ligand (PD-L1)*. *Programmed death-1 ligand (PD-L1)* diekspresikan pada tumor derajat lebih tinggi berkaitan secara signifikan dengan peran biologi meningioma yang agresif. Imunoterapi menggunakan anti PD-L1 sedang dikembangkan pada pasien meningioma. Penggunaan imunoterapi (anti PD-1/anti PD-L1) ini dapat menurunkan ukuran tumor pada meningioma. Telaah pustaka ini mengulas pustaka anti *programmed death-1 ligand (PD-L1)* dari WHO, Pubmed, PMC/NCBI, Springer/BMC, Imedpub, dan Frontier dari tahun 2001 sampai tahun 2018. Hasil telaah pustaka menunjukkan bahwa pengobatan meningioma dengan imunoterapi anti PD-L1 (Nivolumab) dapat menurunkan ukuran tumor secara bermakna. Pada masa depan terapi kombinasi untuk kasus meningioma harus dipilih selaras dengan keadaan pasien berkaitan dengan keadaan klinis yang saat ini belum terpenuhi.

Kata kunci: anti PD-L1, meningioma, PD-L1,

ABSTRACT

Meningiomas are the most common benign intracranial tumors, accounting for 13-26% of all primary intracranial tumors. In aggressive meningiomas, tumor large size and inaccessible to

surgical resection, radiation and chemotherapy, other alternative therapy are considered using anti-PD-L1. Programmed death-1 ligand (PD-L1) is frequently expressed in higher grade tumors which suggest that it may play a significant biological role in the aggressive phenotype of meningiomas. Immunotherapy using anti PD-L1 is being developed in meningioma patients. The use of immunotherapy (anti PD-1 / anti PD-L1) can reduce tumor size in meningiomas. This literature reviewer from relevant work of literature which searched from major journals databases of WHO, Pubmed, PMC/NCBI, Springer/BMC, Medpub, Frontier Which published from 2001-2018. Treatment of meningiomas with immunotherapy anti PD-L1 (Nivolumab) showed significant results decrease tumor size. Future combinatorial therapeutic strategies, aligned with careful patient selection, hold great promise for this common tumor with significant unmet clinical need.

Keywords: *anti PD-L1, meningioma, PD-L1*

PENDAHULUAN

Meningioma merupakan tumor otak yang berasal dari sel-sel neoplastik meningoethelial (*arachnoidal*) yang timbul dari membran sel *arachnoid* dan lapisan villi *arachnoid* yang berhubungan dengan sinus venosus intradural dan jaringan sekitarnya. WHO Central Nervous System (CNS) 2016 membagi meningioma menjadi tiga derajat, yaitu meningioma derajat I/jinak, meningioma derajat II/atipikal, dan meningioma derajat III/ganas. Meningioma derajat I bersifat *benign*, kurang agresif dan tingkat rekurensinya rendah bila dibandingkan dengan meningioma derajat II dan III.¹ Derajat meningioma menurut WHO 2016, berdasarkan atas gambaran histopatologinya, yaitu hilangnya arsitektur

normal sel, peningkatan selularitas, aktivitas mitosis yang tinggi, adanya nekrosis, neovaskularisasi yang banyak, dan inti sel yang pleomorfik.¹ Imunoterapi merupakan pergeseran paradigma dalam terapi onkologi, salah satunya dengan terapi anti PD-1/anti PD-L1). *Programmed death-1 ligand (PD-L1)* diekspresikan pada tumor dengan derajat yang lebih tinggi berkaitan secara signifikan dengan peran biologi meningioma yang agresif. Ekspresi marker imun PD-L1 berhubungan dengan prognosis yang buruk, luasnya reseksi dan riwayat rekuren pada meningioma.² Penelitian Gerstein menunjukkan penggunaan imunoterapi (anti PD-1/anti PD-L1) ini dapat menurunkan ukuran tumor pada

meningioma.³ Artikel ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas terapi anti PD-L1 pada meningioma.

PEMBAHASAN

Definisi dan Epidemiologi Meningioma

Meningioma adalah tumor otak (intrakranial) primer yang berasal dari sel arachnoid. Meningioma ini paling banyak ditemukan, yaitu terhitung sebanyak 13-26% dari semua tumor intrakranial primer.⁴ Pada populasi umum terdapat sekitar 0,9% sampai 3% populasi memiliki meningioma asimtomatik. Insidensi semakin meningkat seiring bertambahnya usia dan mencapai puncaknya setelah dekade kelima kehidupan.^{5,6} Meningioma juga diketahui terkait dengan jenis kelamin, rasio meningioma pada wanita terhadap laki-laki adalah 3: 1 pada meningioma derajat rendah. Rasio tersebut menjadi seimbang (1:1) pada meningioma ganas. Progesteron reseptor secara normal terdapat dalam leptomeningen pada orang dewasa, namun hanya diekspresikan dalam kadar rendah. Reseptor progesteron yang diekspresikan pada sebagian besar jaringan meningioma sekitar 60,3%.⁷ Gen yang memiliki fungsi mengekspresi PR terdapat pada kromosom 22. Hal ini diasumsikan akibat wanita menghasilkan hormon progesteron lebih banyak daripada laki-laki. Tetapi penelitian

lain menunjukkan bahwa meningioma atipikal dan anaplastik (memiliki indeks proliferasi yang lebih tinggi) lebih banyak terjadi pada laki-laki.⁸

Meningioma timbul dari sel *arachnoid* meningen dan paling sering ditemukan pada meningen di daerah kranium, dan basis kranii. Sebagian kecil meningioma terjadi pada selubung nervus optikus, dan pleksus koroideus (contoh pada meningioma intraventrikuler). Meningioma jinak (*grade I*) terjadi pada 92% kasus, 6,26% atipikal (*grade II*) dan 1,7% anaplastic (*grade III*).⁵ Meningioma jinak tumbuh lambat, dan memiliki tingkat rekurensi sebesar 5% setelah reseksi 5 tahun, sedangkan meningioma atipikal sebesar 40% (setelah reseksi), dan meningioma anaplastik hingga 80% (setelah reseksi).⁹ Sekitar 60% meningioma tidak tumbuh menjadi tumor, dan tetap asimtomatik akibat laju pertumbuhan yang rendah tetapi meningioma pada pasien berusia muda laju pertumbuhannya cepat.⁸

Tatalaksana Meningioma

Tindakan bedah sampai saat ini menjadi pilihan utama terapi untuk penanganan meningioma. Pendekatan bedah terbaru dan pemahaman anatomi yang lebih baik (contohnya dengan pemeriksaan

magnetic resonance imaging (MRI) telah memungkinkan tindakan reseksi yang lebih radikal. Teknik pencitraan yang lebih baik memungkinkan perencanaan pra-operasi yang lebih akurat.⁵ Teknik pencitraan MRI dengan teknik perfusi (*perfusion weighted*) dapat digunakan untuk menganalisis volume darah cerebral pada parenkim tumor sehingga dapat digunakan untuk memperkirakan kejadian edema peritumor.^{5,8} Reseksi lengkap (*complete resection*) pada sebagian besar kasus, dan pada pasien usia lanjut bersifat kuratif meskipun komplikasi lebih sering terjadi, tetapi hal ini dapat dicegah dengan evaluasi preoperatif dan perawatan pascaoperasi yang baik.⁵ Pengobatan konservatif hanya dilakukan pada meningioma asimtomatik.⁸ Tindakan konservatif dan radioterapi (konvensional atau stereotaktik) dapat dipilih pada kondisi meningioma pasca reseksi yang tidak lengkap sedangkan terapi hormon atau kemoterapi dapat dipertimbangkan pada kondisi meningioma yang tidak dapat direseksi dengan operasi atau radioterapi.⁵

Imunoterapi Anti PD-1/PD-L1 pada Meningioma

Imunoterapi sebagai strategi pengobatan kanker menarik perhatian para

peneliti. Imunoterapi pada studi pra-klinis dan uji klinis telah mengonfirmasi bahwa antibodi anti-PD-1 atau anti PD-L1 memiliki potensi antitumor, dan meningkatkan harapan hidup pasien kanker. Saat ini, terapi anti-PD-1 atau anti-PD-L1, sedang dalam studi individu dan dalam kombinasi dengan terapi lain seperti kemoterapi sitotoksik, agen antiangiogenik serta inhibitor tirosin kinase.¹⁰

Programmed cell death protein -1 (PD-1) ialah reseptor permukaan sel pada sel T serta mengikat PD-L1 pada *antigen presenting cells* (APC) dan sel tumor untuk menghambat aktivasi sel T. Antibodi secara langsung melawan aksis PD-1/PD-L1 yang memperkuat respon imun. Tumor yang overekspresi PD-L1 adalah tumor yang melindungi dirinya dari serangan sel T sitotoksik.¹¹ Terjadinya efek imunosupresi oleh sel tumor terhadap kemampuan *immune surveillance* disebabkan karena sel tumor mengekspresikan PD-L1 sehingga terjadi aksis PD-1/PD-L1, yaitu bertemunya PD-1 di sel T dengan ligannya yaitu PD-L1 di sel tumor yang disebut sebagai *immune check point*. Hal ini menyebabkan sel T sitotoksik menjadi anergi.¹² Keadaan imuno-resistensi ini menyebabkan sel T sitotoksik tidak dapat melawan sel tumor sehingga menunjukkan sifat yang agresif pada meningioma. Hal ini

berhubungan dengan derajat histopatologi yang lebih tinggi pada meningioma.^{13,14}

Imunoterapi menggunakan anti PD-L1 sedang dikembangkan pada pasien-pasien meningioma. Hal yang mendukung peranan imunoterapi anti PD-L1 pada meningioma, yaitu: dalam sistem *immune check point*, terutama monosit dan sel T sitotoksik, dengan meningkatnya jumlah makrofag terdapat pada tumor derajat tinggi. Meningioma sebagian besar terjadi akibat mutasi gen misalnya mutase gen NF2 (*neurofibromatosis 2*) terletak pada kromosom 22 yang diprediksikan terjadi neoantigenik, hal ini sering ditemukan lebih banyak pada tumor derajat tinggi. Neoplasma dapat terjadi dengan adanya stimulasi *signal immunosuppressive* yang menghambat aktivasi sel T. Blokade proses penghambatan ini menyebabkan efek antitumor yang dikenal dengan agen *blockade checkpoint*. Meningioma mempunyai akses yang lebih baik untuk imunoterapi sistemik karena berasal dari luar sawar darah otak dan berhubungan dengan *cerebrospinal fluid space* yang mengalirkannya ke dalam sirkulasi vena sehingga memfasilitasi antigen tumor ke kelenjar getah bening leher. Sistem limfatik intrakranial berhubungan dengan sinus dural yang menjanjikan imunoterapi pada

meningioma.^{15,16} Meningioma yang terjadi di luar sawar darah otak dan dimodulasi oleh respon imun sistemik dan meningioma derajat tinggi dengan ekspresi marker imun PD-L1, berhubungan dengan prognosis yang buruk, reseksi yang luas dan rekurensi yang tinggi.²

Imunoterapi anti-PD-1 (nivolumab) telah dilakukan uji klinis fase III pada pasien dengan glioblastoma rekuren dan fase II pada meningioma. Peranan imunoterapi pada meningioma berasal dari luar sawar darah otak yang mengenai sistem limfatik sinus dural yang mengekspresikan tumor *associated antigen* yang meningkatkan level PD-L1 pada tumor derajat tinggi. PD-L1 bekerja seperti rem yang bisa menonaktifkan sel-sel T. Memblokir PD-L1, yaitu salah satu cara mencegah tumor menonaktifkan sel T dalam *tumor microenvironment* tempat sel kanker tumbuh dan berinteraksi dengan sel-sel lainnya. Imunoterapi ini dapat sebagai rem agar sistem imun bisa berfungsi untuk mengenali dan menghancurkan sel tumor. PD-L1 pada sel tumor dan sel imun yang masuk ke dalam tumor tersebut dapat mencegah sel T menyerang sel tumor.^{2,3}

Imunoterapi telah diteliti sejak 5 tahun terakhir dan menjanjikan hasil terapi yang baik pada meningioma. Penelitian Gerstein menunjukkan penggunaan

imunoterapi (anti PD-1/anti PD-L1) ini dapat menurunkan ukuran tumor pada meningioma.³ Uji klinis terbaru menunjukkan anti PD-1 atau PD-L1 menyebabkan regresi tumor pada tumor paru *non small cell*, melanoma, *renal cell carcinoma*, dan Lymphoma Hodgkin.¹⁷ Saat ini imunoterapi anti-PD-1 yang digunakan adalah Nivolumab. Uji klinis fase II nivolumab mengevaluasi *blockade checkpoint* PD-1 pada meningioma derajat II/III.²

Ekspresi protein PD-L1 yang tinggi pada imunohistokimia (IHK) menunjukkan prediktif biomarker terhadap respon imunoterapi.¹⁸ Ekspresi PD-L1 yang tinggi, berhubungan dengan prognosis yang buruk pada meningioma dan berdampak signifikan terhadap terapi anti PD-1/PD-L1.² Respon imunoterapi berhubungan dengan level ekspresi PD-L1 dan terapi kurang efektif pada meningioma yang kurang mengekspresikan PD-L1.^{14,19,20}

Pada penelitian Anthousa Kythreotou AS, Francesco A Mauri, Mark Bower, David J Pinato tahun 2017 menunjukkan bahwa ekspresi kuat PD-L1 ditemukan pada meningioma derajat II dan III. *Penelitiannya* juga menunjukkan ekspresi tinggi puluhan IHK PDL-1 derajat I 39,1%, derajat II 60,5% dan derajat III 88,9%. Penelitian

Anthousa Kythreotou AS, Francesco A Mauri, Mark Bower, David J Pinato tahun 2017 menyatakan bahwa pada meningioma derajat yang tinggi terjadi supresi lingkungan di sekitar tumor yang akan meningkatkan sel T regulator dan menstimulasi PD-L1. Kondisi ini menunjukkan sifat tumor tersebut yang agresif.²¹ PD-L1 terekspresi pada derajat tinggi meningioma yang diduga mempunyai peranan signifikan terhadap sifat agresif tumor.¹⁶

PD-L1 merupakan faktor yang paling kuat memengaruhi derajat histopatologi meningioma. PD-L1 terekspresi pada sel glioma dan berhubungan dengan derajat tumor yang memengaruhi imunosisten. PD-L1 berhubungan dengan derajat glioma dan berhubungan signifikan dengan VEGF dan Ki67. Respon imunoterapi berhubungan dengan level ekspresi PD-L1 dan terapi kurang efektif pada meningioma yang kurang ekspresi PD-L1.^{22,23}

Peranan utama dari jalur PD-1 yaitu PD-L1 menghambat fungsi sel T melalui ikatan reseptor PD-1 pada sel T, PD-L1 pada sel tumor atau PD-L2 pada APC. Fungsi hambatan ini tidak hanya saat fase awal respon imun di jaringan limfoid saja, namun memengaruhi migrasi sel T pada lokasi terjadinya inflamasi atau pada jaringan target itu sendiri.²⁴ PD-L1 mempunyai

peranan imunotoleran pada lingkungan sekitar tumor dibandingkan dengan PD-L2.

¹⁷ Ikatan antara PD-1 dengan ligan-nya akan menghambat respon dan aktivasi sel T melalui mekanisme berikut ini: menginduksi proliferasi, menghambat apoptosis sel T dan diferensiasi sel T regulator yang akan menghambat respon imun (Gambar 1).^{25,26}

Induksi ekstrinsik PD-L1 sebagian besar dimediasi oleh interferon γ (IFN γ). IFN γ adalah sitokin proinflamatori yang dihasilkan oleh limfosit T setelah proses pengenalan dan aktivasi antigen pada sistem imun adaptif. Setelah pengenalan antigen tumor, sel T efektor atau *Tumour infiltrating lymphocyte (TIL)* akan menghasilkan IFN γ , yang akan menyebabkan imunoekspresi PD-L1.²⁷

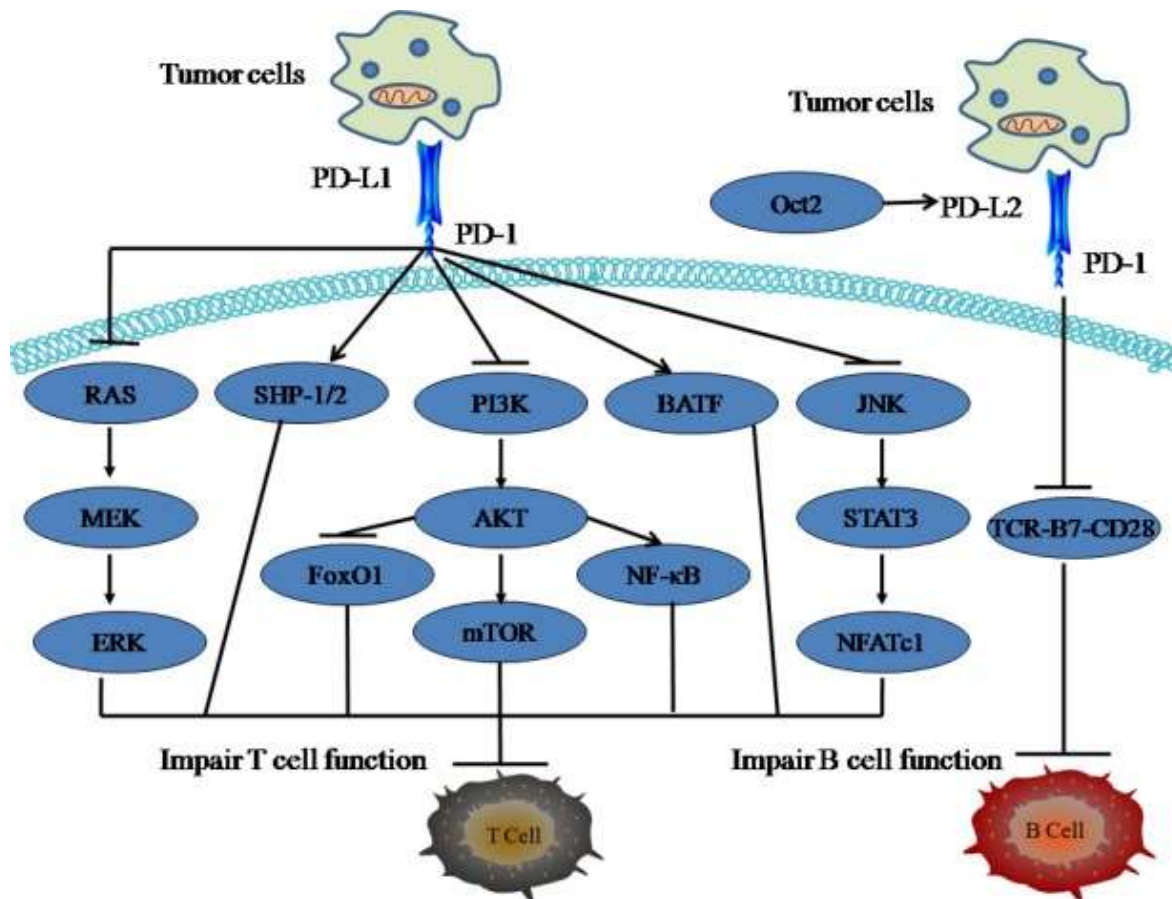
PD-1 berfungsi untuk menghambat aktivasi sel T, tidak hanya dengan melemahkan sinyal T-cell receptor (TCR) (SHP-1/2), tetapi juga meningkatkan ekspresi gen yang merusak fungsi sel T. Sinyal PI3K (*Phosphoinositide 3-kinases*) –Akt (*v-akt murine thymoma viral oncogene homolog*) – mTOR (*The mammalian target of rapamycin*), JNK (*c-Jun N-terminal kinases*) dan Ras-MEK (*serine/tyrosine/threonine kinase*) –ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) adalah regulator penting untuk efek penghambatan yang dimediasi oleh PD-1

terhadap sel T. Imunoekspresi PD-L1 berkorelasi dengan signal onkogenik atau gen mutasi onkogenik seperti jalur Akt/mTOR, / *janus kinases* (JAKs) / *signal transducer and activator of transcription proteins 3* (STAT 3), *Epithelial Growth Factor Receptor* (EGFR)/*mitogen-activated protein kinase* (MAPK) atau mutasi *Phosphatase and tensin homolog* (PTEN), dan *Anaplastic lymphoma kinase* (ALK). PD-L2 terutama diekspresikan pada sel B. Oct2 dapat mengatur ekspresi gen PD-L2 dalam sel B-1 dan pada konsentrasi antigen yang rendah, interaksi PD-L2-PD-1 menekan fungsi sel B dengan menghambat sinyal TCR-B7-CD28.^{25,27}

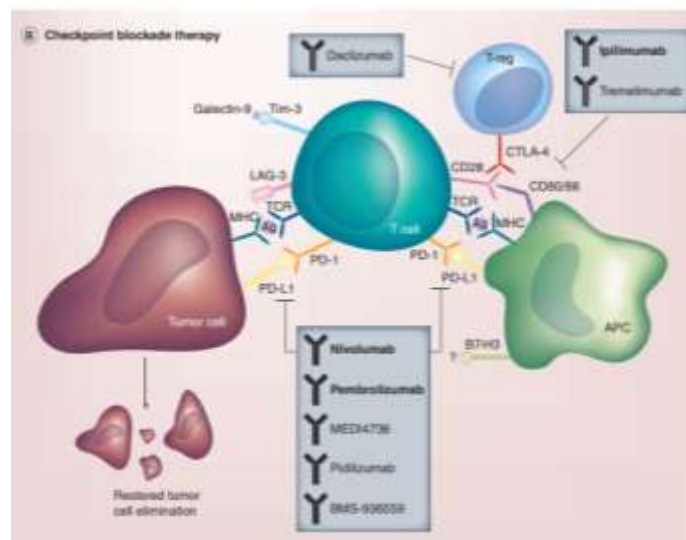
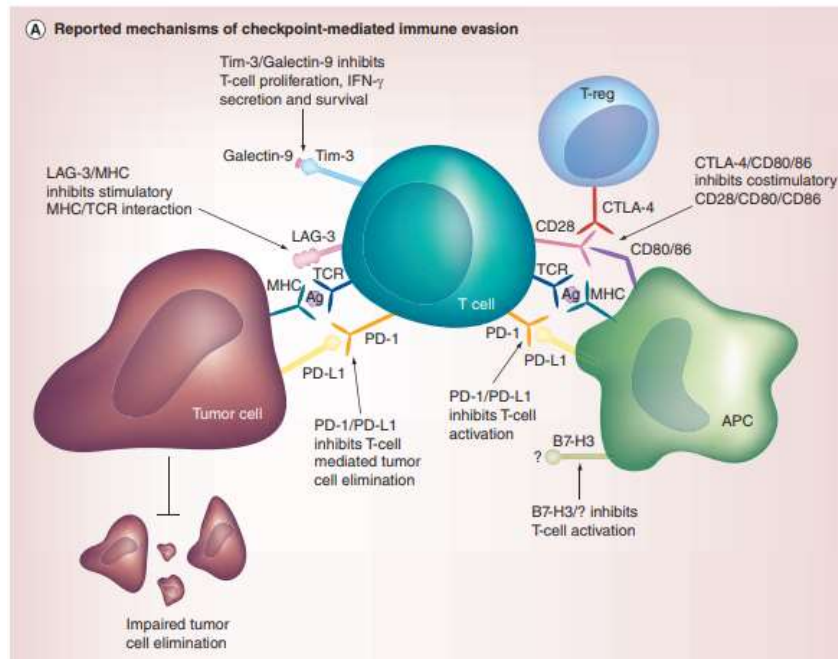
Aktivasi sel T diawali dengan adanya ikatan antara sel T dengan kompleks antigen- *major histocompatibility complex* (MHC). Aktivitas sel T ini dipengaruhi oleh berbagai reseptor *co-stimulator* yang berfungsi untuk proliferasi dan diferensiasi serta *co-inhibitor* yang berfungsi sebagai kontrol dan menyupresi aktivitas sel T. Ikatan antara reseptor PD-1 dengan ligan merupakan *network* utama yang bersifat *inhibitor* terhadap aktivitas sel T.^{28,29} Aktivasi sel T meliputi model 2 signal, yaitu APC memerlukan signal dari T-cell receptor (TCR) yang mengenal antigen sepanjang MHC yang disajikan pada permukaan APC.

Sinyal kedua meliputi adanya interaksi *co-stimulatory* antara CD28 pada permukaan

sel T dan CD 80 (B7.1) atau CD 86 (B7.2) pada permukaan APC.³⁰



Gambar 1. Peran Jalur PD-1/PD-L1 dalam Respon Imun Sel. Kontrol transkripsi dan pascatranskripsi PD-L1 pada kanker dimana regulasi PD-L1 itu sangat rumit dan berbeda setiap tingkatannya. Ada beberapa jalur pensinyalan yang dilibatkan seperti RAS/RAF/MEK/MAPK-ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR. Aktivasi mereka disebabkan oleh mutase onkogen dan atau hilangnya fungsi secara normal yang menyebabkan aktivasi langsung gen target atau aktivasi faktor transkripsi. Molekul STAT3, STAT1, c-Jun, HIFs, NF- κ B yang dapat berpindah ke inti sel mengikat ke tempat tertentu pada promotor gen PD-L1 dan menginduksi ekspresinya. PD-L1 juga diatur oleh mikroRNA (post transkripsi), dengan mengikat mRNA dan meningkatkan atau menurunkan translasi.²⁵



inhibitors) telah mendapatkan persetujuan dari FDA Amerika sebagai terapi melanoma, kanker paru non *small cell*, sementara terapi lainnya masih dalam uji klinis.¹⁵

Mekanisme *checkpoint-mediated immune* pada kanker. CTLA-4 dan PD-1 memicu sinyal penghambat dalam meredam aktivasi sel T setelah inisiasi antigen awal, mengakibatkan penekanan eliminasi sel tumor. Checkpoint inhibitor ini menargetkan PD-1, PD-L1, dan CTLA4 menunjukkan harapan untuk imunoterapi kanker yang metastasis. Ipilimumab (antibodi yang menargetkan CTLA-4), nivolumab, dan pembrolizumab (penghambat PD-1) telah mendapatkan persetujuan FDA AS untuk pengobatan melanoma stadium lanjut dan kanker paru non-sel kecil, sementara beberapa lainnya sedang dalam penyelidikan uji klinis.

KESIMPULAN

Meningioma dengan ekspresi protein PD-L1 yang tinggi pada imunohistokimia (IHK) dapat menjadi biomarker prediktif terhadap respon imunoterapi. Ekspresi PD-L1 yang tinggi, berhubungan dengan prognosis yang buruk pada meningioma dan berdampak signifikan terhadap terapi anti PD-1/PD-L1. Saat ini, terapi anti-PD-1 atau anti-PD-L1 pada meningioma sedang dalam

penelitian individual yang dikombinasikan dengan terapi lain seperti kemoterapi sitotoksik, agen antiangiogenik, dan inhibitor tirosin kinase.

DAFTAR PUSTAKA

1. David N. Hiroko OO, Wiestler Webster, Cavenee. Meningioma. *WHO Classification of Tumor's of the Central Nervous System*. Fourth Edition e. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. p. 231-44.
2. Wenya Linda Bi1 WWW, Sandro Santagata, David A Reardon & Ian F Dunn. Checkpoint inhibition in meningiomas. *Immunotherapy*. 2016; 8(6):721-731.
3. Haneen Imran ETR, Hira Arshad Jawed, Areeba Nisar, Usama Khalid Choudry, kumar A. Antibody Targeted Therapies in Meningiomas: A Critical Review. *Journal of Surgery and Emergency Medicine*. 2017; 1(1):6.
4. Korhonen, K., Salminen, T., Raitanen, J., Auvinen, A., Isola, J. and Haapasalo, H.,

- Female predominance in meningiomas cannot be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol.* 2006; 80(1): 1-7.
5. Alexiou, G. A., Markoula, S., Gogou, P. & Kyritsis, A. P. Genetic and molecular alterations in meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011; 113: 261-7.
 6. Marosi, C., Hassler, M. & Ssler, K. R. Guidelines to the treatment of meningioma. *Forum (Genova).* 2003;13(1):76-89.
 7. Zang, K. Meningioma: a cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet.* 2001;93(3-4):207-20.
 8. Marosi, C., Hassler, M., Roessler, K., Reni, M., Sant, M., Mazza, E. & Vecht, C. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008 Aug;67(2):153-71.
 9. Choy, W., Kim, W., Nagasawa, D., Stramotas, S., Yew, A., Gopen, Q., Parsa, A. T. & Yang, I. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus.* 2011 May;30(5):E6.
 10. Xinbing Sui, Junhong Ma, Weidong Han, Xian Wang, Yong Fang, Da Li, Hongming Pan, dkk. The anticancer immune response of anti-PD-1/PD-L1 and the genetic determinants of response to anti-PD-1/PD-L1 antibodies in cancer patients *Oncotarget.* 2015 Aug 14; 6(23): 19393–404.
 11. Hashem O. Alsaab SS, Rami Alzhrani, Katyayani Tatiparti., Ketki Bhise SKK, dan Arun K. Iyer. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol.* 2017 Aug 23;8:561.
 12. P Momtaz PM. Immunologic Checkpoints in cancer therapy: focus on the Programmed Death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmacogenomics and personalized medicine.* 2014 Nov 15;7:357-65.
 13. Ziming Du MA AAA, Allison R. McHenry, Heather, H. Sun, Mark-Anthony Bray, Omar Viramontes, Revaz Machaidze, dkk. Increased expression of the immune modulatory molecule PDL1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget.* 2015 Mar 10; 6(7): 4704–16.
 14. Marco B. Schaaf ADGdPA. Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy. *Cell Death Disease.* 2018 Jan 25;9(2):115

15. Bi WL, Wu WW , Santagata S , Reardon DA, Dunn IF. Checkpoint inhibition in meningiomas. *Immunotherapy*. 2016 Jun;8(6):721-31.
16. Schaaf MB, Garg AD, Agostinis P. Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy. *Cell Death Dis*. 2018 Jan 25;9(2):115..
17. Patrick A. Ott FSH, dan Elizabeth I. Buchbinder Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: an overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. *Front Oncol*. 2015 Sep 22;5:202.
18. Hui Yu TAB, Caicun Zhou, David L. Rimm, Fred R. Hirsch. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jul; 11(7): 964–975.
19. Richard W. Joseph MP, Jeanette E. Eckel-Passow, Dan Serie , Kevin Wu , Liuyan Jiang,, Krishna Kalari RHT,dkk. Validation of an inverse association between programmed death ligand 1 (PDL1) and genes in the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway in primary clear cell renal cell (ccRCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15_suppl):4567.
20. Song Xue MH, Veena Iyer and Jinming Yu. Blocking the PD-1/PD-L1 pathway in glioma: a potential new treatment strategy. *J Hematol Oncol*. 2017; 10: 81.
21. Anthousa Kythreotou AS, Francesco A Mauri, Mark Bower, David J Pinato. PD-L1 *J Clin Pathol*. 2018 Mar;71(3):189-194.
22. Johnson MD. PD-L1 expression in meningiomas. *J Clin Neurosci*. 2018 Nov;57:149-151.
23. Zhao T, Li T, Wu Y, Li B, Zhang B. Prognostic value of PD-L1 expression in tumor infiltrating immune cells in cancers: A metaanalysis. *PLoS One* 2017 Apr 28;12(4):e0176822.
24. P Momtaz PM. Immunologic Checkpoints in cancer therapy: focus on the Programmed Death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2014 Nov 15;7:357-65
25. Ioannis Zerdes AM, Jonas Bergh, George Z. Rassidakis, Theodoros. Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations. *Oncogene*. 2018 Aug;37(34):4639-4661.

26. Shiyang Wang BL, Seema Patel, Jeffrey S. Weber, Travis J. Hollmann, Matija Snuderl,dkk. Programmed death ligand 1 expression and tumor infiltrating lymphocytes in neurofibromatosis typ (Anon., n.d.)e 1 and 2 associated tumors. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018 May;138(1):183-190
27. Song Xue MH, Veena Iyer and Jinming Yu. Blocking the PD-1/PD-L1 pathway in glioma: a potential new treatment strategy. *Journal of Hematology and Oncology*. 2017; 10(1):81.
28. Kurzrock SPPaR. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy American Association for Cancer Research. *Mol Cancer Ther*. 2015; 14(4): 847-56.
29. Katharina Burmeister LQ, Mariacarla Andreozzi, Serenella Eppenberger-Castori, Matthias S. Matter, Valeria Perrina, Rainer Grobholz,dkk. Vascular endothelial growth factor A amplification in colorectal cancer is associated with reduced M1 and M2 macrophages and diminished PD-1-expressing lymphocyte. *Plos One*. 2017; 1-13.
30. Ioannis Zerdes AM, Jonas Bergh, George Z. Rassidakis, Theodoros. Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations. *Oncogene*. 2018; 37(34):4639-61.